

Aline Ostos Valverde, Martín Migliaro y Óscar E. Prospero García

La familia fentanilo, utilidad y riesgos

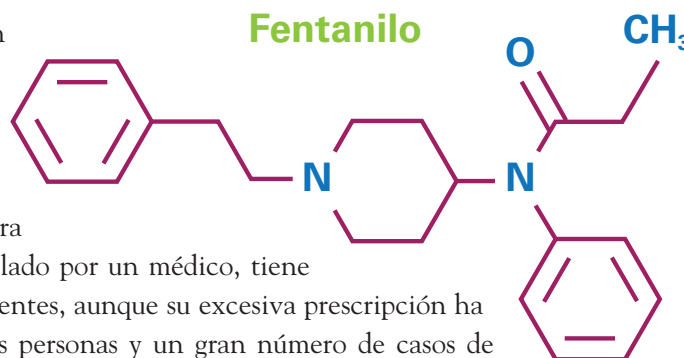
Los opiáceos y opioides son potentes analgésicos, sintetizados en la planta amapola y en los laboratorios, respectivamente. Desde el punto de vista médico, es importante proteger el uso de estos fármacos en la clínica, ya que el consumo con fines recreativos significa un creciente problema de salud pública en el mundo, debido a que pueden generar adicción y propiciar consecuencias letales para las personas.

Los opiáceos y los opioides son fármacos con una gran utilidad en la práctica clínica para aliviar diversas condiciones patológicas que aquejan al ser humano; en especial, se recetan para controlar el dolor. Su uso, controlado por un médico, tiene

un enorme beneficio para los pacientes, aunque su excesiva prescripción ha propiciado la adicción en muchas personas y un gran número de casos de intoxicación letal. De hecho, la incidencia de muertes asociadas a opioides y en particular a fentanilo en Estados Unidos de América es producto de un abuso en la prescripción de estos medicamentos y no de acciones del crimen organizado.

A todas las moléculas que se extraen de la amapola (*Papaver somniferum*) y que tienen un efecto semejante a la morfina, por ejemplo, codeína, papaverina, tebaína, oripavina y noscapina, se les llama opiáceos. Cualquier otra molécula que tenga un efecto semejante a la morfina, pero que no es sintetizada por la planta, es conocida como opioide; por ejemplo, las endorfinas, la heroína y la familia fentanilo. Con “efecto semejante a la morfina” nos referimos a la analgesia, la depresión respiratoria y también la adicción.

Cuando son utilizados de manera empírica con fines recreativos, estos fármacos generan tolerancia a sus efectos gratificantes, por lo que la dosis usada se va aumentando con el tiempo, hasta alcanzar niveles tóxicos (sobredosis) que pueden ser letales. Los opioides –sintéticos–, como los de la familia fentanilo, tienen



una gran potencia y poseen un margen de seguridad estrecho; es decir, la dosis que produce el efecto deseado está muy cerca de la dosis letal. En el caso de la familia fentanilo, estas dosis están en el orden de los microgramos (milésimas de miligramo).

Acción de los opiáceos/opioides en el cerebro

Nuestro cerebro produce un tipo de péptidos (proteínas muy pequeñas) que tienen efectos semejantes a la morfina; en otras palabras, son sustancias endógenas que reducen o anulan el dolor. De manera general, se les conoce como endorfinas (que es la yuxtaposición de las palabras *endógenas* y *morfina*), aunque hay varias familias: las encefalinas (met- y leu- encefalinas); la alfa- y la beta- endorfinas; las dinorfinas y las hemorfinas, y las exorfinas producidas durante la digestión (casomorfina y gliadorfinas), que son derivadas de la caseína de la leche humana y de otros mamíferos, así como los péptidos derivados del trigo, que también tienen propiedades de opioides. En tanto, tenemos varios receptores de opioides en el cerebro, que se clasifican como receptor opioide mu (μ), también llamado MOR (por sus siglas en inglés); receptor opioide kappa (κ) o KOR, y receptor opioide delta (δ) o DOR. Los opiáceos/opioides ejercen su efecto **antinociceptivo** y también su efecto gratificante a través del receptor MOR, al cual la morfina se une con mayor afinidad.

Los opiáceos/opioides ejercen su acción en el sistema de motivación/recompensa, que media los efectos gratificantes iniciales que producen estas moléculas. Este sistema está formado por varias áreas cerebrales (véase la Figura 1) y utiliza principalmente al neurotransmisor dopamina (DA). Los opiáceos/opioides aumentan la liberación de dopamina, lo que produce un aumento de la motivación por consumirlos y una sensación altamente placentera. Esta gratificación sólo ocurre con las primeras administraciones, pues el uso frecuente de estos fármacos hace que el sistema de motivación/recompensa ya no responda a sus efectos y deje de liberar dopamina, pero sí provoca la respuesta del sistema de defensa cerebral.

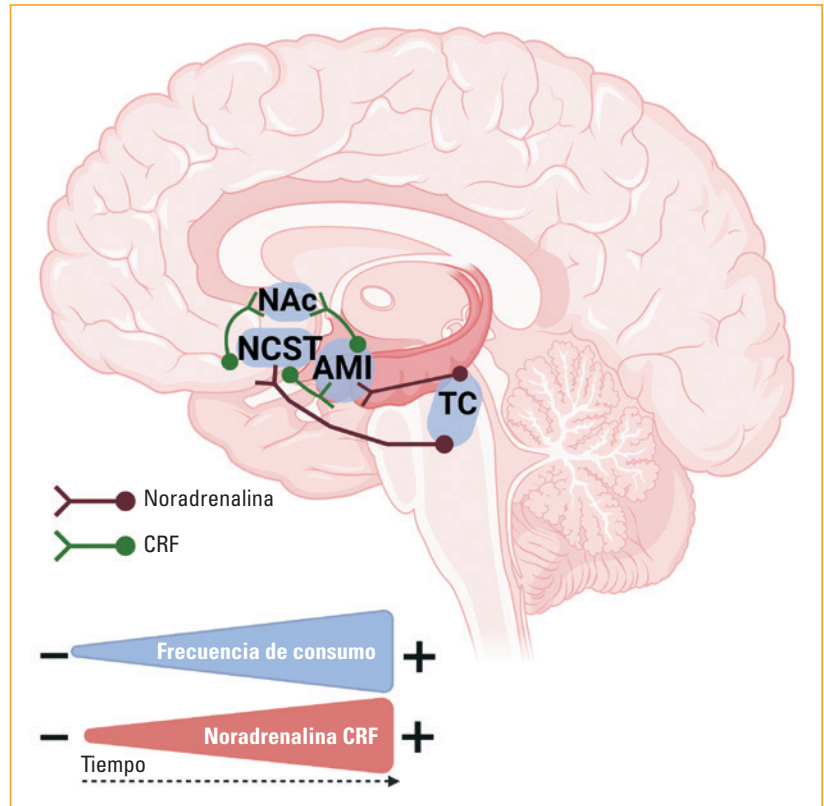


Figura 1. El sistema de motivación/recompensa se activa a partir de la liberación de dopamina (DA) desde el área tegmental ventral (ATV) hacia el núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal (CPF).

Los opiáceos/opioides y el sistema de defensa

Cuando el usuario deja de consumir estas moléculas sentirá un deseo intenso por seguir las usando **–lúdame–**, seguido por el síndrome de abstinencia. Este síndrome está mediado por el sistema de defensa cerebral (véase la Figura 2), el cual propicia que se libere noradrenalina, un neurotransmisor que participa en la respuesta de estrés provocando que el sujeto entre en un estado de hiperalerta y tenga respuestas autonómicas. Asimismo, hay un aumento de un neurotransmisor llamado factor liberador de corticotropina (CRF), que hiperactiva a este sistema generando una intensa sensación de ansiedad.

La actividad del sistema de defensa subyace al síndrome de abstinencia, caracterizado por un deseo intenso de consumir la droga, además de irritabilidad, escalofríos, fiebre, sudoración, depresión, náusea y vómito, aumento de la frecuencia respiratoria que progresa a depresión debido a parálisis de

Antinociceptivo

Que reduce o inhibe totalmente el dolor.

Lúdame

De los vocablos latinos *lúdica*: relativo al placer o al juego, y *fame*: hambre intensa y crónica. Describe el hambre intensa y crónica por experimentar placer.

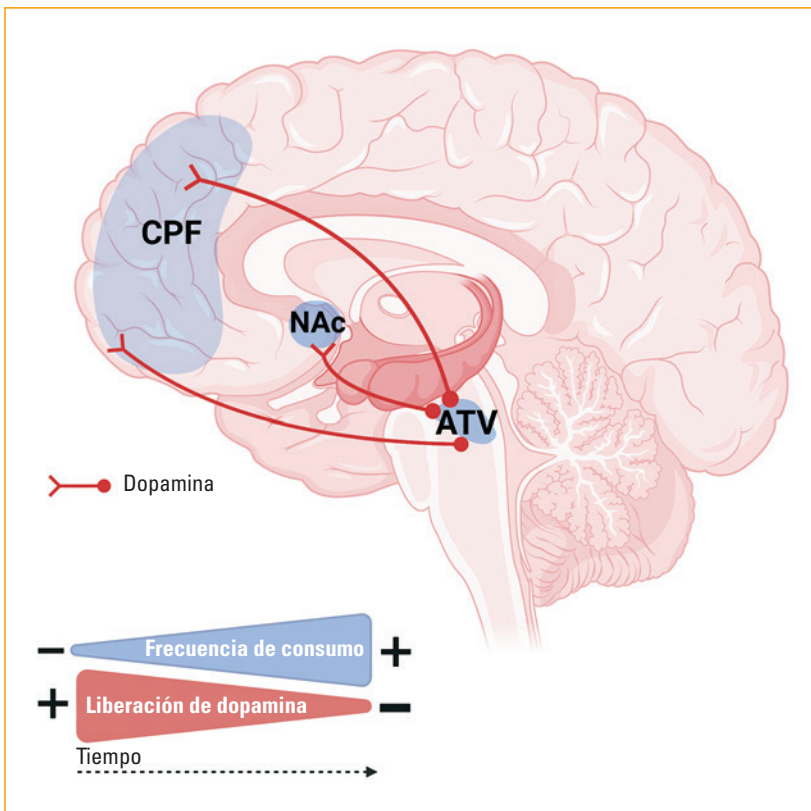


Figura 2. El sistema de defensa se compone por la amígdala (AMI), el núcleo cama de la estría terminal (NCST) y el núcleo accumbens (NAc). El sistema noadrenérgico del tallo cerebral (TC) participa en la hiperactivación del sujeto con el factor liberador de corticotropina (CRF).

la musculatura torácica que induce rigidez torácica (pecho de madera), y dolor intensísimo en todo el cuerpo. Para evitar sufrir este síndrome, el usuario recurre a dosis de la droga cada vez más altas, que conllevan el riesgo de ser letales.

La familia fentanilo

En esta familia de opioides sintéticos figuran el fentanilo, el carfentanilo, el alfentanilo, el sufentanilo y otros fármacos que se han usado como coadyuvantes para anestesia, desde que la Oficina de Control de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos de América permitió su uso en 1968. En la década de 1980 se autorizó la prescripción de fentanilo para el control del dolor y actualmente está en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El fentanilo es entre 50 y 100 veces más potente que la morfina. Su administración endovenosa

Latencia ▶
Tiempo que pasa desde que el fármaco se ingiere hasta que presenta el efecto deseado.



provoca efectos anestésicos en los primeros 30 segundos y alcanza un máximo a los 15 minutos, con una duración media clínica de 60 minutos. La solución inyectable se puede administrar vía endovenosa; también el fentanilo se puede administrar vía transdérmica por medio de parches; por vía oral con tabletas dispersables sublinguales, o bien con atomizadores para administración intranasal.


Otro opioide sintético de esta familia es el carfentanilo, usado con fines anestésicos en animales de gran envergadura, como elefantes y osos, entre otros. Se estima que su potencia es de 10 000 veces la de la morfina, 4 000 veces la de la heroína y 100 veces la del fentanilo. Su administración a los animales es intramuscular, con dardos que se disparan a la distancia.

Un miembro más de esta familia es el alfentanilo, que es 20 o 30 veces más potente que la morfina y produce efectos con una latencia de 2 minutos. Su uso médico se considera más seguro que el fentanilo por su duración corta, de aproximadamente 10 minutos. Puede pasar más rápido y en mayor cantidad al cerebro que el fentanilo y su efecto máximo en el cerebro se observa a los 1-2 minutos por vía endovenosa y a los 10-15 minutos por vía intramuscular.

Asimismo, el remifentanilo tiene una potencia de 15 veces la del fentanilo, pero una duración ultracorta, de aproximadamente 5 a 10 minutos. La


latencia para producir sus efectos es de 30 segundos y su efecto pico se tiene a los 3 minutos, por lo que resulta de gran utilidad en procedimientos quirúrgicos que se realizan con rapidez. Por último, el sufentanilo es el miembro de la familia con una potencia de 1 000 veces la de la morfina y con una duración media de cerca de 3 horas.

Sobredosis letales de opioides

 El consumo y abuso del fármaco fentanilo con fines recreativos ha producido la mayor epidemia de muertes en Estados Unidos de América; en números redondos, en 2022 se atribuyeron al fentanilo cerca de 30 000 casos y en 2020 el número de fallecimientos por sobredosis se estimó en 57 000. De acuerdo con los registros, en 2019-2021 en ese país se recetó fentanilo entre 2.4 y 3.2 millones de veces. Durante 2017, se recetó aproximadamente 5 millones de veces y en ese año se registraron más muertes por sobredosis.

Con respecto al caso de México, en noviembre de 2022 los medios de comunicación difundieron que en Nuevo León se habían decomisado 20 000 pastillas de fentanilo, con lo cual se sugería que la producción clandestina y el uso no médico van en aumento en el país. Asimismo, se ha comunicado de manera informal o por medio de rumores que se ha detectado fentanilo en personas asesinadas y que hay diversas drogas que están siendo contaminadas con fentanilo por los distribuidores. Sin embargo, los Centros de Integración Juvenil (CIJ), los Centros de Atención Primaria de las Adicciones (CAPA) y la Comisión Nacional contra las Adicciones (Conadic) no han reportado casos de uso de fentanilo y no existen estadísticas en México que nos permitan suponer cuál es el impacto de esta droga en el país.

Tratamiento agudo y crónico de la dependencia a opioides

 La principal preocupación de los efectos por el consumo de fentanilo es la depresión respiratoria, la cual tiene consecuencias letales si no se detecta y atiende a tiempo. Cabe señalar que la depresión

respiratoria es potenciada por el consumo de alcohol y **benzodicepinas**.

La naloxona es un fármaco que antagoniza a los receptores opioides MOR, KOR y DOR. Desde su introducción en el mercado en 1961 y hasta la actualidad, la literatura científica ha mostrado de manera consistente que la naloxona carece de propiedades psicotrópicas y no tiene potencial adictivo. En 1971 la FDA aprobó su uso en casos de intoxicación aguda por opiáceos/opioides, debido al riesgo de muerte por depresión respiratoria, donde la naloxona protege de este efecto de manera eficiente.

La naloxona se administra por vía endovenosa y produce un efecto rápido, en 2 minutos; mientras que su administración intramuscular tiene una latencia de 5 minutos. Su vida media es de 60-90 minutos en una persona adulta. El atomizador para administración intranasal, aprobado por la FDA en 2015, tiene una sola aplicación y una latencia de 20 minutos, por lo que resulta ventajoso por su portabilidad. Incluso, en mayo de 2021 la misma FDA aprobó una dosis más alta para la administración intranasal.

No obstante, a pesar de su inocuidad como fármaco psicotrópico y su gran utilidad para antagonizar los efectos tóxicos letales inducidos por los opiáceos/opioides, en México no sólo no se puede adquirir naloxona sin receta médica, sino que no se encuentra disponible en el mercado. La naloxona está clasificada en el artículo 245, fracción IV, de la Ley General de Salud, lo que en términos sucintos indica que es un fármaco con potencial adictivo y utilidad médica. En México, el tratamiento con naloxona por uso de opioides ha ido en aumento de 2011 a 2019, aunque mostró una disminución en 2020.

Uno de los aspectos que se deben considerar es que un paciente intoxicado por fentanilo puede morir en cuestión de minutos, por lo que trasladar a la persona a un hospital o centro de atención puede ocupar un tiempo que resulta vital. Contar con naloxona en todo momento o tener la opción de comprarla sin receta médica para aplicársela al usuario puede salvarle la vida. El 15 de julio de 2022, la Comisión de Salud del Senado de la República avaló

Benzodicepinas

Grupo de medicamentos ampliamente utilizados en la clínica para reducir la ansiedad e inducir el sueño; también se usan como coadyuvantes en el tratamiento de la epilepsia.



retirla del artículo de la ley en mención para que su venta no requiera receta médica, pero la moción no ha tenido éxito, e incluso parece que se ha congelado su proceso.

Por otra parte, la metadona es un fármaco sintético que ha mostrado ser ligeramente más potente que la morfina, ya que interacciona con los receptores MOR con mayor afinidad que con los otros receptores opioides. En 1972 la FDA la aprobó para el tratamiento de la adicción a opioides; para ello, se prescribe una dosis inicial diaria que se va ajustando. La presentación de este medicamento es una solución para administración oral en tabletas solubles en agua. Debido a que sus efectos son prolongados, de 8 a 36 horas, es muy útil para reducir el síndrome llamado hambre por opioides —o *lúdame*— y controlar el síndrome de abstinencia. Sin embargo, no está exenta de efectos colaterales, y uno fundamental es la depresión respiratoria. La sobredosis de

metadona ha sido letal para cientos de usuarios, sobre todo cuando la combinan con benzodicepinas.

Asimismo, la buprenorfina es un agonista parcial de los receptores MOR, pero induce una mayor actividad analgésica que la morfina. Además, bloquea parcialmente los efectos de los opioides (heroína, fentanilo), por lo que resulta útil en el tratamiento de la adicción a opioides, aunque a una dosis mucho mayor que la requerida para inducir analgesia.

Inicialmente se sintetizó la buprenorfina a partir de tebaína y empezó a comercializarse en 1981 para el control del dolor. La FDA la aprobó para el tratamiento de la adicción a opioides en 2002. Actualmente se encuentra en el mercado para su administración parenteral: intramuscular o endovenosa, y como parches para administración transcutánea. Además, la buprenorfina se ha administrado en combinación con naloxona en tabletas sublinguales. Las guías publicadas por la Administración

del Abuso de Sustancias y los Servicios de Salud Mental en Estados Unidos de América ofrecen un claro esquema de cómo iniciar el tratamiento de desintoxicación y mantenimiento de la rehabilitación de la adicción a opiáceos.

■ **Conclusión**

■ Los opiáceos/opioides son fármacos de gran utilidad para la clínica médica. Sin embargo, su producción y distribución clandestina para uso con fines recreativos, así como su prescripción descontrolada, propician su consumo a concentraciones letales. Conocer esta potencial capacidad dañina debe ayudarnos a prescribirlos con mesura para no entorpecer su uso en la clínica, donde, a dosis titulada por profesionales médicos, produce un enorme beneficio para los pacientes.

Aline Ostos Valverde

Laboratorio de Cannabinoides, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
aline.ostos@gmail.com

Martín Migliaro

Laboratorio de Cannabinoides, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
martinmigliaro@yahoo.com

Óscar E. Prospero García

Laboratorio de Cannabinoides, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
opg@unam.mx

Reconocimiento: este artículo se escribió con el apoyo del Donativo IN202822, DGAPA-PAPIIT-UNAM otorgado a Óscar E. Prospero García.

Lecturas recomendadas

Comisión de Salud y Servicios Humanos de Texas (s. f.), “La lucha contra el fentanilo”, *Comisión de Salud y Servicios Humanos de Texas*. Disponible en: <<https://www.hhs.texas.gov/es/servicios/salud-mental-consumo-de-sustancias/recursos-para-la-salud-mental-el-consumo-de-sustancias/la-lucha-contra-el-fentanilo>>, consultado el 19 de julio de 2023.

National Institute on Drug Abuse (2021), “El fentanilo – DrugFacts”, *NIDA*. Disponible en: <<https://nida.nih.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-fentanilo>>, consultado el 19 de julio de 2023.

Ortiz, J. R. y J. I. Lora Tamayo (2009), “Opiáceos: fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo”, en L. Aguilera y A. Abad (eds.), *Anestesia total intravenosa. Principios básicos* (capítulo 5, pp. 123-145), 2.^a ed., México, B. Braun.

Prospero García, Ó. (2014), *¿Cómo ves? Las adicciones*, México, DGDC-UNAM.

Solís, A. H. *et al.* (2023), “Amapola, lindísima amapola: de los opiáceos y los opioides, utilidad y riesgos”, *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 66(3)8-26.