



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: USO Y ABUSO DE OPIOIDES.
EVOLUCIÓN EN EL CAMBIO DE SIGLO**

Autor: Luis Valriberas de Torres

Fecha: 26/06/2020

Tutor: Marta Jiménez Ferreras

USO Y ABUSO DE OPIOIDES. EVOLUCIÓN EN EL CAMBIO DE SIGLO

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVOS.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
1 Definición de uso, abuso y dependencia.....	4
2 Principales opioides usados durante el siglo XX.....	5
2.1 Mecanismo de acción y estructura química.....	6
2.2 Morfina y su unión al receptor opioide.....	7
2.3 Usos y formas de administración.....	7
2.4 Abuso de la morfina y su evolución.....	8
2.5 Heroína, estructura y mecanismo de acción.....	8
2.6 Normalización de la heroína.....	11
3 Cambios en las vías de consumo.....	11
4 Principales opioides en el siglo XXI.....	12
4.1 Fentanilo y su estructura química.....	14
4.2 Fentanilo y el mercado ilegal.....	15
4.3 Los opioides y el futuro.....	15
ENCUESTA.....	16
CONCLUSIONES.....	19
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	19

Resumen

Los opioides son un conjunto de sustancias que actúan sobre unos receptores específicos, situados principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. Conformando toda aquella sustancia exógena y endógena que interacciona con dichos receptores, produciendo un efecto de analgesia fundamentalmente.

Desde la tintura de opio o láudano, utilizado en la antigüedad por griegos y romanos, hasta la actualidad, los opioides han sufrido una gran evolución. Este trabajo se basa fundamentalmente en los cambios de dichas sustancias desde el siglo XIX hasta la actualidad, no solo reflejando la evolución química sino también los factores externos que han ido modificando su uso.

Desde la utilización del propio opio, del que surge toda esta familia de medicamentos, hasta la síntesis de opioides como el fentanilo, se observan infinidad de cambios. En este trabajo podemos observar una evolución en las vías de administración, en las tendencias de consumo o en el grado de tolerancia/dependencia que producen las mismas.

Palabras clave: opioides, mecanismo de acción, morfina, heroína, adicción, fentanilo.

Abstract

Opioids are the set of substances that act on specific receptors, located mainly in the central nervous system and in the gastrointestinal tract. Forming all that exogenous and endogenous substance that interacts with these receptors, producing an effect of analgesia fundamentally.

From opium or laudanum tincture, used in antiquity by Greeks and Romans, to the present day, opioids have undergone a major evolution. This work is based fundamentally on the changes of these substances from the nineteenth century to the present day, not only reflecting the chemical evolution but also the external factors that have changed their use.

From the use of opium itself, from which this whole group of medicines arises, to the synthesis of opioids such as fentanyl, there have been modified greatly. In this work we will see an evolution in the routes of administration, in consumption trends and in the degree of tolerance/dependence that produce the same.

Keywords: opioids, mechanism of action, morphine, heroin, addiction, fentanyl.

Introducción

La adormidera o amapola real (*Papaver Somniferum*), es una planta que constituye la base de la producción del opio y sus derivados. Esta planta ha sido cultivada por el hombre desde la antigüedad.

Sus frutos capsulares y su savia seca, son usados para la obtención del opio; palabra que deriva del griego “opos” que significa jugo, al cual también se le puede llamar “látex”.¹

Tras una pequeña incisión en las cápsulas, obtenemos una gran diversidad de alcaloides entre los que destacan la morfina o la codeína, por su efecto analgésico en el cuerpo humano.²

Dichos opioides vegetales provocan una reducción sistemática de la percepción del dolor, así como disminución de la tos. Su consumo también tiene efectos adversos como somnolencia, depresión respiratoria y sobre todo gran dependencia por el acelerado proceso de tolerancia a dichas sustancias.

Para analizar la evolución de los opioides a lo largo de la historia debemos remontarnos a sus inicios cuando griegos y romanos comenzaron su uso en forma de láudano o tintura de opio, aunque no fue hasta el siglo XIX, cuando comenzaron los primeros escritos y estudios sobre los opioides, donde destacaron figuras como Thomas de Quincey (filósofo inglés) o el alemán Friedrich Serturmer quien en 1804 aisló la morfina denominándola “morphium”.²

Fueron los ingleses quienes importaron el opio a China donde comenzaron los primeros fumaderos ilegales, los cuales finalizaron con la guerra de Nanking en 1842.

En 1855, Alexander Wood inventó la jeringa hipodérmica la cual fue de gran uso durante la guerra civil americana (1861-1865) y la franco-prusiana (1869-1871) dando lugar a la adicción de morfina por miles de soldados.²

En 1874, C.R Wright, sintetizó la heroína, (hirviendo la morfina con ácido acético) sustancia que provocó la famosa epidemia durante el siglo XX en Estados Unidos y que posteriormente llegaría a España.²

Fue en 1898 cuando la heroína fue comercializada a gran escala por Bayer para aliviar el dolor en el parto, suprimir la tos en tuberculosos y aliviar el dolor en heridas de guerra; debido al desconocimiento de su adicción fue vendida de forma legal. En 1920 se inició su ilegalización en Estados Unidos y posteriormente en el resto de países.^{2,3}

Pese a su ilegalización, su consumo no disminuyó, sino todo lo contrario, en la década de 1960, apareció lo que se denominó *epidemia moderna de la heroína*, sobre todo en Estados Unidos con la guerra de Vietnam (1963-1973); mientras que por el resto del mundo se iniciaron las primeras rutas internacionales para su distribución.²

Desde 1970 y hasta la actualidad el papel de los opioides ha sido de gran importancia en nuestra sociedad, tanto en su uso terapéutico para el tratamiento del dolor y como antitusivo; su abuso se relacionó generalmente como sustancia recreativa. El alto número de adictos y los fenómenos de tolerancia/dependencia nos llevan a denominar a la heroína como una de las sustancias más nocivas y adictivas en nuestra sociedad.

En la década de los 80, las influencias americanas, los factores socio-económicos, y la llegada de la transición, entre otros factores, produjeron la escena que ya se preveía, un aumento del uso de heroína. Al mismo tiempo en Europa esta epidemia de heroína coincidió con el VIH, el cual se propagó con gran facilidad, debido al tránsito de jeringas entre adictos.

Debemos hacer una pequeña referencia, a los principales países productores y cultivadores ilícitos de opio, los cuales propiciaron su posterior venta y la inevitable síntesis en laboratorios clandestinos.

Desde 1990, los países productores de opio podríamos dividirlos en tres zonas geográficas concretas, por un lado tendríamos México y Colombia (Sudamérica), Afganistán y Paquistán (Oriente Medio), y diversos países del sudeste asiático como Laos, Vietnam, Myanmar o Tailandia. Aunque los niveles de producción y cultivo han ido variando desde los años 90 y hasta principios de este siglo, el nivel total de producción ha aumentado en los últimos años, ya que países como Laos o Vietnam han disminuido sus hectáreas de cultivo pero sin embargo países como Afganistán duplicaron su nivel de producción.⁴

Resumidamente podríamos concluir que más del 90% de su producción se centra en tres países principalmente; Afganistán (76%), Myanmar (17%) y Laos (4%).⁴

La evolución de estos opioides desde finales del siglo XX, así como el cambio en su forma de administración, nos llevan a otros derivados de la morfina como el fentanilo, la oxiconona o nuevas sustancias recreativas como el *Lean* o *Purple Drank*. Las tendencias actuales de los opioides y su evolución en el siglo XXI, despiertan gran interés no solo por una posible recaída de la heroína, sino por la aparición de nuevas “epidemias” en sustancias hasta ahora poco conocidas en la sociedad como el fentanilo.

Objetivos

- Analizar las causas químicas y los factores externos que provocan la adicción a los opioides
- Conocer la evolución en el uso y forma de administración a lo largo de la historia
- Observar cual puede ser el futuro escenario en cuanto a la adicción a opioides en España

Material y métodos

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, obteniendo información científica y se ha realizado un análisis de datos a través de diferentes informes.

Para dicha revisión bibliográfica, se han consultado diversas bases de datos científicas, entre las que destacan artículos científicos de MEDLINE (PubMed) y MESH, Google Académico y Dialnet.

Además se han consultado artículos del PNSD y diversas revistas científicas y médicas.

Para la realización de las gráficas y su respectiva discusión, se han usado diversos informes realizados por la AEMPS y el programa Power Point.

Para la realización de la encuesta, se ha utilizado la herramienta Google Forms.

Resultados y discusión

Uso y abuso

Antes de entrar en materia, empezamos con la definición de algunos conceptos básicos que serán fundamentales a lo largo de todo el trabajo para comprender esta familia de fármacos; nos referimos al uso y al abuso, ya que en el caso de los opioides dicha línea es estrecha aunque de gran importancia.

La definición como tal del término “uso”, nos lleva a ciertas excepciones, difíciles de distinguir con el término “abuso”, sobre todo en la familia de los opioides.

Si hablamos de **uso**, nos referimos a la relación con las drogas, (en este caso opioides), ya sea por su cantidad, frecuencia o por la situación física/psíquica del individuo, donde no observamos consecuencias negativas sobre el individuo o sobre su entorno; sin embargo cuando hablamos de **abuso**, nos encontramos que la relación con los opioides provoca consecuencias negativas sobre el individuo y/o su entorno.⁶

Debemos tener en cuenta una serie de elementos referentes a los opioides, a las pautas de consumo y al contexto personal y social de cada individuo para aventurarnos a decidir si se trata de un uso o un abuso. Algunas de las situaciones más comunes a analizar, son los abusos

esporádicos, situaciones como el embarazo o el aumento de la frecuencia por parte del individuo sin asistencia médica.^{5, 6}

Estas situaciones entre otras nos llevan al abuso de opioides, el cual puede desencadenar en otro término importante como es la dependencia.

Cuando hablamos de opioides, se hace difícil no nombrar la palabra dependencia; o estado tanto físico como psíquico que lleva al individuo a modificar su conducta, caracterizada por reacciones impulsivas hacia la toma del fármaco de manera continuada, evitando así el malestar producido por su ausencia, (síndrome de abstinencia).⁶

Dicha dependencia en ciertos opioides, conlleva a la adicción de los mismos, donde la persona experimenta en su cerebro una enfermedad crónica basada en la búsqueda y toma compulsiva de dichas sustancias, pese a que estas le causen un daño tanto físico como social.⁷

Entre los opioides que generan dependencia podemos destacar la heroína, oxicodona, codeína, o fentanilo. Dichas sustancias destacan no solo por su dependencia psíquica, sino por el síndrome de abstinencia o dependencia física que producen.⁸

El síndrome de abstinencia de los opioides aparece en cuanto la persona disminuye o detiene un consumo prolongado y será variable en función de cada persona. Algunos de los signos y síntomas aparecen entre 6 y 12 horas posteriores a la última dosis, alcanzándose el pico entre 24 y 48 horas desde su inicio.⁹

Algunos de los síntomas que presenta esta ausencia de opioides en la persona son: angustia, sudoración, dolor muscular, insomnio, secreción nasal o bostezos. Dichos signos pueden durar desde varios días en el caso de sustancias de acción corta como la heroína y hasta dos semanas en sustancias como la metadona.^{8, 9}

En resumen el abuso de opioides dará lugar a una fuerte dependencia psíquica caracterizada por impulsos para alcanzar el placer o bien evitar el malestar del síndrome de abstinencia. A su vez se producirá una temprana dependencia física, que irá aumentando en intensidad debido al establecimiento de un proceso de tolerancia, o aumento de la dosis para alcanzar dicho efecto deseado por la persona.¹⁰

2. PRINCIPALES OPIOIDES USADOS DURANTE EL SIGLO XX

Durante el siglo XX, los opioides pasaron por varias etapas, desde su legalización y venta en farmacias, hasta su total prohibición y posterior venta en el mercado negro. Destacando principalmente dos de ellos, como son la morfina; fármaco de enorme importancia, ya que se trata del fármaco de referencia de esta familia. Tanto por sus efectos, como por sus consecuencias negativas, la morfina será el epicentro de este estudio, ya que a raíz de ella se obtendrán otros opioides importantes.

La heroína es la sustancia que destacó junto con la morfina durante el siglo XX, no solo por la gran cantidad de dependientes que produjo, sino por todo lo que le rodeaba; desde el SIDA, robos, delincuencia; protagonizando escenarios preocupantes, que dañaron la salud de miles de personas.

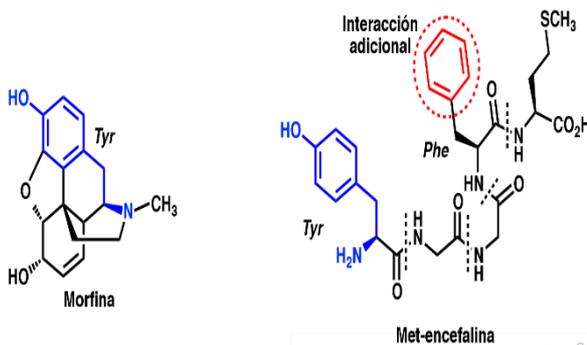
2.1 Mecanismo de acción y estructura química

Existen diversos receptores específicos a través de los cuales los opioides van a dar lugar a diversos efectos fisiológicos, destacando la supresión del dolor o analgesia. Por otro lado en su mecanismo de acción es fundamental la presencia de ligando endógenos, son los denominados péptidos opioides endógenos.

Podemos dividir estos péptidos endógenos en tres familias principales: encefalinas, endorfinas y dinorfinas.

Las encefalinas son pentapéptidos analgésicos donde destacan dos fundamentalmente, los cuales solo se diferencian en el aminoácido carboxi-terminal que puede ser metionina o leucina; denominándose Met-encefalina y Leu-encefalina. Dichos péptidos se localizan fundamentalmente en el SNC y están relacionados con la percepción del dolor, la regulación del control motor o de la conducta afectiva.^{11, 12}

La semejanza estructural de la morfina con los péptidos explica por qué la morfina puede activar los receptores opioides como si fuese un ligando endógeno. Ambos se unen al receptor de forma similar provocando un cambio conformacional y como consecuencia una respuesta celular.¹¹



Met-encefalina:
H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH

Como se observa en las figuras, de color azul vemos la similitud estructural de la morfina con el péptido endógeno, ambos tienen un anillo aromático hidroxilado con un grupo alquilo de dos átomos de carbono y un amino terciario en posición *para*.

Tanto los opioides endógenos, como la morfina tienen mecanismos de acción tanto a nivel presináptico como postsináptico. A nivel presináptico destacamos la inhibición en la liberación de sustancia P. Se trata de un péptido de cadena corta fundamental para la percepción del dolor persistente en el SNC. Sin embargo dicha inhibición también afecta a la capacidad sensorial del paciente, dando lugar a una reacción baja o inexistente ante estímulos estresores internos y externos.^{12, 13}

EN el SNC, también se va a producir una inhibición presináptica de diversos neurotransmisores como la acetilcolina, la dopamina o la noradrenalina. A nivel postsináptico la morfina actúa disminuyendo la actividad adenilciclasa y la velocidad de descarga neuronal.¹²

2.2 Morfina y su unión al receptor opioide

Existen varios tipos de receptores opioides localizados en diferentes partes del ser humano y con características diversas. Hoy en día se siguen estudiando algunos subtipos como $\mu 1$ o $\mu 2$, siendo este último el específico de la morfina.¹¹

Entre todos ellos destacamos tres tipos fundamentalmente: delta, kappa y mu. (Ver tabla)^{2,12}

Tipo	Localización	Funciones
Delta (δ)	SNC	Analgesia (espinal) Depresión respiratoria
Kappa (κ)	SNC Médula espinal	Analgesia (hiperalgesia, espinal y periférica) Miosis y Disforia
Mu (μ)	SNC, médula espinal, intestino	Analgesia (supraespinal, espinal y periférica) y depresión respiratoria Dependencia, Miosis y Euforia

La interacción de los diferentes opioides con los receptores depende de dos factores:¹¹

- Tipo de acción sobre ellos: agonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas puros.
- Afinidad respecto al receptor: puede ser alta, baja o tener afinidad por varios receptores.

La morfina es un opioide agonista del receptor μ fundamentalmente. También presenta afinidad por los receptores delta y kappa pero con una baja afinidad.^{11, 14}

Los receptores Mu dan lugar a una euforia inicial, náuseas, retención urinaria espasmo biliar y estreñimiento entre otras; mientras que los receptores kappa median con los efectos disfóricos y sedantes aunque en menor medida. Por último la morfina también actúa sobre los receptores delta que pueden dar lugar a una depresión respiratoria e incluso convulsiones.¹⁵

2.3 Usos y formas de administración

El uso clínico de la morfina tiene como objetivo fundamental la analgesia o disminución del dolor; pese a que su diagnóstico es individualizado, se suelen seguir tres criterios principales.¹¹

- El dolor debe ser de intensidad moderada-severa
- Dolor refractario o imposibilidad de utilizar otros analgésicos
- Evaluación psicofísica, descartando historial adictivo

Uno de los procesos más importantes de la morfina, que determinará la intensidad del efecto en el paciente, es su metabolismo.

La morfina se metaboliza principalmente en morfina-3-glucurónido (M3G) y morfina-6-glucurónido (M6G). El metabolito M6G contribuye al efecto analgésico, siendo farmacológicamente activo mientras que el M3G da lugar a los diversos efectos secundarios de la morfina. La farmacocinética y el metabolismo de la morfina son fundamentales para su uso y diagnóstico, el cual será individualizado.¹⁶

Diferentes situaciones fisiológicas/patológicas del paciente, como la insuficiencia renal o enfermedades terminales modifican el metabolismo y por consiguiente se deberá ajustar la dosis.¹⁶

Dentro del uso oral distinguimos los comprimidos de liberación inmediata, que alcanza su máximo efecto a las dos horas. Los comprimidos de liberación retardada, tardan el doble en alcanzar su máximo efecto, pero producen una analgesia muy prolongada de 8-12 horas.¹¹

La vía intravenosa, se reserva para casos agudos, debido a su rapidez de acción y a la producción de picos plasmáticos que pueden producir una rápida toxicidad. Al no producirse el efecto de primer paso hepático, la biodisponibilidad será muy alta, teniendo hasta 6 veces la potencia que mediante uso oral.

Este uso parenteral, es el que provoca mayor riesgo tóxico y adictivo, ya que los efectos son mucho mayores e instantáneos, provocando así la aparición de los morfinómanos.¹¹

2.4 Abuso de morfina y evolución hacia otros opioides

Durante principios del siglo XX, la morfina junto a otros opioides fue vendida en las oficinas de farmacia, sin ningún tipo de restricción, ni siquiera receta médica.

Morphine era el nombre comercial de Bayer para el clorhidrato de morfina, uno de los fármacos más vendidos; pero el progresivo control de los estupefacientes comenzó a endurecerse provocando la aparición del mercado negro.¹⁷

Inicialmente los morfinómanos se trataban de adictos iatrogénicos, es decir, personas que tras un tratamiento con morfina habían desarrollado un hábito, debido a una rápida tolerancia. En su mayoría se trataba de personas acomodadas, familiares de médicos o veteranos de guerra.¹⁷

El aumento del precio así como las dificultades para conseguir el talonario de tóxicos (el cual era proporcionado por la Dirección General de Sanidad), provocó en consecuencia un gran aumento del mercado negro. El diagnóstico médico disminuyó, convirtiéndose en una de las principales sustancias de abuso de la década de los 70, en su mayoría practicada por jóvenes alternativos, aunque se expandiría a todos los ámbitos sociales.¹⁷

Todo ello sumado a la enorme inestabilidad del país, nos lleva a unos de los peores escenarios de la historia de las drogas, la conocida como *epidemia de heroína*.

2.5 Heroína

La heroína o diacetilmorfina, es un opioide sintético obtenido a partir de la morfina. Sintetizada a finales del siglo XIX y comercializada durante principios del XX por diferentes farmacéuticas, entre las que destacó Bayer.

La heroína coge fuerza en España, cuando en 1978 se ilegaliza la comercialización de los opioides, es entonces cuando el mercado negro inicia su auge, y las mafias atraen a miles de personas. Desde viejos morfinómanos hasta grupos de jóvenes caen en manos de la heroína, propiciando una epidemia que no se frenaría hasta 1990.

La heroína paso de ser minoritaria, a contabilizarse hasta ciento veinticinco mil heroinómanos; su consumo era asociado generalmente a una vida marginal, delincuencia o enfermedades como el SIDA.

La vía parenteral pasó de ser una rareza a ser la utilizada en el 93% de los casos. Los intercambios de jeringuillas sumado a las condiciones insalubres de algunas zonas dieron lugar a un aumento del contagio del sida.

El auge de la heroína, se vio reflejado también en el aumento de decomisos (hasta 886 kilos en 1990) o en la llegada de miles personas a centros de deshabitación.

Factores externos que propiciaron la epidemia¹⁷

Además de la enorme adicción fisiológica que provoca la heroína, hubo diversos factores o aspectos, que fueron importantes a la hora de responder el "porqué" se produjo esta epidemia, y la evolución del consumo racional de morfina al abuso de heroína.

-Transformación político-económica: la crisis política del país sumado a las altas tasas de paro juvenil, llevaron a muchos jóvenes a la heroína. La imposibilidad de encontrar un trabajo fue una de los problemas que llevo a tantos jóvenes a iniciarse en el tren de la heroína.

-Aumento del tráfico ilegal: diferentes mafias turcas e italianas introdujeron en nuestro país enormes cantidades de heroína. No encontraron dificultades en las aduanas provocando un aumento de la oferta en el país.

-Atención excesiva por parte de los medios: proyectaron a los heroinómanos hacia actividades como la prostitución, los robos o la falsificación, provocando una mayor marginalización de los mismos, calificados de delincuentes o incluso enfermos contagiosos de SIDA.

- El problema residencial: la gran mayoría de heroinómanos, pertenecían a barrios periféricos, donde las oportunidades eran escasas viendo en la heroína una solución a sus problemas.

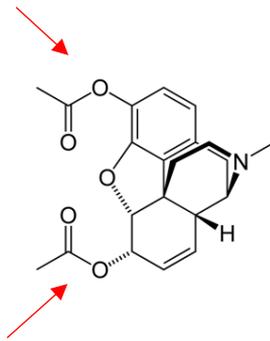
- La acción vecinal: la organización en algunos barrios por vecinos para intentar combatir el problema, solo crispo aún más el ambiente, donde fueron frecuentes palizas e intimidaciones.¹⁷

Química de la heroína y su adicción

La diacetilmorfina o heroína, se trata de un opioide semisintético derivado de la morfina; con una potencia cinco veces mayor que la morfina, siendo una de las drogas más adictivas. Las sensaciones de euforia (Rush) o de la de "estar volando", son algunas de las descritas por su consumidores, además de sequedad bucal, enrojecimiento de la piel y pesadez en las extremidades.^{18, 21}

La euforia inicial solo es experimentada mediante inyección, sin embargo el resto de efectos serian iguales, si la heroína es inhalada en vez de inyectada.²¹

Sus efectos se producen rápidamente debido a su alta liposolubilidad; entre 3 y 5 minutos tras su inhalacion o inyeccion, llegando a los receptores opioides del cerebro, provocando diversos efectos como analgesia o depresion respiratoria; los cuales permanecen en el cuerpo entre 3 y 4 horas.¹⁹



(5 α , 6 α)-7,8-dihidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol diacetato¹⁹

Como vemos en la imagen la modificación estructural respecto de la morfina, es la introducción de dos grupos acetilo en las posiciones 3 y 6. Dicha modificación aumenta la lipofilia de la molécula permitiendo un mayor acceso en el SNC.

Una vez que llega al SNC, es metabolizada a 6-MAM (monoacetilmorfina) y luego a morfina mediante hidrólisis de los enlaces éster, catalizada por tres esterasas. Tras dicha hidrólisis la sustancia es activa, dando lugar a diferentes efectos, como la hipnoanalgesia.²⁰

Mecanismo de acción

La heroína interactúa primero con los receptores MU, los cuales están más directamente relacionados con los fenómenos de dependencia y abstinencia. Estos receptores están acoplados a proteínas G y modula diversos sistemas fisiológicos como la respuesta al dolor y al estrés y la motilidad gastrointestinal. La heroína también interactúa con los receptores delta y kappa, aunque son de menor importancia.²⁰

Dentro de los receptores MU, distinguimos dos:

MU-1: responsables de la analgesia supraespinal y la euforia (provocada por una elevación de Dopamina)

MU-2: responsables de la depresión respiratoria y de los efectos gastrointestinales y la dependencia física.

Otras vías implicadas en el desarrollo de tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia, se producen por redes neuronales como la glutamatérgica, noradrenérgica, colinérgica, dopaminérgica o gabaérgica.^{20, 21}

Tras la llegada de la heroína al SNC, se producen variaciones en la actividad de diversos neurotransmisores y sus segundo mensajeros. Tras una exposición continuada, su repentina retirada puede llegar a provocar cambios similares, dando lugar a procesos característicos de adicción.

Uno de los sistemas que más influencia tiene en el síndrome de abstinencia y por tanto adicción, es el Noradrenérgico; una retirada repentina provoca una superactivación de la adenilciclase, aumentando el AMPc y la Noradrenalina de forma exacerbada. Dicha liberación excesiva provoca la superactivación del sistema nervioso autónomo, dando lugar a los síntomas simpáticos del síndrome de abstinencia.²¹

EL mecanismo de acción 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, así como la inhibición de la sustancia P (péptido encargado de la percepción del dolor).²⁰

2.6 Normalización de la heroína

Tras la grave epidemia de los años 80, el consumo de la heroína comienza a remitir. A partir de 1992 el escenario de la heroína fue distinto, llegando a una fase de normalización propiciada fundamentalmente por su invisibilización y marginalización de la misma.

En los años 90, la heroína descendió considerablemente; Los diferentes programas con metadona consolidaron una red asistencial segura y eficaz. Dichos programas también trabajaron para reducir las infecciones por VIH. Los miles de muertos provocados por la heroína años atrás, dieron lugar a que las nuevas generaciones dejaran a un lado su consumo.¹⁷

En el siglo XXI, el consumo de heroína, se ha mantenido estable, siendo una sustancia minoritaria en nuestra población. Diferentes indicadores evidencian este hecho; entre ellos destacar el descenso en urgencias hospitalarias, las muertes por sobredosis o los decomisos de heroína. Actualmente la mayoría de consumidores que acuden a centros de desintoxicación son heroínómanos de largo de recorrido con gran dependencia.²³

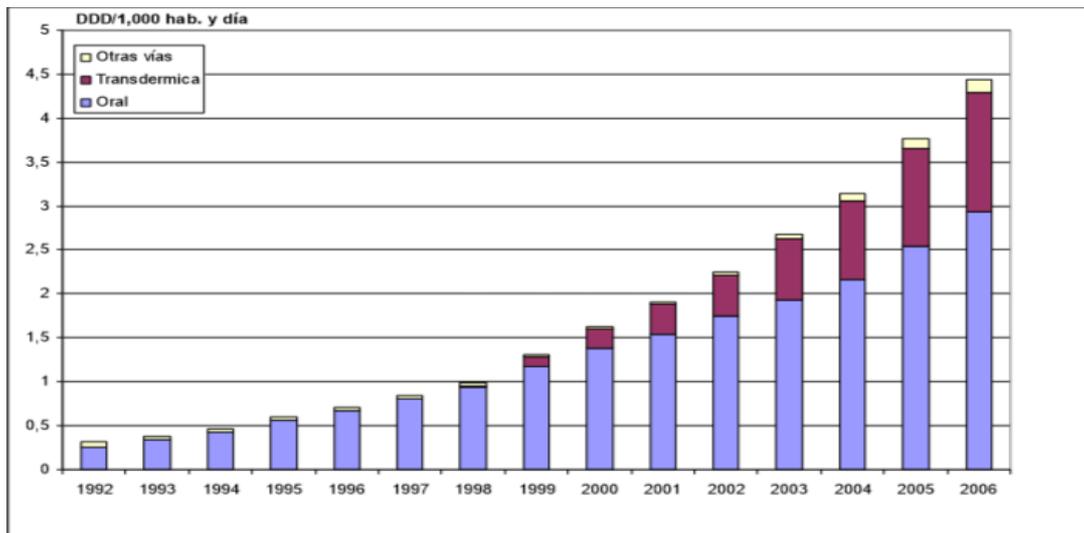
3 Cambios en las vías de consumo

Uno de los principales cambios que se produjeron a finales de siglo, fue el cambio en la vía de consumo. Este cambio fundamentalmente se vio reflejado en que la vía parenteral paso a no ser la principal vía de consumo.

Algunos de los ejemplos más significativos del cambio hacia la vía oral se evidencian en el aumento de la diversidad de la oferta, en la aparición en 1988 de la morfina de liberación sostenida para uso oral, o la aparición del tramadol en 1992.

Hasta entonces la utilización de los opioides era fundamentalmente por vía parenteral y casi todos los preparados eran inyectables, sin embargo a mediados de los 90 se podría decir que dichos inyectables habían ‘desaparecido’.

Cabe resaltar que otra de las vías que adquirió gran importancia fue la transdérmica, gracias a la aparición de los parches de fentanilo en 1998, cuyo uso se incrementaría considerablemente



En esta grafica que recoge la AEMPS durante el periodo de 15 años (1992-2006), se observan a simple vista dos cosas fundamentales.

La primera, es el aumento considerable del uso de opioides, parámetro en el que profundizaremos más adelante.

Lo segundo, es el cambio en las vías de administración, donde a partir de 1992 con la aparición del tramadol sumado al gran uso de la morfina por vía oral, dejan al uso de la vía parenteral en una proporción mínima.

Otro punto a destacar de la gráfica es la vía transdérmica, la cual se inicia en 1998 con la aparición de los parches de fentanilo y cuyo uso incrementa año tras año, hasta convertirse junto con el tramadol en uno de los opioides más usados.

Cierto es que a finales de siglo se experimenta un crecimiento tanto en el uso, como en la diversidad de opioides diagnosticados, gracias a la aparición de nuevas sustancias. Aunque debemos destacar que tras un análisis ofrecido por los datos de la OMS en 2006, el fentanilo y el tramadol concentran alrededor del 86% del total.²¹

Gracias a estos datos podemos observar la evolución de los opioides en cuanto a sus diferentes vías de administración, destacando la vía parenteral en los años 80, y la vía oral en los 90.

Ya en 2006 podemos observar un reparto entre la vía oral que suponía alrededor del 66% del total y la vía transdérmica que en poco años alcanzo hasta el 27%. Mientras que el porcentaje del resto de vías como la sublingual o la parenteral quedaría reducido a un 5%.

Heroína

Si en el uso racional de opioides la vía de consumo cambió, en el mundo de la heroína, no fue menos. EL abuso de estupefacientes también sufrió una evolución, un cambio, y tras la epidemia de los 80, muchos adictos cambiaron la jeringuilla por la vía fumada.

Una de las causas que propicio este cambio, fue el enorme esfuerzo de sanidad en acabar con el SIDA, las diferentes estrategias utilizadas en los centros de deshabituación provocaron un descenso lento, pero al mismo tiempo eficaz.

Además destacar el estigma asociado al uso de jeringuillas el cual marcó a muchos jóvenes que decidieron alejarse del SIDA y la marginalización.

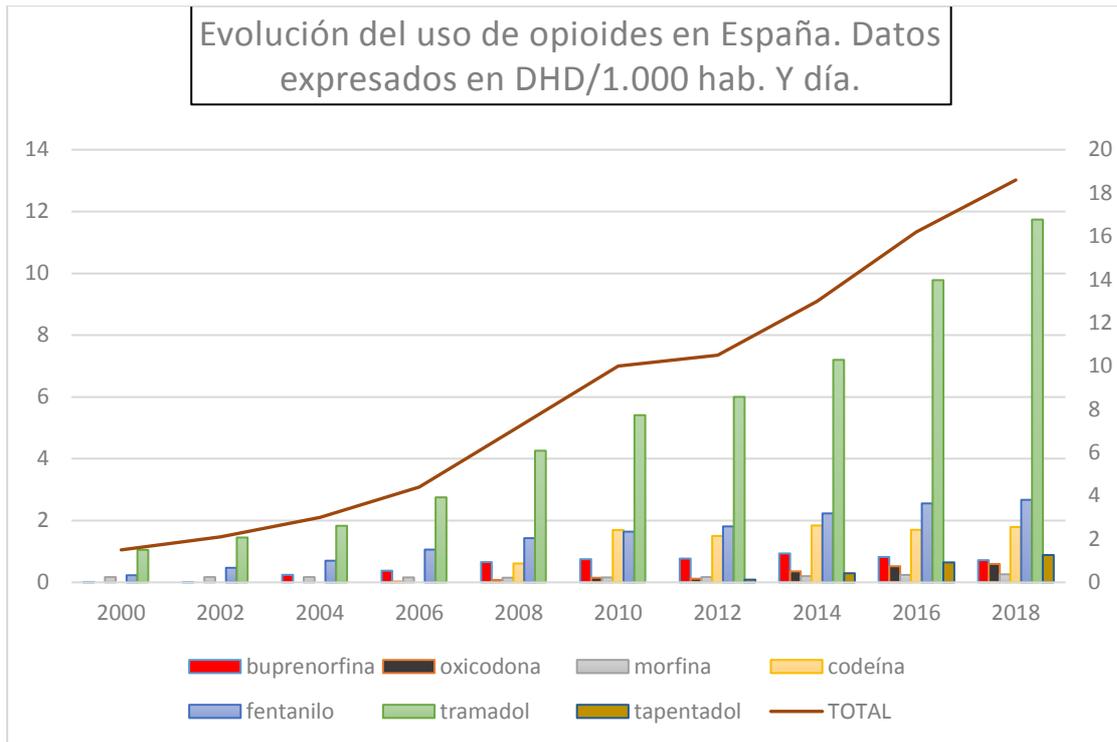
Por último los mercados negros, también orientaron al cambio por vía fumada, ya que la heroína blanca, era difícil de encontrar en algunas zonas de España (sobre todo en el sur). La heroína marrón o fumada adquirió gran importancia en barrios marginales, dejando en segundo plano a la vía parenteral.^{21, 23}

4 Principales opioides en el siglo XXI

Tras analizar diversos informes realizados por la AEMPS, podemos observar una amplia evolución en el uso de analgésicos opioides. A través de ellos obtenemos una gráfica que nos ayuda a entender con mayor claridad dichos datos.

Dicha grafica está elaborada con datos sobre los analgésicos opioides más usados durante el siglo XXI (2000-2018), despreciando aquellos usados en cantidades mínimas (inferiores al 0,1%) y con valores aproximados.^{22, 24,25}

En dichos informes realizados por la AEMPS, no se incluye ni la morfina ni la buprenorfina parenteral, por su escasa o nula utilización extrahospitalaria.



El consumo de opioides en España ha aumentado de manera considerable desde inicios del siglo XXI; como podemos observar en la gráfica, el consumo total de opioides pasó de 1,5 DHD en el año 2000 hasta 18,6 DHD en el año 2018.

La síntesis de nuevos opioides así como su diagnóstico en el dolor, ha dado lugar a una gran variedad de su uso y por consiguiente un aumento progresivo durante las dos últimas décadas. Entre ellos podemos destacar la aparición del fentanilo (1998), la utilización del tramadol con diferentes combinaciones como el paracetamol (2004), la utilización de oxicodona en combinación (2011) y el tapentadol (2012).

De entre los diferentes subgrupos el denominado “Otros opioides” fue el de mayor consumo y crecimiento pasando de 1 DHD en el 2000 hasta 12,6 DHD en 2018

El principio activo más utilizado ha sido el tramadol, cuyo uso supone un 63% del total. El consumo principal se debe al tramadol en combinación, cuyo uso pasó de 1,7 DHD en 2008 a 8,9 en 2018. Mientras que el tramadol como monocomponente ha permanecido estable entre 2,5 y 3 DHD.

Dentro de este subgrupo, encontramos también el tapentadol, cuyo uso comienza en 2012 y ha sido creciente hasta la actualidad.

El fentanilo, es un derivado de fenilpiperidina, cuyo uso se ha incrementado desde su aparición, hasta suponer el 15% del total. Su uso pasó de 0,23 DHD a principios de siglo hasta 2,67 en 2018. Aunque existen nuevas formas farmacéuticas tanto orales como nasales, la vía transdérmica sigue siendo la principal en su uso; los parches transdérmicos de fentanilo suponen hasta el 85% del total.

La tercera sustancia a destacar es la codeína, cuyo uso en combinación, fundamentalmente con paracetamol también se ha incrementado. Dentro de los alcaloides derivados del opio, la

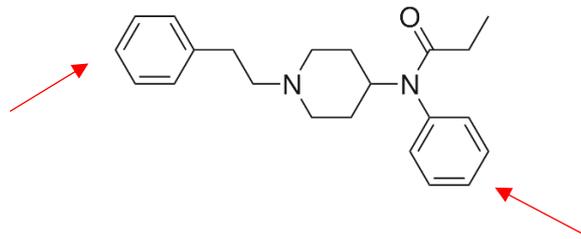
codeína es la mayoritaria, aunque también debemos nombrar el uso de la oxycodona en combinación, cuyo consumo se inició en 2010 y tuvo un crecimiento hasta la actualidad. Dentro de este subgrupo, que supone un 14% del total de opioides, tenemos en tercer lugar la morfina, cuyo uso ha quedado reducido en este siglo XXI, en comparación con su enorme difusión en el pasado. Su uso se ha mantenido estable en estos últimos años, alrededor de 0,2 DHD.

Por último, hablar del único derivado de oripavina que se utiliza, la buprenorfina, que junto con el fentanilo, se suele administrar en parches. Su consumo ha crecido en los últimos años suponiendo alrededor del 4% del total.

4.1 Fentanilo y su estructura química

Entre los diferentes opioides más utilizados en la actualidad, destaca el fentanilo y sus análogos. El fentanilo es un opioide sintético derivado del opio, utilizado para el tratamiento del dolor crónico; se trata de un agonista “Mu” principalmente, al igual que la morfina, pero con una potencia de entre 50 y 100 veces la morfina.²⁶

Su potencia viene condicionada por su estructura química, tanto el fentanilo como sus derivados, son bases débiles con una elevada liposolubilidad. Los dos anillos de benceno que contiene la molécula, son los principales responsables de la lipofilia de la misma.²⁷



Debido a su pka y a su elevada lipofilia, los primeros efectos se manifiestan rápidamente en el SNC; además de la analgesia característica del resto de opioides, destaca la depresión respiratoria a dosis dependiente, que afecta directamente al centro de ventilación del SNC, deprimiéndolo por completo.²⁷

Sus características farmacológicas y su mecanismo de acción, hacen que esta sustancia sea potencialmente adictiva, llegando a provocar un abuso de ella, desde el ámbito terapéutico, hasta su compra en el mercado negro. Sus efectos principales, son similares al del resto de opioides, sin embargo, presenta un estrecho margen terapéutico dando lugar con pequeñas cantidades de la misma a sobredosis letales.²⁸

Algunas de las formas farmacéuticas más conocidas son los comprimidos bucales Actiq, o los parches transdérmicos Durogesic. Su rapidez de acción y potencia, dan lugar a un alto riesgo de intoxicación. El estrecho margen terapéutico conlleva la dosificación del fentanilo en microgramos, disminuyendo así el riesgo de posibles intoxicaciones.^{26, 28}

4.2 Fentanilo y el mercado ilegal

La aparición del fentanilo y sus derivados en el mercado ilegal a nivel internacional, supone una gran amenaza para la salud. Los laboratorios clandestinos fabrican derivados del mismo y los comercializan en forma de polvo o en pastillas.

El mercado ilegal de dichas sustancias, está asociado con una enorme frecuencia a la sobredosis; en 2017 en Estados Unidos el 60% de las muertes por sobredosis de opioides se asociaron al fentanilo.²⁶

Algunos derivados como el sulfentanilo contienen 1000 veces la potencia de la morfina, por otro lado también encontramos el carfentanilo que alcanza hasta 10.000 veces. Aunque en España los casos por intoxicación con dichas sustancias son anecdóticos, se llevó a cabo la realización de un seguimiento por parte del SEAT.²⁹

Si bien la realidad norteamericana, así como su sistema de salud presentan enormes diferencias con nuestro sistema sanitario, hay diversos factores que nos llevan a una preocupación sanitaria. Uno de los principales problemas, es su venta en el mercado ilegal. Como ya hemos mencionado antes, otro de los factores que más preocupa es el abuso de dichas sustancias por pacientes de largo recorrido o por la aparición de tolerancia.²⁹

Sin embargo, el factor más determinante es la adulteración de otras sustancias como la heroína o la cocaína con fentanilo y sus análogos.

La presencia de análogos del fentanilo como adulterante en la heroína aumenta considerablemente el riesgo de intoxicación por opioides, incluso en personas que ya tienen tolerancia a los mismos. Por otro lado además de un aumento de los síntomas, dicha adulteración provoca una reversión de la depresión respiratoria más complicada, con la necesidad de repetidas dosis de naloxona. La aparición de sustancias como el ocfentanilo, furanilfentanilo y ciclopropilfentanilo en personas que habían consumido heroína, promovió un motivo de alerta para el SEAT.^{28, 29}

Como ya mencionamos anteriormente el fentanilo es una de las sustancias más relacionadas con las muertes por sobredosis; su adulteración en el mercado ilegal de cocaína, heroína y MDMA, aumenta aún más las probabilidades de intoxicación.

Destacar también la combinación del mismo con sustancias depresoras del SNC como las benzodiazepinas o el alcohol, que potenciaría los efectos de ambas sustancias.^{26, 28}

Por último debemos realizar una comparación con otros países, ya que mientras que en España, el mercado ilegal del fentanilo aún es anecdótico, en Estados Unidos es considerado una epidemia. En 2017 murieron alrededor de 30.000 personas por fentanilo en Norteamérica; mientras que Europa parecía estar al margen de estas intoxicaciones, en los últimos años el panorama ha cambiado. En países como Suecia, Estonia o Reino Unido se detectaron diversas drogas adulteradas como análogos del fentanilo, provocando decenas de muertes.²⁹

4.3 Los opioides y el futuro

Para observar el futuro de los opioides, debemos analizar el presente actual, no solo en España sino de todo el mundo. Como se mencionó anteriormente la epidemia de heroína en España vino precedida de la norteamericana.

Los diversos factores actuales no hacen prever otra epidemia de heroína como la vivida en los años 80, ya que los niveles de consumo entre otros factores se mantienen estables. Sin embargo, la actualidad norteamericana y el abuso de opioides, se trata de un grave problema actual, donde ya se habla de epidemia.

Uno de los principales problemas es la adicción al fentanilo y sus derivados, el cual ha producido miles de muertes en Estados Unidos recientemente. Un mercado negro que se aprovecha de la escasez de heroína en algunas regiones así como la venta de estos derivados como adulterante con total desconocimiento por parte del consumidor.³⁰

“En España no está muriendo la gente porque tenemos una sanidad pública que introduce una seguridad que en EE UU no existe, pero si no se corrige el rumbo no tardaremos en tener el mismo problema“, advierte Juan Gervas quien siguió de cerca la crisis americana como profesor de la universidad de Johns Hopkins.³¹

El aumento exponencial de los opioides, y su diversidad en los últimos años, destacando el tramadol y el fentanilo como sustancias principales, nos dejan un futuro incierto pues la adicción a estas sustancias supone ya problemas serios de salud en diversos países como Irlanda del Norte o Estados Unidos.³¹

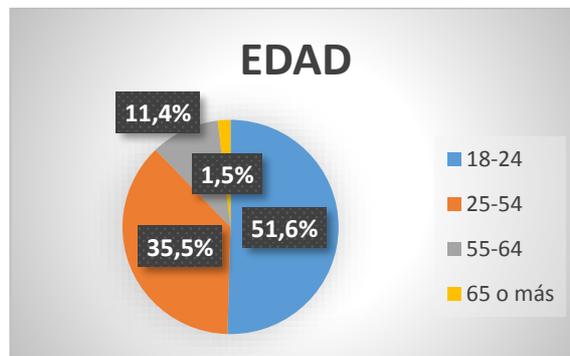
Debido al crecimiento elevado del cual se estima que hasta 4 millones de españoles se encontraban en tratamientos con opioides,³¹ y a la reciente alerta por parte del SEAT de diversos derivados del fentanilo como sustancias adulterantes. Nos muestran un futuro inquietante, donde una retirada brusca de los opioides podría acercar a sus consumidores al mercado ilegal, como está sucediendo en Estados Unidos derivando en consecuencias negativas.

La aparición de la venta de sustancias ilícitas mediante Internet, y la versatilidad de las mafias para introducir sus mercancías en el país suponen un reto para la sanidad española, donde el desconocimiento de los jóvenes y las diferentes “ modas “ internacionales, podrían poner en peligro la salud de miles de personas.

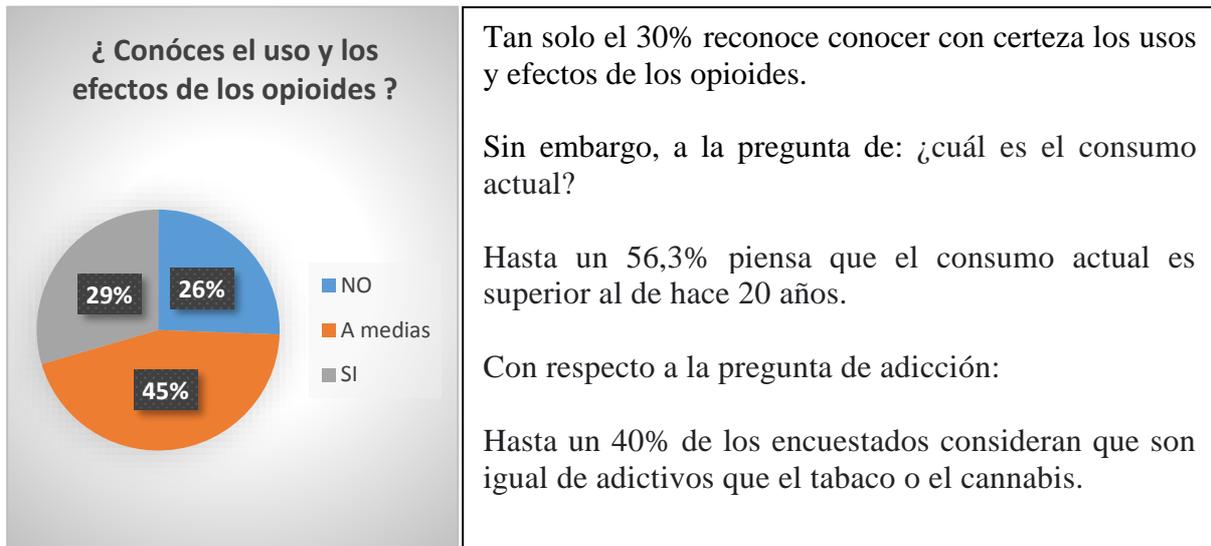
Encuesta

Esta encuesta ha sido realizada para obtener una mayor información sobre el conocimiento de los opioides en la actualidad. Así como para observar cuál puede ser en un futuro el escenario de opioides en España.

La encuesta se ha realizado a través de la plataforma Google Forms, con diversas preguntas sobre su uso y abuso, a un total de 139 personas con diferente rango de edad.

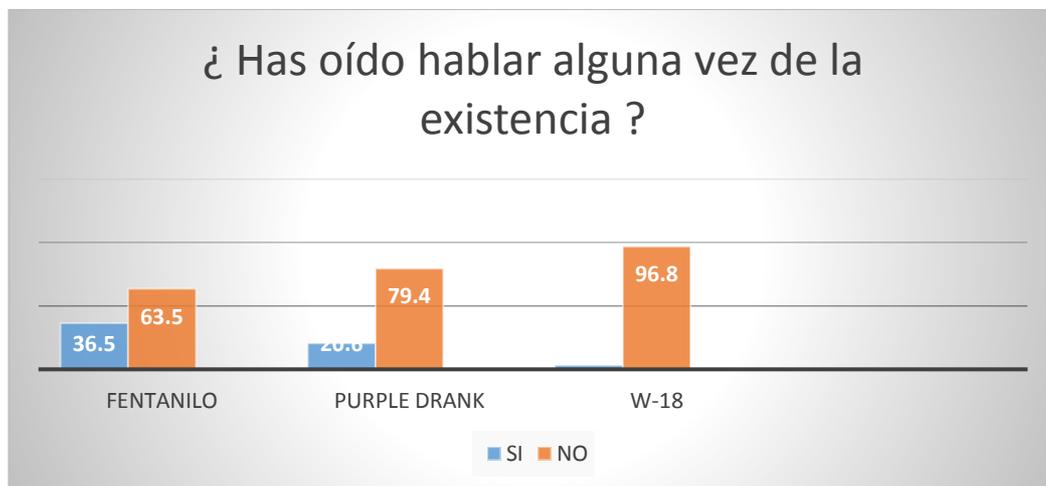


EL primer bloque de preguntas se basa en el conocimiento general y la percepción de los opioides.



En este bloque podemos destacar que hasta el 70% de los encuestados, no saben los usos de los opioides, pero más de la mitad de ellos sí que piensan que el consumo actual es superior y que se tratan de sustancias adictivas.

En el segundo bloque de preguntas se centra en el conocimiento de opioides y sustancias ilícitas.



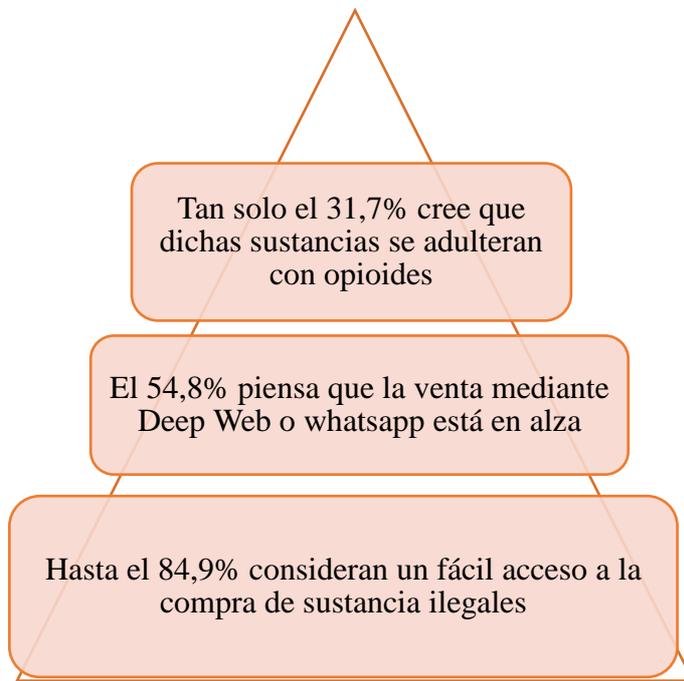
Destacar que hasta el 63,5% ni siquiera han oído hablar del fentanilo, siendo unos de los opioides más vendidos en España. Estos datos confirman el desconocimiento tanto a nivel general como particular de los opioides.

Con respecto a las drogas ilícitas solo un porcentaje bajísimo reconoce su existencia. A diferencia de países como Estados Unidos, donde el conocimiento de sustancias como el Purple Drink es mayor.

En este bloque, también se realiza una pregunta sobre la heroína; donde hasta el 61,6% considera que es una droga muy presente en nuestra sociedad.

Estos datos demuestran la enorme influencia que tuvo la heroína y el miedo al supuesto repunte.

En el tercer bloque se han realizado preguntas respecto a la accesibilidad de sustancias ilícitas como la cocaína, el MDMA, o el cannabis en la actualidad.



Con estos resultados podemos confirmar que un elevado porcentaje de las personas encuestadas creen que el acceso al mercado ilegal de sustancias es sencillo, y además hasta el 54,8% considera que su venta mediante Internet está en alza.

Estos datos concluyen en la enorme incertidumbre a la que nos podemos encontrar, ya que actualmente además del mercado negro nos encontramos con la nueva herramienta de venta por Internet, el cual es aún más peligroso e inseguro que el mercado negro tradicional.

Por último, destacar que tan solo el 31,7% considera que las drogas en España están adulteradas por opioides frente al 62,8% que dice desconocer este hecho.

La encuesta se ha realizado con el fin de observar el conocimiento actual de la población respecto a los opioides. Dicha percepción nos puede ayudar a la orientación que tiene la población respecto a dichas sustancias, ayudándonos a tomar una serie de medidas y controles.

Las conclusiones de la encuesta, la cual he separado en tres bloques serían las siguientes:

- Gran desconocimiento del uso de los opioides, aunque si de su potencia adictiva y aumento de su consumo.
- Desconocimiento de los nuevos opioides tanto legales como ilegales.
- Las consecuencias de la ‘ crisis de heroína ‘ llegan hasta el pensamiento actual de la sociedad.
- Accesibilidad al mercado ilegal, y auge de las nuevas tecnologías para la venta ilícita.
- Falta de conocimiento del contenido y la adulteración de sustancias ilegales.

Conclusiones

~La unión de los opioides a receptores específicos situados en el SNC y su mecanismo de acción, producen una rápida tolerancia y una fuerte dependencia. El sistema Noradrenérgico es uno de los más implicados en este síndrome de abstinencia. La elevada lipofilia y rapidez de acción de algunos de los opioides, provoca una rápida sensación placentera, que adiciona al consumidor.

Además, es un hecho que los factores político económico y sociales son de gran trascendencia, dando lugar a enormes cambios en el uso y abuso de los mismos.

~El crecimiento de los opioides tanto en su uso como en su diversidad, han dado lugar a una mejora para los pacientes. Dicho aumento exponencial ha provocado también una gran amenaza para el futuro, pues hay un mayor porcentaje de personas que consumen estos fármacos, y que fuera de unas pautas estrictas, pueden llegar al abuso o adicción de forma rápida.

Respecto a las vías de administración, destacar el paso de la vía parenteral a la vía oral o transdérmica. Mejorando así los efectos secundarios y disminuyendo el número de sobredosis.

~Las tendencias del siglo XXI, como la compra de opioides por Internet, el aumento del uso de opioides recetados o la aparición de opioides como adulterantes en otras drogas, provocan una incertidumbre en la futura adicción a opioides.

Bibliografía

1. BELTRÁN CATALÁN, E., et al. Farmacología de los opioides. *Dolor. Investigación Clínica & Terapéutica*, 2008, vol. 23, no 2, p. 80-91.
<https://medes.com/publication/42436>
2. ALVAREZ, YOLANDA; FARRÉ, MAGÍ Farmacología de los opioides Adicciones, vol. 17, núm. 2, 2005, pp. 21-23.
<https://www.redalyc.org/pdf/2891/289122022016.pdf>
3. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/felix-hoffmann3>
- 4 Sandeep Chawla, Denis Destrebecq, Ayako Kagawa (mapas), Suzanne Kunnen (publicación), Thibault Le Pichon, Aruna Nathwani, Thomas Pietschmann, Wolfgang Rhomberg (gestión de bases de datos), Ali Saadeddin (introducción de datos), Johnny Thomas (mapas, gráficos y publicación) y Melissa Tullis. Informe Mundial sobre las drogas. Vol 1. Capítulo 2. P 67-88 http://www.unodc.org/pdf/WDR_2004/wdr2004_vol1_spanish.pdf
5. <http://ocw.innova.uned.es/ocwuniversia/Educacion-Vial/efecto-de-alcohol-las-drogas-y-otras-sustancias>
- 6 J.F KRAMER y D.C CAMERON. Manual sobre dependencia de las drogas. P 9-19.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40467/9243540483_es.pdf
- 7 <https://medlineplus.gov/spanish/opioidmisuseandaddiction.html>
- 8 <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000949.htm>
- 9 Brenes, Sofía Sandí, and Luis Sandí Esquivel. "Dependencia a opioides y su tratamiento." *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD* 6.1 (2016).
<https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/23063/23289>

- 10 J.F KRAMER y D.C CAMERON. Manual sobre dependencia de las drogas. P.40-45. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40467/9243540483_es.pdf
- 11 <http://catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%207.pdf>
- 12 Villarejo-Díaz, Mario, and J. Ramón. "Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides." *Educación e investigación clínica* 1.2 (2000): 106-129. <https://www.medigraphic.com/pdfs/raza/lr-2000/lr002h.pdf>
- 13 http://revista.sedolor.es/pdf/1998_04_01.pdf
- 14 <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-analgescicos-opiaceos-X0213932412941155>
- 15 Christoph Stein. Opioid receptors. Vol 67: 433-451 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332001>
- 16 Linda G. Franken, Anniek D. Masman. Pharmacokinetics of Morphine, Morphine-3-Glucuronide and Morphine-6-Glucuronide in Terminally Ill Adult Patients. 2016; 55: 697-709. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4875954/>
17. David Pere Martínez Oro'. Genealogía del consumo de opioides en España. En: Episteme (Investigación e Intervención social). Opioides en España. Ni repunte de heroína ni crisis de opioides a la americana. Barcelona (calle Floridablanca 146); 2019. Páginas 13-28. [https://pnsd.sanidad.gob.es/noticiasEventos/actualidad/2019_Actualidadpublica/pdf/20191211_Opioides en Espana Ni repunte heroína ni crisis americana.pdf](https://pnsd.sanidad.gob.es/noticiasEventos/actualidad/2019_Actualidadpublica/pdf/20191211_Opioides%20en%20Espana%20Ni%20repunte%20heroína%20ni%20crisis%20americana.pdf)
- 18 <https://las-drogas.net/heroína/>
- 19 <https://todoesquimica.blogia.com/2010/032001-heroina.php>
- 20 <https://studylib.es/doc/6516661/opiáceos--mecanismos-de-acción--metabolismo--y>
- 21 José Henry Osorio y Federico Cárdenas, Jorge Ronderos Valderrama. ¿Heroína, un viaje sin retorno?. Revista cultura y droga. 2009; P 189-199. Disponible en: http://culturaydroga.ucaldas.edu.co/downloads/CULTURA%20Y%20DROGA%20No16_Completa.pdf#page=189
- 22 <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf>
- 23 David Pere Martínez Oro'. Genealogía del consumo de opioides en España. En: Episteme (Investigación e Intervención social). Opioides en España. Ni repunte de heroína ni crisis de opioides a la americana. Barcelona (calle Floridablanca 146); 2019. Capítulo 3.
- 24 <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
- 25 <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
- 26 <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-fentanilo>
- 27 Ortiz, J. R., & Lora-Tamayo, J. I. OPIÁCEOS: FENTANILO, ALFENTANILO, SUFENTANILO, REMIFENTANILO. *Anestesia Total Intravenosa. Principios básicos*, Segunda edición, Capítulo, 5, 123-134.
- 28 https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasAlerta/pdf/ALERTA_DERIVADOS_FENTANILO_CONSUMIDORES_HEROINA_29052018_def.pdf
- 29 David Pere Martínez Oro'. Genealogía del consumo de opioides en España. En: Episteme (Investigación e Intervención social). Opioides en España. Ni repunte de heroína ni crisis de opioides a la americana. Barcelona (calle Floridablanca 146); 2019. Páginas 46-59.
- 30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30512204/>
- 31 <https://www.elperiodico.com/es/sociedad/20180211/estrategia-farmaceuticas-consumo-opiaceos-espana-6617325>