

# Bases generales del fentanilo

---

DR. MARIO CITALÁN





INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN  
NEUROCIENCIA

[www.iinmexico.com.mx](http://www.iinmexico.com.mx)

---

¿Tienes conocimientos previos sobre el tema?

¿Qué esperarías aprender en este curso?



# Reflexionar

---

¿Drogas nuevas?

¿Drogas emergentes?

¿Drogas de moda?



# Reflexionar

---

¿Por qué se drogan las personas?

¿Que buscan al consumir una sustancia?

¿Qué hace que se enganchen?

¿Por qué es tan difícil que se pueda dejar de consumir una droga?



# ¿Qué es el fentanilo?

---

El fentanilo es un fuerte **opioide sintético** similar a la **morfina**, pero entre **50 y 100 veces más potente**.



# Potencia y eficacia

---

**Potencia** En farmacología, en la expresión de la actividad de un fármaco, en términos de la concentración o la cantidad necesaria para producir un efecto definido, o en relación con el efecto máximo.

La **eficacia** se refiere a la respuesta terapéutica, potencial máximo que un fármaco puede inducir.

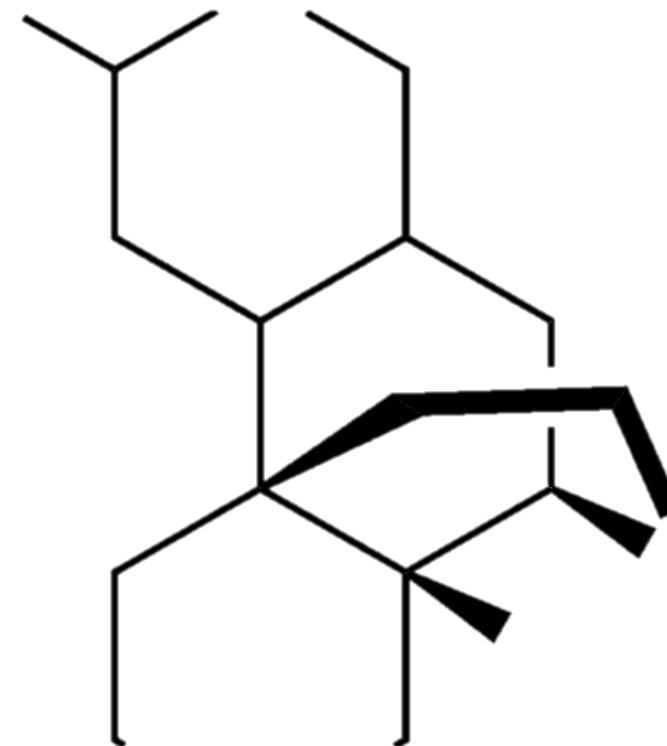
La **potencia** se relaciona con la cantidad de fármaco necesaria para producir su efecto. Decimos **que** una droga es más potente, cuando con una dosis menor se consigue la misma respuesta.

# Opiáceos y opioides

**Opiáceos:** fármacos **alcaloides** derivados del jugo de la adormidera, que contienen un porcentaje variable de **morfina** (3-20%), además de codeína, papaverina y otros 20 alcaloides distintos).

**Opioides:** Drogas **naturales o sintéticas** con efectos similares a la morfina.

Los opioides se unen a receptores específicos ubicados principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y reproducen los efectos de los ligandos endógenos (**encefalinas y  $\beta$ -endorfinas**).



# Alcaloides

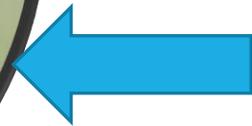
---

Son sustancias orgánicas nitrogenadas con carácter básico mayoritariamente de origen vegetal con una estructura química compleja que ejercen acciones farmacológicas diversas en pequeñas dosis y poseen, en general, una marcada toxicidad por lo que su rango terapéutico es muy estrecho.

Una de las principales funciones de los alcaloides en las plantas es defenderlas ante la presencia de animales y hongos. Si un animal ingiere una planta que contiene esta sustancia, se puede producir una intoxicación en ellos según la cantidad que coman y también producen efectos fisiológicos. Su principal función es hacer que las plantas tengan las características de toxicidad, medicinal e incluso alucinógenas

# Papaver Somniferum (adormidera)

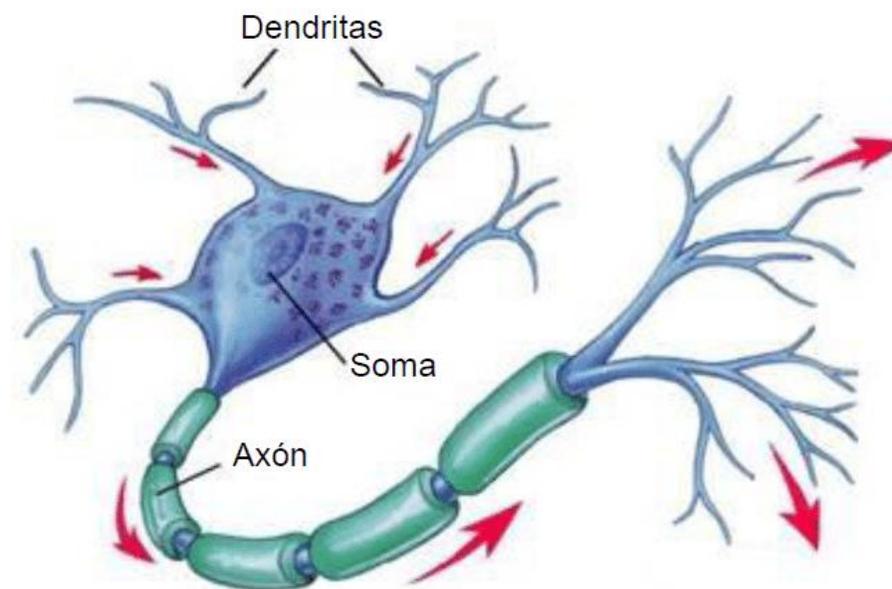
---



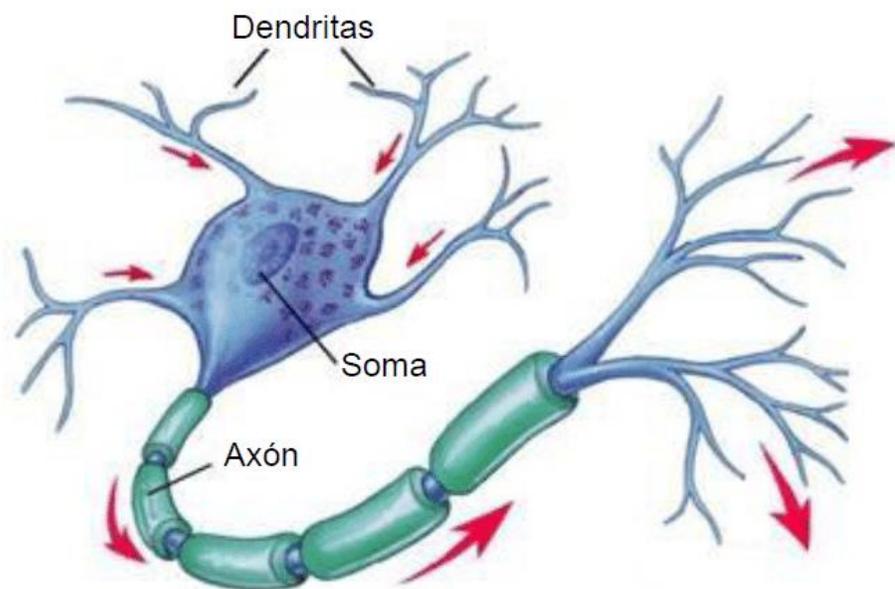
Opiáceos

# Mecanismo de acción

Existen **receptores opioides** que están localizados en el sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas, y otros territorios (plexo mientérico y médula adrenal).



# Receptores



Se han identificado cinco clases, denominados  $\mu$  ( $\mu 1$  y  $\mu 2$ ),  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$ , y  $\epsilon$ . Aunque sólo se aceptan como auténticos receptores opioides los tres primeros

Los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\sigma$ , son activados por los opioides exógenos y los  $\delta$  por las **endorfinas**

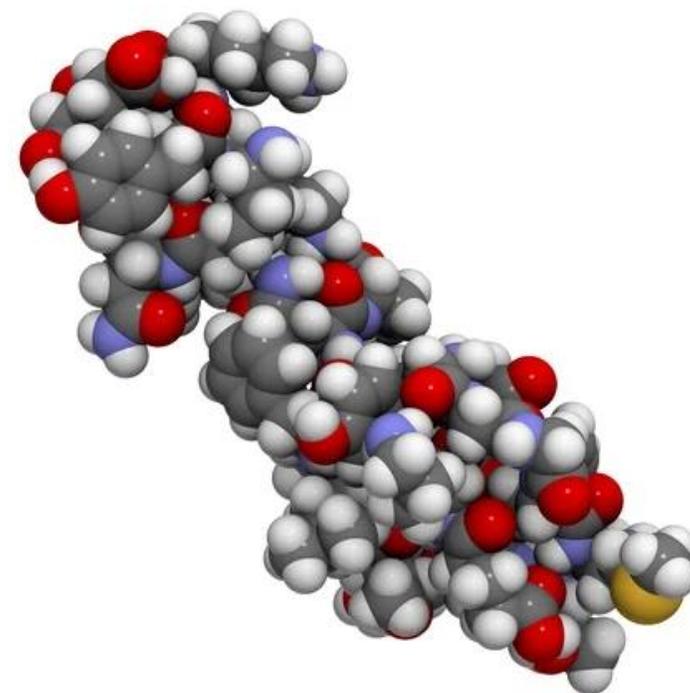
# Endorfinas

---

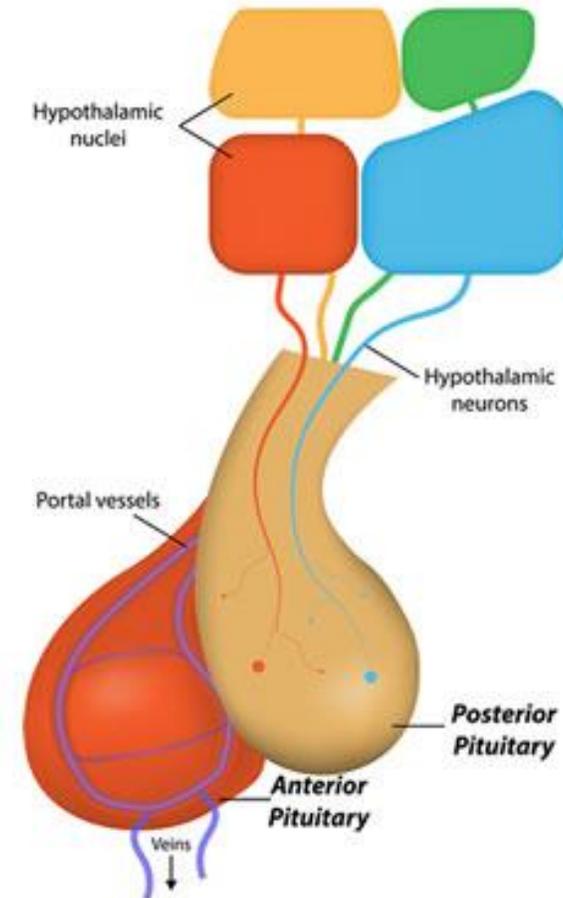
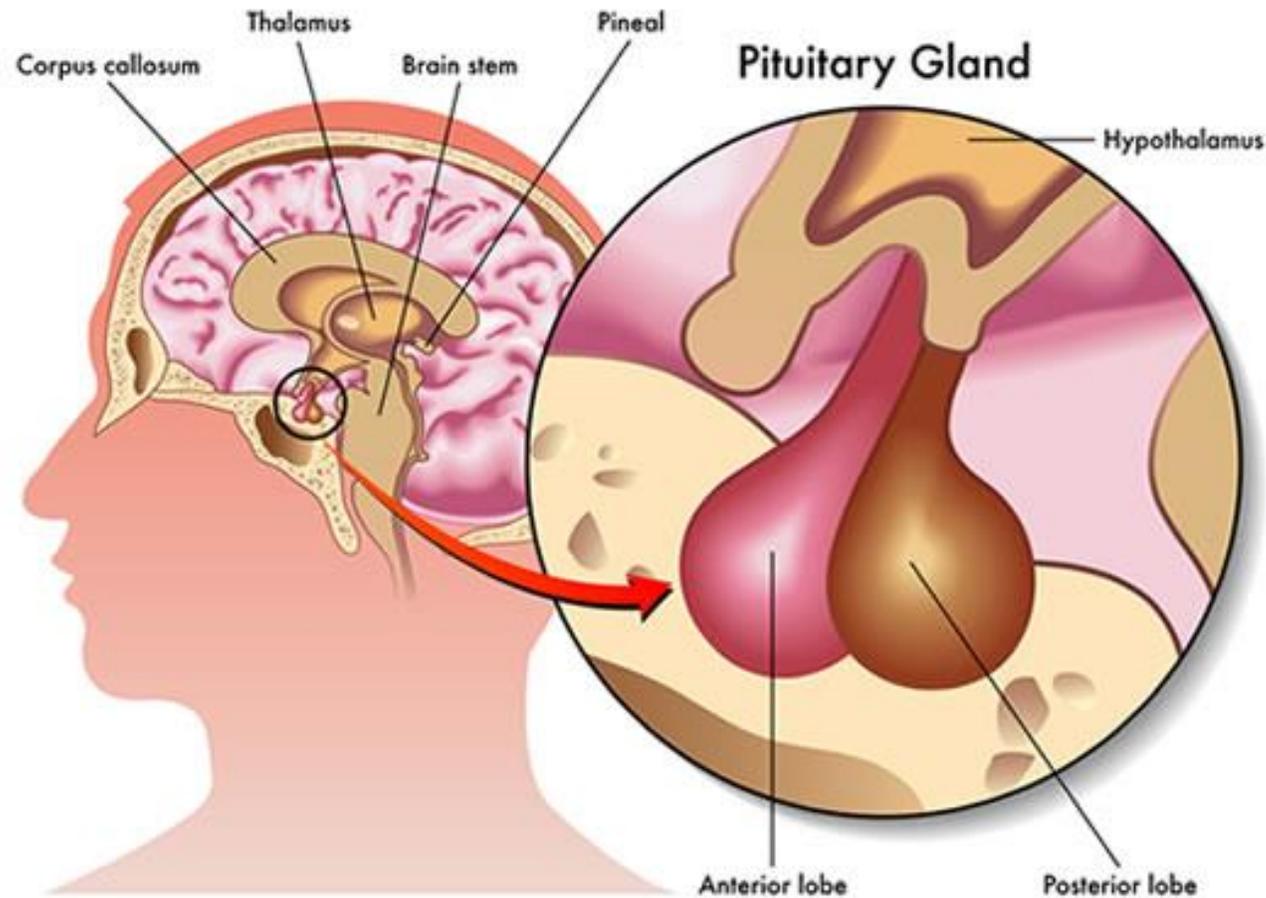
Las endorfinas son un tipo de neuropéptido endógeno, es decir **cadena de proteínas** elaboradas por el propio organismo, las cuales se encargan de estimular las áreas cerebrales que producen placer al organismo.

Estas sustancias son conocidas también como **opiáceos endógenos**, debido a que su composición química y su actuación es muy semejante a la de los derivados del opio, como la heroína y la morfina.

Se trata de moléculas que en general no producen una señal nerviosa por si mismas, pero que modulan y alteran la sensibilidad neuronal a otras sustancias.



La síntesis de endorfinas se da principalmente en la hipófisis o glándula pineal



# Funciones básicas de las endorfinas

---

# 1. Las moléculas de la felicidad

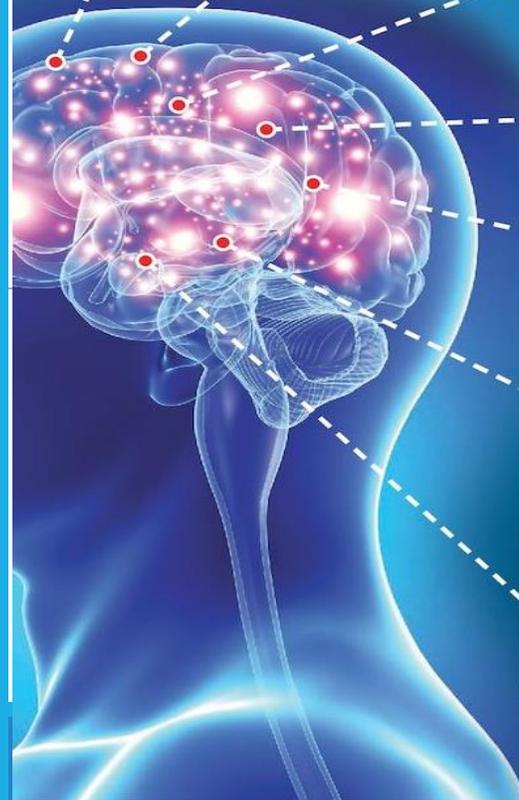
---

Crean una sensación de bienestar y calma tanto a nivel físico como mental, que induce la sensación de **felicidad**. De hecho, esto hace que su segregación sea percibida por el organismo como una especie de recompensa, lo cual nos lleva a repetir la conducta que provoca ese mecanismo de liberación hormonal.



# ENDORFINAS

IIN MEXICO  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN  
NEUROCIENCIA



s medicamentos  
pero sin sus efectos  
os de bienestar,  
io del dolor.

as

## 7 formas de aumentar naturalmente la liberación de endorfinas



1. Haz **ejercicio** en forma regular. El ejercicio ayuda a combatir la depresión y la ansiedad, y permite dormir mejor.



2. Consume una **alimentación saludable**. Con buenas fuentes de proteína (huevos, carnes, lácteos), vegetales variados, grasas saludables (aceites de oliva o de coco, mantequilla, palta, frutos secos), legumbres, semillas y cereales integrales (arroz integral, avena, quínoa).



3. ¡Ríe más! La **risa** proporciona una sensación de bienestar inmediata, gracias a la liberación de endorfinas.



4. Conéctate con otros. Puede ser a través del **contacto físico**, como un masaje o un abrazo, haciendo un voluntariado, o teniendo una **conversación profunda** y en confianza.



5. Aprende algo novedoso e interesante constantemente. Puedes experimentar **nuevas sensaciones**, viajar, **aprender** un *hobby*, manualidades o un idioma. Todas estas actividades liberan neuroquímicos que nos hacen sentir bien.



6. Incorpora **sabores, olores relajantes** y aceites esenciales. Puedes usar aromaterapia u oler esencias que te evoquen buenos recuerdos.



7. Pasa **tiempo en la naturaleza**. Y aprovecha de tomar 20 minutos de **sol a diario**, para producir vitamina D que también es importante para el buen estado anímico.



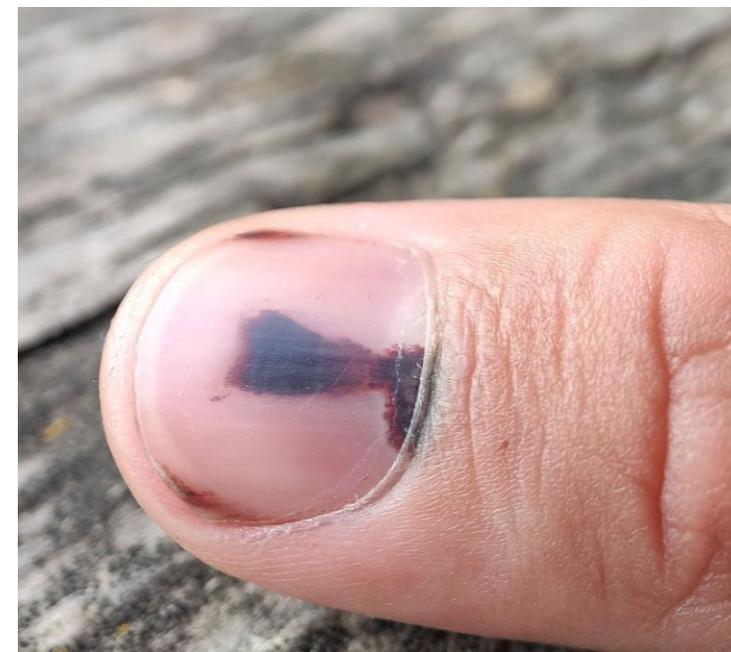
## 2. Inhibición del dolor físico

---

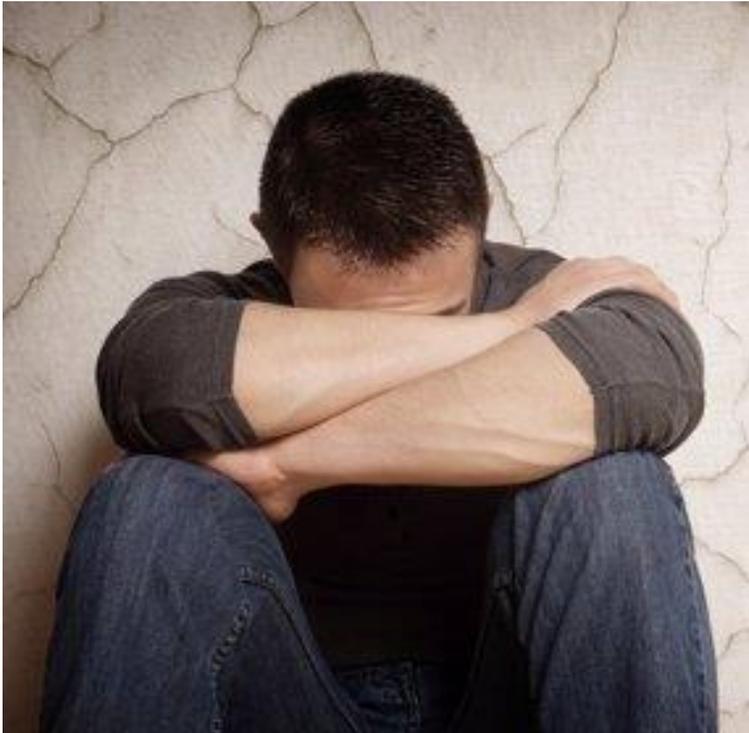
Cuando nos damos un golpe o nos hacemos un corte o hacemos un esfuerzo extremo los tejidos del organismo emiten señales a los nociceptores o receptores del dolor que poseen. Ante la llegada al cerebro de estas señales la hipófisis responde liberando de manera casi inmediata endorfinas.

Dicha liberación inhibe o disminuye temporalmente la sensación de dolor, permitiendo que el organismo sea capaz de realizar una respuesta adaptativa que pueda salvar su vida. Esto, por ejemplo, nos permitiría escapar de un depredador o de una pelea a pesar de haber sido heridos.

Es lo que provoca que cuando nos rompemos un hueso el dolor inicial no sea tan intenso como el que se sentirá posteriormente, una vez relajados.



# 3. Inhibición del dolor psicoemocional



Las endorfinas también actúan del mismo modo ante el sufrimiento psicológico, como el producido ante sucesos vitales dolorosos, traumas, estrés o ansiedad.

Cuando nos dan una mala noticia o sucede un evento doloroso, como por ejemplo la muerte de un ser querido, es frecuente que la respuesta inicial parezca no tener un efecto inmediato, actuando en apariencia como si nada hubiese pasado.

Se especula que dicha fase sea debida a una producción de endorfinas que inhibe el dolor a nivel psíquico, ya que estas sustancias reducen el nivel de tensión y estrés inicial.

Se explica de este modo que, ante ciertas situaciones de estrés, se produzcan síntomas somáticos una vez este se ha resuelto, aunque estos no se producían en la propia situación estresora. Las endorfinas podrían actuar compensando este malestar.

## 4. Influencia en sistema inmune

---

Los estados de ánimo deprimidos y la persistencia del estrés disminuyen con el tiempo la capacidad del sistema inmune para hacer frente a microorganismos externos.

Es por ello que cuando estamos en una época de mucha tensión resulta más fácil enfermarse tanto en ese momento como después de que la situación haya pasado.

La liberación de endorfinas, sin embargo, produce un fortalecimiento de este sistema al mejorar la situación emocional y permitir el afrontamiento de situaciones dolorosas.



## 5. Memoria y atención

---

Se ha comprobado que estas sustancias participan en la memoria y atención, facilitándola en la medida que el bienestar aumenta la capacidad y muchos estímulos son asociados a estados emocionales.



## 6. Participación en la sexualidad

---



Diversas investigaciones reflejan que la liberación de endorfinas tiene un papel muy relevante en la sexualidad, facilitando el deseo e induciendo la síntesis y liberación de hormonas que predisponen al mantenimiento de relaciones.

Facilitan la vinculación romántica entre los miembros de la pareja, al provocar sensaciones de felicidad y bienestar.

# Opiáceos

---

# Opiáceos

---

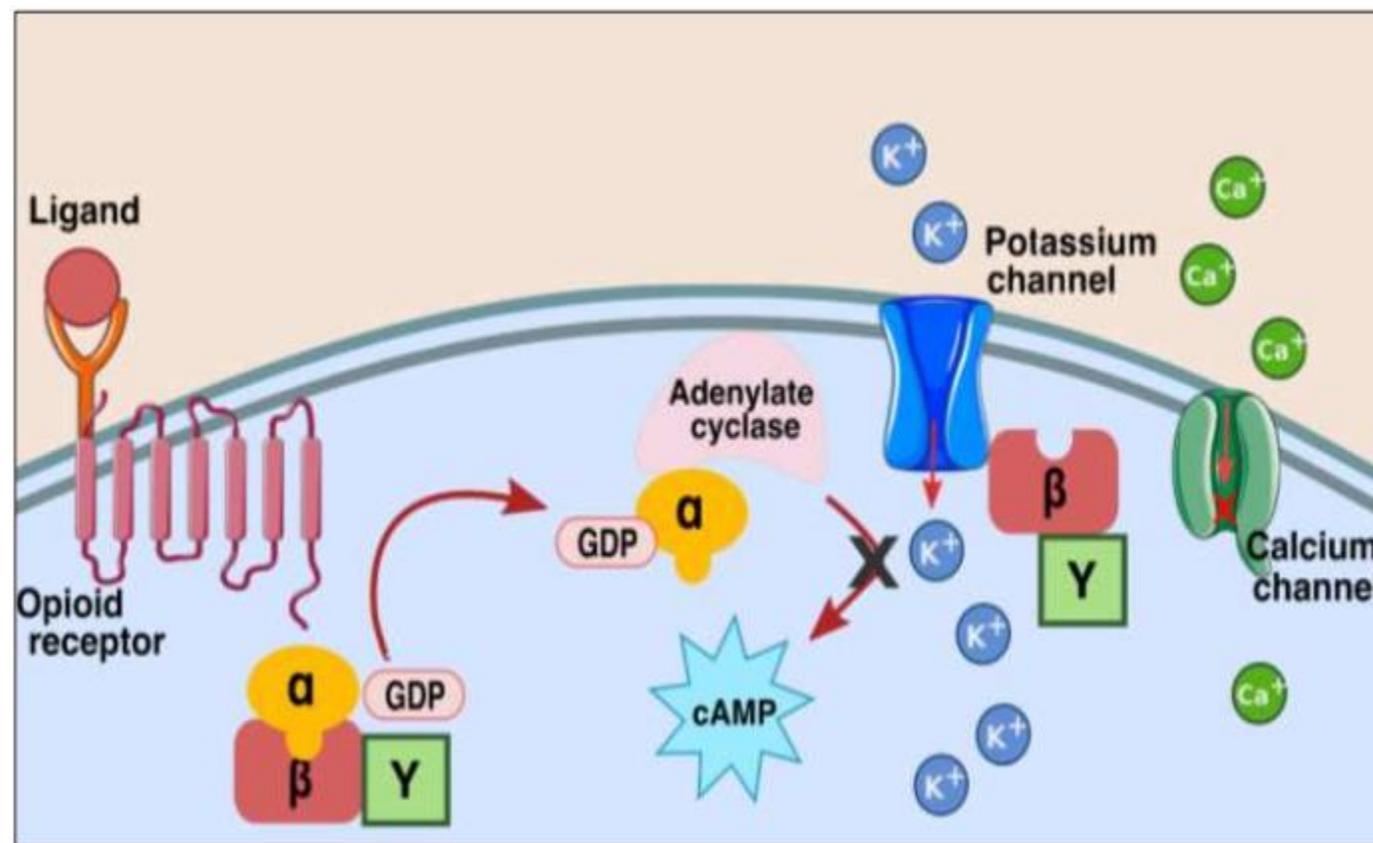
Los opiáceos están clasificados en tres grupos:

- Opiáceos naturales: morfina, codeína, y tebaína, (hasta 26 alcaloides naturales fenantrénicos).
- Opiáceos semi-sintéticos: heroína, dextrometorfán, dihidrocodeína, y oximorfona, entre otros.
- Opiáceos sintéticos: meperidina, difenoxilato, **fentanilo**, loperamida, metadona y otros.

# Receptores

Estas sustancias ejercen sus efectos agonistas sobre los receptores opiodes, los cuales están localizados sobre las superficies celulares.

El sistema nervioso central (SNC) cuenta con dos tipos principales de receptores. Los que están localizados directamente sobre los canales iónicos (tipo 1), por lo cual su activación y respuesta tiene lugar en milisegundos; y los caracterizados por estar ligados a **proteínas G**, cuya activación y respuesta tiene lugar en segundos (tipo 2)



# Receptores opioides

---

Los receptores opioides están acoplados a proteínas G ( $G_{\alpha i}/\alpha_o$ ). Tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclase, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o PKA, lo que resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas.

Se produce además una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, por lo que se reduce la liberación de neurotransmisor, así como, la apertura de canales de potasio (GIRK) de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias

# Receptores opioides

---

El efecto analgésico de los opioides se debe a la unión de agonistas a receptores específicos acoplados a proteína G, localizados en el cerebro y la médula espinal.

Investigaciones sobre el estudio de los receptores opioides señalan a estos como una buena opción para el tratamiento de dolor crónico y neuropático, así como también para depresión y ansiedad (*Van Rijn et al., 2013*). Otros trabajos reportan que receptores opioides están relacionados en la progresión del cáncer, como la expresión del receptor mu (MOR) asociados a carcinoma hepatocelular (*Chen et al., 2018*).

# Receptores Mu

---

El efecto analgésico de los opioides es mediado por los receptores Mu, en específico el receptor para opioides mu/delta-

Las regiones cerebrales que regulan la percepción del dolor (sustancia gris periacueductal, tálamo, corteza cingulada, ínsula) y la región de respuestas emocionales inducidas por el dolor (amígdala) contiene altos niveles de estos receptores.

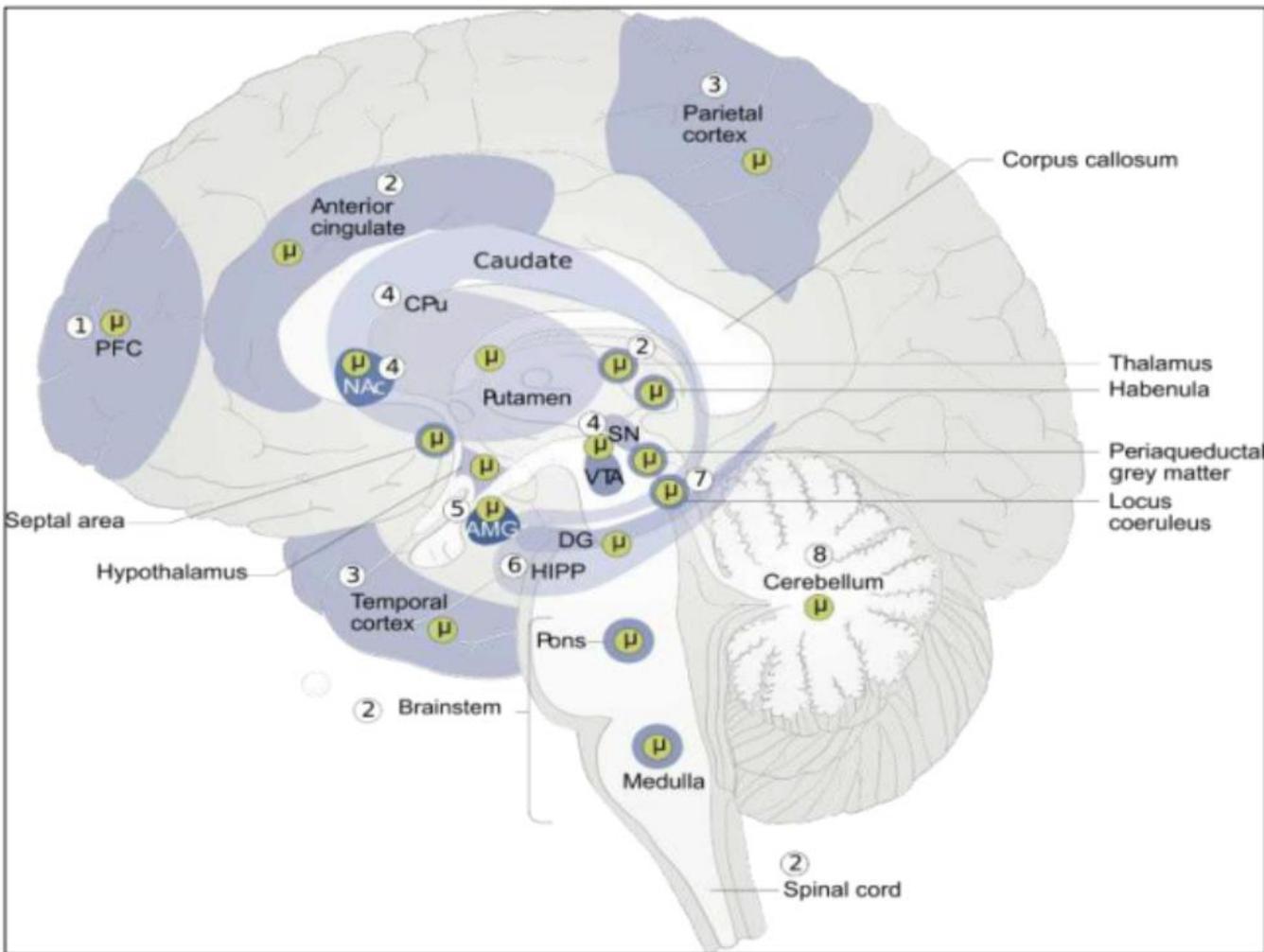
Además, otra de las regiones con una alta expresión de Mu son aquellas relacionadas con la experiencia del placer o recompensa a la hora de consumir opioides como el área tegmental ventral y el núcleo accumbens.

# Receptores Mu

---

Los opioides también producen cambios a nivel del cerebro en las regiones asociadas a funciones cognitivas como el hipocampo, corteza temporal y parietal, que conducen a un déficit de atención, memoria, y alteraciones en el comportamiento, estos trastornos neuronales pueden afectar la adherencia a los tratamientos farmacológicos (*D'Souza, 2019*).

Finalmente, los Mu se localizan también en el bulbo ventrolateral, lo cual explica por qué los opioides son capaces de ocasionar depresión respiratoria (*Volkow et al., 2018*).



- 1) El control en la ingesta de alimentos y medicamentos está regulado por Mu ubicados en la corteza prefrontal (CPF)
- 2) La activación de MOR en el cíngulo anterior, el tálamo, tronco encefálico y médula espinal pueden inducir analgesia, respiración lenta y relajación
- 3) La percepción sensorial puede verse influenciada por MOR en los lóbulos parietal y temporal
- 4) La motivación, el deseo y el aprendizaje disociativo implican la estimulación de Mu en el núcleo accumbens (NAc), núcleo caudado, putamen caudado (PC), área tegmental ventral (ATV) y sustancia negra (SN)
- 5) La amígdala (AMIG) se requiere para el aprendizaje condicionado y la respuesta emocional
- 6) La activación de MOR en el hipocampo (HIP) puede alterar el aprendizaje y neurogénesis
- 7) 7,8) MOR está presente tanto en el locus coeruleus como en el cerebelo, estructuras importantes en el estrés y la abstinencia de drogas (modificado de Kibaly et al., 2019)

# Receptores Mu

---

En humanos y animales de experimentación, la exposición a los agonistas de los receptores MU (morfina, metadona, heroína, fentanilo) conlleva a alteraciones adaptativas a nivel celular, molecular, psicológico y conductual.

Este receptor acoplado a proteína G modula diversos sistemas fisiológicos incluyendo la respuesta al dolor y al estrés, la motilidad gastrointestinal y la función inmune.

Mediante la inhibición de las neuronas del sistema GABAérgico, la estimulación de los receptores MU, además, resulta en desinhibición de las vías centrales de la dopamina (mesolímbica-mesocortical), lo que refuerza las propiedades de los opiáceos

# Agonistas antagonistas

---

Los opioides pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en uno o varios de los receptores opioides.

Los opioides exógenos presentan el llamado dualismo farmacológico. Este fenómeno consiste en que dos fármacos opioides actuando sobre receptores distintos ( $\mu$ ,  $\kappa$ ) ejercen el mismo efecto farmacológico, por ejemplo, analgesia.

Pero estos mismos fármacos pueden actuar como agonista en un receptor y agonista parcial o antagonista sobre el otro, siendo el resultado de su interacción distinto

# Opioides endógenos (endorfinas)

---

El sistema opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso), la modulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas, autonómicas, el aprendizaje y la memoria.

Tiene un papel muy relevante en el circuito cerebral de recompensa y la adicción.

Los receptores opioides representan el sustrato neurobiológico común que media las propiedades reforzadoras de la mayoría de las drogas de abuso, así como la dependencia física.

Los opioides liberan dopamina en el núcleo accumbens, un fenómeno común de todas las drogas de abuso, principalmente mediante la inhibición de las interneuronas GABA del área tegmental ventral

# Ratones transgénicos knockout

**Resultado de la administración de morfina en ratones *knockout* para los diferentes receptores opioides en distintos test de analgesia y de fenómenos implicados en la adicción (autoadministración, preferencia de lugar, síndrome de abstinencia) <sup>13</sup>.**

Receptor opioide <i>knockout</i>	Analgesia	Autoadministración	Preferencia de lugar	Síndrome de abstinencia
Receptor mu	No	No	No	No
Receptor delta	Sí	?	?	Sí
Receptor kappa	Sí	?	Sí	Sí (reducción de síntomas)

# Clasificación de los fármacos opioides

---

- Agonistas puros: opioides agonistas, fundamentalmente del receptor mu, con elevada eficacia (actividad intrínseca). Pertenecen a este grupo la morfina, la heroína, la petidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados.
- Agonistas-antagonistas mixtos: actúan como agonistas en un receptor (kappa) y como agonistas parciales o incluso antagonistas en otro (mu). Cuando se administran junto a un agonista mu puro pueden antagonizar sus efectos y pueden reducir o suprimir su efecto analgésico. En sujetos dependientes de opioides agonistas (heroína) provocan síndrome de abstinencia. Son la pentazocina, el butorfanol o la nalorfina.

# Clasificación de los fármacos opioides

---

- Agonistas parciales: actúan sobre receptores mu con eficacia inferior a la de los agonistas puros. Son analgésicos cuando se administran solos, pero antagonizan los efectos de un agonista puro. El fármaco más característico es la buprenorfina.
- Antagonistas puros: poseen afinidad por los receptores pero no presentan eficacia. Impiden o revierten la acción de los agonistas y carecen de efectos analgésicos. Son la naloxona y naltrexona.

# Efectos farmacológicos de los agonistas puros

---

# Efectos centrales

---

**Sedación.** En general, los agonistas puros producen sedación, que se expresará más o menos dependiendo del estado del paciente (grado de dolor e insomnio).

A dosis mayores, producen estupor, sueño profundo y coma. Empeoran, por tanto, el rendimi

**Euforia.** Producen euforia, placer y sensación de bienestar, con reducción de la ansiedad. Este efecto es muy intenso por vía intravenosa (rush) y, menos por vía fumada o inhalada.

Es la base de su abuso, aunque muchas veces no se observa en las primeras administraciones ya que aparecen náuseas y vómitos. En la abstinencia, sin embargo, aparece disforia, inquietud y malestar general. Los agonistas-antagonistas producen disforia a dosis altas ento psicomotor. Si se administran dosis muy elevadas puede aparecer convulsiones.

# Efectos centrales

---

**Analgesia.** El dolor posee componentes sensoriales y afectivos (emocionales).

Los opioides reducen ambos componentes. La analgesia es la propiedad terapéutica más importante de los opioides, siendo dosis dependiente. Alivian o suprimen dolores de gran intensidad (agudos o crónicos) y de cualquier localización. Sin embargo, no son útiles en los dolores por desaferentización (ciertas neuralgias).

**Depresión respiratoria.** Deprimen la actividad del centro respiratorio bulboprotuberancial. Reducen la sensibilidad al CO<sub>2</sub> y a la hipoxia. Disminuyen el volumen minuto respiratorio, afectando sobre todo la frecuencia más que la amplitud. Se observa, por tanto, una reducción del número de respiraciones por minuto, que puede llegar a la apnea.

# Efectos centrales

---

**Supresión de la tos.** Suprimen el reflejo de la tos, posiblemente al afectar al conjunto de neuronas respiratorias que integran y dirigen los movimientos convulsivos de la tos. No se conoce con exactitud el mecanismo, pero las acciones antitusivas no se correlacionan con las analgésicas o con la depresión respiratoria.

**Miosis.** La contricción pupilar es un efecto típico de casi todos los opioides. Esta miosis se debe a su acción desinhibidora sobre el núcleo de Edinger-Westphal del oculomotor. Se puede bloquear por antagonistas opiodes y por antimuscarínicos como la atropina. La miosis no presenta tolerancia y por ello, es útil para predecir el uso reciente de opioides y la intoxicación aguda. En casos de hipoxia grave, la miosis se convierte en midriasis paralítica

# Efectos centrales

---

**Náuseas y vómitos.** Por activación de la zona quimiorreceptora del área postrema. Se observan más frecuentemente tras las primeras administraciones. En los heroinómanos, los vómitos no son interpretados como un efecto negativo

**Acciones neuroendocrinas.** Por su acción sobre el hipotálamo y la hipófisis, estimulan la secreción de ACTH, la hormona del crecimiento, la  $\beta$ -MSH y la hormona antidiurética, e inhiben la secreción de la TSH y las gonadotropinas (LH y FSH)

**Otros efectos centrales.** Pueden provocar hipotermia de origen hipotalámico e hipertonia muscular y rigidez

# Efectos periféricos

---

**Gastrointestinales.** Los agonistas opioides provocan un aumento del tono miógeno en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres y, una inhibición de la actividad neurógena con reducción de la motilidad.

Como consecuencia, se retrasa el vaciamiento gástrico, disminuye el peristaltismo intestinal y se contraen los esfínteres.

Clínicamente se manifiesta con la aparición de constipación y, un aumento de la presión en las vías biliares con hipertonía del esfínter de Oddi, disminuyendo la secreción biliar y pancreática.

Estas acciones tienen un componente central y otro periférico e implican fundamentalmente a los receptores mu

# Efectos periféricos

---

**Cardiovasculares.** Pueden provocar hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa, con reducción de la postcarga y precarga. Puede contribuir a este efecto la liberación de histamina.

También puede aparecer bradicardia de origen vagal. Debido al aumento de la  $p\text{CO}_2$ , se produce vasodilatación cerebral con elevación de la tensión intracraneal. La petidina, por su acción antimuscarínica, puede provocar taquicardia

**Liberación de histamina.** Se produce en zonas de la cara y parte superior del tronco. Como consecuencia, aparece sensación de calor, enrojecimiento facial y prurito. La liberación de histamina puede producir cierto grado de broncoconstricción

# Efectos periféricos

---

**Renales y urinarios.** Incrementan el tono del músculo detrusor de la vejiga con sensación de urgencia miccional y, aumentan el tono del esfínter, por lo que dificultan la micción (retención urinaria).  
Reducen el flujo renal y poseen un efecto antidiurético.

**Otros.** Reducen el tono uterino y por ello, alargan el trabajo del parto. Los opioides administrados de forma crónica son inmunosupresores.

## Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en clínica

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	t <sub>1/2</sub> (horas)	UPP (%)	Duración (horas)	Dosis equianalgésicas a 10 mg morfina i.m.	
					im	po
Morfina	25	2-3	35	3-6	10	30-60
Heroína	25	0.1	35	3-6	5	20
Codeína	50	2-4	7	4	130	75
Metadona	90	15-40	80	4-6	10	20
Dextropropoxifeno	60	6-12	78	4-6	--	130
Petidina	50	3-5	70	2-4	100	300
Fentanilo	90 (td)	2-7	83	1	0.2	--
Tramadol	68	6	4	4-6	100	100
Buprenorfina	50 (sl)/90 (td)	3-5	96	6-8	0.3	0.8 (sl)
Pentazocina	40	4-5	65	3-4	60	150

t<sub>1/2</sub> = tiempo de semivida de eliminación; UPP = unión a proteínas plasmáticas; po = vía oral; im = vía intramuscular; sl = vía sublingual; td = vía transdérmica

# Fentanilo

---

# Aspectos farmacológicos del fentanilo

---

El fentanilo es un **agonista puro y selectivo del receptor opioide mu**, con una potencia de entre 50 y 150 veces superior a la de la morfina.

Tiene una alta liposolubilidad, por lo que atraviesa muy bien las membranas celulares y la barrera hematoencefálica.

Su gran potencia y buena tolerabilidad cardiovascular le confieren de un **índice terapéutico muy favorable**, siendo el opioide más empleado en **anestesia quirúrgica cardiovascular** y en las unidades de vigilancia intensiva.

**Características de los receptores opioides**  
 (+/+++ = magnitud de la acción; - = no posee acción)

Nomenclatura	Mu ( $\mu$ , OP3, MOR)	Delta ( $\delta$ , OP1, DOR)	Kappa ( $\kappa$ , OP2, KOR)	Nociceptina (N/OFQ, OP4, NOR)
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	$\beta$ -endorfina, endomorfina	Encefalinas (met y leu-encefalina)	Dinorfina A	Nociceptina/ orfanina FQ
Precursor	POMC (ACTH, MSH, $\beta$ -lipotropina)	Proencefalina	Prodinorfina/ orfanina FQ	Pronociceptina/ orfanina FQ
Analgesia:				
Supraespinal	+++	—	-/hiperalgesia	hiperalgesia
Espinal	++	++	+	+
Periférica	++	—	++	
Depr. respiratoria	+++	++	—	
Miosis	++	—	+	
Reduc. motilidad digestiva	++	++	+	
Sedación	++	—	++	
Euforia	+++	—	—	
Disforia	—	—	+++	
Dependencia	+++	—	+	
Agonista	Morfina	Morfina	Pentazocina	Ro 64-6198
Antagonista	Naloxona	Naloxona	Naloxona	

POMC = proopiomelanocortina; ACTH = corticotropina; MSH = melanotropina

**Acción de distintos fármacos opioides sobre los receptores opioides (Ag = agonista; An = antagonista; AP = agonista parcial; +/+++ = magnitud de la acción; - = acción débil o nula) <sup>1,7,11</sup>.**

Fármaco/ Receptor	Mu	Delta	Kappa
Morfina	Ag +++	Ag +	Ag +
Petidina	Ag ++	Ag +	Ag +
Metadona	Ag +++	Ag+	-
Fentanilo	Ag +++	Ag +	-
Pentazocina	An+	Ag +	Ag ++
Butorfanol	An+	Ag+	Ag ++
Buprenorfina	AP+++	-	Ag ++
Naloxona	An+++	An+	An++
Naltrexona	An+++	An+	An+++



La alta **potencia analgésica** del fentanilo, su rápido inicio de acción y la corta duración de efectos permitió su asociación con neurolépticos, en la denominada “neuroleptoanalgesia”

# Evolución del uso del Fentanilo

---

HISTORIA

# Fentanilo

---

El fentanilo se sintetizó por primera vez en 1959 y fue sometido a fiscalización internacional en 1964 con su inclusión como sustancia en la Lista 1 de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes.

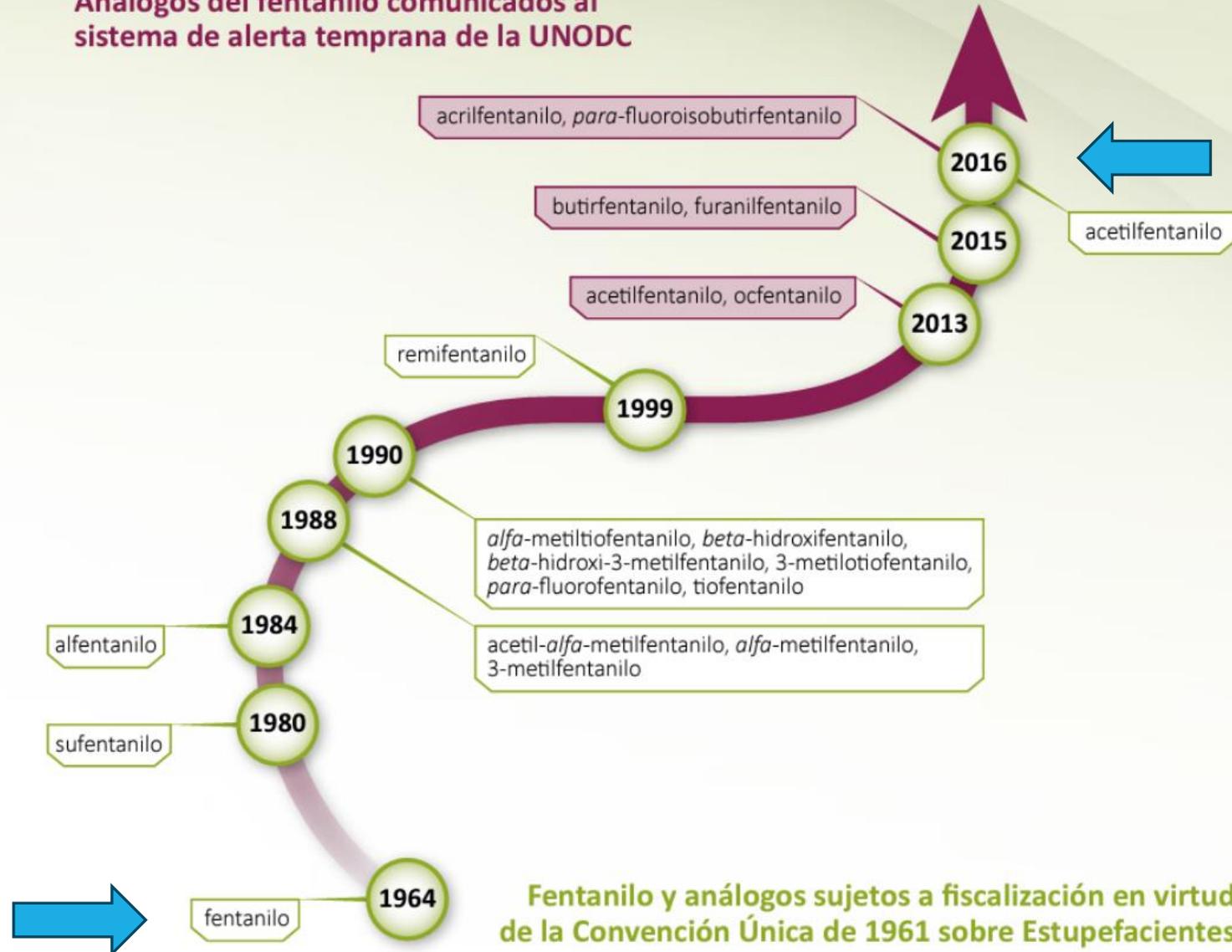
En los decenios posteriores se ha ampliado la lista de las sustancias sujetas a fiscalización hasta incluir todos los análogos del fentanilo aprobados para uso médico (**el sufentanilo en 1980, el alfentanilo en 1984 y el remifentanilo en 1999**) y

Varios análogos que no han sido convertidos en productos farmacéuticos (el acetil-alfa-metilfentanilo, el alfametilfentanilo, el beta-hidroxifentanilo y el 3-metilfentanilo se sometieron a fiscalización internacional en 1988, y el alfa-metiltiofentanilo, el beta-hidroxi3-metilfentanilo, el 3-metiltiofentanilo, el para-fluorofentanilo y el tiofentanilo en 1990).

El acetilfentanilo fue sometido a fiscalización internacional en 2016 y la OMS ha recomendado la fiscalización del butirfentanilo.

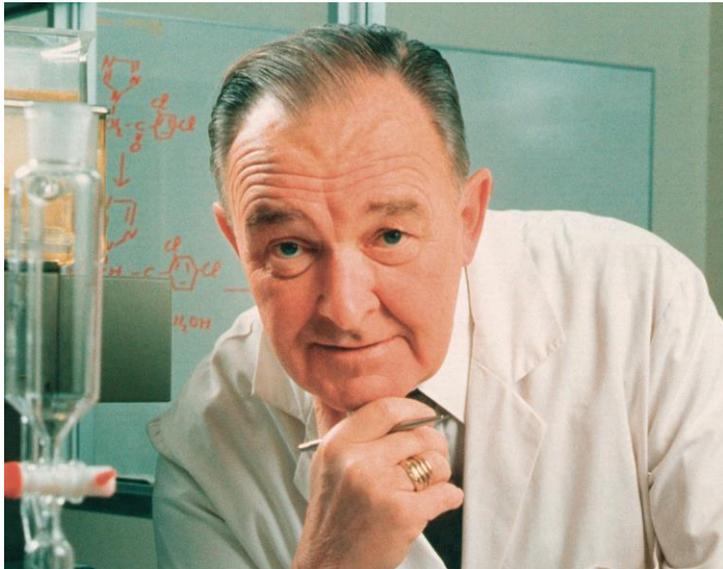
Fiscalización internacional del fentanilo y sus análogos, 1964-2016

Análogos del fentanilo comunicados al sistema de alerta temprana de la UNODC



# Orígenes

---



A finales de la década de los 50 del siglo xx, el grupo de Paul Janssen preparó una serie de derivados 4-fenil-piperidínicos de la petidina dotados de actividad analgésica.

Uno de estos derivados, la fenopiridina, dio lugar al compuesto “R-4263”, denominado posteriormente **“fentanilo”**, dotado de un perfil farmacológico típico de opiáceos de **inicio de acción rápida y corta duración.**

El fentanilo es el anestésico quirúrgico intravenoso más empleado a nivel mundial.

En la década de 1980, el fentanilo comenzó a emplearse por vía intratecal, llegando a sustituir a la morfina por su menor incidencia de efectos secundarios y menor riesgo de depresión respiratoria de inicio tardío.





A mediados de los años 90 del siglo xx, se desarrolló el parche transdérmico de fentanilo, que tuvo un gran éxito comercial y clínico en el manejo del dolor crónico.

La absorción transdérmica de fentanilo estimuló la búsqueda de métodos que aceleraran su absorción por esta vía.

La administración transmucosa de opioides surge por casualidad en la Universidad de Utah, al observarse que los monos que chupaban terrones de azúcar impregnados de carfentanilo permitían ser manipulados e inyectados sin problemas

En 1984 se creó una pastilla de fentanilo; fue aprobado en 1993 como premedicación quirúrgica, aunque no llegó a tener éxito en la clínica.

Ashburn y cols. (1989) plantearon la posibilidad de que este opioide fuera de utilidad en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico, surgiendo una nueva presentación de citrato de fentanilo transmucoso, que fue aprobada por la FDA en 1998.





En 2006, mediante la tecnología “OraVescent”, la FDA aprobó un comprimido bucal.

Posteriormente se desarrolló un comprimido sublingual y existe una película soluble bucal de fentanilo, denominada Breakyl® (Onsolis® en EE. UU.)

Henderson y cols. (1988) fueron pioneros en la administración de opioides por vía intranasal, en concreto sufentanilo y Striebel y cols. (1992) demostraron que el fentanilo intranasal era similar al intravenoso en el control del dolor postoperatorio



# ¿Qué efecto tiene el fentanilo en el cerebro?

---

Al igual que la heroína, la morfina y otros opioides, el fentanilo actúa uniéndose a los receptores opioides que se encuentran en áreas del cerebro que controlan el dolor y las emociones

Después de consumir opioides muchas veces, el cerebro se adapta a la droga y su sensibilidad disminuye, lo que hace que resulte difícil sentir placer con otra cosa que no sea la droga. Cuando una persona se vuelve adicta, la búsqueda y el consumo de la droga se apoderan de su vida.

# Triada “mágica”

---



Analgesia

Tranquilidad

Euforia

# Los efectos del fentanilo incluyen:

---

- Felicidad extrema
- Aletargamiento
- Náuseas
- Confusión
- Estreñimiento
- Sedación
- Problemas para respirar
- Pérdida del conocimiento

# El fentanilo farmacéutico y el fentanilo fabricado ilícitamente.



VS.



# Fentanilo farmacéutico



Fentanilo actúa como agonista puro de los receptores opioides  $\mu$  y con menor afinidad con los receptores  $\delta$  y  $\kappa$  1 .

Los efectos analgésicos dependen de los niveles en sangre de fentanilo, son efectivas concentraciones de **0,3-1,2 ng/mL**, mientras que los niveles sanguíneos de **10- 20 ng/mL** producen anestesia quirúrgica y depresión respiratoria profunda .

# Usos principales

---

- ✓ Neuroleptoanalgesia
- ✓ Fentanilo está indicado en el tratamiento del **dolor irruptivo** en pacientes adultos que ya reciben tratamiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer.

# Dolor irruptivo

---

El dolor irruptivo se define como una exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y de intensidad moderada o elevada, que ocurre de forma espontánea o en relación con un evento predecible o no predecible a pesar de existir un dolor basal estabilizado y controlado.

# Fentanilo NO farmacéutico

Los casos más recientes de sobredosis relacionadas con el fentanilo están vinculados al fentanilo fabricado ilícitamente, que se distribuye en mercados de drogas ilegales.

Con frecuencia se añade a otras drogas debido a su extrema potencia, lo que hace que las drogas se vuelvan más baratas, más potentes, más adictivas y más peligrosas.

Este fentanilo sintético se vende ilegalmente en forma de polvo, vertido en gotas sobre papel secante, en envases de gotas para los ojos o rociadores nasales o en pastillas parecidas a las de otros opioides recetados.



# Fentanilo NO farmacéutico

---

Según la DEA27, la actual crisis de fentanilo en los Estados Unidos está provocada en gran medida por la fabricación ilícita de fentanilo y sus análogos, que son importados ilegalmente como tales o sintetizados a partir de precursores importados.

Los materiales y aparatos utilizados en la síntesis y fabricación de comprimidos de fentanilo **son baratos y fáciles de obtener** de proveedores en línea, y la síntesis no requiere conocimientos avanzados de laboratorio.

# Fentanilo NO farmacéutico

---

La mayor parte del fentanilo incautado recientemente en los Estados Unidos **no tiene un origen farmacéutico** y se ha sintetizado utilizando el denominado método Siegfried, que se describió por primera vez en los años ochenta y es relativamente fácil de aplicar.

Los precursores utilizados en este método son la N-fenetil-4-piperidona (NPP) o su derivado, la 4-anilino-N-fenetilpiperidina (ANPP).

La mayoría de los análogos del fentanilo comunicados al sistema de alerta temprana de la UNODC en los últimos años, como el acetilfentanilo, el butirfentanilo y el furanilfentanilo, pueden sintetizarse a partir de la NPP o la ANPP utilizando el método Siegfried.

---

La mayoría de los análogos del fentanilo que se sometieron a fiscalización internacional entre los años sesenta y noventa y que no parecen estar vinculados a la actual crisis de opioides en los Estados Unidos no pueden producirse fácilmente a partir del NPP o el ANPP.

# Fentanilo NO farmacéutico

---

Debido a su extremada potencia, el fentanilo y sus análogos suelen estar presentes en cantidades residuales en los productos disponibles, ya sean productos farmacéuticos, material fabricado ilícitamente o mezclas con heroína, por ejemplo.

Esto hace que la detección de esas sustancias en el laboratorio forense sea extremadamente difícil y pueda dar lugar a que la información disponible no refleje debidamente la medida en que esos productos están presentes en el mercado ilícito de drogas.

# Análogos de fentanilo

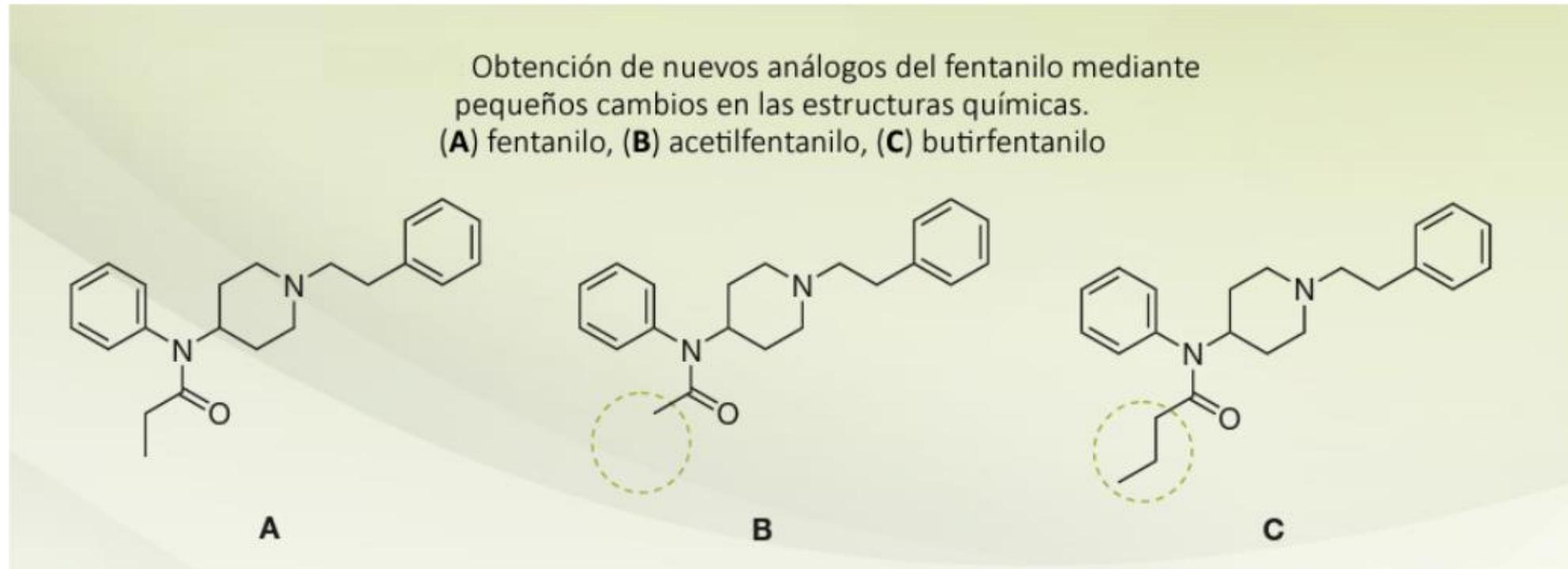
---

En los últimos cinco años, más de doce análogos del fentanilo nuevos han entrado en el mercado ilícito de los opioides.

Algunas de esos análogos han sido redescubiertos por los traficantes a partir de algunos trabajos de investigación llevados a cabo entre los años sesenta y noventa.

Esas sustancias se describieron en publicaciones científicas, pero nunca se transformaron en productos farmacéuticos. Entre los ejemplos figuran el acetilfentanilo, el butirfentanilo, el furanilfentanilo y el ocfentanilo.

Otras sustancias actualmente presentes en el mercado ilícito de los opioides son análogos del fentanilo de nuevo diseño, como el **acrilfentanilo** y el **para-fluoroisobutirfentanilo**. Las innumerables posibilidades de crear nuevos compuestos introduciendo pequeños cambios en las estructuras químicas plantean un reto cada vez mayor para controlar el mercado internacional de los opioides.



Nuevas sustancias psicoactivas que contienen análogos al fentanilo comunicadas al sistema de alerta temprana de la UNODC, 2012-2016

NOMBRE COMÚN	COMUNICADA EN
3-fluorofentanilo	Europa
4-fluorobutirfentanilo	Europa
4-metoxibutirfentanilo	Europa
acetilfentanilo	Asia, Europa, América del Norte
acrilfentanilo	Asia, Europa
<i>beta</i> -hidroxi-tiofentanilo	América del Norte
butirfentanilo	Asia, Europa, América del Norte
despropionilfentanilo	América Latina, América del Norte
despropionil-2-fluorofentanilo	Europa
furanilfentanilo	Asia, Europa, América del Norte
isobutirfentanilo	África, Europa
<i>N</i> -bencil (iso)butir-F-fentanilo (análogo)	Europa
metoxiacetilfentanilo	Europa
ocfentanilo	Europa
<i>para</i> -fluoroisobutirfentanilo	América del Norte
tetrahidrofuranilfentanilo	Europa
valerilfentanilo	Asia, Europa, América del Norte

# Fentanilo NO farmacéutico

---

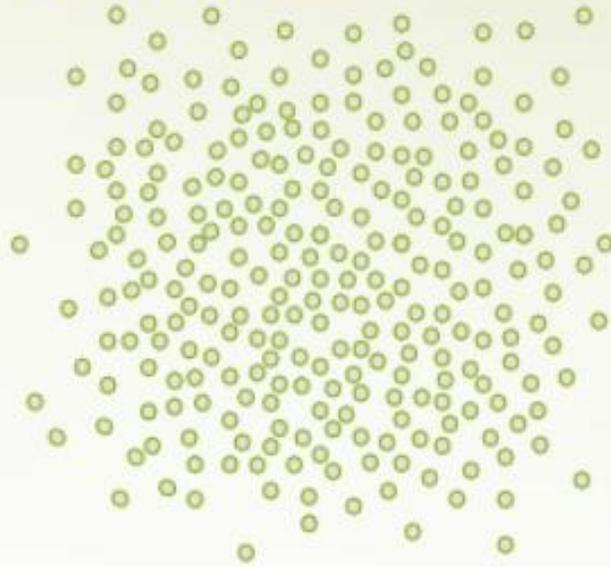
El consumo de fentanilo y sus análogos fabricados ilícitamente multiplica los riesgos porque la calidad de esos productos no está sujeta a control, no suelen distribuirse en dosis precisas y pueden resultar mortales en cantidades ínfimas debido a su extremada potencia.

Los intentos de preparar una dosis única sin un equipo de pesaje de precisión son muy arriesgados.

Otro procedimiento consiste en disolver una cantidad de droga mayor en una solución líquida, que luego se divide en dosis únicas; sin embargo, los errores de cálculo pueden resultar letales. La probabilidad de que se produzca un error fatal aumenta cuando los usuarios experimentan con nuevos análogos del fentanilo cuya potencia no está bien definida.

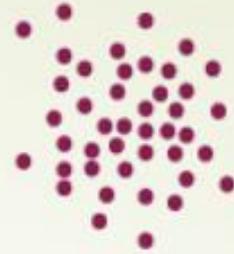
# Dosis variables de sustancias activas en comprimidos de fabricación clandestina

Matriz del comprimido



+

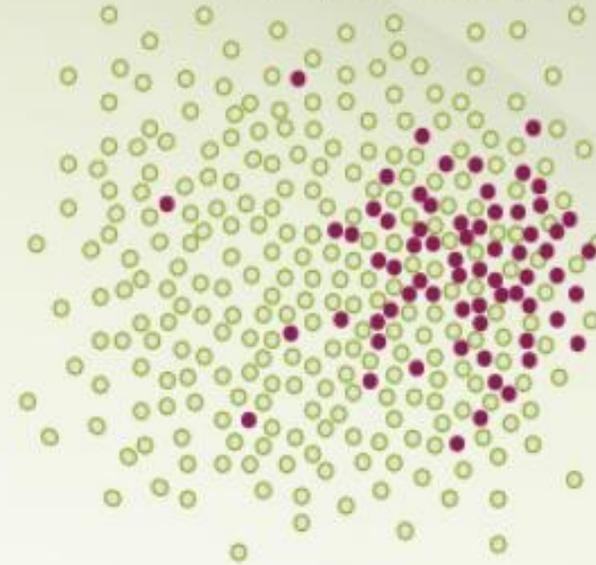
Sustancias activas



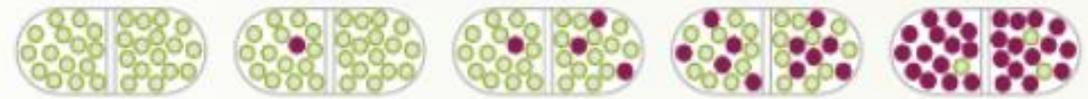
mezcla



Producto para la fabricación de comprimidos



fabricación de comprimidos



Comprimidos con contenidos variables

- 
- Los primeros reportes de fentanilo de fabricación ilícita en EEUU datan de la década de 1980, en 1991 se describió un tipo de heroína denominada “Tango and Cash” que contenía 12 % de fentanilo, ocasionando aproximadamente unas 126 muertes por sobredosis (DEA, 2017a).
  - En los últimos diez años se han reportado con mayor frecuencia brotes de sobredosis con desenlace fatal en varias regiones de EEUU, particularmente en el Este (Algren et al., 2013; Gladden, Martinez & Seth, 2016; Tomassoni et al., 2017).

- 
- En la actualidad existen numerosos derivados del fentanilo disponibles en el mercado ilícito, tales como 4-fluoroisobutiril fentanilo, furanil-fentanilo, acril-fentanilo, acetilfentanilo, carfentanilo, and 3-methylfentanilo, entre otros.
  - También se han descrito la presencia de otros opioides sintéticos como U-47700 y AH-7921.
  - Existen consumidores de opioides que buscan consumir fentanilo, pero se ha reportado con mayor frecuencia la búsqueda de la asociación con heroína (speedballing) o el uso de heroína adulterada con fentanilo o derivados (DEA 2017a; Prekupec, Mansky & Baumann, 2017; Drummer et al., 2018).

---

Según un informe reciente de la DEA, durante el año 2016 se identificaron 877 muestras conteniendo fentanilo, representando el 68 % de las incautaciones de opioides sintéticos.

Del total de dichas muestras, un 46,5 % contenían solo fentanilo, y un 42 % contenían además heroína.

Otros derivados del fentanilo identificados fueron furanil- fentanilo (n=142) and acetil-fentanilo (n=112) (DEA, 2018c).

---

La heroína disponible en las calles es frecuentemente adulterada con **fentanilo** o derivados (*Carroll, Marshall, Rich & Green, 2017*).

Se han reportado adulteraciones con fentanilo de productos farmacéuticos vendidos en el mercado ilícito como oxicodona, hidrocodona o alprazolam (*Canadian Centre on Substance Abuse and Addiction, 2016; DEA, 2016a; Health and Human Services Department, 2016*).

# Repercusiones sociales

---

De acuerdo con el Resumen Ejecutivo del Informe Mundial sobre la Drogas 2020, de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), la facilidad de fabricación y los bajos costos de producción, al igual que la escasa regulación de muchos de los análogos del fentanilo o de sus precursores mantienen la disponibilidad de esas sustancias en los mercados farmacéuticos y en los mercados ilícitos, lo que dificulta su detección y la prevención de su consumo.

# Repercusiones sociales

---

En la actualidad los opioides sintéticos —incluido el fentanilo— son las drogas más comúnmente asociadas con las muertes por sobredosis en Estados Unidos.

En 2017, el fentanilo fue parte del 59.8 % de las muertes relacionadas con opioides, comparado con el 14.3 % en 2010.

# Adulteración de opio, opiáceos y opioides

---

# Clenbuterol

---

El clenbuterol es un agonista beta 2- adrenérgico, prohibido en países como EEUU para uso humano, pero utilizado como broncodilatador veterinario, por ejemplo en caballos.

Aquellos individuos que practican fisicoculturismo lo han utilizado por sus efectos simpaticomiméticos, anabólicos y lipolíticos, solo o asociado a esteroides androgénicos.

La intoxicación aguda por clenbuterol puede ocasionar náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión arterial, hiperglicemia, hipokaliemia y acidosis metabólica con hiperlactacidemia (*Hoffman, Kirrane & Marcus, 2008; Wingert et al., 2008*).

# Clembuterol

---

Se han descrito brotes de casos de adulteraciones de heroína a partir del año 2005 (Centers for Disease Control and Prevention, 2005), en los cuales usuarios de heroína por vía inhalada e intravenosa presentaron cuadros clínicos compatibles con una intoxicación aguda por clenbuterol, confirmado por estudios analíticos en algunos de estos.

Algunos casos severos presentaron daño miocárdico (Hieger et al., 2016; Hoffman et al., 2008). Autores reportan un síndrome neuromuscular en usuarios de heroína caracterizado por espasmos musculares, temblores, hiperreflexia y elevación de la creatin fosfokinasa (CPK) sérica, traduciendo daño muscular (Manini et al., 2008).

# Xilazina

---

La xilazina fue sintetizada como medicamento antihipertensivo en el año 1962, relacionada estructuralmente con las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y clonidina.

Hoy se utiliza como sedante de uso veterinario, conocido popularmente en países como Puerto Rico como “anestésico para caballos” (Ruiz-Colón et al., 2012).

Si bien se ha encontrado en análisis de casos forenses de heroína y otras drogas como cocaína, sus efectos tóxicos (depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, hiperglicemia) parecen tener un efecto sinérgico con la heroína agravando casos de sobredosis, relacionándose con algunos casos fatales reportados (Ruiz-Colón et al., 2014).

# Xilazina

---

Cuando se usa en combinación con opioides como el fentanilo y la heroína, la xilazina puede afectar a la capacidad del cerebro para obtener suficiente oxígeno, lo que constituye uno de los efectos más peligrosos de los opioides y puede causar la muerte.

La xilazina es conocida por causar sedación y reducir de forma peligrosa la respiración, el ritmo cardíaco y la tensión arterial en las personas. También se sabe que los daños de la xilazina y el riesgo de sobredosis mortal aumentan cuando se consume en combinación con otros depresores del sistema nervioso central como el alcohol, las benzodiazepinas y opioides como el fentanilo o la heroína.

---

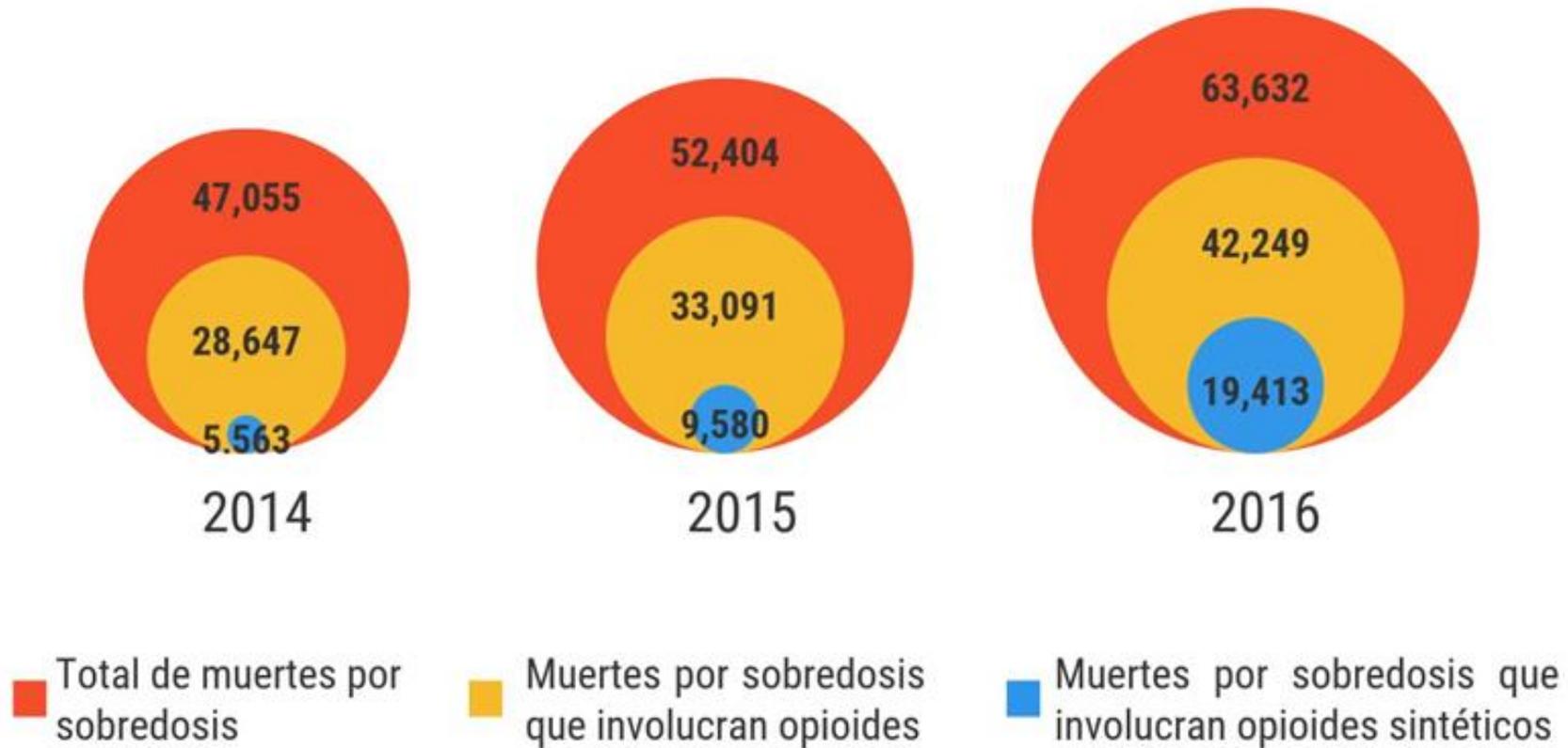
Un reporte del CDC atribuyó 63632 muertes a sobredosis por drogas en EEUU durante el año 2016.

De estas, 19413 fueron relacionadas con el uso de **opioides sintéticos, particularmente fentanilo**, objetivándose un aumento del 110 % con respecto al año 2015.

Dicho reporte destaca que es frecuente que los individuos que venden heroína, fentanilo, o heroína adulterada con fentanilo desconozcan la composición del producto que venden (DEA, 2018c).

En la actualidad, el término China White, asociada con heroína de alta pureza, puede corresponder a heroína adulterada con fentanilo (Ciccarone, Ondocsin & Mars, 2017; DEA, 2018c).

# Muertes por sobredosis en Estados Unidos



---

En relación al tipo de opioide sintético involucrado, *O'Donnell et al. (2017)* reportaron, en 10 Estados de EEUU, en el segundo semestre del año 2016, 5152 muertes relacionadas con el consumo de opioides.

En dicho estudio se destacaba la presencia de fentanilo en el 14 % de las muertes, seguido por carfentanilo (7,6 %), furanil-fentanilo (3,5 %) y acetil-fentanilo (2,9 %).

---

Dado el contexto en que ocurre la sobredosis, la presencia de fentanilo en casos mortales está frecuentemente asociada a la detección simultánea de otras drogas.

Wong et al. (2008) describen, en 7 casos forenses en los cuales la muerte fue a causa de sobredosis, la presencia en sangre y orina de xilazina y fentanilo en todos los casos, y 6- acetilmorfina (metabolito de heroína) en seis de ellos.

En algunos casos también se hallaron cocaína y otros adulterantes comunes de heroína y cocaína (Wong, Curtis & Wingert, 2008).

---

Algren et al. (2013) describen un incremento significativo de la mortalidad atribuible a fentanilo como adulterante de la heroína a inicios del año 2005, así como un brote de 101 casos fatales por sobredosis de heroína adulterada con fentanilo en el Condado de Wayne, Michigan, entre julio 2005 y mayo 2006.

A diferencia de los casos fatales del otro grupo de fallecidos por sobredosis por heroína sin fentanilo (n=90), se halló una mayor prevalencia en mujeres mayores de 44 años.

Esto plantea **una posible mayor vulnerabilidad a la sobredosis por fentanilo en la mujer** y severidad de la misma con respecto al hombre, por aspectos toxicocinéticos y/o toxicodinámicos no claramente establecidos.

Se halló edema pulmonar en el 77 % de los casos, sin diferencias significativas entre ambos grupos (Algren et al., 2013).

---

La preparación de comprimidos o tabletas en forma informal en el mercado ilícito, pesando el principio activo con métodos de precisión inadecuados, incrementa significativamente el riesgo de sobredosis dado que la concentración de fentanilo o derivados en una tableta resulta extremadamente variable e impredecible.

Errores en el cálculo de dosis, así como la falta de experiencia de los usuarios frente al consumo de estas sustancias, hacen que esta práctica pueda tener consecuencias fatales (UNODC, 2017c).

Estudios	País/es	Tipo de sustancia supuesta y vía de consumo*	Sustancia realmente hallada**	Reporte de caso/s	Manifestaciones clínicas/ Complicaciones ***	Laboratorio	Histopatología	Toxicología analítica ****	Análisis de la sustancia consumida
Wong et al., 2008 (Casos forenses)	EEUU	Heroína I/V y otras drogas (alcohol y otras sin especificar)	Xilacina, fentanilo, 6-AM, morfina	Serie de 7 casos fatales	Paro cardíaco, muerte.	N/R	N/R	Xilacina sangre + Xilacina orina +  Fentanilo sangre+ Fentanilo orina+  6-AM sangre + 6-AM orina +  Morfina sangre+ Morfina orina+  COC sangre+ COC orina+  BZE sangre+ BZE orina+  PCP sangre+ PCP orina+	N/R

Estudios	País/es	Tipo de sustancia supuesta y vía de consumo*	Sustancia realmente hallada**	Reporte de caso/s	Manifestaciones clínicas/ Complicaciones ***	Laboratorio	Histopatología	Toxicología analítica ****	Análisis de la sustancia consumida
<b>Algren et al., 2013</b>	EEUU	Heroína	Fentanilo, COC (50%), BZE, morfina, 6-AM, metadona, codeína, hidrocodona y oxicodona	Serie de 101 casos fatales	N/R	N/R	Edema pulmonar en 77 % de los casos (histopatología de autopsia)	Fentanilo sangre+ (0.02 ug/ml) COC sangre+ BZE sangre+ Morfina sangre + 6-AM sangre +  Otras: metadona, codeína, hidrocodona y oxicodona sangre +	N/R
<b>McIntyre et al., 2015 (Caso forense)</b>	EEUU	Heroína I/V	Acetilfentanilo	Varón 24 años	Hallado en coma. Jeringa con aguja, torniquete con banda de goma. Muerte.	N/R	3 punturas recientes en antebrazo izquierdo. Edema y congestión pulmonar. (histopatología de autopsia)	Acetilfentanilo sangre+ (0.26 mg/L) Acetilfentanilo Hígado + (0.001 mg/kg) Acetilfentanilo Vítreo +	N/R

Estudios	País/es	Tipo de sustancia supuesta y vía de consumo*	Sustancia realmente hallada**	Reporte de caso/s	Manifestaciones clínicas/ Complicaciones ***	Laboratorio	Histopatología	Toxicología analítica ****	Análisis de la sustancia consumida
Lee et al., 2016 (Casos forenses)	EEUU	Heroína (44%), fentanilo (36%), otros opioides (32%), cocaína (14%), benzodiazepinas (14%)	Fentanilo, acetilfentanilo, COC, morfina	Serie de 72 casos fatales (promedio de edad: 41.5 años)	N/R	N/R	N/R	Fentanilo sangre+ (0.0098 mg/L) Fentanilo orina+  Acetilfentanilo Sangre +  COC sangre y orina +  Morfina sangre y orina +  Otras: oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, metadona, codeína sangre y orina + Benzodiazepinas sangre y orina +	N/R

Estudios	País/es	Tipo de sustancia supuesta y vía de consumo*	Sustancia realmente hallada**	Reporte de caso/s	Manifestaciones clínicas/ Complicaciones ***	Laboratorio	Histopatología	Toxicología analítica ****	Análisis de la sustancia consumida
Quintana et al., 2016	España			Serie de 4 muestras y efectos descritos por usuarios					
		Heroína	Ocfentanilo, cafeína, paracetamol	Usuario 1 (no se aclara sexo ni edad)	No probó la muestra previo a enviarla para análisis	N/R	N/R	N/R	Ocfentanilo Cafeína Paracetamol
		Heroína	Ocfentanilo, cafeína, paracetamol, heroína	Usuario 2 (no se aclara sexo ni edad)	“Efecto duro, similar al de heroína muy fuerte, de muy rápido inicio y corta duración. Seguido de una hora de efecto menor”	N/R	N/R	N/R	Ocfentanilo Cafeína 27% Paracetamol 33% Heroína 16%
		Heroína	Ocfentanilo, cafeína, paracetamol, heroína	Usuario 3 (no se aclara sexo ni edad)	“Efecto duro, similar al de heroína muy fuerte, de muy rápido inicio y corta duración. Seguido de una hora de efecto menor”	N/R	N/R	N/R	Ocfentanilo Cafeína 26% Paracetamol 29% Heroína 3%

\* I/V=intravenosa; v/o=vía oral. \*\* 6-AM=6-acetilmorfina; COC=cocaína; BZE=Benzoilecgonina. \*\*\* N/R=no reportado/a; IOT=intubación orotraqueal. \*\*\*\* PCP=fenciclidina; ANF=anfetamina; MA=metanfetamina; THC=tetrahidrocannabinol; GHB=gammahidroxibutirato.

# Resumen

---

El fentanilo y sus análogos son potentes opioides sintéticos susceptibles de uso indebido. Suelen venderse bajo la apariencia de heroína o de medicamentos sujetos a prescripción médica, como la oxicodona, lo que aumenta el riesgo de sobredosis y las muertes conexas.

El número de muertes relacionadas con el consumo de fentanilo y sus análogos ha ido en aumento, en particular en América del Norte. La facilidad con que se sintetizan algunas de esas sustancias y se obtienen los precursores y los equipos necesarios ha propiciado un aumento de la fabricación clandestina.

---

El comienzo y la duración del efecto de las tres sustancias análogas al fentanilo aprobadas para uso farmacéutico, **el sufentanilo, el alfentanilo y el remifentanilo**, son muy breves, y su uso médico se limita a la anestesia por vía intravenosa.

El uso del carfentanilo, que se calcula que es unas 10.000 veces más potente que la morfina, está previsto solo con fines veterinarios en animales de gran envergadura y el uso médico en seres humanos no está aprobado.

# Toxicidad y sobredosis opioides

---

El principal efecto tóxico es la disminución de la frecuencia y la profundidad respiratoria, que puede progresar a la apnea o paro respiratorio.

Otras complicaciones (p. ej., edema pulmonar, que en general aparece en minutos a unas pocas horas después de la sobredosis del opiáceo) y la muerte se producen sobre todo por la hipoxia.

También puede haber delirium, hipotensión, bradicardia, disminución de la temperatura corporal y retención urinaria.

# Sobredosis por fentanilo

---

Cuando se produce una sobredosis de fentanilo, la respiración se puede hacer muy lenta o detenerse por completo.

Esto puede reducir la cantidad de oxígeno que llega al cerebro, lo que se conoce como hipoxia.

La hipoxia puede llevar a un estado de coma y causar daños permanentes en el cerebro; también puede causar la muerte.

# Síndrome de abstinencia

---

El síndrome de abstinencia a los opioides suele incluir signos y síntomas de hiperactividad del sistema nervioso central.

Los síntomas pueden aparecer tan pronto como 4 h después de la última dosis, con un máximo entre las 48 y las 72 h, y desaparecen después de una semana.

# Síndrome de abstinencia

---

La ansiedad y el deseo irresistible de conseguir la droga son seguidos de aumento de la frecuencia respiratoria en reposo ( $> 16$  respiraciones/min), en general con sudoración, bostezo, lagrimeo, rinorrea, midriasis y espasmos gástricos.

Más tarde, pueden aparecer piloerección ("piel de gallina"), temblores, fasciculaciones musculares, taquicardia, hipertensión, fiebre y escalofríos, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea.

# Resumen final

---

- El fentanilo es un fuerte analgésico opioide sintético similar a la morfina, pero entre 50 y 100 veces más potente. En su forma farmacéutica se utiliza para calmar el dolor, pero el fentanilo también se produce ilegalmente y se distribuye como droga callejera.
- El fentanilo y otros opioides sintéticos son las drogas más frecuentemente relacionadas con las muertes por sobredosis.
- El fentanilo ilegal se vende como polvo, gotas vertidas sobre papel secante como pequeñas golosinas, en goteros para los ojos o vaporizadores nasales o en forma de pastillas que tienen el aspecto de opioides recetados.
- El fentanilo ilegal se mezcla con otras drogas como cocaína, heroína, metanfetamina y MDMA; esto es especialmente peligroso porque quien consume esas drogas por lo común no sabe que se les ha agregado fentanilo.

- 
- El fentanilo actúa uniéndose a los receptores opioides que se encuentran en áreas del cerebro que controlan el dolor y las emociones. Sus efectos incluyen felicidad extrema, aletargamiento, náuseas, confusión, estreñimiento, sedación, tolerancia, adicción, depresión respiratoria o paro respiratorio, pérdida del conocimiento, coma y muerte.
  - La alta potencia del fentanilo aumenta tremendamente el riesgo de sobredosis, especialmente si la persona que consume drogas no sabe que el polvo o la pastilla que usa contiene fentanilo. Puede subestimar la dosis de opioides que está tomando y sufrir una sobredosis.
  - La naloxona es un medicamento que se puede administrar para revertir una sobredosis de fentanilo. Debido a la potencia del fentanilo, tal vez sean necesarias varias dosis de naloxona.
  - Los medicamentos y las terapias conductuales han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la adicción al fentanilo y a otros opioides.

# ¿Cómo se trata la adicción al fentanilo?

---

Como sucede con la adicción a otros opioides, los medicamentos y las terapias conductuales han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las personas adictas al fentanilo.

**Medicamentos:** Los medicamentos para los trastornos por consumo de opioides (incluido el trastorno por consumo de fentanilo) son seguros, eficaces y salvan vidas. Estos medicamentos interactúan con los mismos receptores opioides del cerebro en los que actúa el fentanilo, pero no producen los mismos efectos.

# Medicamentos

---

La **metadona**, un agonista completo de los receptores de los opioides, se adhiere a los receptores de los opioides y los activa para aliviar los síntomas de abstinencia y el deseo de consumo.

La **buprenorfina**, un agonista parcial de los receptores de los opioides, se adhiere a los receptores de los opioides y los activa parcialmente para aliviar los síntomas de abstinencia y el deseo de consumo.

La **naltrexona**, un antagonista de los receptores de los opioides, impide que el fentanilo se adhiera a los receptores de los opioides, bloqueando así sus efectos.

# Psicología

---

Apoyo psicológico: las terapias conductuales para la adicción a opioides como el fentanilo pueden ayudar a las personas a modificar su actitud y comportamiento con relación al consumo de la droga, aumentar su habilidad para llevar una vida sana y ayudarlas a continuar tomando los medicamentos. Algunos ejemplos incluyen:

---

Terapia cognitivo conductual, que ayuda a modificar las expectativas y el comportamiento del paciente con relación al consumo de la droga y a manejar los factores desencadenantes y el estrés en forma eficaz.

Entrevistas motivacionales, que son un tipo de asesoramiento centrado en el paciente que trata con los sentimientos encontrados que puede experimentar el paciente con respecto al cambio.

# A que problema nos enfrentamos

---

- Sustancia sumamente adictiva
- Afecta rápidamente el sistema nervioso del que lo consume
- Alta letalidad
- No hay conciencia de enfermedad
- La persona que consume en la mayoría de las ocasiones no quiere la ayuda

# ¿A quién se le brinda la ayuda?

---



A quien la necesita o...

a quien la quiere?



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN  
NEUROCIENCIA

Muchas gracias

[IINMEXICO.COM.MX](http://IINMEXICO.COM.MX)