



COMILLAS
UNIVERSIDAD PONTIFICIA

ICAI

ICADE

CIHS

**FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS Y
SOCIALES**

**Alteraciones en la percepción del dolor y en la
regulación emocional por uso de opioides.**

Autora: Carmen Vázquez Naval moral

Directora: Ana Sion

Madrid
2022/2023

Índice

INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	4
CARACTERIZACIÓN DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS. MODELOS EXPLICATIVOS DE LA ADICCIÓN Y BASES NEUROBIOLÓGICAS ASOCIADAS.....	4
<i>Neurobiología De Las Adicciones</i>	5
<i>Fisiología y Bioquímica del Dolor</i>	9
<i>Sistema Opiode Endógeno</i>	10
<i>Aspectos Generales de los Opioides</i>	11
RESULTADOS DE LA REVISIÓN CIENTÍFICA	13
CONSUMO DE OPIOIDES Y PERCEPCIÓN DEL DOLOR.	13
CONSUMO DE OPIOIDES Y REGULACIÓN EMOCIONAL.....	23
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS	30

Resumen: El consumo de opioides se ha visto altamente incrementado en los últimos años, llegando a ser un problema de salud pública importante. Conlleva miles de muertes al año por sobredosis y gastos financieros importantes para tratamientos de desintoxicación. Uno de los principales motivos de este aumento es la sobreprescripción médica para el tratamiento de dolores desde leves hasta severos. Los opioides son sustancias altamente adictivas por sus propiedades relajantes y analgésicas, sin embargo, un mal uso de estas acarrea muchas consecuencias que incluso pueden revertir dichos efectos. La hiperalgesia inducida por opioides es uno de los efectos adversos que ha sido observado por numerosos autores, se trata de una respuesta aumentada frente a estímulos nocivos tras el consumo puntual y/o continuado de opioides. Los médicos se ven obligados a aumentar las dosis para rebajar el dolor, lo que puede acarrear el desarrollo de un trastorno por consumo de opioides. Además, estas sustancias afectan a los estados emocionales, tanto a la regulación como al desarrollo de síntomas de afecto negativo. El conocimiento de estos efectos adversos abre la puerta para la investigación de nuevos enfoques de tratamiento para el dolor desde el campo de la psicología.

Palabras clave: Adicción, opioides, hiperalgesia inducida por opioides, tolerancia, regulación emocional, dolor.

Abstract: Opioid use has increased dramatically in recent years, becoming a major public health problem. It leads to thousands of deaths per year due to overdose and significant financial expenditures for detoxification treatment. One of the main reasons for this increase is medical over-prescription for the treatment of mild to severe pain. Opioids are highly addictive substances due to their relaxing and analgesic properties, however, their misuse has many consequences that can even reverse these effects. Opioid-induced hyperalgesia is one of the adverse effects that has been observed by many authors; it is an increased response to noxious stimuli following occasional and/or continued opioid consumption. Physicians are forced to increase doses to reduce pain, which leads to the development of an opioid use disorder. In addition, these substances affect emotional states, both regulation and the development of negative affect symptoms. Knowledge of these adverse effects opens the door for research into new approaches to pain treatment from the field of psychology.

Key words: Addiction, opioids, opioid-induced hyperalgesia, tolerance, emotion regulation, pain.

Introducción

Durante las últimas décadas ha existido un gran aumento del uso de sustancias opioides a nivel global. Este se ha observado sobre todo en países como Estados Unidos o Canadá, donde se ha incrementado considerablemente el uso de opioides tanto de los que son prescritos, como de los que son sintéticos e ilícitos (Häuser et al., 2021; Biancuzzi et al., 2022). Este fenómeno ha causado numerosos y graves problemas de salud, más específicamente, en Estados Unidos se registraron 500.000 muertes por sobredosis debido a sustancias opiáceas entre los años 1999 y 2019 (Biancuzzi et al., 2022).

En España también está aumentando su uso y así se ha reflejado en el informe global del Observatorio de Drogas, donde la pregunta sobre el uso de opioides se incluyó en el 2019. En sus datos se refleja cómo el 15,2% de la población de entre 15 y 64 años refiere haber consumido analgésicos opioides tanto con receta como sin ella en algún momento de su vida (OEDA, 2022). Además, según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el consumo de fármacos opioides ha subido de un 9,9% en 2010 a un 20,9% en 2021 en la población global (AEMPS, 2021).

Esta crisis de salud viene a consecuencia del aumento en el uso recreativo de opioides, así como de su expansión en el cultivo y suministro en el mercado. Sin embargo, además de estas, la prescripción excesiva de opioides por parte de los servicios médicos también ha supuesto un gran detonante de esta situación (Blackwood & Cadet, 2021). Todo ello acarrea consecuencias muy importantes tanto médicas como financieras. En Estados Unidos se reportaron 46.802 muertes debido a la sobredosis de opioides únicamente en el año 2018. Además, el coste de dinero destinado a tratar este problema con los opioides asciende a 78 billones de dólares incluyendo gastos en sanidad, sistema judicial y criminal y programas de tratamiento (Blackwood & Cadet, 2021).

Por otro lado, España no pasa desapercibida, reportando también números alarmantes. Según el informe recogido por el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (2021) en el 59% de las muertes causadas por sobredosis por consumo de sustancias psicoactivas, se encontraron opioides tras el análisis toxicológico. Asimismo, según Ju et al. (2022), España se situaría por encima de muchos países en consumo de opioides analgésicos, quedando solo por encima Canadá, Suiza y Alemania.

Los daños causados por este tipo de sustancias no solo se reportan a nivel social, sino que a nivel individual y, más específicamente, a nivel cerebral. El abuso continuado de opioides lleva consigo una serie de daños y alteraciones cerebrales de gran importancia que pueden afectar al individuo en muchos aspectos como la regulación emocional, el control de impulsos, así como en las funciones de recompensa y motivación y la regulación del dolor (Upadhyay et al., 2010).

Por todo ello, es de gran relevancia estudiar las posibles consecuencias de un mal uso de sustancias opioides, aún siendo estas prescritas por servicios médicos. Así, en este trabajo se tratará de exponer algunas alteraciones que dichas sustancias pueden causar para poder poner foco en ellas, ver cómo afectan a la vida de quienes las consumen y, de esta manera, poder explorar los posibles puntos de intervención y mejora e intentar afrontar esta crisis y ayudar desde el punto de vista de la psicología.

Para poder entender los efectos concretos que los opioides tienen en el cerebro humano, es importante hacer una pequeña aproximación conductual inicial para conocer cómo afectan las drogas al cerebro, cómo se modifica el patrón de consumo en el ciclo de las adicciones, conocer los aspectos generales de los opioides y cómo funciona el sistema opioide en nuestro cerebro de forma natural.

Marco teórico

Caracterización de la Dependencia de Opiáceos. Modelos Explicativos de la Adicción y Bases Neurobiológicas Asociadas.

Cuando usamos la palabra adicción, en realidad, de lo que hablamos es de un trastorno por consumo de sustancias, como queda recogido en el DSM-5 (5ª edición, American Psychiatric Association [APA], 2014). En este manual diagnóstico, el término hace referencia a un estado leve hasta a uno grave de consumo compulsivo y recidivante de cualquier tipo de sustancia, tenido que especificar para el diagnóstico de qué sustancia se trata. Existe una incapacidad del individuo para controlar su consumo y la aparición de síntomas durante el periodo donde no se consume (abstinencia) (5ª edición, American Psychiatric Association [APA], 2014).

De manera más concreta, en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) (11ª edición, Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019) podemos ver definiciones de los trastornos debidos al uso de opioides o de la dependencia a opioides. Aquí se define la dependencia a los opioides como un trastorno de la regulación del uso de éstos que viene como consecuencia de su uso repetido o continuado. Lo que caracteriza la dependencia es un gran impulso interno por consumir opiáceos y una

incapacidad o menos capacidad de controlarlo, la imposición del deseo de consumir por encima de otras actividades y la persistencia en su consumo a pesar de las consecuencias negativas visibles y notables. A menudo, trae consigo la tolerancia a estas sustancias (necesitar cada vez mayor dosis de opioides para conseguir los mismos efectos) o síntomas de abstinencia cuando se reduce o abandona el consumo. Estas características deben verse durante al menos 12 meses o en uso diario o casi diario (consumo continuado) durante 3 meses (11ª edición, Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019).

Neurobiología De Las Adicciones

Hace años, el estudio de la neurobiología de las adicciones quedaba centrado en los efectos agudos que provocaba el consumo de sustancias y sus efectos reforzantes en el cerebro, sin embargo, ahora se está cambiando hacia un paradigma más amplio que también se centra en estudiar los cambios cerebrales que vienen a consecuencia del consumo crónico (Koob and Volkow, 2016). Así, uno de los objetivos de los estudios de la neurobiología de las adicciones es entender los cambios que se producen a nivel molecular, celular y en los neurocircuitos cerebrales que influyen en el cambio de tipo de consumo, desde un consumo ocasional y controlado, a la pérdida de control y adicción (Koob y Le Moal, 2008).

Muchos autores han conceptualizado las adicciones como un ciclo o proceso que tiene tres estados: (1) intoxicación/consumo, (2) retirada/efecto negativo y (3) preocupación/anticipación. Estos tres estados del ciclo han proporcionado un buen marco desde el que enfocar el estudio de los cambios cerebrales en las adicciones (Koob y Volkow, 2016; Uhl et al., 2019).

En este ciclo, la persona que consume se mueve o bien por impulsos (predisposición a reaccionar de manera no planeada y rápida ante estímulos sin tener en cuenta las posibles consecuencias negativas de sus actos) o bien por compulsiones (acciones repetitivas y perseverantes que son excesivas e inapropiadas) (Moeller et al., 2001; Berlin y Hollander, 2014). La persona que consume dejándose llevar por impulsos, normalmente lo hace para obtener sentimientos de placer o gratificación, mientras que quien lo hace debido a compulsiones, busca reducir el estrés y calmar pensamientos obsesivos. En el ciclo ya mencionado sobre el cual se enmarcan los estudios sobre la neurobiología de las adicciones, la persona se mueve entre estos estados de impulsividad y compulsividad y eso modifica su patrón de consumo, moviéndose además entre el reforzamiento positivo (buscando un estímulo positivo) y

el reforzamiento negativo (evitando un estímulo negativo) (Berlin y Hollander, 2014; Koob y Volkow, 2016). Al principio, la persona consume de forma voluntaria, para obtener una recompensa, y se trata de una conducta que busca un objetivo concreto. Sin embargo, hay personas en las que hay un cambio en los circuitos cerebrales y consumen de manera más compulsiva y habitual. El comienzo del consumo está relacionado con áreas de la zona ventral estriada del cerebro (sobre todo en el núcleo accumbens) mediando los efectos motivacionales del inicio, pero cuando cambia el patrón de consumo parece que el queda más activada la zona dorsal estriada, que es una región sensoriomotora y asociativa desde la cual se regula el estado motivacional generado por estímulos condicionados. Tras estos, esta zona se encarga de poner en marcha conductas de búsqueda de la sustancia, lo que puede contribuir a la recaída (Uhl et al., 2019; Everitt y Robbins, 2015; Corominas et al., 2007).

Mecanismos Neurobiológicos en la Fase de Consumo/Intoxicación. Por lo general, las drogas de abuso activan el sistema de recompensa del cerebro. De esta forma, entender cómo se activa ese sistema de recompensa puede ayudar a entender la evolución del consumo de sustancias (Koob y Le Moal, 2008; Uhl et al., 2019). Podemos definir el término recompensa como cualquier evento que aumente la probabilidad de dar una respuesta con algún componente hedónico positivo (Koob y Volkow, 2016).

En el estudio hecho de esta fase de la adicción se han centrado en el sistema dopaminérgico, ya que se ha visto que juega un papel principal en las propiedades de recompensa de estas sustancias de abuso (Volkow et al., 2011). En estudios realizados en humanos utilizando la técnica de tomografía por emisión de positrones, se ha visto cómo en personas que habían consumido cantidades suficientes para la intoxicación de alcohol y otras drogas, la liberación de dopamina y de péptidos opioides en el cuerpo estriado ventral se veía aumentada. Esa liberación tan rápida y repentina de dopamina en el cerebro es lo que produce esa sensación que se conoce como “subidón” (Volkow et al., 2011; Volkow et al., 2003).

Las sustancias de abuso incrementan la cantidad de dopamina en el núcleo accumbens, que juega un papel principal en el sistema de recompensa cerebral. Igualmente, la mayor o menor cantidad de dopamina liberada es un factor determinante para que una droga produzca efecto de recompensa o no, ya que dependiendo de la cantidad afectará a unos receptores cerebrales u otros (Uhl et al., 2019).

En el córtex prefrontal hay dos tipos de receptores para la dopamina, los D1 y los D2. Los receptores D2 se activan con menor cantidad de dopamina que los D1, ya que tienen mayor afinidad para la dopamina. Es decir, para activar los receptores D1 se necesitará más cantidad de dopamina disponible. Bajo circunstancias normales, el córtex prefrontal recibe dopamina a niveles bajos y estables debido a que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral disparan de forma lenta y estable. En respuesta a un evento inesperado que produce una recompensa muy grande estas neuronas disparan mucho más rápido, lo que resulta en un aumento grande de dopamina (Uhl et al., 2019). Estos altos niveles activan incluso los receptores D1, que son necesarios para obtener el efecto de recompensa completo que proporciona la dopamina. Las drogas tienen este efecto en el cerebro, activando así los receptores D1 y D2 otorgando un gran sentimiento de recompensa (Volkow y Morales, 2015; Uhl et al., 2019).

Los receptores D1 están relacionados, no solo con el sistema de recompensa, sino con los mecanismos de condicionamiento y memoria del cerebro, los cuales incluyen la amígdala, el cortex medio orbitofrontal y el hipocampo. Este sistema permite a las personas asociar un estímulo concreto con una recompensa o con un castigo (Uhl et al., 2019; Volkow et al., 2011).

El proceso de condicionamiento se puede definir como la situación de que un estímulo que anteriormente era neutro, refuerce o fortalezca una conducta mediante su asociación con un reforzador primario y, así, se convierta en un reforzador en sí mismo. Estos estímulos o señales pueden ser contextuales y predictivas, además, el proceso de condicionamiento hace no solo que nos acerquemos a dichos estímulos, sino que respondamos a ellos para activar sus propiedades reforzadoras. Así, la relevancia de los incentivos puede definirse como la motivación que tenemos, tanto fisiológica como por asociaciones previamente hechas, para obtener recompensas (Koob y Volkow, 2016).

Estos dos conceptos sirven para entender lo que subyace a la búsqueda de drogas inducida por estímulos, la autoadministración de sustancias y el cambio hacia la búsqueda compulsiva de drogas tomada como hábito (Koob y Volkow, 2016). Como ya se ha mencionado anteriormente, un estímulo novedoso, y los estímulos que asociamos a la recompensa, desencadenan la activación de los receptores D1 por una mayor tasa de disparos de las neuronas dopaminérgicas, lo cual es necesario para que el condicionamiento ocurra. Esto hace que estímulos anteriormente neutros se convierten en incentivos y, además, se refuerza esta asociación con la exposición repetida a dichos

estímulos. Esto crea una fuerte motivación para buscar la recompensa (Koob y Volkow, 2016; Uhl et al., 2019). Incluso se ha observado que, tras la exposición repetida a un estímulo, las neuronas no disparaban cuando se predecía que venía una recompensa, sino que disparaban cuando estaban expuestos a estímulos que estaban condicionados a la recompensa (Stuber et al., 2008). De esta manera, esta asociación aprendida, hace que incluso estos estímulos asociados al consumo provoquen el aumento en la liberación de dopamina.

Mecanismos neurobiológicos en la fase de retirada. En la fase de retirada y afecto negativo el consumo se produce por otra serie de circunstancias, al dejar de consumir aparecen una serie de elementos motivacionales que son los que llevan de vuelta a la sustancia, como pueden ser irritabilidad crónica, dolor emocional, malestar, disforia, alexitimia, estados de estrés y una pérdida de motivación por los reforzadores naturales (Koob y Volkow, 2016). Hay estudios que han demostrado una menor sensibilidad en los sistemas de recompensa del cerebro humano por la presencia de reforzadores naturales en la fase de retirada de la sustancia (Garavan et al., 2000).

Tras el consumo crónico de una sustancia se dan cambios a nivel neuroquímico en el cerebro que se conocen como neuroadaptaciones. Tras el consumo repetido de sustancias las estructuras y sistemas se modifican para neutralizar el efecto de estas drogas, y después de su retirada, hay de nuevo un cambio debido a la persistencia de los efectos contrarios (el estrés, entre otros). Estos cambios incluyen la disminución de la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica en el núcleo accumbens. Estudios sobre el cerebro humano observaron una liberación de dopamina menor en personas desintoxicadas y en personas que habían reducido su dosis de consumo de cocaína (Fowler et al., 2007; Volkow et al., 1997). Además, en personas que abandonaron el consumo de opioides se observó un incremento en la respuesta de los receptores opioides μ (μ) y una disminución de la transmisión del neurotransmisor GABA (inhibidor del sistema nervioso) junto con un incremento de la transmisión de NMDA (que mimetiza la acción del glutamato, es decir, activación del sistema nervioso) en el núcleo accumbens (Davidson et al., 1995).

En esta fase hay una desregulación emocional que también se relaciona con cambios en los sistemas cerebrales debido a la continua activación del sistema de recompensa cerebral que ocurre en el consumo crónico (Volkow y Koob, 2016). El eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema de estrés está regulado por la hormona liberadora de la hormona adenocorticotropa (CRF). Así, durante la retirada

aguda de la sustancia se provoca un gran aumento de la hormona adenocorticotropa, corticosterona y CRF en la amígdala. Según evoluciona la tolerancia y la retirada, los sistemas de estrés cerebrales, en los que se incluye la acción de la CRF, norepinefrina y dinorfina, se extienden por la amígdala y contribuyen a los efectos negativos y los síntomas de abstinencia (Volkow y Koob, 2016; Koob et al., 2014).

La combinación de la disminución de la función de recompensa (por la disminución de la transmisión de dopamina) y el incremento de estrés en los circuitos motivacionales en el cuerpo estriado ventral (donde se encuentra el núcleo accumbens) y en la amígdala es un potente disparador del reforzamiento negativo y contribuye en gran medida a la búsqueda y consumo compulsivo de sustancias que sustentan las adicciones (Volkow y Koob, 2016).

Mecanismos neurobiológicos en la fase de preocupación/anticipación. La última fase de preocupación/anticipación parece ser un elemento clave en las recaídas en el consumo y, debido a ello, le otorga a la adicción la definición de trastorno crónico recurrente (Volkow y Koob, 2016). Esta fase se define como el estado en el que el individuo vuelve a realizar comportamientos de búsqueda de las sustancias tras haber abandonado el consumo, es decir, tras la abstinencia. El córtex prefrontal juega un papel muy importante, pues es el encargado de regular la respuesta de condicionamiento y los comportamientos impulsivos cuando un estímulo es presentado al individuo. Esta estructura posee proyecciones glutamatérgicas que se extienden directamente hasta las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, por lo que éste tiene control sobre el disparo y liberación de dopamina en el cerebro. Cuando se presenta un estímulo asociado al consumo se activa el córtex prefrontal, se produce un aumento de dopamina en este, en el cuerpo estriado y en la amígdala y un aumento de péptidos opioides en la corteza cingulada anterior y en el córtex prefrontal (Geisler y Wise, 2006; Volkow et al., 2005).

Además de todo ello, también se han observado déficits en el córtex prefrontal, que interfiere con la toma de decisiones, la autorregulación, control de impulsos y memoria a corto plazo. Así, la capacidad de una persona de inhibir respuestas impulsivas actúa como factor de vulnerabilidad a la adicción, ya que nos hace evitar comportamientos inadecuados (Rando et al., 2011).

Fisiología y Bioquímica del Dolor.

Es de gran relevancia para esta revisión señalar la fisiología y bioquímica del dolor ya que es un sistema importante afectado en la alteración de circuitos relacionados

con la liberación de neurotransmisores como los opioides y otros relacionados, quedando además implicado en las vías de recompensa, memoria y emociones.

Los estímulos causantes del dolor son detectados por receptores sensoriales llamados nociceptores (NC), suponiendo el primer paso en la vía de conducción del estímulo doloroso. Las neuronas nociceptivas de primer orden envían un axón centrífugo a la periferia y otro centrípeto a la médula espinal. En la médula espinal las fibras nociceptivas transmiten mensajes a través de la liberación de un neurotransmisor del dolor, los dos más conocidos son: glutamato y sustancia P (Muñoz, 2010). Estos neurotransmisores activan las neuronas de segundo orden y la señal viaja por el haz espinotalámico hasta llegar al tálamo a través de dos vías diferentes: la vía neoespinotalámica (por la que viaja el dolor rápido) y la vía paleoespinotalámica (responsable de transmitir el dolor lento y otorgarle su componente afectivo). Esta última queda conectada con estructuras como el cerebelo pasando por el bulbo y el sistema límbico. Del tálamo, mediante neuronas de tercer orden, la información llega a la corteza somatosensorial, la cual hace consciente el dolor (Zegarra, 2007).

En este proceso el estímulo lesivo ha sido transformado de estímulo mecánico a una señal eléctrica, este proceso es conocido como transducción. Para que esto ocurra el estímulo debe ser lo suficientemente prolongado e intenso como para que alcance el umbral de percepción, que activa los NC periféricos. Cuando estos receptores están sensibilizados (umbral disminuido) la respuesta al dolor puede ser mayor de lo normal, lo que se conoce como hiperalgesia (Muñoz, 2010).

El siguiente paso es la transmisión, es decir, una vez el estímulo mecánico ha sido transducido a señal eléctrica esta es transmitida a la médula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral. Esta señal se transmite mediante los neurotransmisores antes mencionados: glutamato y sustancia P. El glutamato interacciona con los receptores aminoácidos excitatorios, mientras que la sustancia P interactúa con los receptores dobles de la proteína G. La sustancia P es el neurotransmisor más importante en la vía paleoespinotalámica, que transmite el dolor lento y crónico (Muñoz, 2010).

Sistema Opioide Endógeno

La fisiología del dolor no quedaría totalmente explicada sin describir la mediación de nuestro sistema opioide natural. La actividad de los opioides se debe a su unión a los receptores opioides (OR), que se distribuyen por el Sistema Nervioso Central, predominantemente en áreas relacionadas con el dolor como la amígdala, el

núcleo accumbens y la médula espinal y a nivel periférico en órganos digestivos, articulaciones y pulmones. Los opioides poseen un efecto inhibitorio sobre la proteína encargada de facilitar la liberación de los neurotransmisores (glutamato y sustancia P), lo que podría explicar parte de su acción analgésica (Corder et al., 2018)

El sistema opioide endógeno lo forman principalmente péptidos opioides como betaendorfinas, encefalinas y dinorfinas. El mecanismo intracelular de la analgesia opioide inicia en cualquiera de los receptores: mu, delta y kappa. Estos pertenecen a la familia de los receptores pares de la proteína G. Los opioides activan esta proteína G inhibiendo la enzima adenilato ciclasa, lo que indirectamente bloquea la liberación de los neurotransmisores del dolor (Holden et al., 2005; Corder et al., 2018).

La activación implica acciones farmacológicas comunes (como la analgesia) pero a su vez otras son exclusivas de algún tipo (por ejemplo, la dependencia se debe a los receptores mu y kappa en menor medida y la depresión respiratoria a mu y delta). Adicionalmente los fármacos pueden actuar como agonistas, agonistas parciales y antagonistas en uno o varios de los ORs, mostrando diferentes efectos según las interacciones establecidas. Los agonistas puros opioides tienen mayor afinidad por receptores mu, y sus efectos farmacológicos más destacados son la euforia, sedación analgesia, miosis, depresión respiratoria, inhibición de tos, reducción de la motilidad digestiva y dependencia (Álvarez y Farré, 2005).

Este sistema endógeno no solo modula el dolor, sino que está involucrado en el control de una gran variedad de procesos fisiológicos como la homeostasis, la proliferación celular, el control cardiovascular, el estrés e incluso estados adictivos, ya que está implicado en la motivación y refuerzo inducido por las drogas (Corder et al., 2018).

Los receptores opioides mu están localizados en la zona presináptica de las neuronas GABAérgicas que hacen sinapsis con las neuronas dopaminérgicas. La activación de los receptores mu supone la inhibición de las neuronas GABAérgicas, lo que a su vez reduce el efecto inhibitorio de las neuronas dopaminérgicas produciendo efectos reforzantes y placenteros debido a la mayor disponibilidad de dopamina (Muñoz, 2010).

Aspectos Generales de los Opioides

Muchas veces se tiende a usar los términos opioide y opiáceo de forma intercambiable, sin embargo, estas tienen significados diferentes. Opiáceo se refiere a cualquier sustancia que proviene del opio. Opioide, por otro lado, se refiere a toda

sustancia (tanto exógena como endógena) que se une a los receptores opioides del cerebro de forma específica, provocando efectos similares a los que provoca la morfina (Álvarez y Farré, 2005; Harkouk et al., 2018; Valverde y Maldonado, 2005).

Dentro de estas sustancias opioides se pueden establecer varias clasificaciones: por su estructura química o en función de su acción farmacológica sobre los receptores del cerebro (Álvarez y Farré, 2005). Desde la clasificación de acuerdo a la acción farmacológica sobre receptores del cerebro podemos distinguir opioides agonistas, agonistas parciales y antagonistas. Definimos opioides agonistas como aquellos que al unirse al receptor opioide para producir una respuesta mucho mayor a la que daría de manera normal. Con opioides agonistas parciales se refiere a la capacidad de estos para que cuando se unen al receptor opioide solo eliciten una respuesta parcial, sin importar la cantidad de droga consumida. Por último, los antagonistas evitan que ese receptor ejecute su respuesta cuando se juntan a ellos (Pathan & Williams, 2012).

Según la clasificación de estructura observamos tres tipos de opioides: los naturales (morfina o codeína), los semi-sintéticos, cuando se modifican químicamente las sustancias naturales (oxicodona o heroína) y los sintéticos (fentanilo o tramadol), cuando se crean nuevas moléculas (Valverde y Maldonado, 2005; Pathan & Williams, 2012).

Dentro de este grupo de sustancias, hay algunas que pueden ser usadas legalmente y hay otras que son ilícitas. En general, los opioides que pueden ser consumidos de forma legal son principalmente prescritos y utilizados para aliviar o moderar el dolor crónico, es decir, actúan como analgésicos inhibiendo la transmisión de los estímulos dolorosos (Biancuzzi et al., 2022 ; Blackwood & Cadet, 2021).

No obstante, tanto las legales como las ilegales, son sustancias con una gran capacidad adictiva y predisponen a los individuos a su uso repetido y fuera del ámbito médico, pudiéndose crear un cuadro de dependencia (Blackwood & Cadet. 2021; Kiyatkin, 2019; Valverde y Maldonado, 2005). Así, el abuso de analgésicos opioides, que han sido prescritos de forma médica, tiene como resultado un incremento progresivo de la dosis consumida que va más allá de su principal rango analgésico y exploratorio usual (Kiyatkin, 2019). Es más, en muchas ocasiones los pacientes acaban consumiendo opioides para poder experimentar euforia, tranquilidad y sensación de sedación (Blackwood & Cadet, 2021).

Resultados de la revisión científica

Consumo de Opioides y Percepción del Dolor.

Se conoce que la principal función de los fármacos opioides es el control del dolor, sin embargo, su potencial adictivo debido a sus efectos reforzadores puede llevar a un mal uso de estas sustancias contribuyendo a un uso prolongado problemático (Colvin et al., 2019). El uso de opioides tanto sintéticos (i.e. fentanilo) como naturales (i.e. morfina) en el ámbito quirúrgico ayuda a que sea necesaria una menor dosis de anestesia en el paciente y, así, este tenga una mejor y más rápida recuperación. Sin embargo, este uso predispone a los pacientes a un uso prolongado de estas sustancias, en muchos casos debido a la sobre prescripción médica en el tratamiento de patologías que causan dolor (Colvin et al., 2019; Brat et al., 2018). Normalmente, los médicos necesitan aumentar la dosis de opioides en un intento de reducir el dolor en distintas patologías, lo que resulta en una mejora negligente del manejo del dolor (Baron y McDonald, 2006).

El consumo de opioides trae consigo numerosos problemas. La tolerancia y la sensibilización a estas sustancias han sido de las respuestas más observadas en las personas que las consumen de manera mantenida en el tiempo. La tolerancia es definida como una pérdida de respuesta a la droga, lo que requiere de un aumento de la dosis para poder tener una respuesta similar, lo que puede acarrear consecuencias de salud como náuseas, sedación e, incluso, depresión respiratoria (Chu et al., 2008). La sensibilización, por otro lado, supone una mayor respuesta frente a la misma dosis de consumo. Como un tipo de respuesta más concreta, se ha observado un paradójico aumento en la sensación de dolor en paralelo al aumento de la dosis de opioides, lo que se conoce como hiperalgesia inducida por opioides (Lee et al., 2011; Baron y McDonald, 2006; Chu et al., 2008; Angst y Clark, 2006). Esta se define como un estado nociceptivo, tras el que subyace un proceso neurobiológico multifactorial, en el que una persona que está recibiendo opioides como tratamiento para el dolor puede volverse más sensible a ciertos estímulos dolorosos (Lee et al., 2011; Angst y Clark, 2006). Así, los sistemas neurobiológicos encargados de procesar y manejar el dolor cambian con el tiempo y aumentan la respuesta nociceptiva, disparándose sobre todo en momentos en los que se comienza a reducir la dosis de opioides (Chu et al., 2008). La Tabla 1 refleja los resultados de diferentes estudios que abordan los cambios en la percepción del dolor y otros procesos asociados, tras el uso puntual y/o continuado de fármacos opioides.

Esta respuesta es un fenómeno que ha sido ampliamente estudiado por sus posibles consecuencias como la dependencia, que se reflejan en los trastornos por consumo de opioides (Chu et al., 2008). Ha sido estudiado en diferentes cohortes y con diferentes metodologías, desde personas atravesando situaciones de dolor agudo tras una operación, voluntarios sanos, personas que consumían y están en tratamiento con metadona o en abstinencia, hasta personas con tratamientos de opioides por alguna patología, observando así diferentes efectos en las diferentes poblaciones (Lee et al., 2011). Además, también se ha observado en los diferentes estados de la adicción o consumo de opioides, desde el desarrollo de la adicción, el mantenimiento, hasta la retirada de la sustancia y periodos de abstinencia (ver Tabla 1) (Compton, 1994; Doverty, 2001).

Con el fin de analizar la rápida respuesta de tolerancia hacia los opioides en el cerebro humano cuando se administra una dosis muy alta con efecto rápido, se han llevado a cabo estudios con personas que se someten a un tratamiento quirúrgico con diferentes tipos de anestesia. Así, ha sido observado por diferentes autores como sustancias opioides sintéticas, como el remifentanilo, causan tolerancia aguda a los opioides y una rápida hiperalgesia tras una administración de una alta dosis de esta (Guinard et al., 2000; Joly et al., 2005). Tras una operación quirúrgica, los pacientes anestesiados con una mayor dosis de remifentanilo reportaban mayores puntuaciones de dolor en el postoperatorio que personas que habían sido anestesiadas con una solución en la que se usó desflurano. Además, el primer grupo, requería de morfina transcurrido menor tiempo desde la operación y en mayores cantidades durante las primeras 24 horas después de la operación (Guinard et al., 2000; Joly et al., 2005). Sin embargo, cuando el fentanilo, utilizado en las anestесias, se mezcla con otras sustancias como el propofol y/o se modifica la concentración del opioide, las respuestas del paciente frente al dolor son dispares (Shin et al., 2010). Cuando el paciente recibe una dosis alta de fentanilo que ha sido mezclada con propofol, las puntuaciones de dolor no se mostraban tan altas, lo mismo que ocurría con dosis bajas del opioide sin importar la sustancia con la que se mezclaba. El propofol podría ayudar a reducir la hiperalgesia que se produce por la rápida infusión y la alta dosis de fentanilo (Shin et al., 2010). Además, para reducir esta hiperalgesia también se ha encontrado que la administración de una pequeña dosis de ketamina es beneficiosa (Joly et al., 2005).

Los síntomas desarrollados se podrían explicar, o bien por la aparición de tolerancia aguda a los opioides (ya que requieren de mayor dosis de la sustancia para

manejar el dolor), o bien por la sensibilización a la sustancia, más concretamente, por el desarrollo de hiperalgesia inducida por opioides (mayor percepción de dolor ante un estímulo nocivo) (Angst, 2015). Es importante mencionar la relevancia de distinguirlos clínicamente, ya que los síntomas de la tolerancia se pueden rebajar con un aumento de la dosis de la sustancia en cuestión, sin embargo, si aumentamos la dosis a un paciente que ha desarrollado hiperalgesia, los síntomas se pueden empeorar (Angst, 2015; Guignard et al., 2000). En muchos de estos estudios es tarea complicada distinguir estos términos clínicamente, para ello se deberían usar escalas cuantitativas para la percepción del dolor (ya que un incremento del dolor con el tiempo sería indicador del desarrollo de hiperalgesia). Sin embargo, aún no está claro que escalas son las que mejor reflejan el establecimiento de la hiperalgesia (Angst, 2015).

Personas sin ninguna patología pueden sufrir los mismos efectos en zonas donde ya se sufría hiperalgesia frente a estímulos mecánicos nocivos. Dichas zonas aumentan un 130% de tamaño 90 minutos después de haber remitido una dosis de opioides inyectada (Angst et al., 2003). Además, tras la aplicación de sustancias antagonistas de receptores NMDA esta hiperalgesia no aparece, poniendo el foco en estas como posibles mediadoras de esta respuesta hiperalgésica (Angst et al., 2003). Por otro lado, la respuesta frente a estímulos térmicos, como la aplicación de calor o de frío también se puede ver modificada. Tras una inyección de opioides y una inyección posterior de naloxona (para revertir los efectos de estos) existe una mayor sensibilidad a estímulos fríos y menores límites y tolerancia al dolor (Compton et al., 2003). Sin embargo, frente a estímulos térmicos calientes no parecen existir respuestas significativas de hiperalgesia (Angst et al., 2003).

El tratamiento basado en opioides, como ya se ha mencionado, es altamente utilizado como forma de rebajar el dolor en personas con patologías que provocan dolor crónico. Por consiguiente, en un gran número de casos estos pacientes desarrollan los efectos adversos de este tratamiento, como lo es la hiperalgesia inducida por opioides (Lee et al., 2011). Estos pacientes pueden incluso desarrollar un trastorno por consumo de opioides debido al tratamiento, lo que puede hacer que su respuesta frente al dolor también sea diferente (Compton et al., 2020; Wachholtz y González, 2014; Hay et al., 2009). De esta manera, autores como Compton y colaboradores (2020) compararon dos grupos de personas que estaban bajo tratamiento de opioides por dolor crónico para evaluar las diferencias en la percepción de estímulos dolorosos. La muestra quedaba dividida en dos grupos, ambos padecían un dolor crónico no maligno y por ello recibían

un tratamiento de opioides, sin embargo, solo la mitad de ellos había desarrollado un trastorno por consumo de opioides. Midieron la sensibilidad objetiva y subjetiva al dolor usando técnicas como la *Cold Pressure Task* (CPT, con la que medían la sensibilidad al dolor en una escala de 0-100, o dolor estático) y la *Quantitative Sensory Testing* (QST, mediante la que se medían los procesos dinámicos de modulación y percepción de la severidad del dolor en el que se pedía a los sujetos que compararan tres estímulos térmicos; con uno primero para evaluar la sumatoria temporal de los estímulos y estos se iban presentando en tandas de cuatro varias veces). Además, se medía el pensamiento catastrófico relacionado con el dolor pasando la prueba de *Coping Strategies Questionnaire* (CSQ), para que el paciente dijera sus estrategias para manejar el dolor. No se vieron diferencias entre grupos en la prueba CPT en cuanto a límites del dolor. Sin embargo, en la medida subjetiva, los pacientes con trastorno por consumo de opioides evaluaron como más severas las medidas estáticas del dolor de los estímulos térmicos. También se encontraron diferencias en el aspecto de los procesos dinámicos de modulación del dolor; los pacientes con trastorno por consumo de opioides describían cada uno de los estímulos como significativamente más doloroso que el original y las puntuaciones del dolor iban escalando con cada presentación de los cuatro estímulos, mientras que ese aumento de puntuaciones no se veía en el grupo sin trastorno por consumo. Los autores, basándose en los datos obtenidos sugieren que hay una asociación entre la severidad del dolor percibido y la probabilidad de desarrollar un trastorno por consumo de opioides, ya que los pacientes que demostraron esa sumatoria temporal a los estímulos térmicos estandarizados y evaluaron dichos estímulos como más severos, tuvieron más probabilidad de desarrollar un trastorno por consumo de opioides.

Mediante la utilización de la CPT se advierten diferencias notables en la tolerancia y sensibilidad al dolor de grupos que se encuentran bajo tratamiento basado en opioides, personas en periodo de abstinencia tras consumo de opioides y grupos control (que nunca han consumido opioides) (Wachholtz y González, 2014; Hay et al., 2009). El uso de opioides continuado, ya sea actual o anterior, modifica la sensibilidad al dolor cuando se compara con personas que nunca han consumido opioides, más específicamente, los pacientes que mantienen el uso de opioides con metadona son hiperalgésicos frente a estímulos fríos (Wachholtz et al., 2014; Hay et al., 2009). De la misma forma, los pacientes que usaban morfina como tratamiento a largo plazo, muestran las mismas reacciones hiperalgésicas en la CPT (frente a estímulos fríos).

Además, existe una relación entre la dosis de morfina empleada y la respuesta hiperalgésica, pues a mayor dosis, mayor sensibilidad al dolor (Hay et al., 2009; Hooten et al., 2010). En cuanto a la tolerancia al dolor hay diferencias incluso entre grupos que han consumido o consumen opioides, ya que la tolerancia en personas bajo un tratamiento actual con metadona era más baja que la tolerancia de personas que habían abandonado el consumo de opioides (Wachholtz et al., 2014).

También existe una relación entre el tiempo de abstinencia y la mejora en la tolerancia al dolor, es decir, cuando más tiempo llevaba el sujeto sin consumir, mejor tolerancia. En los resultados de su estudio Wachholtz y González (2014) introducen una variable que resulta interesante, la sensación de control frente al dolor y frente a los opioides. Esta es la que parece diferenciar a personas que consumían opioides en el momento del estudio y personas que se encontraban en abstinencia. Quien había conseguido la abstinencia prolongada reportaban mucho mayor control sobre el dolor (incluso más que las personas que nunca habían tomado opioides) y sobre los deseos de consumir opioides. Por eso, se toma la capacidad de control del dolor y de uso de opioides como un componente principal a la hora de tratar la comorbilidad entre patologías dolorosas y adicción a opioides (Wachholtz y Gonzalez, 2014).

Como se ha mencionado anteriormente, muchos investigadores se han propuesto la hipótesis de una alteración en la percepción del dolor (hiperalgesia) en el consumo crónico de sustancias opioides sin existencia de patologías crónicas que produjesen dolor y, además, que una retirada del consumo vuelve a establecer niveles normales de percepción de dolor en quienes se encontraban consumiendo (Pud et al., 2006). Así, Pud et al. (2006) se propusieron investigar estas hipótesis, comparando la sensibilidad al dolor mediante la CPT de personas que se encontraban consumiendo heroína y personas control que no eran consumidores. Además, a quienes consumían heroína se les ofrecía un plan de desintoxicación para medir la respuesta al dolor según avanzaban en el cese del consumo. Midieron, la latencia de aparición del dolor, la intensidad de éste y la tolerancia. Los resultados obtenidos son interesantes, en cuanto a que son algo distintos a lo que se esperaba encontrar. Las personas que consumían heroína demostraron mayor latencia (tardaban más en sentir el dolor) y menor intensidad de dolor, pero menor tolerancia en cuanto este dolor aparecía. Esto los autores (Pud et al, 2006) lo tratan de explicar mediante características que se han atribuido a las personas que consumen opioides de manera mantenida en la literatura. Lo relacionan con características como la evitación del dolor que demuestran los consumidores de opioides (Khantzian, 1997), lo

que puede explicar que intenten negar al principio los sentimientos de dolor. Por otro lado, tienden a tener bajo nivel de frustración y alto nivel de sobre-reacción (Doverly, 2001), lo que explicaría que cuando ya reconocen que sienten dolor, reaccionarán muy rápido al dicho dolor. En el mismo experimento de Pud y colaboradores (2006), tras el proceso de desintoxicación que se llevó a cabo con los consumidores de heroína, no aparecieron grandes cambios en los niveles de tolerancia al dolor. Volvieron a medir con la misma prueba los mismos valores a los 7 y 28 días de la retirada de la sustancia y no se observaron cambios significativos (Pud et al., 2006). Sin embargo, tras un periodo de tiempo más avanzado (1 año) sí hay cambios significativos en la mejora de la tolerancia al dolor en personas abstinentes (Compton, 1994). Esto nos puede indicar, que se necesita un periodo más extenso de tiempo sin consumo de opioides para poder volver a un nivel de tolerancia de dolor normal.

La hiperalgesia asociada a la retirada de los opioides ha sido un gran campo de estudio debido a todos los resultados encontrados que, como ya se ha mencionado anteriormente, sugieren que la hiperalgesia también se observa al reducir o quitar la sustancia opioide (Chu et al., 2008; Lee et al., 2011). Las personas en abstinencia muestran tiempos de tolerancia al dolor mucho más cortos cuando se les compara con sujetos sanos (Ren et al., 2009).

Las personas consumidoras que son más sensibles al dolor evalúan como más dolorosos ciertos estímulos y, además, muestran más deseos de consumo cuando se presentan estímulos relacionados con este. El nivel de dolor queda positivamente relacionado con los deseos de consumir droga (Pud et al., 2006). Además, los datos sugieren que esta hiperalgesia persiste hasta 4 semanas después de retirar la sustancia. Esto se puede relacionar con estudios vistos anteriormente que demostraban lo mismo no encontrando diferencias a las 4 semanas, pero sí al año de abstinencia (Pud et al., 2006; Compton, 1994). Estos niveles altos de hiperalgesia pueden predisponer a estos pacientes a tener mayor deseo de consumo tras la retirada (Ren et al., 2009). La hiperalgesia persistente puede reflejar una neuroadaptación a los opioides en el cerebro debido al consumo prolongado, pero más estudios necesitan llevarse a cabo al respecto. Lo que sí parece tener una relación es que rebajando la hiperalgesia puede ayudar a disminuir los deseos de volver a consumir, es decir, de recaer en la adicción (Ren et al., 2009; Pud et al., 2006).

Los pacientes que se encuentran usando metadona como tratamiento para la adicción han llegado a mostrar resultados variables, mostrando valores de tolerancia menores según la metadona es suministrada, pero mayores valores tres horas después en un test de estimulación eléctrica (Doverty et al., 2001). Por otro lado, con el test de estímulos fríos tanto en el momento de la administración como 3 horas después mostraban niveles más bajos de tolerancia al dolor. Esto también fue observado por autores como Angst et al. (2003) cuando encontraron mayor hiperalgesia frente a estímulos fríos y no la encontraron cuando se trataban de estímulos mecánicos. Esto puede otorgar información sobre el diferente procesamiento de estímulos dolorosos y la diferente respuesta hiperalgésica según cambian estos estímulos y según se miden los límites del dolor (donde no se encontraban diferencias) o la tolerancia (Doverty et al., 2001).

Todos estos resultados nos podrían hacer preguntarnos si el tratamiento para el dolor no fuera basado en opioides cómo podría verse modificada esta respuesta paradójica de aumento de la sensación de dolor y menor tolerancia a este. Así, la sensación de dolor disminuye significativamente cuando el tratamiento para el dolor es sustituido por uno basado en antiinflamatorios como puede ser el ibuprofeno, siendo también de gran ayuda para superar la desintoxicación de opioides y los síntomas de dependencia que este conlleva (Baron y McDonald, 2006). Esto abre puertas a un posible tratamiento sustitutivo frente al basado en opioides o puede verse incluso como una ayuda para tratar la dependencia a sustancias opioides que, en numerosas ocasiones, es causada por la baja tolerancia y el manejo del dolor.

Por último, es relevante mencionar la importancia del afecto o sentimientos negativos en este tipo de respuestas. Pacientes con altos niveles de estrés o síntomas depresivos sometidos a tratamientos con opioides experimentan menor tolerancia al dolor (medido mediante estímulos fríos) y peor modulación del dolor (Edwards et al., 2016). Así, Edwards y colaboradores (2016) sugieren que los pacientes con altos niveles de sentimientos negativos pueden beneficiarse menos del tratamiento mediante opioides debido a su susceptibilidad a desarrollar hiperalgesia.

Tabla 1

Cambios de la percepción del dolor tras el uso puntual y/o continuado de fármacos opioides

Autor(es), Año	Muestra	Objeto de estudio	Metodología	Principal hallazgo
-----------------------	----------------	--------------------------	--------------------	---------------------------

Guinard et al., 2000	50 adultos que requerían de tratamiento quirúrgico abdominal.	Hiperalgnesia aguda tras administración rápida y alta dosis de opioides.	Comparación de las puntuaciones de dolor tras la operación de un grupo que fue anestesiado con remifentanilo y otro tratado con desflurano.	Altas puntuaciones de dolor en el postoperatorio y mayor requerimiento de morfina en las siguientes 24 horas en el grupo que fue anestesiado con remifentanilo.
Joly et al., 2005	75 pacientes adultos que requerían tratamiento quirúrgico abdominal.	Hiperalgnesia aguda tras administración rápida y alta dosis de opioides y formas de reducirla.	Medir puntuaciones de dolor tras administración de remifentanilo en la anestesia.	Hiperalgnesia en el postoperatorio y mayor requerimiento de dosis de morfina que se reduce con la administración de una pequeña dosis de ketamina.
Shin et al., 2010	214 mujeres adultas que requerían tratamiento quirúrgico abdominal.	Hiperalgnesia aguda tras la administración de opioides en la anestesia y su posible modificación junto a sevoflurano o propofol y en distintas dosis.	Medida de la intensidad del dolor.	Hiperalgnesia observada en el grupo anestesiados con sevoflurano y alta dosis de remifentanilo, no observada en el grupo de alta dosis de remifentanilo con propofol ni en los grupos de baja dosis de remifentanilo.
Angst et al., 2003	Adultos sin historia de consumo de opioides.	Hiperalgnesia 30 minutos después de remitir la inyección de remifentanilo y valorar si esta desaparece con una inyección de antagonistas de receptores NMDA.	Estímulos térmicos: barra caliente de 1 centímetro de diámetro contra la piel. Estímulos mecánicos: dos cables por los que pasa corriente en contacto con la piel.	Un área anteriormente hiperalgésica aumenta un 130% frente a estímulos mecánicos, pero no térmicos. Se reduce de nuevo debido a la inyección de antagonistas de receptores NMDA.
Compton et al., 2003	Adultos sanos sin adicción a opioides.	Utilizan la dependencia física aguda para observar la respuesta hiperalgésica.	Inyección de naloxona tras una administración de opioides (morfina intravenosa, morfina intramuscular e hidromorfina) o placebo. CPT para medir sensibilidad y tolerancia (antes de la administración de opioides y 5 y 15	Menores límites del dolor y menor tolerancia tras causar una situación de dependencia aguda. No hubo diferencias significativas entre las diferentes formas de administración de opioides.

			minutos después de la naloxona).	
Compton et al., 2020	Adultos con dolor crónico no maligno por el que reciben tratamiento con opioides, la mitad con trastorno por uso de opioides.	Hiperalgnesia en adultos con trastorno por uso de opioides.	CPT y QST para sensibilidad estática y dinámica al dolor. CSQ para estrategias de manejo de dolor.	Los pacientes con trastorno por uso de opioides reportan mayores niveles de dolor estático y dinámico. Es decir, reportan mayor hiperalgnesia que los que no tienen diagnóstico de trastorno por uso de opioides.
Wachholtz y González, 2014	120 pacientes con dolor crónico. 4 grupos: metadona para la dependencia a opioides, buprenorfina para dependencia, historia de tratamiento con opioides pero abstinentes y grupo control (sin historial de consumo).	Hiperalgnesia en adultos bajo tratamiento con opioides y la duración después de abandonar este.	CPT (tolerancia y sensibilidad) y evaluación psicológica.	Las personas que habían tomado alguna vez opioides, ya sea actual o anterior, mostraban menor tolerancia y mayor sensibilidad al dolor. El grupo de personas en abstinencia mostraban mejor tolerancia y sensibilidad que los consumidores actuales.
Hay et al., 2009	Pacientes con dolor crónico bajo morfina, bajo metadona, grupo de tratamiento con metadona por dependencia y grupo control.	Sensibilidad al dolor de estos diferentes grupos.	CPT y estimulación eléctrica.	No diferencias encontradas frente a estímulos mecánicos pero sí frente a estímulos térmicos de la CPT. Sujetos mantenidos en metadona por dependencia anterior y pacientes bajo tratamientos con morfina o metadona se mostraban más hiperalgésicos que el grupo control solo frente a la CPT.
Hooten et al., 2010	Adultos que están bajo tratamiento con opioides	Observar si la dosis de morfina utilizada influye en el nivel de	QST sobre estímulos térmicos (calor).	A mayor dosis de morfina, mayor hiperalgnesia. Los opioides tienen un efecto dependiente de

	en proceso de rehabilitación.	hiperalgesia experimentada.		la dosis en la percepción de estímulos dolorosos.
Pud et al., 2006	60 adultos con adicción a heroína o metadona, entrando en un programa de rehabilitación.	Hiperalgesia en personas con adicción a los opioides y la desaparición de esta al parar el consumo.	CPT (latencia, intensidad y tolerancia al dolor) en pacientes con adicción antes de entrar a un tratamiento de desintoxicación, 7 días en el tratamiento y 28 días después.	Mayor tiempo de latencia frente al dolor, menor intensidad, pero menor tolerancia. La percepción del dolor no volvió a valores normales 4 semanas después de desaparecer el consumo.
Compton et al., 1994	122 adultos con consumo de opioides o de cocaína en busca de tratamiento para la adicción.	Hiperalgesia en consumidores, actuales o anteriores de opioides.	CPT (tolerancia y sensibilidad).	Consumidores actuales o anteriores de opioides son menos tolerantes al dolor. La tolerancia disminuía según la dosis de metadona aumentaba. Pacientes más sensibles al dolor tienen mayor riesgo de recaer en el consumo. Adultos abstinentes por más de un año mostraban mejoras en la tolerancia al dolor.
Ren et al., 2009	54 adultos con adicción a opioides pero en periodo de abstinencia (OAs) y 46 adultos sin historial de consumo. Se divide más tarde a la muestra entre "tolerantes al dolor" (PT) y "sensibles al dolor" (PS).	Respuestas frente al dolor en personas en abstinencia con adicciones a los opioides y su relación con los deseos de consumir frente a estímulos relacionados con el consumo.	CPT y a los adultos con adicciones se les presentaban estímulos relacionados con el consumo de heroína (VAS).	Los adultos en abstinencia: menor tiempo de tolerancia y mayor sensibilidad al dolor. El grupo PT mostró mayor tolerancia. Dentro del grupo PS se observaron diferencias significativas entre grupo control y OAs, en tolerancia y sensibilidad. Además, las puntuaciones de dolor relacionan positivamente con el deseo de volver a consumir frente al VAS. La hiperalgesia persiste 5 meses después de abandonar el consumo y predice el riesgo de volver a consumir.

Doverly et al., 2001	Pacientes bajo tratamiento diario de metadona y un grupo control	Cambios en la hiperalgesia según el tiempo que pasa desde que se administra la dosis.	Estimulación eléctrica y CPT. Se mide la primera sensación de dolor y la tolerancia a este.	No diferencias entre grupos en estimulación eléctrica. Menor tolerancia y más rápida detección del dolor ante estímulos fríos del grupo bajo tratamiento con metadona, a las 0 horas de la inyección y también a las 3 horas de esta.
Edwards et al., 2016	Pacientes bajo tratamiento de opioides por dolor crónico de espalda divididos en alto y bajo afecto negativo	Hiperalgesia puede aumentar o disminuir en función del afecto negativo del paciente.	QST para percepción del dolor. HADS (hospital anxiety depression scales) para evaluar el afecto negativo.	Los pacientes con mayor nivel de afecto negativo experimentan peor manejo del dolor y menor tolerancia a este.
Baron y McDonald, 2006	Pacientes en recuperación de un tratamiento de altas dosis opioides por una situación de dolor crónico persistente.	Hiperalgesia con tratamiento alternativo para el dolor.	Cambio a un tratamiento de ibuprofeno para manejar el dolor. Se miden puntuaciones de dolor al empezar, en medio y al finalizar el tratamiento.	Se reportaron disminuciones significativas en el dolor después del proceso de desintoxicación. Las dosis altas de opioides pueden contribuir al desarrollo de hiperalgesia

Consumo de Opioides y Regulación Emocional.

En el apartado anterior se ha visto como los sentimientos negativos afectan a la forma en la que la persona que consume o está en proceso de retirada de la sustancia. A colación, cabría preguntarse cómo afecta este consumo de opioides a las emociones. Los trastornos relacionados con la salud mental han sido un amplio campo de estudio, ya que se ha observado una amplia asociación entre ellos y el consumo prolongado de opioides; un 50% de los pacientes que siguen tratamiento de opioides prescritos en Estados Unidos han sido diagnosticados con algún trastorno de salud mental (Davis et al., 2017). El trastorno más estudiado ha sido la depresión, en relación a la cual se ha encontrado que los pacientes que sufren dicho trastorno tienen más probabilidades de recibir tratamientos prolongados de opioides y mayores dosis de estos (Braden et al., 2009). Por otro lado, aunque se ha estudiado menos, la ansiedad también juega un papel modulador en el consumo de estas sustancias, ya que se ha visto que el sistema opioide

endógeno media también el sistema del estrés, modulando la ansiedad, así los opioides tienen efecto ansiolítico también (Colasanti et al., 2011). En la Tabla 2 se pueden observar estudios que se han focalizado en la evaluación de procesos y estados emocionales en personas que consumieron sustancias opioides.

Sentimientos negativos (como depresión, ansiedad, miedo, tristeza o estrés percibido) se han observado con mayor predominancia en un grupo de personas con dolor crónico de espalda en consumo de opioides que en un grupo con la misma patología sin consumo de estas sustancias. Además, estos sentimientos estaban muy relacionados con la intensidad del dolor que sentían (Wakaizumi et al., 2021).

Un factor muy importante que puede estar mediando en este proceso es la desregulación emocional, entendida ésta como la capacidad mermada de entender, evaluar y regular las propias emociones (Rogers et al., 2020). Este factor está muy relacionado con la presentación de síntomas depresivos o ansiosos. Además, trabajos anteriores sugieren que también puede tener una estrecha relación con el mal uso de opioides en adultos que sufren algún tipo de dolor crónico (Rogers et al., 2020; Lutz et al., 2018). Para comprobar el efecto de este factor, Rogers et al. (2020) llevaron a cabo un estudio para evaluar esta relación en 431 participantes con dolor crónico y en tratamiento con opioide. Concluyeron que el factor de la desregulación emocional es muy importante en la relación entre depresión o ansiedad y el mal uso de fármacos opioides. Estos datos sugieren una línea de tratamiento ya que nos muestran la importancia de una buena regulación emocional para poder controlar el consumo de opioides de forma crónica.

Otro factor muy relevante y muy estudiado ha sido la tolerancia al estrés o a los sentimientos negativos. La poca tolerancia hacia sentimientos negativos no ha sido relacionada con la percepción de la severidad del dolor, los límites del dolor o la tolerancia al mismo, sino que se ha asociado con un mayor estrés y sentimientos ansiógenos tras la presentación de un estímulo doloroso. Además, se observaron diferencias entre pacientes que seguían un tratamiento con opioides y personas que no lo seguían. Las respuestas de estrés se observaron mayores en personas bajo tratamiento por opioides (McHugh et al., 2016). De esta manera, McHugh et al. (2016) concluyeron que el factor de intolerancia hacia sentimientos negativos puede ser un marcador para observar el desarrollo de un mal uso y adicción a opioides en aquellas personas con dolores crónicos.

Por el otro lado, también se ha demostrado el efecto contrapuesto, es decir, que el consumo prolongado de estas sustancias puede ser las causantes o factores predisponentes del desarrollo de trastornos mentales como la depresión (Scherrer et al., 2016). Se ha demostrado que el consumo prolongado de opioides por más de 30 días supone un riesgo para desarrollar un trastorno depresivo. Sin embargo, la dosis no modifica tanto el riesgo de desarrollarlo (Scherrer et al., 2016).

Como ya se ha mencionado, las sustancias opioides influyen en el sistema dopaminérgico de recompensa, ya que hacen que se libere más dopamina debido a la estimulación de receptores opioides (Wakaizumi et al., 2021). Sin embargo, una exposición muy larga a estas sustancias puede suponer el efecto contrario, ya que, se produce en el cerebro una reducción de los receptores de dopamina por regulación a la baja (Volkow et al., 2011). Esta menor disposición de dopamina en el cerebro está muy relacionada con la aparición de síntomas afectivos comunes con la depresión como anhedonia o pérdida de placer por reforzadores naturales (Heshmati y Russo, 2015).

Desde otro punto de vista de las emociones, se ha querido estudiar en numerosas ocasiones, si el consumo prolongado de estas sustancias afectan al procesamiento de emociones debido a algún cambio de estructuras o conectividad cerebral (Jeong y Yuan, 2018; Kornreich et al., 2003). Jeong y Yuan (2018) trataron de estudiar el reconocimiento de emociones y las funciones ejecutivas, comparando un grupo que consumía heroína junto con nicotina y otro que únicamente consumía nicotina. En el grupo de consumidores de heroína junto con nicotina se observaron déficits en la velocidad de procesamiento y también se observó riesgo de desarrollar depresión. El reconocimiento de emociones estaba asociado a el deterioro de las funciones ejecutivas en el grupo de consumo de opioides, pero las diferencias no fueron muy significativas. Sin embargo, se volvió a encontrar como el consumo de heroína (en este caso junto al de nicotina) aumentó la gravedad de los síntomas depresivos, ansiosos y de hiperactividad.

Kornreich et al. (2003) compararon el reconocimiento de emociones faciales en un grupo de personas que consumían alcohol (RA), personas que habían consumido opioides (OA), personas que se encontraban en tratamientos de desintoxicación con metadona (OM), personas con antecedentes de consumo de ambas sustancias (DAO) y personas sin antecedentes de consumo de ningún tipo (NC). Las puntuaciones más bajas fueron obtenidas por personas que habían consumido alcohol o alcohol con opioides. Aun así, las personas con consumo previo de opioides manteniendo un tratamiento de

metadona también mostraron impedimentos en la tarea. Los resultados del estudio muestran cómo hay un impedimento en el reconocimiento de emociones facial en personas que consumían alcohol y también lo hay en personas que consumían o consumen algún tipo de opioide, teniendo el alcohol mayor impacto en esta tarea. Aun así, no hay datos consistentes ni evidencia suficiente para afirmar un efecto del uso de opioides en el reconocimiento de emociones faciales. Las alteraciones en el sistema emocional y motivacional pueden tener más relación con la regulación de emociones y estados afectivos y no tanto con la capacidad de percibir y/o interpretar emociones.

Tabla 2

Cambios emocionales en el uso puntual y/o continuado de opioides

Autor(es), Año	Tipo de muestra	Objeto de estudio	Metodología	Principal hallazgo
Wakaizumi et al., 2021	58 pacientes con dolor crónico de espalda. 29 con uso prolongado de opioides, 29 que no los usaban.	Comparan medidas psicosociales, funcionales y psicológicas para entender el efecto del dolor en estas.	Numerical Rating Scale (NRS): severidad del dolor. <i>Current Opioid Misuse Measure</i> (COMM). Estudio multidimensional para las variables: 10 cuestionarios con 64 medidas diferentes.	El grupo que se encontraba consumiendo opioides puntuaron más alto en afecto negativo (como depresión, ansiedad, miedo, tristeza o estrés).
Rogers et al., 2020	431 pacientes con dolor crónico que usaban opioides para el dolor.	El uso de opioides afecta a síntomas depresivos y ansiosos y la desregulación emocional.	PHQ (<i>Patient Health Questionnaire</i>) para la depresión, DERS-16 para síntomas ansiosos. Medida de la severidad del consumo.	La desregulación emocional afecta a los síntomas ansiosos y depresivos, el uso de opioides y la severidad de la dependencia. Existe una relación bidireccional entre estos tres factores.
Lutz et al., 2018	149 pacientes con dolor crónico.	Relación entre dificultades en la regulación emocional y riesgo de mal uso de fármacos opioides.	<i>Difficulties for Emotion Regulation Scale</i> (DERS-18). <i>Pain Questionnaire</i> (SF-MPQ). <i>Screeener and Opioid Assessment for Patients with Pain</i> (SOAPP-	Mayores dificultades en la regulación emocional asociadas a peor manejo del dolor y mayor riesgo para un mal uso de opioides.

			R). <i>Current Opioid Misuse Measure</i> (COMM).	
McHugh et al., 2016	51 pacientes con dolor crónico de espalda o cuello con tratamiento con opioides.	Evaluar si la intolerancia al estrés (visión de inhabilidad para hacerle frente a las emociones negativas) afecta al mal uso de opioides.	QST (sensibilidad y tolerancia al dolor), evaluaciones de intolerancia al estrés y severidad del consumo	La intolerancia al estrés queda muy relacionada con el mal uso de opioides, incluso controlando la severidad del dolor y afecto negativo. Queda relacionada con el mal manejo del estrés que provocan los estímulos dolorosos. Es un predictor para el mal uso de opioides.
Scherrer et al., 2016	Personas que consumen opioides sin diagnóstico de depresión previo.	Ver si la duración o la dosis de consumo de opioides afecta a la aparición de trastornos depresivos.	Administración de opioides y observación y diagnóstico de depresión.	Llevar 30 o más días consumiendo opioides supone un gran riesgo de la aparición de trastornos depresivos.
Ieong y Yuan, 2018	3 grupos: personas con adicción a heroína y nicotina (HND), adicción a nicotina (ND) y grupo control (C).	Estudiar biomarcadores que ayuden a comprender la recaída y la posible mayor eficacia de una terapia de conducta para mejorar la adicción.	<i>Theory of Mind</i> (ToM) para medir reconocimiento emocional, inhibición, velocidad de procesamiento, entre otras. Induciendo conectividad funcional en el cerebro.	El grupo HND mostró déficits en la velocidad de procesamiento. En el mismo grupo se observó un aumento de la gravedad de síntomas ansiosos, depresivos y de hiperactividad. La inhibición en este grupo y en el grupo ND también estaba dañada. No se encuentran diferencias significativas en el reconocimiento emocional.
Kornreich et al., 2003	5 grupos: personas desintoxicadas de alcohol (RA), bajo tratamiento con metadona por adicción a opioides (OM), desintoxicadas de opioides (OA), desintoxicadas de alcohol y	Reconocimiento de emociones en expresiones faciales.	16 fotos con diferentes expresiones emocionales.	Los grupos RA y DAO obtuvieron puntuaciones significativamente menores. Los grupos OA y OM también tuvieron menores puntuaciones que el grupo NC. El alcoholismo es el factor que más afecta al reconocimiento de emociones, pero el consumo de opioides también lo modifica.

Conclusiones

El consumo de opioides por tratamientos médicos que tienen el objetivo de mediar la respuesta de dolor ha aumentado en los últimos años, lo que ha causado innumerables problemas de salud. Los médicos sobreprescriben estas sustancias que generan gran tolerancia, pudiendo generar aumentos de la dosis para conseguir los mismos efectos analgésicos. Esto, en muchas ocasiones produce que se genere en los pacientes un trastorno por uso de opioides y una adicción que acarrea consecuencias muy negativas.

Ha sido ampliamente estudiada la respuesta de mayor sensibilidad al dolor debido al consumo de estas sustancias, conocida como hiperalgesia inducida por opioides. Una administración rápida y de alta dosis de opioides puede generar una hiperalgesia aguda en periodos muy cortos de tiempo. En el postoperatorio de tratamientos quirúrgicos esto se observa cuando en la anestesia encontramos altas dosis de opioides. De la misma manera, en personas sanas expuestas a una alta dosis de estas sustancias se ha observado hiperalgesia aguda en zonas donde ya existía más sensibilidad frente a estímulos mecánicos. Las personas que siguen un tratamiento para el dolor crónico quedan más expuestas a padecer estos efectos adversos. Los resultados que arroja la prueba CPT han sido consistentes, pues estos pacientes muestran una menor tolerancia al dolor frente a estímulos fríos (ver Tabla 1). Además, cuando estos pacientes han desarrollado un trastorno por opioides estos resultados son más notorios. Es importante recalcar también que esta respuesta no es única de los consumidores actuales de opioides pues se han observado de igual manera en sujetos abstinentes. Sin embargo, parece que comienza a remitir pasado un tiempo prolongado de tiempo, a mayor tiempo de abstinencia mejor tolerancia al dolor.

Es de relevancia mencionar también que estas respuestas pueden deberse tanto a la tolerancia a la sustancia como a la sensibilización a la misma. Hacer la distinción es importante pues los síntomas de la tolerancia se pueden mejorar aumentando la dosis, pero los de la sensibilización empeorarían a mayor dosis. Por otro lado, esta hiperalgesia queda muy relacionada con el riesgo de recaída en el consumo en personas en abstinencia, a menor tolerancia del dolor, más probabilidades hay que se vuelva a

consumir. Igualmente, personas que tienen menor tolerancia a sentimientos o emociones negativas o con una peor regulación de estos, recurren más a estos tratamientos y tienen mayor riesgo de desarrollar un trastorno por uso de opioides, por lo que pueden beneficiarse menos de este tipo de tratamientos.

Las emociones juegan un papel muy importante en el consumo de opioides y, de la misma manera, el consumo puede modificarlas. Personas con la misma patología de dolor crónico con consumo de opioides reportaban mayores sentimientos negativos que aquellos que tenían otro tipo de tratamiento para el dolor, y el uso de estos fármacos supone un riesgo para desarrollar un trastorno depresivo (Tabla 2). Así, parece que la principal afectación del sistema emocional y motivacional daña más a la regulación de estados afectivos mientras que el procesamiento o percepción de expresiones emocionales faciales no se ve tan alterado.

Ya ha sido estudiada la eficacia de otro tipo de tratamientos para el manejo del dolor, como los antiinflamatorios, que conllevan menos consecuencias. Los opioides pueden ser muy beneficiosos y suponen un tratamiento único y muy eficaz para el manejo del dolor, pero su capacidad adictiva y su gran riesgo de crear tolerancia y sensibilidad, hacen que se conviertan en una sustancia con la que hay que tomar muchas precauciones, sobre todo teniendo en cuenta los datos tan alarmantes de adicción y muerte a causa de estas. La sobreprescripción médica y el desconocimiento de estos efectos adversos suponen un problema para los pacientes, que continúan con patologías dolorosas crónicas sin observar mejoras evidentes. Todo ello da pie a un necesario desarrollo de nuevos enfoques de intervención sobre el tratamiento del dolor y el consumo de sustancias. Desde la psicología existe un campo en el cual se puede investigar y tratar de manera alternativa el dolor, no solo atendiendo a lo físico sino a la percepción y a aspectos mentales. Junto con la medicina se podrían llevar a cabo tratamientos que no dependan tanto de los fármacos y que lo hagan más del propio cambio interno del paciente.

Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2021). *Utilización de medicamentos opioides en España*. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana/>
- Álvarez, Y., y Farré, M. (2005). Farmacología de los opioides. *Adicciones*, 17(2), 21-40.
- American Psychiatric Association - APA (2014). DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
- Angst, M.S., Koppert, W., Pahl, I., Clark, D.J. & Schmelz, M. (2003) Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*, 106, 49–57.
- Angst, M. S., & Clark, J. D. (2006). Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 104(3), 570–587. <https://doi.org/10.1097/00000542-200603000-00025>
- Angst, M. S. (2015). Intraoperative use of remifentanil for TIVA: postoperative pain, acute tolerance, and opioid-induced hyperalgesia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 29, S16-S22.
- Baron, M. J., & McDonald, P. W. (2006). Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high-dose opioids. *Journal of opioid management*, 2(5), 277–282. <https://doi.org/10.5055/jom.2006.0041>
- Berlin, G. S., & Hollander, E. (2014). Compulsivity, impulsivity, and the DSM-5 process. *CNS spectrums*, 19(1), 62–68. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000722>
- Biancuzzi, H., Francesca, D. M., Brescia, V., Campostrini, S., Cascella, M., Cuomo, A., . . . Sc. (2022). Opioid Misuse: A Review of the Main Issues, Challenges, and Strategies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 1-17.
- Blackwood, C. A., & Cadet, J. (2021). The molecular neurobiology and neuropathology of opioid use disorder. *Current Research in Neurobiology*, 2, 1-10.

- Borne, J., Riascos, R., Cuellar, H., Vargas, D., & Rojas, R. (2005). Neuroimaging in Drug and Substance Abuse Part II: Opioids and Solvents. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 16(3), 239-245.
- Braden, J. B., Sullivan, M. D., Ray, G. T., Saunders, K., Merrill, J., Silverberg, M. J., et al. (2009). Trends in long-term opioid therapy for noncancer pain among persons with a history of depression. *General Hospital Psychiatry*, 31, 564–570.
- Brat, G. A., Agniel, D., Beam, A., Yorkgitis, B., Bicket, M., Homer, M., Fox, K. P., Knecht, D. B., McMahill-Walraven, C. N., Palmer, N., & Kohane, I. (2018). Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. *British Medical Journal*, 360, 1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5790>
- Chu, L. F., Angst, M. S., & Clark, D. (2008). Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *The Clinical Journal of Pain*, 24(6), 479–496. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816b2f43>
- Colasanti, A., Rabiner, E., Lingford-Hughes, A., & Nutt, D. (2011) Opioids and anxiety. *Journal of Psychopharmacology*, 25(11), 1415-143.
- Colvin, L. A., Bull, F., & Hales, T. G. (2019). Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*, 393(10180), 1558–1568. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30430-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30430-1)
- Compton M. A. (1994). Cold-pressor pain tolerance in opiate and cocaine abusers: correlates of drug type and use status. *Journal of pain and symptom management*, 9(7), 462–473. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(94\)90203-8](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)90203-8)
- Compton P, Athanasos P & Elashoff D. (2003). Withdrawal hyperalgesia after acute opioid physical dependence in nonaddicted humans: a preliminary study. *Journal of Pain*, 4, 511–519.
- Compton, P. A., Wasser, T. E., & Cheatile, M. D. (2020). Increased Experimental Pain Sensitivity in Chronic Pain Patients Who Developed Opioid Use Disorder. *The Clinical journal of pain*, 36(9), 667–674. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000855>

- Corder, G., Castro, D. C., Bruchas, M. R., & Scherrer, G. (2018). Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annual review of neuroscience*, *41*, 453-473.
- Corominas, M., Roncero, C., Bruguera, E., & Casas, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de neurología*, *44*(1), 23-31.
- Davidson, M., Shanley, B., & Wilce, P. (1995). Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study. *Brain research*, *674*(1), 91–96. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01440-s](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)01440-s)
- Davis, M. A., Lin, L. A., Liu, H., & Sites, B. D. (2017). Prescription opioid use among adults with mental health disorders in the United States. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM*, *30*, 407–417.
- Doverty, M., White, J. M., Somogyi, A. A., Bochner, F., Ali, R., & Ling, W. (2001). Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain*, *90*(2), 91–96. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00391-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00391-2)
- Edwards, R. R., Dolman, A. J., Michna, E., Katz, J. N., Nedeljkovic, S. S., Janfaza, D., ... & Wasan, A. D. (2016). Changes in pain sensitivity and pain modulation during oral opioid treatment: the impact of negative affect. *Pain medicine*, *17*(10), 1882-1891.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2016). Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual review of psychology*, *67*, 23–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>
- Fernández-Espejo, E. (2002). Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Revista de neurología*, *34*(7), 659-664.
- Fowler, J. S., Volkow, N. D., Kassed, C. A., & Chang, L. (2007). Imaging the addicted human brain. *Science & practice perspectives*, *3*(2), 4–16. <https://doi.org/10.1151/spp07324>
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J. K., Sperry, L., Ross, T. J., Salmeron, B. J., Risinger, R., Kelley, D., & Stein, E. A. (2000). Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *The American journal of psychiatry*, *157*(11), 1789–1798. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1789>

- Geisler, S., & Wise, R. A. (2008). Functional implications of glutamatergic projections to the ventral tegmental area. *Reviews in the neurosciences*, *19*(4-5), 227-244.
- Guignard, B., Bossard, A. E., Coste, C., Sessler, D. I., Lebrault, C., Alfonsi, P., Fletcher, D., & Chauvin, M. (2000). Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, *93*(2), 409–417.
<https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00019>
- Harkouk, H., Pares, F., Daoudi, K., & Fletcher, D. (2018). Farmacología de los opioides. *EMC-Anestesia-Reanimación*, *44*(2), 1-24.
- Hay, J. L., White, J. M., Bochner, F., Somogyi, A. A., Semple, T. J., & Rounsefell, B. (2009). Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *The Journal of Pain*, *10*(3), 316–322.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.10.003>
- Häuser, W., Eric, B., Finn, D. P., Dom, G., Fors, E., Heiskanen, T., . . . Morlion, B. (2021). Is Europe also facing an opioid crisis?—A survey of European Pain Federation chapters. *European Journal of Pain*, 1760-1769.
- Heshmati, M., & Russo, S. J. (2015). Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. *Current behavioral neuroscience reports*, *2*, 146-153.
- Holden, J. E., Jeong, Y., & Forrest, J. M. (2005). The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN clinical issues*, *16*(3), 291–301.
<https://doi.org/10.1097/00044067-200507000-00003>
- Hooten, W. M., Mantilla, C. B., Sandroni, P., & Townsend, C. O. (2010). Associations between heat pain perception and opioid dose among patients with chronic pain undergoing opioid tapering. *Pain Medicine*, *11*(11), 1587-1598.
- Ieong, H. F. H., & Yuan, Z. (2018). Emotion recognition and its relation to prefrontal function and network in heroin plus nicotine dependence: a pilot study. *Neurophotonics*, *5*(2), 025011-025011.
- Joly, V., Richebe, P., Guignard, B., Fletcher, D., Maurette, P., Sessler, D. I., & Chauvin, M. (2005). Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, *103*(1), 147–155. <https://doi.org/10.1097/00000542-200507000-00022>

- Ju, C., Wei, L., Man, K. K., Wang, Z., Ma, T. T., Chan, A. Y., ... & Lau, W. C. (2022). Global, regional, and national trends in opioid analgesic consumption from 2015 to 2019: a longitudinal study. *The Lancet Public Health*, 7(4), 335-346
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harvard review of psychiatry*, 4(5), 231-244.
- Kiyatkin, E. A. (2019). Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology*, 151, 219-226.
- Koob, G.F. & Volkow N.D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nature neuroscience*, 8(11), 1442–1444. <https://doi.org/10.1038/nn1105-1442>
- Koob, G. F., Buck, C. L., Cohen, A., Edwards, S., Park, P. E., Schlosburg, J. E., Schmeichel, B., Vendruscolo, L. F., Wade, C. L., Whitfield, T. W., Jr, & George, O. (2014). Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology*, 76(0), 370–382. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.024>
- Kornreich, C., Foisy, M. L., Philippot, P., Dan, B., Tecco, J., Noel, X., ... & Verbanck, P. (2003). Impaired emotional facial expression recognition in alcoholics, opiate dependence subjects, methadone maintained subjects and mixed alcohol-opiate antecedents subjects compared with normal controls. *Psychiatry research*, 119(3), 251-260.
- Lee, M., Silverman, S. M., Hansen, H., Patel, V. B., & Manchikanti, L. (2011). A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain physician*, 14(2), 145–161.
- Leppä, M., Korvenoja, A., Carlson, S., Timonen, P., Martinkauppi, S., Ahonen, J., . . . Kalso, E. (2006). Acute opioid effects on human brain as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 31, 661-669.
- Lutz, J., Gross, R. T., & Vargovich, A. M. (2018). Difficulties in emotion regulation and chronic pain-related disability and opioid misuse. *Addictive Behaviors*, 87, 200–205

- McHugh, R. K., Weiss, R. D., Cornelius, M., Martel, M. O., Jamison, R. N., & Edwards, R. R. (2016). Distress intolerance and prescription opioid misuse among patients with chronic pain. *The Journal of Pain, 17*(7), 806-814.
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *The American journal of psychiatry, 158*(11), 1783–1793.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Muñoz, E. J. F. (2011). Péptidos Opioides Endógenos, Dolor y Adicción. *Synapsis, 3*(1), 33–39.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (2022). *Informe 2022. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Recuperado de: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2022OEDA-INFORME.pdf>
- Organización Mundial de la Salud - OMS (2019). Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados (11^a edición).
- Ortiz, J. P., & Sesma, M. T. (1999). Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas. *Trastornos adictivos: Órgano Oficial de la Sociedad española de Toxicomanías, 1*(1), 13-21.
- Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *British journal of pain, 6*(1), 11-16.
- Pud, D., Cohen, D., Lawental, E., & Eisenberg, E. (2006). Opioids and abnormal pain perception: New evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug and alcohol dependence, 82*(3), 218-223.
- Rando, K., Hong, K. I., Bhagwagar, Z., Li, C. S., Bergquist, K., Guarnaccia, J., & Sinha, R. (2011). Association of frontal and posterior cortical gray matter volume with time to alcohol relapse: a prospective study. *The American journal of psychiatry, 168*(2), 183–192.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10020233>
- Ren, Z. Y., Shi, J., Epstein, D. H., Wang, J., & Lu, L. (2009). Abnormal pain response in pain-sensitive opiate addicts after prolonged abstinence predicts increased drug craving. *Psychopharmacology, 204*(3), 423–429

- Rogers, A. H., Orr, M. F., Shepherd, J. M., Bakhshaie, J., Ditre, J. W., Buckner, J. D., & Zvolensky, M. J. (2021). Anxiety, depression, and opioid misuse among adults with chronic pain: The role of emotion dysregulation. *Journal of Behavioral Medicine, 44*, 66-73.
- Scherrer, J. F., Salas, J., Copeland, L. A., Stock, E. M., Ahmedani, B. K., Sullivan, M. D., ... & Lustman, P. J. (2016). Prescription opioid duration, dose, and increased risk of depression in 3 large patient populations. *The Annals of Family Medicine, 14*(1), 54-62.
- Shin, S. W., Cho, A. R., Lee, H. J., Kim, H. J., Byeon, G. J., Yoon, J. W., Kim, K. H., & Kwon, J. Y. (2010). Maintenance anaesthetics during remifentanyl-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *British Journal of Anaesthesia, 105*(5), 661–667. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq257>
- Stuber, G. D., Klanker, M., de Ridder, B., Bowers, M. S., Joosten, R. N., Feenstra, M. G., & Bonci, A. (2008). Reward-predictive cues enhance excitatory synaptic strength onto midbrain dopamine neurons. *Science (New York, N.Y.), 321*(5896), 1690–1692. <https://doi.org/10.1126/science.1160873>
- Uhl, G.R., Koob, G.F., & Cable, J. (2019). The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1451*(1), 5-28.
- Upadhyay, J., Maleki, N., Potter, J., Elman, I., Rudrauf, D., Knudsen, J., . . . Borsook, D. (2010). Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain, 133*, 2098-2114.
- Valverde, O., y Maldonado, R. (2005). Neurobiología de la adicción a opiáceos. *Adicciones, 17*(2), 41-56.
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiological reviews, 99*(4), 2115-2140.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of clinical investigation, 111*(10), 1444–1451. <https://doi.org/10.1172/JCI18533>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Telang, F. (2011). Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15037–15042. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, 162(4), 712–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., Hitzemann, R., Chen, A. D., Dewey, S. L., & Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386(6627), 830–833. <https://doi.org/10.1038/386830a0>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Ma, Y., Fowler, J. S., Wong, C., Ding, Y. S., Hitzemann, R., Swanson, J. M., & Kalivas, P. (2005). Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(15), 3932–3939. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0433-05.2005>
- Wang, W., Wang, Y.R., Qin, W., Yuan, K., Tian, J., Li, Q., ... Guo, Y.M. (2010). Changes in functional connectivity of ventral anterior cingulate cortex in heroin abusers. *Chinese Medical Journal*. 123(12), 1582–1588.
- Wachholtz, A., & Gonzalez, G. (2014). Co-morbid pain and opioid addiction: long term effect of opioid maintenance on acute pain. *Drug and alcohol dependence*, 145, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.10.010>
- Wakaizumi, K., Vigotsky, A. D., Jabakhanji, R., Abdallah, M., Barroso, J., Schnitzer, T. J., ... & Baliki, M. N. (2021). Psychosocial, Functional, and Emotional Correlates of Long-Term Opioid Use in Patients with Chronic Back Pain: A Cross-Sectional Case–Control Study. *Pain and Therapy*, 10, 691-709.
- Zegarra, J.W. (2007). Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Médica Peruana*, 24(2), 35-38.