

¿HEROÍNA, UN VIAJE SIN RETORNO?

JOSÉ HENRY OSORIO*
FEDERICO CÁRDENAS**

Recibido: 15 de junio de 2009
Aprobado: 31 de agosto de 2009

RESUMEN

A pesar de que el *cannabis* sigue siendo la droga más consumida en el mundo, los opiáceos son uno de los grupos psicoactivos de mayor consumo, posicionándose la heroína como la sustancia más adictiva. Existe una distancia significativa entre lo que pueden decir las personas acerca de un heroinómano como espectadores de la adicción, desde su percepción social, su moral y la experiencia del heroinómano como protagonista de la adicción. En la presente revisión se hace un análisis de los aspectos más importantes relacionados con el consumo de la heroína.

Palabras clave: heroína, adicción, opiáceos, metabolismo.

HEORIN, A TRIP WITH NO RETURN?

ABSTRACT

While *cannabis* remains the most consumed drug in the world, opiates are one of the psychoactive groups with the highest consumption, being heroin the most addictive substance. There is a significant gap between what people can say about a heroin

* Laboratorio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad de Caldas. E-mail: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

** Departamento de Antropología y Sociología. Maestría Culturas y Droga. Universidad de Caldas. Correo electrónico: f.cardenasj@hotmail.com

addict as witnesses of the addiction from their social perceptions, their morale; and the experience of a heroin consumer, as protagonist of the addiction. An analysis of the most important aspects related to heroin consumption are presented in this review.

Key words: Heroin, addiction, opiates, metabolism.

INTRODUCCIÓN

La heroína es conocida comúnmente con algunos nombres como caballo, azúcar moreno, nieve, dama blanca, azúcar negra, manteca, tecata, H, polvo blanco, *smack*, *skag*, *junk*, entre otros. Dos relatos autobiográficos con la heroína han sido de notable trascendencia a nivel editorial: el de William Burroughs, con su libro *El almuerzo desnudo*, y el de Alexander Trochi, con *El libro de Caín*. Ambos, han sido consumidores de más de 15 años, y responden hoy en día al apelativo de “leyendas” de la literatura de la adicción. Es coincidente en ambos que la heroína no sólo es su denominador común sino que lo es también el consumo de innumerables drogas que coadyuvan o complementan su estado de drogodependientes y que –podría decirse– les ayudan a sobrellevar el síndrome de abstinencia característico de la heroína. A pesar de que el *cannabis* es la droga más ampliamente consumida en el mundo, la dependencia de opiáceos representa el índice más alto de drogodependencia (1). El desarrollo de la química y la farmacología potenció la exploración de sustancias cada vez más adictivas, entre ellas la heroína y la cocaína, las cuales a la par con la invención de nuevas técnicas de uso como las agujas hipodérmicas, se convirtieron en drogas con alto poder de concentración y de acción rápida en el cerebro, permitiendo la experimentación de una instantánea y breve sensación de placer físico y mental, condición que las ha llevado a ocupar los primeros lugares en las estadísticas de las atenciones por sobredosis en las salas de urgencias de hospitales públicos y privados (2). Hablar de su dependencia no es fácil porque quien habla lo hace desde sus concepciones morales, difícilmente estimando la condición o situación de quien usa esta droga, y termina definiendo y reivindicando un estigma o promoviendo un antivalor social; por ello Trochi (3) señala que las opiniones de quienes no se han inyectado heroína tienden a ser ligeras, razón por la que cobra prudencia abordar esta droga desde sus características bioquímicas, un poco dándole la razón al autor cuando

describe en su autobiografía el ritual que encierra el momento de la experimentación, afirmando luego que éste nace de un respeto total hacia la química de la alienación (4).

¿QUÉ DA A LA HEROÍNA LA JERARQUÍA QUE OSTENTA EN EL MERCADO?

La heroína es una sustancia opiácea natural (del opio) proveniente de un tipo de amapola llamada *Papaver somniferum*; tras un proceso de corte en la bellota de la planta, se extrae un líquido lechoso que deviene de dicha incisión, para luego someterlo a una etapa de refinado y transformación. De cada bellota de la planta se pueden recolectar entre 10 a 100 mg de opio, sustancia que contiene cerca de 20 alcaloides activos entre los que se destacan la morfina, la codeína y la noscapina, y en menores proporciones la papaverina y la tebaína (5). La heroína puede sintetizarse a partir de la morfina clorhidrato o de la morfina base (se necesitan 13 kilos de opio y un día de trabajo para obtener clorhidrato de morfina). En la primera, se le añade anhídrido acético y se calienta. Tras diferentes pasos y filtrados se obtiene la heroína base que se puede transformar en diferentes preparados según su utilización: heroína para fumar (marrón) y para inyectar (blanca). La marrón es menos soluble que la blanca razón por la cual se fuma, mientras que la blanca es más idónea para la administración vía parenteral. Actualmente, la pureza de la heroína varía entre un 5% y un 35%, debido a que se comercializa mezclada (cortada) con lactosa, glucosa o almidón y muchas veces adulterada con fármacos como la cafeína, paracetamol, estriquina, quinina, procaína o piracetam. La heroína (diacetilmorfina) es una síntesis química de la morfina, sustancia cuya procedencia está relacionada en forma directa con el opio, que se caracteriza por una potente acción depresora y analgésica sobre el SNC (sistema nervioso central), con capacidad de generar rápidamente tolerancia y dependencia, razón por la que al suspender o disminuir su administración, se presenta un síndrome de abstinencia. Farmacológicamente esta droga produce euforia, analgesia, sedación, depresión respiratoria y efectos psicógenos o emocionales-psicológicos (6). La dependencia de heroína (opiáceos) es una de las más relevantes en el mundo de las adicciones a las drogas. Suele iniciarse antes de los 25 años de edad y es más frecuente en varones (7). Los patrones de uso incluyen: fumar, esnifar y la inyección intravenosa o subcutánea. La intravenosa es la forma preferida por los dependientes, porque proporciona una rápida y elevada concentración de la droga en el cerebro que se experimenta como un instantáneo y breve sentimiento de placer físico y mental. Esta suele ir precedida por un período de uso de otras drogas,

como tabaco, alcohol, *cannabis*, hipnóticos sedantes, alucinógenos o estimulantes (8). Actualmente, la vía endovenosa ya no es la más utilizada: ahora la heroína es consumida en práctica de fumar o inhalar (10). Esta técnica consiste en inhalar los vapores que resultan de calentar al fuego la heroína en un trozo de papel de aluminio. Fue en la década de 1950 en Hong Kong, donde comenzó el uso de la heroína vía inhalada, y en Europa, este uso ya era convencional en la década de 1970 (11). En Holanda se estima que actualmente entre el 75 y 90 por ciento de los usuarios consumen la heroína principalmente o exclusivamente por esta vía (12), así como en otros países europeos (13). Estudios realizados en España destacan que el consumo por la vía pulmonar podría estar acercando la heroína a poblaciones jóvenes (14), posiblemente por su rápida biodisponibilidad con la ventaja de poder administrársela sin necesidad de utilizar una aguja (15, 16). Esto trae consigo implicaciones positivas respecto de la disminución en transmisiones de VIH y de Hepatitis B y C por parte de los consumidores de heroína vía inhalada, sobre todo cuando cerca de nueve millones de personas en el mundo abusan de la heroína (17). En Estados Unidos tienen un estimado de 980.000 usuarios crónicos de heroína, lo que representa más de un 50% de aumento en número de usuarios desde comienzos del decenio de 1990 (18).

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los opiáceos se caracterizan químicamente por presentar una estructura fenantrénica o bencilisoquinolínica, dependiendo de si son naturales o semisintéticos y están clasificados en tres grupos a saber: Opiáceos naturales: morfina, codeína y tebaína, (hasta 26 alcaloides naturales fenantrénicos). Opiáceos semi-sintéticos: heroína, dextrometorfán, dihidrocodeína y oximorfona, entre otros. Opiáceos sintéticos: meperidina, difenoxilato, fentanilo, loperamida, metadona, y otros. Se clasifican como Opioides a los agonistas y antagonistas de los opiáceos, con actividad farmacológica de “tipo morfina” (19, 20).

Las alteraciones adaptativas causadas por los opiáceos, conocidas como tolerancia, dependencia física y síndrome de abstinencia, se definen como respuestas celulares y fisiológicas a la exposición repetida a los opiáceos. La dependencia física se manifiesta indirectamente con alteraciones fisiológicas y síntomas físicos que ocurren cuando los opiáceos son retirados. El síndrome de abstinencia por opiáceos, es decir la manifestación conductual de dependencia física, es el conjunto de síntomas

somáticos y autonómicos que ocurren ante una parada abrupta en el suministro de un agonista opiáceo o la administración de un antagonista opiáceo (21, 22).

Los opiáceos han sido usados desde la antigüedad con propósitos médicos (analgésicos) y recreacionales (eufóricos). Estas drogas ejercen sus efectos agonistas sobre los receptores opioides, los cuales están localizados sobre las superficies celulares. El SNC cuenta con dos tipos principales de receptores. Los que están localizados directamente sobre los canales iónicos (tipo 1), por lo cual su activación y respuesta tiene lugar en milisegundos; y los caracterizados por estar ligados a proteínas G, cuya activación y respuesta tiene lugar en segundos (tipo 2) (23, 24).

Los opiáceos son altamente liposolubles, y por eso su distribución por el sistema nervioso central y, por lo tanto, su acción central, son marcadas, produciendo sus efectos mediante estimulación del sistema de receptores opioides, integrado por los receptores MU (μ), Delta (δ), y Kappa (κ). Los opiáceos interactúan primariamente con los receptores MU, los cuales están más directamente relacionados con los fenómenos de dependencia y abstinencia (25, 26). En humanos y animales de experimentación, la exposición a los agonistas de los receptores MU (morfina, metadona, heroína) conlleva a alteraciones adaptativas a nivel celular, molecular, psicológico y conductual (27, 28). Este receptor acoplado a proteína G modula diversos sistemas fisiológicos incluyendo la respuesta al dolor y al estrés, la motilidad gastrointestinal y la función inmune (29, 30). Los ligandos endógenos para MU son la β -endorfina y las encefalinas. Mediante la inhibición de las neuronas del sistema GABAérgico, la estimulación de los receptores MU además resulta en desinhibición de las vías centrales de la dopamina (mesolímbica-mesocortical), lo que refuerza las propiedades de los opiáceos (31, 32).

Los receptores MU a su vez se subdividen en dos grupos y se localizan en la corteza cerebral (lámina IV), 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 (33, 34). El movimiento iónico a través de los canales correspondientes completa la aparición de los efectos respectivos; así, el de tipo analgésico depende de la acción sobre los receptores MU en cada una de las localizaciones de estos e inhibición de la liberación de la sustancia P en las terminaciones nerviosas aferentes y de la postsináptica de dicha sustancia sobre las interneuronas y neuronas eferentes de los haces espinotalámicos (35, 36).

Los receptores Delta se localizan en la corteza frontal, sistema límbico y tubérculo olfatorio, su estimulación produce analgesia espinal, supraespinal y sedación; y los receptores Kappa, que se encuentran localizados en la médula espinal, producen analgesia espinal, sedación, disforia y efectos psicomiméticos (37).

Además, han sido reportados otros dos tipos de receptores opioides, los Sigma (σ) que producen efectos psicomiméticos, alucinaciones, disforia, taquicardia, hipertensión arterial, estimulación vasomotora y respiratoria; y los Epsilon (ϵ), hasta ahora poco conocidos (38).

Existe también evidencia de que redes neuronales no opioides (glutamatérgica, noradrenérgica, colinérgica, dopaminérgica, GABAérgica, purinérgica serotoninérgica, de colecistoquinina, y de óxido nítrico, entre otras), están también involucradas en la mediación del desarrollo y expresión de la tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia por opiáceos (39).

Otros mecanismos relacionados con las proencefalinas explican los síndromes de dependencia, tolerancia y supresión o abstinencia, en tanto los efectos depresores de la función sexual están vinculados con la acción sobre el hipotálamo. Se observa una disminución de la secreción de FSH, LH, ACTH y, en virtud de ello, una reducción de la concentración plasmática de testosterona y cortisol, pero en los drogodependientes activos, con tolerancia manifiesta, los niveles de las hormonas sexuales son normales; fenómeno similar de tolerancia se evidencia en la depresión respiratoria (40).

Sin embargo, se han encontrado diferencias sustanciales al comparar los efectos de los opiáceos en los sistemas de los adultos y los neonatos, lo que puede ser importante para entender el síndrome de abstinencia neonatal (NAS). Estas diferencias pueden ser observadas estudiando los sistemas glutamatérgico y noradrenérgico por ejemplo (41).

La neurotransmisión glutamatérgica vía receptores ionotróficos del N-metil-D-aspartato (NMDA 1) y el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propionico (AMPA1), así como receptores glutamato metabotróficos se encuentran relacionados con la plasticidad neuronal y conductual inducida por los opiáceos (42). El papel específico de cada uno de estos receptores glutamatérgicos en la neuroplasticidad inducida por opiáceos puede ser regulada por el desarrollo. En animales adultos, la unión de un agonista al receptor opioide MU resulta en afluencia de calcio (Ca^{2+}) vía

receptores NMDA, con la subsecuente activación de segundos mensajeros calcio-dependientes tales como el óxido nítrico (NO-1), el cual es sintetizado por la óxido nítrico sintetasa (NOS-1). Por esa razón no es de extrañar entonces que la tolerancia y dependencia a los opiáceos pueda ser modulada por la cascada NMDA/NO (43). En animales adultos, el consenso general es que los antagonistas de los receptores NMDA inhiben el desarrollo, pero no la expresión de tolerancia, dependencia y abstinencia a los opiáceos (44). Jones y Barr 2001 (24), desarrollaron un interesante estudio anatómico para determinar si los circuitos responsables de la abstinencia a los opiáceos en adultos, es similar en los neonatos. Fue demostrado que mediante inyecciones de metilnaxonium, un antagonista hidrofílico del receptor opioide, dentro de las neuronas situadas al lado de las neuronas del coeruleus del lugar geométrico (LC), una región del vástago de cerebro sabida para el despertar de regulación y ansiedad, pero no en la amígdala, se precipitó la abstinencia a la morfina en ratas a los 7 días de nacidas. Se concluyó entonces que estos circuitos son similares en neonatos y en adultos, pero las conductas expresadas son específicas de la edad.

Todas las drogas de abuso comparten una característica común, dependiendo del patrón y modo de uso, se presenta un rápido incremento o disminución en la función del receptor y/o transportador, en la actividad del neurotransmisor o neuropéptido, y en la señalización de los segundos mensajeros. Cambios en la expresión genética de las proteínas diana siguen a exposiciones repetidas y frecuentes a la droga de abuso. Suspender el consumo, también lleva a cambios similares, todo lo cual puede ser responsable de los fenómenos característicos de las enfermedades adictivas tales como la tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia y recaídas (45).

El sistema noradrenérgico tiene un importante papel en la expresión de los síntomas del síndrome de abstinencia a los opiáceos en adultos y en neonatos como resultado de activación neuronal (46). Al realizar un retiro abrupto luego del consumo crónico de opiáceos, múltiples cambios adaptativos ocurren, incluyendo superactivación de adenilciclase con subsecuente elevación de cAMP, lo cual conlleva a una liberación excesiva de noradrenalina, seguido por la unión de noradrenalina a receptores noradrenérgico en células y neuronas. Esta excesiva liberación de noradrenalina lleva a una sobreactivación del sistema nervioso autónomo (47). Los receptores alfa adrenérgicos y MU se encuentran frecuentemente localizados en neuronas y células de las que se cree son los sustratos neuranatómicos para los síntomas simpáticos de la abstinencia a los opiáceos (48).

Por esa razón, la clonidina, un receptor central agonista alfa 2 adrenérgico, disminuye la hiperactivación de las neuronas LC durante el retiro de los opiáceos y es clínicamente utilizado para atenuar los síntomas de esta abstinencia en humanos (34, 35). La clonidina reduce la hiperactividad noradrenérgica en midbrain and brainstem, como ha sido medido mediante cambios en los niveles de cAMP y noradrenalina así como la expresión del gen *caos* para síntesis proteica en respuesta a síndrome de abstinencia a opiáceos provocado en animales adultos (49).

El mecanismo de acción de los receptores opioides por lo tanto, en su mayoría presinápticos, se basa en la modulación inhibitoria del SNC y el plexo mientérico, como consecuencia de una acción inhibitoria sobre la liberación de los neurotransmisores excitadores. La euforia, y demás acciones sobre el estado de ánimo se relacionan con la elevación de la actividad dopaminérgica de los agonistas MU.

¿HEROÍNA, UN VIAJE SIN RETORNO?

Bajo los efectos de la heroína la conciencia no percibe las cosas del mundo habitual, la percepción se interioriza, no se asocian los objetos percibidos con descargas eléctricas –como con la mescalina o el ácido lisérgico– o que se hagan más intensas las percepciones –como puede ocurrir con la marihuana–; en el caso de la heroína, dice Trochi, los párpados caen, la sangre es consciente de sí misma: una lenta fosforescencia emana de la carne, los nervios, los huesos, y entonces el organismo tiene la sensación de que está intacto y entero y, por encima de todo, de que es invulnerable. “Para definir la actitud nacida de esa sensación de invulnerabilidad, algunos americanos han utilizado la expresión ‘estar por encima del bien y del mal’” (50).

El uso del opio data desde la Antigüedad, aproximadamente 4000 años antes de Cristo. La tintura de opio o láudano se utilizó por muchos años como medicamento. Su aparición en el mercado en 1874 fue producto de una ingenua búsqueda por encontrar una sustancia que tuviera igual potencia analgésica que la morfina pero que no creara dependencia, devastador efecto secundario de la morfina. La compañía alemana *Bayer* descubrió la heroína, que en alemán se nombra “heroish” y que traduce “poderoso heroico”, una sustancia que en menor dosis producía mayores efectos y que aparentemente servía para tratar a los dependientes de la morfina sin producir efectos secundarios. Comenzó entonces con ella una nueva era de los opiáceos.

Su gran poder nace a partir del aislamiento de sus diversos alcaloides, como la morfina, un potente analgésico derivado del opio y aislado por químicos alemanes en 1806, que ha venido utilizándose clínicamente; su nombre lo debe a Morfeo, dios griego del sueño. La heroína es un opiáceo 5 veces más potente que la morfina, comúnmente se encuentra en forma de polvo blanco o marrón o como sustancia negra y pegajosa conocida como “alquitrán negro”(51).

Por tener alta liposolubilidad, después de su consumo, alcanza concentraciones rápidas en el sistema nervioso central. Después de inyectada la heroína, hay reportes sobre sentir una oleada de euforia, sequedad bucal, enrojecimiento de la piel y pesadez en las extremidades (52). Posteriormente, se experimenta una sensación de estar volando. Las facultades mentales se turban. Los usuarios que no se inyectan la droga podrían no sentir la euforia inicial, pero los demás efectos son los mismos y desarrollan, tras cierta regularidad, la tolerancia a la droga en poco tiempo, es decir, que el consumidor tiene que usar una mayor cantidad de heroína para obtener la misma intensidad del efecto. Tras su uso repetido, el efecto indeseable más frecuente es el estreñimiento. El abuso, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia deben considerarse como efectos indeseables (52). Adicionalmente, los efectos de heroína en la adicción no sólo son físicos, también lo son psicológicos que son expresados en insomnio, ataques de pánico y funciones mentales obnubiladas. Al respecto, Burroughs (53) señala que un esquizofrénico ignoraría el hambre y podría morir de inanición si no le dan de comer, pero nadie puede ignorar la carencia de heroína: es una calle de dirección única. No tiene regreso. Jamás se puede volver (54).

COMPLICACIONES Y OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA ADICCIÓN DE LA HEROÍNA

Las complicaciones típicas de los heroínómanos se relacionan directamente con la dosis y con la vía de administración intravenosa en la que predominan malos hábitos de higiene e insalubridad, infecciones bacterianas de los vasos sanguíneos, venas marcadas u obstruidas, infecciones de las válvulas cardiacas, problemas musculares y articulares, enfermedades del hígado y los riñones; y con la adulteración de la sustancia que generalmente es mezclada con azúcar molida, talco, lactosa y cacao en polvo, por lo que es muy común encontrar en este tipo de pacientes las llagas, los abscesos y otras infecciones de tejidos blandos, y otros procesos infecciosos como la neumonía, la tuberculosis, el sida y la hepatitis (55). Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran las siguientes:

Metadona: fue descubierta en Alemania en la década de los 40 con un alto poder analgésico. Su pico sérico se da en 2-4 horas de la administración oral. Su vida media es de 25 horas. Se metaboliza en el hígado y se excreta en orina y heces en forma de metadona y de sus metabolitos. El clorhidrato de metadona se comercializa en emulsiones, ampollas y pastillas. Se suministra principalmente por vía oral, aunque también vía intramuscular. Sus propiedades son farmacológicamente similares a las de la morfina. Como efectos asociados están la contracción de pupilas, la disminución de la respiración o dificultad para respirar, relajación muscular, liberación de la hormona antidiurética, estreñimiento, aumento de la temperatura y aumento de las glucemias. Su tolerancia es alta, provocando dependencia física y un síndrome abstinencial que, aunque tarda más que el de los otros opiáceos, cuando aparece su duración es mayor, debido a que las concentraciones sanguíneas del psicofármaco permanecen en el organismo durante más tiempo. Las dosis letales son de 100 mg en pacientes sin tolerancia (56).

Buprenorfina: el riesgo de sobredosis y de presentar abstinencia es menor que el de la metadona. Aspectos de la buprenorfina que se han confirmado en la práctica clínica y en estudios recientes son: la ausencia de efecto techo, la reversibilidad de la acción opioide con naloxona y la posibilidad de asociar buprenorfina con opioides como la morfina y el tramadol en la fase inicial de ajuste de la dosis con el parche de buprenorfina o como analgésicos de rescate (57) Se caracteriza por una acción prolongada sobre los receptores *mu*, relacionada con una disociación lenta del receptor. Microgramo a microgramo la buprenorfina transdérmica posee una potencia analgésica equivalente al fentanilo transdérmico. Comparando morfina versus fentanilo se estimó una potencia analgésica de 1:100; la comparación morfina oral versus buprenorfina transdérmica es de 1:110 (58). La buprenorfina posee una vida media de 4 a 5 horas; debido a su alta lipofilia se distribuye rápidamente en el tejido nervioso, donde progresivamente supera los niveles plasmáticos. Esta característica, junto a su bajo peso molecular (467,6 Dalton) le permite atravesar con relativa facilidad la barrera cutánea. Se une a las proteínas plasmáticas y se inactiva por transformación enzimática a través de conjugación y desalquilación. Por la reacción de conjugación, un 80-90% se transforma en metabolitos inactivos, mientras que por desalquilación producida por la enzima 3A4 del citocromo P450 produce norbuprenorfina. La buprenorfina comparte los mismos efectos adversos que otros opioides, la somnolencia y el mareo son los más frecuentes. Es importante destacar que la buprenorfina no tiene efecto deletéreo sobre el sistema inmune, como sí lo hacen la morfina, la metadona o el fentanilo; esto la hace especialmente

apropiada en pacientes con cáncer que usualmente tienen compromiso inmunitario (59).

Naltrexona: se usa especialmente en casos de sobredosis porque su acción es ejercida directamente sobre los receptores opioides por un corto tiempo. Generalmente los pacientes en los que se ha usado, han sido tratados previamente para ser desintoxicados y evitar la aparición de los síntomas del síndrome de abstinencia. Bloquea los efectos de la heroína. Se usa para prevenir las recaídas tanto del alcoholismo como de la dependencia de opiáceos. Hay abandono temprano del tratamiento ante la desconfianza de los consumidores con respecto a la naltrexona. Se pueden reducir los abandonos con la toma supervisada de los comprimidos ofreciendo incentivos y mediante la naltrexona de liberación sostenida, como los implantes subcutáneos o las inyecciones de depósito (60). Se alega que las formulaciones de liberación sostenida son eficaces, pero existe una falta de una revisión sistemática de la bibliografía. En 2006 fue comercializada en Europa una combinación de buprenorfina/naloxona como alternativa a la buprenorfina sola, a fin de minimizar su capacidad y su atractivo para el consumo por vía parenteral. Otra alternativa que se presentó recientemente es la prescripción de heroína médica (diamorfina), disponible de forma limitada en los Países Bajos (815 pacientes en 2006), el Reino Unido (400 pacientes) y Alemania, donde los participantes en el estudio sobre heroína continúan recibiendo diamorfina de conformidad con un permiso excepcional. Además, en el Reino Unido se está realizando actualmente un estudio aleatorio de opiáceos inyectables (RIOTT) que evaluará la efectividad de la diamorfina inyectable, la metadona inyectable y la metadona administrada por vía oral. En febrero de 2008 se tomó además la decisión de crear un programa de prescripción de diamorfina en Dinamarca (61).

CONCLUSIÓN

Las variaciones en la presentación comercial de la heroína, sus efectos directos sobre el sistema nervioso central, el nivel de dependencia generado en los consumidores y varios problemas de orden social, hacen que se genere una problemática que por lo pronto no puede ser resuelta. La poca disposición de agonistas opiáceos para el control de la adicción hace que difícilmente pueda manejarse desde el punto de vista epidemiológico el problema; por lo tanto, se hace necesario incrementar e implementar la investigación tendiente a la solución de un problema que no es exclusivo del consumidor, sino de la sociedad en conjunto.

REFERENCIAS

1. Mullen, K., & Hammersley, R. H. (2006). "Attempted cessation of heroin use among men approaching middle life". *Drug-Education Prevention Policy*, 13: 177-192.
2. Cummins, Erin; Leri, Francesco. (2008). "Unreinforced responding during limited access to heroin self-administration". In: *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90: 420-427
3. Trochi, Alexander. (2000). *El libro de Caín*. Traducción de Martín Lendínez. Barcelona: Editorial Anagrama. p. 47.
4. Carnwatch T, Smith T. (2006). *El siglo de la heroína*. Barcelona: Plaza edición.
5. Camí J. (1992). "Drogas de diseño: ¿un nuevo reto?". En: Laporte JR (ed.). *Avances en Terapéutica 16*. Barcelona: eds. Científico Técnicas masson-Salvat. pp. 211-223.
6. Ludwig Pergera, Katharina M. Rentschb, Gerd A. Kullak-Ublickc, Davide Verottad, Karin Fattingera. (2009). "Oral heroin in opioid-dependent patients: Pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets". *European journal of pharmaceutical sciences*, 36: 421-432.
7. Gómez P. (2006). "Monografía patología orgánica en adicciones". *Adicciones*, 18(1): 283.
8. United Nations. Office of Drugs and Crime (UNODC). Web: www.unodc.org
9. Observatorio Español sobre Drogas. *Indicadores de Tratamiento, Urgencias y Mortalidad. Informe Año 2002*. (2003). Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.
10. Strang J, Griffiths P, Gossop M. (1997). "Heroin smoking by 'chasing the dragon': origins and history". *Addiction*, 92(6):673-83; discussion 685-95.
11. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Huijsman IA, van Ree JM. (2002). *Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (CCBH). Medical coprescription of heroin: Two randomized controlled trials*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
12. Smyth BP, O'Brien M, Barry J. (2000). "Trends in treated opiate misuse in Dublin: the emergence of chasing the dragon". *Addiction*, 95(8):1217-23.
13. Gervin M, Hughes R, Bamford L, Smyth BP, Keenan E. (2001). "Heroin smoking by «chasing the dragon» in young opiate users in Ireland: stability and associations with use to «come down» off «Ecstasy»". *J Subst Abuse Treat*, 20(4):297-300.
14. Comer SD, Collins ED, MacArthur RB, Fischman MW. (1999). "Comparison of intravenous and intranasal heroin self-administration by morphine-maintained humans". *Psychopharmacology (Berl)*, 143(4):327-38.

15. Sotheran J, Goldsmith D, Blasco M, Friedman R. "Heroin sniffing as self-regulation among injecting and non-injecting heroin users". *Journal of Drug Issues*, 29:401-22.
16. CND. (2008). *Situación mundial del tráfico de drogas*. Informe de la Secretaría, Comisión de Estupefacientes del Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas, Viena.
17. ONUDD. (2008). *2008 World Drug Report*. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Viena.
18. Nessa A, Latif SA, Siddiqui NI, Hussain MA, Hossain MA. (2008). "Drug abuse and addiction". *Mymensingh Med J*, 17(2):227-35.
19. Sargeant TJ, Miller JH, Day DJ. (2008). "Opioidergic regulation of astroglial/neuronal proliferation: where are we now?". *J Neurochem*, 107(4):883-97.
20. Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL. (1993). "Drug addiction a model for the molecular basis of neural plasticity". *Neuron*, 11:995-1006.
21. Nestler EJ, Aghajanian GK. (1997). "Molecular and cellular basis of addiction". *Science*, 278:58-63.
22. Nestler EJ. (1992). "Molecular mechanisms of drug addiction". *J Neurosci*, 12:2439-50.
23. Clouet DH, Iwatsubo K. (1975). "Mechanisms of tolerance to and dependence on narcotic analgesic drugs". *Annu Rev Pharmacol*, 15:49-71.
24. Becker A, Grecksch G, Brodemann R, Kraus J, Peters B, Schroeder H, et al. (2000). "Morphine self-administration in μ -opioid receptor-deficient mice". *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 361:584-89.
25. Arnsten AF. (2000). "Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function". *Neural Plast*, 7:133-46.
26. Areda T, Köks S, Philips MA, Vasar E, Karis A, et al. (2005). "Alterations in opioid system of the rat brain after cat odor exposure". *Neurosci Lett.*, 29:377(2):136-9.
27. Robinson SE, Guo HZ, McDowell KP, Pascua JR, Enters EK. (1991). "Prenatal exposure to methadone affects central cholinergic neuronal activity in the weanling rat". *Brain Res Dev Brain Res*, 64:183-188
28. van Ree JM, Gerrits MA, Vanderschuren LJ. (1999). "Opioids, reward and addiction: An encounter of biology, psychology, and medicine". *Pharmacol Rev*, 51:341-396.
29. Vaccarino AL, Kastin AJ. (2000). "Endogenous opiates: 1999". *Peptides*, 21:1975-2034.
30. Vaccarino AL, Kastin AJ. (2001). "Endogenous opiates: 2000". *Peptides*, 22:2257-2328.

31. Jackson A, Mead AN, Stephens DN. (2000). "Behavioural effects of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate-receptor antagonists and their relevance to substance abuse". *Pharmacol Ther*, 88:59-76.
32. Zhu H, Barr GA. (2004). "The role of AMPA and metabotropic glutamate receptors on morphine withdrawal in infant rats". *Int J Dev Neurosci*, 22:379-395.
33. Özek M, Uresin Y, Gungor M. (2003). "Comparison of the effects of specific and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and dependence in mice". *Life Sci*, 72:1943-51.
34. Pasternak GW, Kolesnikov YA, Babey AM. (1995). "Perspectives on the N-methyl-D-aspartate/ nitric oxide cascade and opioid tolerance". *Neuropsychopharmacology*, 13:309-13.
35. Trujillo, K.A. (2000). "Are NMDA receptors involved in opiate-induced neural and behavioral plasticity? A review of preclinical studies". *Psychopharmacology*, 151:121-41.
36. Jones KL, Barr GA. (2001). "Injections of an opioid antagonist into the locus coeruleus and periaqueductal gray but not the amygdala precipitates morphine withdrawal in the 7-day-old rat". *Synapse*, 39:139-51.
37. Saiz PA, García-Portilla MP, Flórez G, Arango C, Corcoran P, Morales B, et al. (2009). "Differential role of serotonergic polymorphisms in alcohol and heroin dependence". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(4):695-700.
38. Benavides M, Laorden ML, Milanes MV. (2005). "Involvement of 3',5'-cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase in regulation of Fos expression and tyrosine hydroxylase levels during morphine withdrawal in the hypothalamic paraventricular nucleus and medulla oblongata catecholaminergic cell groups". *J Neurochem*, 92:246-254.
39. Ceger P, Kuhn CM. (2000). "Opiate withdrawal in the neonatal rat: Relationship to duration of treatment and naloxone dose". *Psychopharmacology (Berl)*, 150:253-259.
40. Maldonado R. (1997). "Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence". *Neurosci Biobehav Rev*, 21:91-104.
41. Bozarth MA. Physical dependence produced by central morphine infusions: An anatomical mapping study. *Neurosci Biobehav Rev* 1994; 18:373-83.
42. Maldonado R, Negus S, Koob GF. (1992). "Precipitation of morphine withdrawal syndrome in rats by administration of mu-, delta- and kappa-selective opioid antagonists". *Neuropharmacology*, 31:1231-41.
43. Przewlocki R. (2005). "Opioid abuse and brain gene expression". *Eur J Pharmacol*, 500:331-49.

44. Freedman JE, Aghajanian GK. (1985). "Opiate and alpha 2-adrenoceptor responses of rat amygdaloid neurons: Co-localization and interactions during withdrawal". *J Neurosci*, 5:3016-24.
45. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. (2001). "Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence". *Physiol Rev*, 81:299-43.
46. Aston-Jones G, Delfs JM, Druhan J, Zhu Y. (1999). "The bed nucleus of the stria terminalis. A target site for noradrenergic actions in opiate withdrawal". *Ann N Y Acad Sci*, 877:486-498.
47. Gold, MS, Redmond, DE Jr, Kleber, HD. (1978). "Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms". *Lancet*, 2:599-602.
48. Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP, Aston-Jones G. (2000). "Noradrenaline in the ventral forebrain is critical for opiate withdrawal-induced aversion". *Nature*, 403:430-434. 37.
49. Xu K, Liu XH, Nagarajan S, Gu XY, Goldman D. (2002). "Relationship of the -opioid receptor gene to heroin abuse in a large Chinese case/control sample". *Am J Med Genet*, 110:45-50.
50. Trocchi A. (2000). *El libro de Caín*. Editorial Anagrama. Barcelona.
51. Berridge V. (2009). "Heroin prescription and history". *N Engl J Med*. 361(8):820-821.
52. Toprak S, Cetin I. (2009). "Heroin overdose deaths and heroin purity between and 2000 in Istanbul, Turkey". *J Forensic Sci*. 54(5):1 185-1188.
53. Werb D, Hayashi K, Fairbairn N, Kaplan K, Suwannawong P, Lai C, et al. (2009). "Drug use patterns among Thai illicit drug injectors amidst increased police presence". *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 21(4):16.
54. http://inciclopedia.wikia.com/wiki/William_S._Burroughs
55. Jaffe RB, Koschman EB. (1970). "Intravenous drug abuse. Pulmonary, cardiac and vascular complications". *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 109:107-120.
56. Gordon, N.B. (1970). "Reaction-times of methadone treated ex-heroin addicts". *Psychopharmacologia*, 16: 337-344.
57. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. (1979). "Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy". *Drugs*, 17:81-119.
58. Sittl, R. (2005). "Transdermal buprenorphine in clinical practice". In: *Buprenorphine: The unique opioid analgesic: pharmacology an clinical application*. Budd K and Raffa R (Eds). Stuttgart, Thieme.
59. Sittl R, Likar R, Poulsen B. (2005). "Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study". *Clin. Ther.*, 27(2):225-237.

60. Budd K. (2004). "Pain, the immune system and opioimmunotoxicity". *Reviews in Analgesia*, 8:1-10.
61. Lobmaier P, Kornør H, Kunøe N, Bjørndal A. (2008). "Naltrexona de liberación sostenida para la dependencia de opiáceos". (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 3*. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).