

Consumo de opioides y pérdida de la audición

Enrique **Soto**
Teresa **Ramírez**
Rosario **Vega**

Los organismos superiores (incluidos los humanos) producen péptidos que funcionan como neurotransmisores o neuromoduladores en el cerebro, y se les ha denominado endorfinas (morfina endógena), encefalinas o péptidos opioides, esto porque las drogas opioides alteran la operación de este sistema de neurotransmisores neuromoduladores

Los receptores a estas endorfinas o encefalinas se expresan en varios sistemas corporales, incluido el sistema nervioso central y periférico. Su activación por opioides puede inducir analgesia, euforia, dependencia, depresión respiratoria, bradicardia y retención urinaria. Los péptidos opioides endógenos (endorfinas y encefalinas) tienen, como ya mencionamos, un papel importante en la neuromodulación sináptica. Es posible que la activación de receptores opioides por sustancias exógenas pueda, además, alterar la neuromodulación auditiva y conducir a pérdida de la audición, entre otros efectos.

Los opioides son un conjunto de drogas tanto de origen sintético como natural que se unen a los receptores a endorfinas/encefalinas y producen así sus efectos. Entre los opioides de origen natural los más conocidos son la morfina y la codeína que derivan directamente de la planta de opio (*Papaver somniferum*).

Derivados sintéticos son la droga ilegal heroína, el fentanilo (que se usa como inductor en la anestesia) y analgésicos que están disponibles legalmente con prescripción médica, como la oxycodona, el tramadol, la hidrocodona (esta última en una mezcla con acetaminofeno se vende como Vicodin® y es la combinación a la que es adicto el doctor House, personaje en la serie de televisión), la metadona y la codeína, entre otros (Vega, 2005).

En la década de 1990 dio inicio lo que se conoce hoy como la epidemia de uso de opioides en los Estados Unidos cuyo origen se basa en la necesidad médica para el tratamiento del dolor, y las campañas de comercialización muy agresivas por parte de las farmacéuticas, promoviendo el uso de fármacos opioides.

Actualmente, Estados Unidos cataloga el consumo de opioides en su población como una epidemia que amenaza a su sistema de salud pública, y que con el tiempo se podría propagar a otros países (DeWeerd, 2019). Según datos del *National Institute of Drug Abuse* (NIDA) en EUA mueren diariamente 90 personas por sobredosis de opioides y se estima que la carga económica derivada del abuso de opioides recetados es de 78,500 millones de dólares por año (NIDA, 2021).

En México se prescriben fármacos como morfina, fentanilo y tramadol, aunque el abuso de estas sustancias no se equipara a la situación de Estados Unidos (Goodman-Meza *et al.*, 2019). Sin embargo, se ha reportado un incremento en la prescripción médica de opioides en México que va de 21,100 recetas en el 2014 a 327,800 en el 2016. De lo recetado en 2016 sabemos que el 49 % de recetas fueron por morfina (7 % por tapentadol, 7 % por oxycodona, 7 % por metadona, 29 % por fentanilo, 1 % por otros) (Covarrubias-Gómez *et al.*, 2019).

El abuso en el consumo de opioides produce diferentes efectos en el organismo que comprenden desde alteraciones gastrointestinales, diaforesis, euforia y confusión mental hasta depresión respiratoria y coma. A estos efectos, ampliamente conocidos, se deben agregar los casos en los que

se ha reportado sordera asociada al consumo de fármacos opiáceos (Bayat *et al.*, 2019). La pérdida auditiva se relaciona con sordera neurosensorial por el consumo prolongado de analgésicos narcóticos, aunque también hay casos de sordera de aparición súbita con un consumo agudo de heroína. Se ha documentado que el consumo crónico de analgésicos como el acetaminofén con hidrocodona, origina de forma paulatina sordera sensorial requiriéndose de implante coclear para la recuperación de la audición. También se ha reportado la pérdida temporal de la audición producida por metadona (Friedman *et al.*, 2000).

Entre miles de adictos, un bajo porcentaje de sujetos “susceptibles” son los que sufren alteraciones auditivas profundas por el consumo de opioides (Oroei *et al.*, 2018). La dosis de opioide que produce estos efectos es variable, hay casos de pacientes que presentan hipoacusia aun en esquemas de desintoxicación bien controlados con metadona, y también entre sujetos que están con régimen terapéutico controlado médicamente (Bayat *et al.*, 2019).

Los casos de pérdida auditiva asociada al uso o abuso de opioides revelan una gran variedad de vías de administración, de tiempo de consumo y dosis administradas. El mecanismo de ototoxicidad de los opioides no se ha determinado, pero la mejoría de algunos pacientes por el implante coclear sugiere un daño coclear aislado. El hecho de que los receptores opioides se expresen en el oído interno indica claramente que el daño coclear es fundamental en la pérdida auditiva, aunque se requieren estudios sobre la distribución y función de receptores opioides en el sistema auditivo para comprender completamente su toxicidad.

De las drogas que se han estudiado, la morfina, el fentanilo y el tramadol son drogas típicas de abuso, el fentanilo se agrega con frecuencia a la heroína o se disfraza de heroína, y es actualmente la droga opioide de consumo ilícito más frecuentemente utilizada en México. Estudios de la función auditiva en la chinchilla han demostrado que la activación de receptores opioides produce un aumento de los componentes N1 y N2 de las respuestas

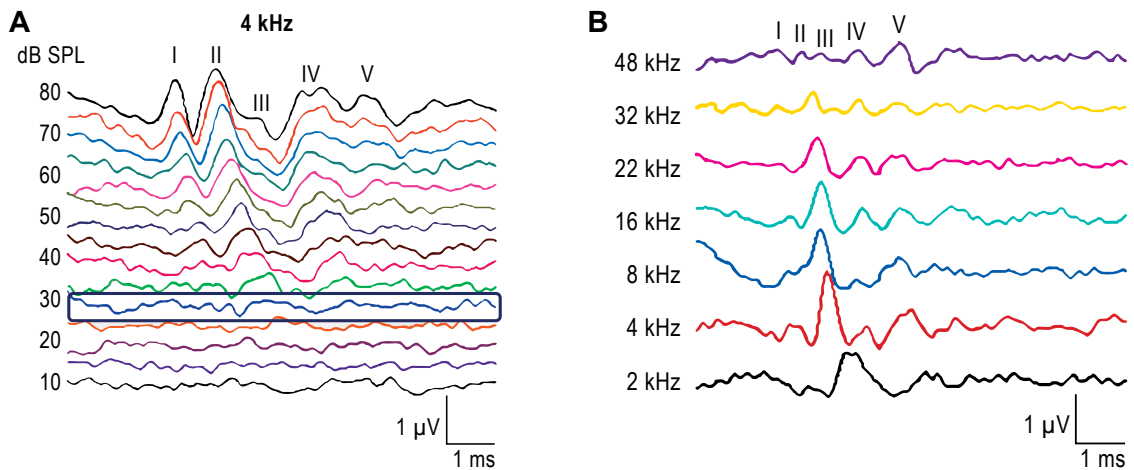


Figura 1. En A, registro de potenciales auditivos del tallo cerebral producidos con un tono de 4 KHz. El umbral auditivo para esta frecuencia está en 30 dB SPL. En B, registro típico de los potenciales auditivos del tallo cerebral en las diferentes frecuencias de estimulación (Ramírez *et al.*, 2020).

auditivas del tronco cerebral (Figura 1). La aplicación de forma directa en la membrana timpánica inhibe el potencial de acción compuesto de la cóclea (Le Prel *et al.*, 2014). En los babuinos, la buprenorfina y la morfina disminuyen la discriminación auditiva, además de disminuir la respuesta a los estímulos sonoros (Heinz *et al.*, 2001).

Resultados de nuestro grupo de investigación en la BUAP indican una regulación de la respuesta auditiva (Figura 1), mediada por la acción de los opioides liberados por el sistema olivococlear (Ramírez *et al.*, 2020).

Hay que mencionar que los receptores a opioides están acoplados a cascadas intracelulares, y entre los efectos que se desencadenan por la activación de estos receptores, están la inhibición de corrientes de calcio dependientes de voltaje, así como la activación de corrientes de potasio dependientes de calcio y de voltaje, teniendo como consecuencia el decremento de la actividad eléctrica de las neuronas (Soto *et al.*, 2016).

Un número significativo de publicaciones han demostrado que la pérdida auditiva puede estar asociada con el uso de opiáceos. El problema es importante porque cada día se dispensan más de 650,000 recetas de opioides en los Estados Unidos (Rawool, 2016), lo que ha llevado a un aumento notable en el número de casos de sordera relacionada con el de opioides.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo deriva del proyecto financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) Fronteras de la Ciencia, 1544.

© Carlos Mario Delacruz. De la serie *El espejo onírico*.





© Carlos Mario Delacruz. De la serie *El espejo onírico*.

REFERENCIAS

- Bayat A, Saki N, Mirmomeni G and Yadollahpour A (2019). Early diagnosis of hearing loss of patients under methadone maintenance treatment. *Front Neurol* 10(749):1-6
- Covarrubias-Gómez A *et al.* (2019). Reflexiones sobre el uso de opioides para el tratamiento del dolor crónico no-oncológico en México. *Anestesiología* 42(4):312-314.
- DeWeerd S (2019). The natural story of an epidemic. Understanding how the opioid epidemic arose in the United States could help to predict how it might spread to other countries. *Nature*. 573: S10- S12
- Friedman R, House J, Luxford W, Gherini S and Mills D (2000). Profound hearing loss associated with hydrocodone/acetaminophen abuse. *Am J Oto* 21:188-191
- Goodman-Meza D, Medina-Mora MA, Magis-Rodríguez C, Lando-vitz RJ, Shoptaw S and Werb D (2019). Where is the opioid use epidemic in Mexico? A cautionary tale for policymakers South of the US-Mexico Border. *Am J Public Health* 109(1):73-82.
- Hienz R, Zarcone T and Brady J (2001). Perceptual and motor effects of morphine and buprenorphine in baboons. *Pharmacol Biochem Behav* 69 (1-2):305-313.
- Le Prell CG, Hughes LF and Bledsoe SC Jr (2014). Dynorphin release by the lateral olivocochlear efferents may inhibit auditory nerve activity: a cochlear drug delivery study. *Neurosci Lett* 1571:17-22.
- NIDA (2021). <https://www.drugabuse.gov/es/informacion-sobre-drogas/los-opioides/la-crisis-de-opioides>, consultada el día 4-11-2021.
- Oroei M, Peyvandi AA and Mokhtarinejad F (2018). Opioid drugs and sensorineural hearing loss. *Addiction & Health* 10(1):64-66.
- Ramírez T, Soto E and Vega R (2020). Opioid modulation of cochlear auditory responses in the rat inner ear. *Synapse* 74(1):e22128.
- Rawool VW (2016). Audiological Implications of the Opiate Epidemic. *Hearing J*. 69:10-12.
- Seseña E, Vega R and Soto E (2014). Activation of μ -opioid receptors inhibits calcium currents in the vestibular afferent neurons of the rat through a cAMP dependent mechanism. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8:90.
- Vega R (2005). Opioides: neurobiología, usos médicos y adicción. *Elementos* 60:11-23.

Enrique Soto
Teresa Ramírez
Rosario Vega
Instituto de Fisiología
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
esoto24@gmail.com