



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Nuevas drogas de abuso: del
fentanilo a los opioides sintéticos.**

Autor: ANA GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

Fecha: Junio 2019

Tutor: JOSE ANTONIO GUERRA GUIRAO

INDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción y antecedentes.....	3
2.1 OPIOIDES.....	3
2.2 OPIOIDES EN LA TERAPEÚTICA Y FENTANILO.....	4
3. Objetivos.....	7
4. Metodología.....	7
5. Resultados y conclusión.....	7
5.1 CRISIS MUNDIAL DE OPIOIDES.....	7
5.2 ESTADOS UNIDOS.....	11
5.2.1 Prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos.....	12
5.3 EUROPA.....	14
5.4 ESPAÑA.....	15
5.5 POLÍTICAS.....	16
6. Conclusiones.....	17
7. Bibliografía.....	19

1. Resumen

En los últimos años se ha producido un considerable cambio en las tendencias de consumo y en el mercado de sustancias ilegales en el mundo, la constante aparición de nuevas sustancias psicoactivas de origen sintético junto con el abuso creciente de medicamentos de prescripción médica se han convertido en un problema de salud pública a nivel mundial.

El desarrollo de opioides sintéticos, que en un comienzo significaron un gran avance en el tratamiento farmacológico del dolor con la aparición del fentanilo, ha desembocado en una gran crisis de afectación global, cuyo foco se encuentra en el tráfico y consumo de opioides sintéticos de alta potencia sintetizados de forma ilegal.

El fentanilo se utiliza para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico, el dolor crónico de intensidad severa y como anestesia quirúrgica. El abuso las diferentes formas farmacéuticas del fentanilo y sus análogos se ha popularizado desde su aparición, además estas sustancias pueden encontrarse con frecuencia en el mercado negro bajo la apariencia de heroína o en cantidades residuales en otro tipo de drogas de menor potencia, lo que aumenta el riesgo de sobredosis. Estas nuevas drogas de abuso están sustituyendo poco a poco a los opioides convencionales como la heroína en el mercado ilícito de las drogas debido a su bajo precio y a la sencillez de su fabricación entre otras cosas; y hasta la fecha ha provocado un número de sobredosis y muertes sin precedentes.

Esta crisis no está afectando de igual manera en todas las regiones, la gravedad de la situación en Estados Unidos destaca con diferencia de la situación en Europa, entre otras cosas, por el bajo control que se ha tenido sobre la dispensación de opioides con fines terapéuticos en el pasado.

Actualmente los distintos países afectados intentan dar una respuesta de forma coordinada a esta epidemia a la vez que aseguran y promueven la disponibilidad a los tratamientos médicos con fármacos opioides.

1.1 Introducción y antecedentes

1.1.1 Opioides

El término opioide engloba a cualquier sustancia que presente afinidad por los receptores opioides, entre ellas encontramos los derivados naturales opiáceos como el opio o la morfina, los opioides semisintéticos como son la heroína y la oxicodona, y opioides sintéticos como son el fentanilo, tramadol o la metadona. También se incluyen en este grupo las nuevas sustancias psicoactivas con efectos opioides como acetilfentanil, furanilfentanil, U-47700 o AH-7921.

Existen cuatro tipos de receptores de opioides en humanos: mu, delta, kappa y nociceptina¹⁴; todos ellos presentan gran similitud estructural, son receptores de membrana acoplados a proteínas G, pero existen diferencias entre las acciones que producen. El receptor μ , ampliamente presente en el cerebro, tronco cerebral y médula

espinal, es el receptor de mayor importancia ya que modula el sistema de recompensa cerebral a través del sistema dopaminérgico mesolímbico que está relacionado con el potencial adictivo y además, es el responsable de los efectos analgésicos de los opioides. Los diferentes efectos que producen los opioides en el cuerpo humano son: analgesia, depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad digestiva, sedación y euforia.

1.1.2 Opioides en la terapéutica y fentanilo

El uso de opioides en la terapéutica está muy extendido por sus propiedades analgésicas, podemos encontrar desde preparaciones de codeína o tramadol para el alivio de dolores de intensidad media, medicinas esenciales como la morfina, hasta el fentanilo para paliar dolores de mayor intensidad. La gran mayoría de opioides sintéticos presentes en el mercado de las drogas de abuso fueron originalmente sintetizados por compañías farmacéuticas en la búsqueda de medicamentos analgésicos más efectivos y con menos efectos adversos que la morfina³.

El fentanilo es un agonista puro y selectivo del receptor μ opioide. Fue sintetizado por primera vez por la farmacéutica Janssen en 1960 cuando se trataba de desarrollar un analgésico más potente, específico y de acción rápida, con el fin de evitar los efectos adversos no deseados de la morfina y conseguir márgenes de seguridad más amplios. Las ventajas que presenta el fentanilo como anestésico frente a la morfina son: una potencia superior, gran facilidad de uso (se podía administrar de forma segura en cuestión de minutos), breve comienzo y duración de la acción, no produce liberación de histamina y los riesgos cardiovasculares asociados son mucho menores.

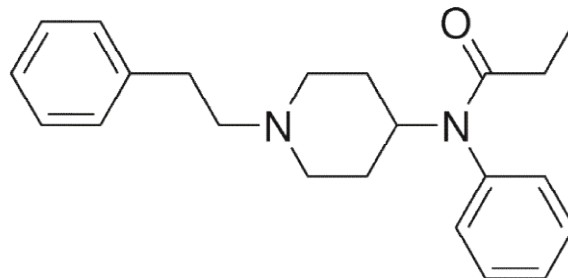


Figura 1. Estructura química del fentanilo.

Su potencia es entre 50 y 100 veces superior a la de la morfina. Su concentración efectiva en la analgesia es de 0,2-1,2 ng/ml en consumidores primerizos, pudiéndose necesitar concentraciones mucho mayores en pacientes que hayan desarrollado tolerancia a opioides; tiene un margen terapéutico muy estrecho, lo que hace que su uso como droga recreativa sea extremadamente peligroso, especialmente en aquellos consumidores que no han desarrollado tolerancia a opioides. Es una molécula altamente liposoluble, superior a la morfina en una proporción 580:1, por ello su comienzo de acción es tan rápido aunque varía según la forma de administración utilizada.

Presenta un marcado efecto de primer paso hepático, por lo que nunca se administra vía enteral. En la terapéutica existen distintas presentaciones del fentanilo, por orden de aparición en el mercado tenemos: intravenosa, parche transdérmico, formas orales transmucosa, comprimidos bucales, comprimido sublingual, spray nasal y spray

sublingual. Actualmente el fentanilo es el anestésico quirúrgico intravenoso más empleado a nivel mundial¹³, para esta indicación también se puede administrar vía intratecal o intramuscular. Para el tratamiento del dolor crónico se emplean los parches transdérmicos que tienen la ventaja de conseguir niveles estables de efecto analgésico que duran de 2 a 3 días con un solo parche; y para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico, las presentaciones transmucosa bucales, sublinguales y nasales consiguen efectos analgésicos muy rápidos.

Al mismo tiempo que se desarrollaron nuevas formas de administración para el fentanilo, se descubrieron derivados de éste con mayor liposolubilidad, mayor potencia y con mejores márgenes de seguridad. Pero aún así, se continuó utilizando el fentanilo ya que aún siendo menos ideal, era suficientemente bueno, conocido y se había estudiado más. A día de hoy, los únicos tres análogos del fentanilo aprobados para uso médico son el sulfentanilo, el alfentanilo y el remifentanilo, pero su comienzo de acción y duración del efecto son muy breves y por ello, su uso está limitado a la anestesia intravenosa. La utilización de otro de sus derivados, el carfentanilo, cuya potencia se calcula 10.000 veces superior a la de la morfina y que presume de ser el opioide más potente comercializado en el mundo, está contemplado sólo para fines veterinarios en animales de gran envergadura.

1.1.3 Efectos adversos y riesgos asociados al consumo de opioides.

La localización de receptores de opioides en ciertas partes del cuerpo como son el centro respiratorio en el cerebro, el intestino y en neuronas periféricas, es la responsable de los efectos adversos entre los que se incluye: euforia, confusión, depresión respiratoria, mareo, náuseas, distorsiones visuales, discinesia, alucinaciones, delirio narcótico, estreñimiento, íleo narcótico, bradicardia, rigidez muscular, pérdida de consciencia o hipotensión. Además la administración por vía parenteral produce rigidez de la pared torácica, también conocido como tórax leñoso.

La sobredosis por opioides está causada por el efecto que tienen sobre el centro respiratorio del cerebro, que provoca una depresión respiratoria capaz de producir daño cerebral por la disminución de oxígeno en el cerebro, como o incluso muerte. La predisposición de los consumidores a la sobredosis está influenciada por el tipo de opioide, particularmente en lo relativo a la potencia; la dosis, la forma de administración, frecuencia y la coadministración con sustancias depresoras como el alcohol o las benzodiazepinas, que producen un efecto sinérgico.⁵

La sobredosis de fentanilo se caracteriza por ser mucho más rápida que con otros opioides, los síntomas pueden aparecer entre segundos o minutos¹², la pérdida de conciencia y la muerte son casi instantáneas. Por este motivo, el consumo inadvertido de opioides de mayor potencia de la que se pretende, cuando se consumen bajo la apariencia de otras sustancias o como contenido en trazas, es uno de los escenarios que exponen al consumidor a un riesgo mayor de sobredosis; junto a otros como son el aumento del nivel de pureza o la pérdida de tolerancia en casos de recaída después de un periodo de abstinencia.⁵

Para revertir una sobredosis por opioides se requiere asistencia respiratoria con oxígeno y la administración de un antagonista como antídoto, hasta conseguir una respiración normal y niveles de saturación de oxígeno normales. En caso de rigidez muscular severa, además pueden utilizarse bloqueantes neuromusculares vía intravenosa.

La naloxona y la naltrexona son antagonistas competitivos de los receptores de opioides de acción corta, con la afinidad más alta por el receptor μ . La administración puede ser vía intravenosa, intramuscular, subcutánea e intranasal, debe repetirse en intervalos de 2-3 minutos hasta que la frecuencia respiratoria del paciente sea mayor de 10 respiraciones por minuto; suele requerir dosis muy elevadas. La naloxona y la naltrexona pueden producir síndrome de abstinencia en personas dependientes que estén bajo el efecto únicamente de opioides.³

Para reducir los daños asociados al consumo de opioides, algunos países han adoptado políticas y procedimientos que permiten la distribución de naloxona por parte de los servicios de emergencia y los equipos de atención primaria, a personas dependientes.³

El factor de riesgo que juega el papel más importante en el consumo de opioides es su gran capacidad adictiva que da lugar a toda una serie de manifestaciones que incluyen fenómenos tales como la tolerancia, dependencia y la búsqueda compulsiva o “craving”²³. La adicción se desarrolla por una estimulación suprafisiológica repetida del sistema dopaminérgico producida por el consumo continuado de opioides, produciendo una disminución del control inhibitorio sobre la conducta de búsqueda y consumo de la sustancia, que puede llegar a ser compulsiva.¹⁷ Los opioides cuentan con un doble efecto reforzador que por un lado es positivo debido al efecto euforizante y de recompensa cerebral y por otro lado, es negativo, consecuencia del efecto de alivio del dolor, no sólo físico sino también el de tipo psíquico o emocional.

Los opioides destacan por generar una gran tolerancia y dependencia que pueden desarrollarse muy rápidamente y alcanzar niveles extremos, de forma que las dosis necesitan ser cada vez mayores para alcanzar los efectos deseados, ya sean terapéuticos o recreativos. Se debe tener en cuenta que la tolerancia a los efectos analgésicos se desarrolla con mayor velocidad que la tolerancia a la depresión respiratoria, luego cuando se aumenta la dosis, el riesgo de sobredosis es mayor²⁶. Estos procesos se desarrollan como consecuencia de una serie de cambios adaptativos a nivel celular y molecular que se producen en múltiples sistemas neuroquímicos (sistema dopaminérgico, sistema noradrenérgico y el propio sistema opioide endógeno) a nivel del sistema nervioso central como respuesta a la presencia repetida de la droga y que perduran un largo periodo incluso habiendo cesado el consumo de la sustancia. Además estos cambios adaptativos favorecen la vulnerabilidad a una recaída después de un periodo prolongado de abstinencia²³.

A parte de esto, suspender el consumo de opioides después de haber desarrollado dependencia puede provocar síndrome de abstinencia caracterizado por síntomas como vómitos, diarrea, ansiedad, dolor de hueso, piel de gallina, temblores incontrolables, calambres, escalofríos, ritmo cardíaco irregular, pérdida de apetito, pánico y fiebre.⁵

2. Objetivos

El objetivo de esta memoria es realizar una actualización del estado de esta crisis mundial de opioides, mostrando la situación de Estados Unidos por ser la región más afectada, de Europa y España, y analizar el papel que tienen los opioides de prescripción médica en el desarrollo de la crisis.

3. Metodología

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos como Pubmed, Scopus, Elsevier, Dialnet o Cochrane así como libros y artículos de la biblioteca virtual de la Universidad Complutense de Madrid o Google académico. Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas, utilizando combinaciones específicas para las bases de datos, de descriptores y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la indexación de los artículos. Los términos principalmente utilizados fueron “fentanyl”, “synthetic opioids”, “drug abuse”, “dependence” y “illicit use”, entre otras.

Los artículos se seleccionaron atendiendo a su año de publicación (limitando los estudios publicados a partir del año 2000 hasta la actualidad), el idioma, inglés o español, y a su índice de impacto. Otros criterios de inclusión fueron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos experimentales in vitro, ensayos clínicos en pacientes adultos con cáncer y estudios que valoren la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida en términos de supervivencia, recurrencias y toxicidad tras el tratamiento con fármacos biológicos.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda de informes de sociedades científicas y organizaciones oficiales como la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) o el centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC).

4. Resultados y discusión

4.1 Estado actual del consumo ilegal de opioides: “crisis mundial de opioides”.

El número de consumidores de drogas se ha mantenido, en general, estable en los últimos años, pero las tendencias de consumo están sufriendo un gran cambio debido a la aparición de nuevas sustancias psicoactivas (NSP) y a un aumento del consumo con fines no médicos de medicamentos sujetos a prescripción médica¹¹.

Gran parte de las nuevas sustancias psicoactivas que han surgido en los últimos años son de origen sintético, siendo la mayoría psicoestimulantes derivados de la cationina (β -ketoanfetaminas o cationinas de diseño, 36%) y cannabinoides de diseño (30%), ya que estos dos grupos de drogas son las más utilizadas en el mundo. En menor proporción se encuentran los alucinógenos clásicos (15% de las NSP). Como novedad, han aparecido una gran variedad de opioides sintéticos (7%). Entre 2009 y 2017 se han comunicado un total de 803 nuevas sustancias psicoactivas y aunque en 2016 se produjo una disminución general del número de incautaciones de estas sustancias, en 2018 la

aparición de NSP ya se había reportado en 119 países y 29 países habían denunciado la aparición de nuevos opioides sintéticos. Esta mayor complejidad y diversidad del mercado de las drogas sintéticas, conlleva un aumento de los daños asociados y convierte a estas sustancias en unos de los problemas de la salud pública más significativos a nivel mundial, suponiendo un desafío político y una mayor preocupación internacional.

En el periodo 2009-2017 han aparecido 63 NSP con efectos similares a los opioides y de éstas 48 son derivados del fentanilo.

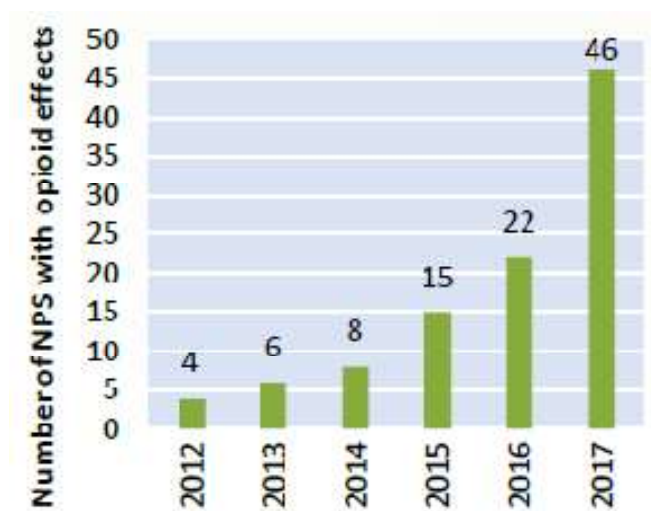


Figura 2. Gráfica del número de NSP con efecto opioide entre 2012 y 2017. (Fuente: Sistema de alerta temprana de la UNODC)

De acuerdo con los últimos datos de la UNODC, los opioides son las drogas que más daños causan y suponen un 76% de las muertes relacionadas con trastornos por consumo de drogas¹. En los últimos años, el uso no terapéutico de opioides potentes como el fentanilo y sus análogos ha sido reportado en Norteamérica, Asia, Europa y Oceanía, y se ha producido un aumento dramático de las muertes y sobredosis relacionadas con éstos, principalmente en Norteamérica y en menor medida en Europa. Esto puede verse reflejado en que casi la mitad (46%) de las sustancias bajo control internacional son pertenecientes al grupo de los opioides. Por ello, la UNODC (Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito) habla de una crisis mundial de opioides y la atribuye principalmente a la fabricación clandestina de fentanilo, sus análogos y el tramadol⁵.

Esta crisis mundial de opioides está influenciada por diversos factores. La distribución del mercado se ve facilitada por la disponibilidad de estas sustancias en internet, la “dark web”, el mercado callejero convencional y la existencia de un canal de medicamentos no oficial. Su fabricación es fácil y barata, tanto para la industria farmacéutica como para los laboratorios clandestinos, y la alta potencia de estas sustancias hace que ocultarlas y traficar con ellas sea más sencillo debido a que se necesitan cantidades menores y se pueden utilizar exclusivamente como adulterantes. En cuanto a la legislación y el control de estas drogas hay ciertas carencias de las que se benefician los traficantes: existen vacíos legislativos nacionales e internacionales, los procesos reguladores nacionales para el registro de nuevos compuestos son muy largos

y los métodos de identificación y análisis se quedan obsoletos con la aparición constante de nuevos compuestos. Por último, este aumento del consumo de opioides sintéticos de alta potencia cuyo precio es relativamente bajo en comparación con los opioides convencionales, está relacionado con la poca disponibilidad, baja pureza y alto precio de la heroína, parámetros que estaban parcialmente relacionados con el control Talibán en la producción de opio.

Estos nuevos opioides sintéticos de alta potencia suelen encontrarse mezclados con heroína u otras drogas, como la cocaína o el MDMA o éxtasis o se venden como opioides sujetos a prescripción médica, de modo que quien consume estas sustancias no suele ser conscientes de lo que realmente contiene y esto aumenta el riesgo de sobredosis. Las personas que lo consumen son principalmente consumidores de opioides como la heroína u opioides de prescripción médica, y en menor medida, por los conocidos como psiconautas que son personas que buscan explorar los efectos de NSP.

El fentanilo y sus análogos tienen un papel muy importante en esta crisis. Desde el año 2012 al 2017 más de 12 análogos del fentanilo han sido añadidos al mercado ilícito de los opioides, además de los que ya circulaban. Algunos de ellos son compuestos que se descubrieron entre los años 60 y 90 pero nunca llegaron a comercializarse como productos farmacéuticos y han sido redescubiertos por traficantes; un ejemplo de esto son el acetilfentanilo, butirfentanilo, furanilfentanilo y el ofentanilo. Además para evitar el control y la detección por parte de las autoridades están surgiendo nuevos opioides sintéticos no derivados del fentanilo y sin ninguna utilidad terapéutica conocida, que son imposibles de detectar por los test de drogas convencionales; el U-47700, AH-7921 o MT-45 son ejemplos de esto.

La disponibilidad de derivados del fentanilo en el mercado negro como las intoxicaciones agudas o letales derivadas de ellos están subestimadas por el desafío que supone la identificación estructural de estos compuestos que no están clasificados y no pueden investigarse a fondo, de forma que muchas veces estos sucesos se archivan como muertes relacionadas con el consumo de heroína⁴.

Los canales de suministro para el uso no médico de opioides son muy diversos, por un lado puede tratarse de sustancias fabricadas ilegalmente en laboratorios clandestinos que se presentan como adulterante de otra sustancia ilícita o de medicamentos falsos, directamente como un producto farmacéutico cuya composición es totalmente distinta y no tiene ningún uso terapéutico o en productos de bajo estándar (dosis incorrecta, componentes ilegales, etiquetado incompleto...).

La fabricación ilegal de productos que contengan fentanilo o sus análogos conlleva mayores riesgos por la ausencia de controles de calidad que aseguren una distribución precisa de la dosis en los productos y aquí un error de cálculo puede resultar mortal.¹⁰

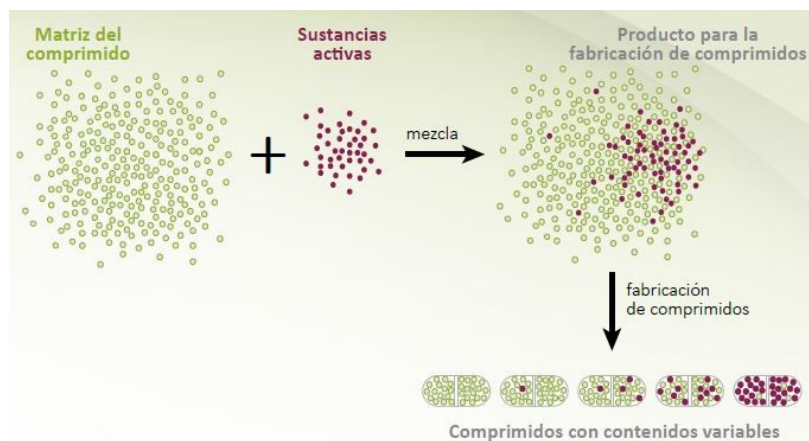


Figura 3. Dosis variables de sustancias activas en comprimidos de fabricación clandestina. (Fuente: UNODC)

Por otro lado puede darse un uso no terapéutico de sustancias que sí que son legales, bien porque proceden de un país en el que su producción es legal pero que se comercializan en países donde su uso terapéutico no está aprobado; porque son obtenidas sin prescripción médica a través de canales no autorizados (internet, farmacias online ilegales o mercados negro) o bien porque se obtienen a través del conocido “doctor shopping”, es decir, con prescripción bajo el pretexto de necesidad médica y puesto a la venta en el mercado negro⁵.

Esta crisis se considera de carácter mundial, pero es diferente en las distintas regiones. Norteamérica es la zona que se está viendo más afectada por esta situación y tiene en común con Asia y Oceanía que el foco del problema se encuentra en el fentanilo y sus análogos. En Europa sin embargo, la heroína sigue siendo el opioide que más preocupación supone a las autoridades aunque también está creciendo el tráfico de fentanilo junto con la metadona y la buprenorfina. En África se ha informado de una incidencia mayor de uso no médico de tramadol y jarabes a base de codeína.

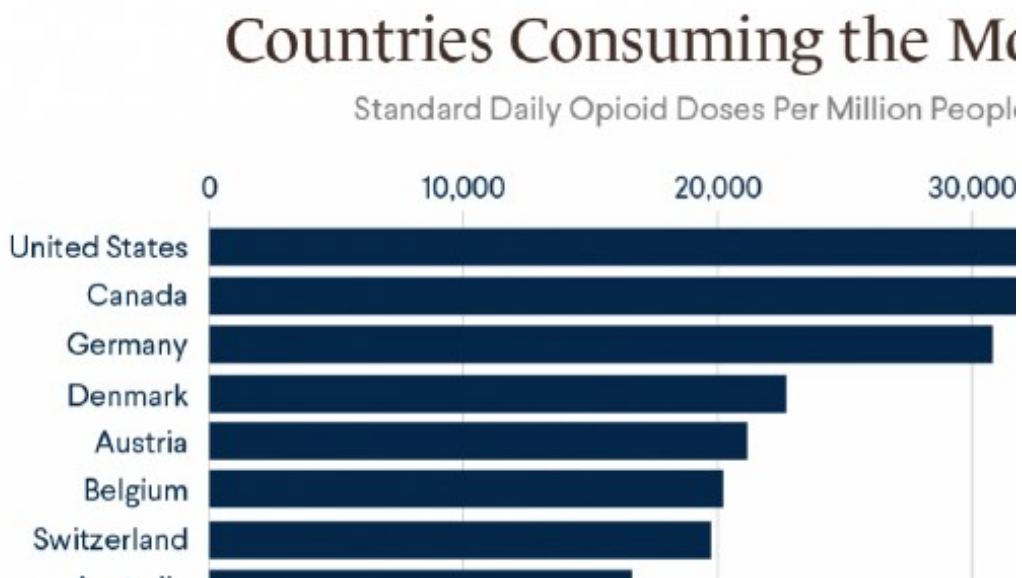


Figura 4. Gráfica de barras con la dosis diaria estándar por millón de habitantes en 2013 y 2015 de los países con mayor consumo de opioides. (Fuente: INCD [Junta Internacional de fiscalización de estupefacientes])

4.2 ESTADOS UNIDOS

Estados Unidos, y en menor medida Canadá, se está viendo especialmente afectada por esta gravísima epidemia, hasta tal punto que la esperanza de vida en 2018 ha bajado por segundo año consecutivo debido a este problema.

Desde 1999 hasta 2017, última fecha de la que se tienen datos, 399.000 personas han fallecido por sobredosis de opioides en EEUU. En este país se han producido en las últimas décadas tres grandes olas dentro de esta gran crisis de opioides: la primera se dio en los años 90 con un aumento de las muertes por sobredosis de opioides de prescripción médica, la segunda en el año 2010 con un repunte de las muertes por sobredosis de heroína y la última a partir de 2013 cuando se produjo el auge de los opioides sintéticos, como fentanilo y tramadol, y con ellos las muertes relacionadas con ellos.

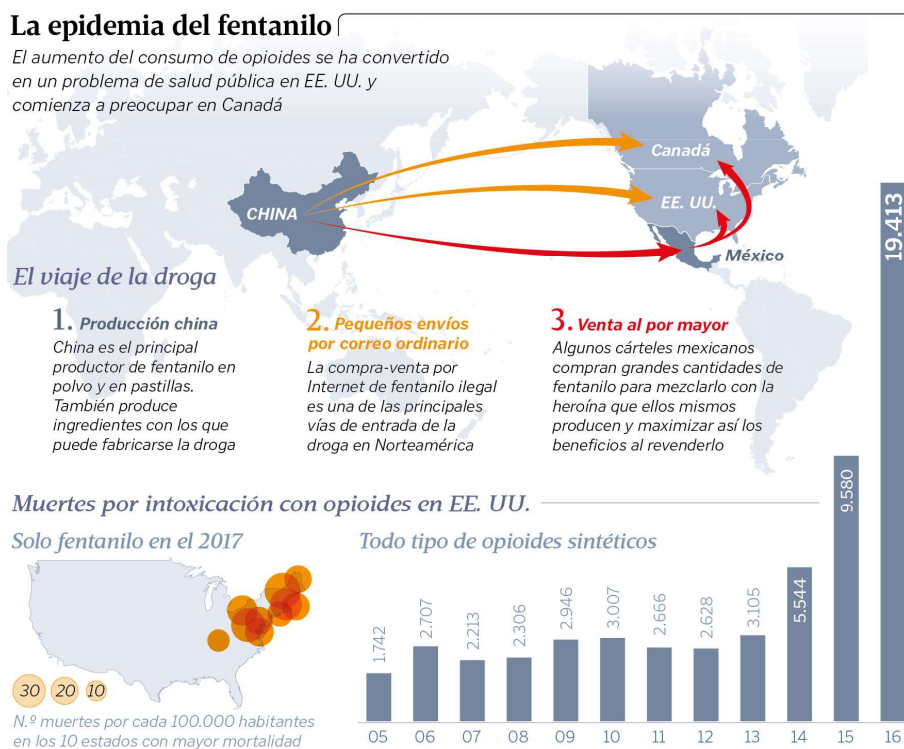


Figura 5. Resumen de la epidemia de fentanilo y opioides en EE.UU. (Fuente Administración para el control de drogas DEA: del inglés Drug Enforcement Administration)

Los datos arrojados por el centro de prevención y control de enfermedades de EEUU (CDC) sobre el estado actual de la crisis son dramáticos: más de 900 personas mueren por sobredosis de opioides a la semana, sumando en 2017 un total de 47.000 personas que murieron por sobredosis de opioides, principalmente por fentanilo, (esta cifra supone el 67% de las muertes por sobredosis); de éstas un 35% se deben a sobredosis por opioides de prescripción médica.

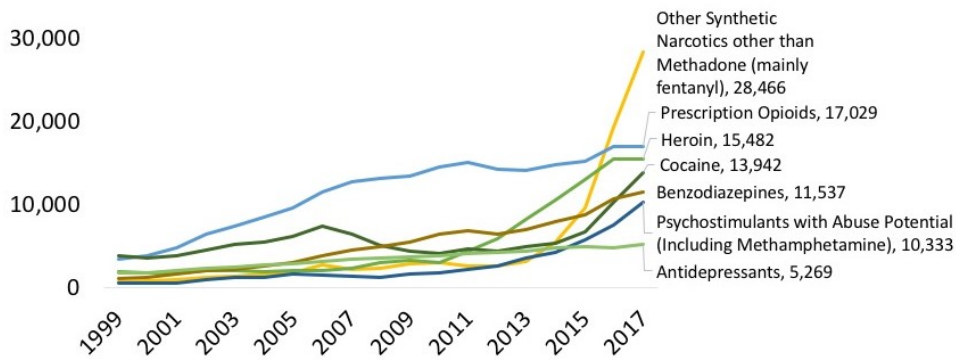


Figura 6. Muertes por sobredosis de los distintos grupos de drogas en EEUU de 1999 a 2017. (Fuente: CDC)

En el año 2016 se produjeron ciertos cambios en cuanto a las muertes causadas por los diferentes grupos de opioides. En ese año, se registraban una media de 174 muertes diariamente por sobredosis de opioides y fueron los datos más elevados registrados hasta el momento, duplicando las cifras registradas el año anterior, y convirtieron estos sucesos en la principal causa de muerte por factor no natural. Hasta 2015, eran los opioides de prescripción médica la principal causa de muertes por sobredosis. En 2016 se produjo un cambio en el patrón de mortalidad por sobredosis de opioides, pasando de más de 15.000 muertes por sobredosis de heroína a más de 20.000 por opioides sintéticos, sin incluir la metadona, y desde entonces se ha mantenido ya que los consumidores de heroína parecen decantarse por los opioides sintéticos como el fentanilo. Luego podemos decir que los opioides sintéticos son responsables de ese aumento tan notable.

En 2017, más de 28.000 muertes fueron causadas por opioides sintéticos, debiéndose en su mayoría al consumo de fentanilo. El consumo de fentanilo se ha sextuplicado en este periodo y de acuerdo con los informes de la CDC este gran aumento es debido a la creciente disponibilidad de fentanilo fabricado clandestinamente.

4.2.1 Prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos

Los opioides de prescripción médica suponen el 35% de todas las sobredosis fatales de opiáceos en 2017, en otras palabras, 46 personas fallecieron cada día por este motivo. Los medicamentos opioides más presentes en estas sobredosis son la metadona, la oxycodona (*OxyContin®*) e hidrocodona (*Vicodin®*).

En las dos últimas décadas, la prescripción de opioides ha aumentado en un 300% en Estados Unidos. Entre los años 80 y 90 los médicos comenzaron a prescribir estos medicamentos de forma indiscriminada, ya que las farmacéuticas llevaron a cabo una agresiva campaña de marketing que defendía que los riesgos de desarrollar adicción no eran tan grandes. En 1980 se publicó en el *New England Journal of Medicine* otra campaña de sensibilización que argumentaba que el riesgo de desarrollar adicción a opioides en pacientes sin antecedentes era muy bajo, cabe destacar que el estudio sobre el que se basaba esta publicación se hizo en pacientes hospitalizados.

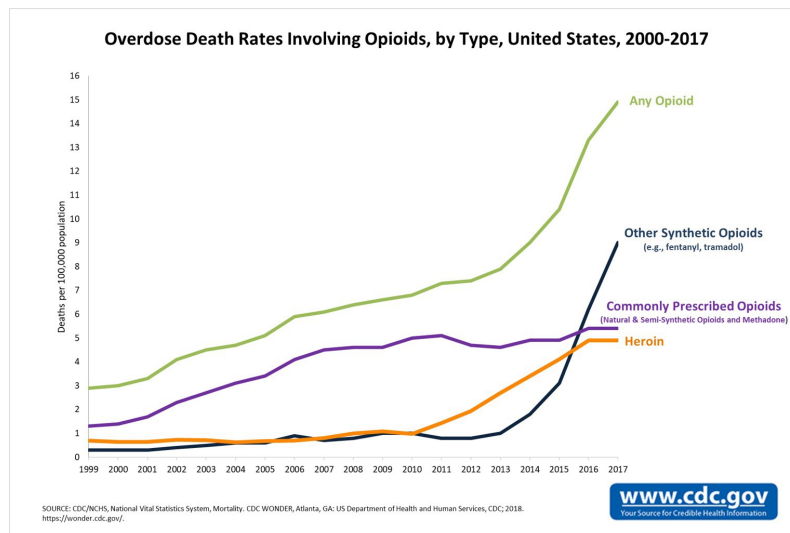


Figura 7. Ratio de sobredosis por distintos tipos de opioides por cada 100.00 habitantes, entre 2000 y 2017. (Fuente: Centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos)

A partir de entonces los hechos se desarrollaron en cadena: aumentó la disponibilidad de fármacos opioides, crecieron las tasas de abuso, adicción y sobredosis; pronto creció la demanda por parte de los pacientes ya que una vez recetados los preferían antes que otros tratamientos para el dolor, probablemente por su capacidad adictiva. Los pacientes comenzaron a abusar de las formas farmacéuticas utilizando más de un parche transdérmico a la vez, mascándolos, o extrayendo y fumándose el gel de los parches²⁵.

Las medidas tomadas por el gobierno para cortar esta epidemia no tuvieron resultados, cuando los pacientes no podían acceder a estos medicamentos a través de la prescripción los sustituían por heroína u otro tipo de opioides ilegales, entre ellos el fentanilo y sus derivados. Estos hechos se reflejan en que el 80% de los adictos a la heroína y casi la mitad de personas que han recibido un tratamiento para la adicción a opioides en EEUU afirman que previamente abusaron de opioides prescritos para el dolor; por tanto estos fármacos podrían considerarse como droga de entrada a la heroína.

A parte de que estos medicamentos se estén recetando en exceso, se está haciendo muchas veces de forma incorrecta. En un principio, en los años 90, se utilizaban para el tratamiento de pacientes en el posoperatorio o para el dolor oncológico. Actualmente, más de 50% de las prescripciones son para el tratamiento del dolor crónico no canceroso; todo esto sucede pese a no haber ninguna evidencia científica de su eficacia a largo plazo y además las prescripciones para el dolor agudo, en la mayoría de los casos tienen una duración y frecuencia excesiva. De acuerdo con la CDC, el 20% de pacientes recetados con opioides durante 10 días, continuará el tratamiento más allá de un año.^{17,20, CDC}

Este riesgo de mortalidad se refuerza con el incremento de la co-prescripción de benzodiazepinas, habiéndose producido un aumento de la frecuencia de sobredosis de ambos fármacos en los últimos 5 años¹⁷

El número de opioides prescritos alcanzó un máximo en 2012 con una proporción de 81.3 prescripciones por cada 100 habitantes, desde entonces se ha reducido un 29% y su descenso se ha pronunciado en 2017 alcanzando la cifra más baja en los últimos 10 años (58,7 prescripciones por cada 100 habitantes). Cada vez menos personas comienzan un tratamiento con opioides, debido a que se ha aumentado el uso de tratamientos para el dolor con fármacos no opioides como los AINES y a las campañas de sensibilización con el abuso de estos medicamentos, y cada vez más personas se someten a un tratamiento para combatir la adicción a opioides.¹⁸

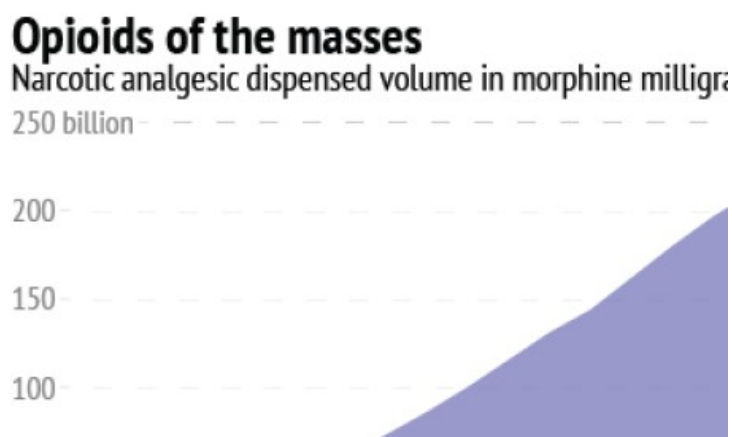


Figura 8. Volumen de analgésicos opioides dispensados en miligramos equivalentes de morfina de 1992 a 2017 en Estados Unidos. (Fuente: CDC)

Por parte del gobierno de EEUU se han tomado distintas medidas para combatir esta crisis. Se ha creado una guía para prescripción de opioides para instruir a los médicos y limitar el inicio del consumo y la adicción, se han expandido los tratamientos para las personas adictas con medicamentos como la buprenordina o metadona. Para combatir las sobredosis se ha facilitado el acceso a la naloxona y a atención médica en caso de emergencia. Y para luchar contra el narcotráfico, el gobierno de EEUU ha tomado medidas con China y México que son los principales proveedores de estas sustancias.²⁰

Otras consecuencias que deja esta crisis a parte de las muertes y la disminución de la esperanza de vida, es la expansión de enfermedades como el VIH, hepatitis C u otras por el uso compartido de jeringuillas que suponen un gran gasto al sistema de salud pública del país; y el problema de los bebés de madres adictas que nacen con síndrome de abstinencia.

4.3 EUROPA

En Europa, los opioides más consumidos continúan siendo la heroína y la morfina. Aunque se ha producido un aumento de nuevos opioides sintéticos y de las intoxicaciones relacionadas con ellos desde 2009, el impacto del fentanilo y sus análogos es relativamente bajo. Estas sustancias se han encontrado en varias formas: polvos, comprimidos, líquido; y recientemente como sprays nasales que contienen acrilfentanilo, furanilfentanilo, 4-fluoroisobutirfentanilo, tetrahydrofuranilfentanilo y carfentanilo.

Entre todos los países destaca Estonia, dónde el fentanilo y sus análogos llevan siendo el opioide más consumido desde hace unos años⁵, y entre 2005 y 2013 se estiman 1100 de muertes relacionadas con el uso ilegal del fentanilo³. También se han registrado daños asociados a NSP en otros países: 38 sustancias nuevas han sido reportadas desde 2009 incluyendo 28 derivados de fentanilo; 13 por primera vez en 2017 de las cuales 10 eran derivados del fentanilo; desde noviembre de 2015 a febrero de 2017, 23 muertes han sido atribuidas al furanilfentanilo (Estonia, Finlandia, Alemania, Suecia, Reino Unido y Noruega); de abril a diciembre de 2016, 47 muertes atribuidas al acrilfentanilo en Suecia, Estonia y Dinamarca.⁵ Actualmente los derivados del fentanilo no desempeñan un papel protagonista en el mercado de drogas Europeo.²⁶

4.4 ESPAÑA

Las cifras que deja la crisis de opioides en España están muy lejos de alcanzar a las de Norte América, tanto en la prescripción de fármacos opioides como en las cifras de consumo ilegal de opioides.

De acuerdo con el informe de alcohol, tabaco y drogas ilegales de 2018, los opioides siguen siendo las drogas que más muertes producen, en 2016 se notificaron 320 defunciones que representan el 63,9% de todas las muertes por reacción aguda a drogas, en más de la mitad de éstas se identifico metadona. Las cifras en cuanto a las sobredosis de opioides no han sufrido cambios notables en los últimos 20 años. Las urgencias relacionadas con fentanilo se han mantenido estables de 2010 a 2016 con valores entre 3 y 6.

Según datos de la AEMPS, el uso de estos fármacos ha aumentado un 83,59% en el periodo comprendido entre 2008 y 2015¹⁵. Los analgésicos opioides más empleados en nuestro país son la codeína, el tramadol y la morfina. De 2010 a 2017 se ha duplicado el uso de fármacos opioides, un 60% se debe al uso combinado de paracetamol con tramadol (considerado opioide menor) y un 14% se debe al fentanilo.¹⁹ El 84% del fentanilo utilizado corresponde a los parches transdérmicos²⁶. Este crecimiento en el uso de opioides se debe a una mejora en el manejo del dolor por parte de los profesionales sanitarios ya que hasta hace dos décadas nos enfrentábamos a un problema de salud pública que era el tratamiento subóptimo del dolor



Figura 7. Porcentaje de fallecidos en los que se detecta cada sustancia respecto al número total de defunciones por reacción aguda tras el consumo de sustancias psicoactivas en España, 1996-2016. (Fuente: Informe de alcohol, tabaco y drogas ilegales en España, 2018)

Las formulaciones de rápida liberación de fentanilo como las formas transmucosa orales o nasales, sólo están indicados a demanda para tratar el dolor irruptivo oncológico en pacientes adultos. Para el dolor agudo intenso pueden utilizarse por un máximo de 7 días. El uso de los parches transdérmicos para dolores crónicos no oncológicos debe ser muy limitado y siempre se acompañará de un consentimiento informado para el paciente en el que se le informe que su uso fuera de las indicaciones de la ficha técnica²⁶. En el tratamiento del dolor crónico oncológico se ha demostrado que hay una mayor supervivencia de los pacientes al tumor y su empleo, que se ha elevado recientemente, se hace de forma controlada; pero preocupa que la mayoría de las prescripciones de opioides se deben a dolores crónicos no oncológicos, y un 65% de los pacientes los toma por dolor agudo.



**Figura 9. Evolución del empleo de analgésicos opioides en España. (DDD/1000hab y día)
(Fuente: AEMPS)**

En España resulta difícil llegar a una crisis tan crítica como la que se vive en Estados Unidos por diversos motivos. En el sistema sanitario público, los servicios asistenciales de los hospitales están coordinados con la atención primaria y los centros de salud mental y drogodependencia a través de su conexión informática que permite el acceso a una historia clínica unificada. El sistema de receta electrónica facilita el control y la supervisión de las pautas de prescripción de medicamentos y de su dispensación por parte de médicos y farmacéuticos.¹⁷ Los opioides son estupefacientes y su dispensación, siempre con prescripción médica, sigue un registro de estupefacientes adicional. Por último, el sistema nacional de salud universal y gratuito, facilita el acceso de personas adictas a los centros de tratamiento de la red de drogodependencias, al mismo tiempo que se tratan las comorbilidades médicas y psiquiátricas que pueda presentar. Luego por parte del paciente hacer un uso indebido de esta medicación es poco probable, el problema surge cuando el uso que hace el médico no es el indicado.

4.5 POLÍTICAS DE PREVENCIÓN

Desde distintas instituciones se están desarrollando programas de prevención y control del consumo de estas sustancias. Así, “La UNODC está liderando la respuesta

interinstitucional a esta crisis con una estrategia integrada múltiple”⁵. Esta iniciativa se enfrenta al problema a distintos niveles con las siguientes estrategias:

- Sistemas de alerta temprana y el análisis de tendencias, que lleven una vigilancia sobre las drogas emergentes que puedan suponer una amenaza para la salud pública. A nivel Europea existe la *European Monitoring Centre for drugs and drug addiction* (EMCDDA) y a nivel mundial la UNODC creó en 2013 una plataforma en internet llamada *Global Synthetics Monitoring: analysis, reporting and trends* (SMART) para llevar un seguimiento de todas las nuevas sustancias psicoactivas sintéticas. Esta última, actúa en coordinación con la *WHO Expert Committee on Drug Dependence* (ECDD). También es necesario que existan sistemas de alerta temprana a nivel nacional y regional que cooperen con estas organizaciones.
- Mejora en las técnicas de análisis e identificación. La extrema potencia que presentan la mayoría de los opioides sintéticos supone una dificultad añadida a la hora de identificarlos ya que productos de grandes dosis necesitan pocos gramos de sustancias y así, las muestras que llegan a los agentes de la ley y laboratorios forenses contienen la sustancia en cantidades residuales⁵. La detección de estas sustancias es todo un reto, esto limita la monitorización y análisis de tendencias y retrasa las intervenciones. A esto se le suma las innumerables posibilidades de crear nuevos compuestos introduciendo pequeñas modificaciones en su estructura química, que hace que haya una constante aparición de NSP no sometidas a fiscalización¹⁰.
- Controles nacionales e internacionales que limiten las oportunidades de fabricación y tráfico ilícito de estos productos. Los países adoptan marcos legislativos para hacer frente a desafíos específicos de la región creando diferencias en el estado de control de estas sustancias entre ellos y estas lagunas legislativas son aprovechadas por las organizaciones criminales.
- Prevención de daños. Mantener informados a los consumidores para evitar el consumo inadvertido de fentanilo u otros opioides sintéticos de alta potencia cuando se encuentran camuflados con otras sustancias. Facilitar el acceso y la disponibilidad tanto de naloxona y atención médica en caso de emergencias. Promover los programas de prevención y tratamiento de la drogodependencia.
- Promover el uso y el acceso a opioides con fines médicos y científicos, concienciando tanto a pacientes como a sanitarios de los riesgos que conllevan. La prescripción de fármacos opioides debe adecuarse a sus indicaciones y deben respetarse los tiempos de tratamiento.

Estas estrategias cuentan con una amplia gama de socios de las Naciones Unidas, incluida la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) y otras organizaciones internacionales y regionales.

5. Conclusiones

Los opioides no son el tipo de droga más consumida en el mundo, el consumo de estimulantes de tipo anfetamínico y los cannabinoides es mayor; pero aún así es el grupo de drogas que causa mayores daños. Esto se relaciona con la alta capacidad adictiva, la rápida tolerancia y dependencia que producen estas sustancias y con la

reciente incorporación de opioides sintéticos de alta potencia al mercado ilegal de drogas que carecen de controles de calidad y muchas veces se comercializan camuflados bajo la apariencia de otras sustancias haciendo que su consumo sea inadvertido y así el riesgo de sobredosis se ve aumento.

En los tiempos más recientes las consecuencias negativas de esta crisis han crecido. En Europa de momento no ha llegado a ser el principal problema dentro del ámbito de las drogas de abuso, tampoco en nuestro país donde ya se han comenzado a tomar medidas para evitar que este problema alcance las dimensiones que tiene en Norte América.

En Estados Unidos, las medidas tomadas para controlar y reducir la dispensación de fármacos opioides están empezando a surgir efecto y el número de medicamentos opioides con prescripción médica ha bajado, pero en la actualidad el principal causante de muertes y sobredosis son los opioides sintéticos de fabricación ilícita de fentanilo, análogos de éste y tramadol, y erradicar este canal de suministro requiere mayores esfuerzos.

Las dificultades a la hora de enfrentarse a este problema radican en la difícil detección de estas sustancias por la baja concentración que presentan en las incautaciones realizadas y porque la constante aparición de variantes del fentanilo o sustancias con efectos opioides no derivadas del fentanilo hace que sea imposible su identificación; además no todas las sustancias conocidas están sometidas a fiscalización internacional.

Las respuestas a esta crisis por las distintas instituciones internacionales y nacionales incluyen actuaciones con sistemas de alerta temprana, mejora en las técnicas de análisis y detección de sustancias, promoción de la salud pública y programas de prevención y medidas que favorezcan el uso de fármacos opioides con fines médicos y científicos.

6. Bibliografía

1. Ramos-Matos CF, López Ojeda W. Fentanyl. NCBI. 2017
2. Stanley TH. The fentanyl Story. The Journal of Pain. 2014. Vol 15, No 12, pp 1215-1226. Disponible en www.jpain.org y www.sciencedirect.com
3. Zawilska, JB. An Expanding World of Novel Psychoactive substances: Opioids. 2017
4. Pichini S, Pacifi R, Marinellu E. Busàrdo FP. European drug users at risk from illicit fentanyl mix. Frontiers in pharmacology. 2017 (comprobar que revista es)
5. Understanding the global opioids crisis. Volume 21. March, 2019. Global Smart Update. United Nations Office on drugs and crime.
6. Fentanilo de liberación rápida: la punta del iceberg. Rev. Soc. Esp. Dol. 2017. 25(1). 62-63.
7. Álamo C, Zaragoza Arnáez C., Noriega Matanza C. y Torres LM. Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. Revsoces dolor. 2017. 24 (4): 188-200.
8. Torres LM., Calderón E., Rey RM. Fentanilo transdérmico (Durogésic®): características farmacológicas y aplicación clínica. Revista Soc. Esp. Dolor. 6: 121-131, 1999.
9. Hernández-Delgadillo GP., Cruz SL. Mecanismos de tolerancia analgésica a los opioides.
10. El fentanilo y sus análogos, 50 años después. Global Smart Update. Volumen 17. Marzo, 2017. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC)
11. Resumen, conclusiones y consecuencias en materia de políticas. Informe mundial sobre las drogas 2018. UNODC
12. Somerville NJ., O'Donnell J., Gladden RM., Zibbell JE., Green TC. Characteristics of Fentanyl Overdose – Massachusetts, 2014. Morbidity and mortality weekly report.
13. Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens. Manual for use by national drug analysis laboratories. UNODC. Vienna, 2017.
14. Alvarez Y., Farré M. Farmacología de los opioides. Revista Adicciones, vol. 17, núm 2, 2005, páginas 21-40.
15. <https://www.diariofarma.com/2017/02/22/consumo-opioides-crecio-8359-espana-2008-2015> Fecha de acceso: 18/5/2019
16. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Informe de utilización de medicamentos U/OPI/V1/13022017. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.
17. Guardia serecigni, Dr J. Epidemia de sobredosis relacionada con la prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos. Revista adicciones, vol 30, num 2, 2018.
18. Wells N., Tirrel M. <https://www.cnn.com/2018/04/19/how-doctors-in-the-us-prescribe-opioids-four-charts.html> Fecha de acceso: 14/5/2019
19. Pérez P. Fármacos: el uso de opioides se duplica en España en Los últimos siete años. Disponible en: <https://www.larazon.es/atusalud/farmacos-el-uso-de-opioides-se-duplica-en-espana-en-los-ultimos-siete-anos-EA22667254>
20. The U.S Opioid Epidemic. Disponible en: <https://www.cfr.org/backgrounder/us-opioid-epidemic> . Fecha de acceso: 14/5/2019

21. Gamella JF. Heroína en España, 1977-1996. Balance de una crisis de drogas
22. Solimini R., Pichini S., Pacifici R., Busadò FP., Giorgetti R. Pharmacotoxicology of non-fentanyl derived new synthetic opioids. *Frontiers in pharmacology*. 2018
23. CDC. Opioidoverdose. Disponible en: www.cdc.gov/drugoverdose Fecha de acceso: 16/5/2019
24. Informe 2018. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Observatorio español de las drogas y las adicciones.
25. Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens. UNODC, 2017.
26. El buen uso de analgésicos opioides. Guía de consenso. Gestión de riesgos y beneficios. SEMFyC, FAECAP, SECPAL.
27. Informe europeo sobre drogas 2018. Tendencias y novedades. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías.