



El Fentanilo ¿Un Gran Amigo en el Dolor o un Enemigo como Sustancia de Abuso?

Angélica Flores-Flores,^{1,2} Marlen Miuler Mulero Navarrete,^{1,3} Josué Martínez Miranda,⁴ Blanca Bazán-Perkins^{1,2}

^{1.} Departamento de Inmunofarmacología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. ffa_ff@uaem.mx

^{2.} Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, -Ciudad de México, México perkins@unam.mx

^{3.} Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca. marlen.mulero@uaem.edu.mx

^{4.} Laboratorio 121, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México. josue_martinez@comunidad.unam.mx

Cite este artículo así:

APA: Flores-Flores, A. Mulero-Navarrete, M. Martínez-Miranda, J. Bazán-Perkins, B. (2024). El Fentanilo ¿Un Gran Amigo en el Dolor o un Enemigo como Sustancia de Abuso? *Quimiofilia*, 3, (1) 1-4.

ACS: Flores-Flores, A.; Mulero-Navarrete, M.; Martínez-Miranda, J.; Bazán-Perkins, *Quimiofilia*, 2024, 3, 1-4.

DOI: <https://doi.org/10.56604/qfla20243115>

Recibido: febrero 19, 2024

Aceptado: marzo 07, 2024

Publicado: marzo 18, 2024

www.quimiofilia.com ISSN: 2683-2364 Registro IMPI: 2052060

QUIMIOFILIA Reserva de derechos al uso exclusivo 2022: 04-2019-062013201300-203.

Resumen

En el 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó sobre la necesidad de establecer una distinción clara entre el fentanilo, utilizado como grado farmacéutico esencial en el tratamiento del dolor crónico, y sus contrapartes ilegales, los análogos del fentanilo producidos en laboratorios clandestinos. Este último se emplea para adulterar otras drogas psicoactivas, como la heroína, y ha demostrado tener efectos nocivos que incluyen la depresión respiratoria, baja presión arterial y, en el peor de los casos, la muerte. Por tanto, es vital generar conciencia en la sociedad sobre el impacto devastador que pueden ocasionar, los análogos del fentanilo en la adicción de las sustancias psicoactivas de bajo costo.

Palabras Clave: Fentanilo; adicción; analgésico.

¿Qué es el fentanilo?

El fentanilo es un potente fármaco utilizado en el tratamiento del dolor, el cual es de origen sintético y se encuentra relacionado con otros analgésicos opioides como la hidrocodona, oximorfona y la oxicodona.¹ Todos estos fármacos son agonistas del receptor opioide μ (μ) y comparten una similitud estructural con el fragmento 4-fenilpiperidina que les confiere alta afinidad y selectividad hacia el receptor mencionado otorgando así la parte analgésica de las moléculas (Figura 1).² El fentanilo se obtuvo por primera vez en 1960,³ y sus orígenes se remontan al año de 1953, cuando el científico Paul Janssen se interesó en el desarrollo de nuevos anestésicos y descubrió compuestos como la dextromoramide; no obstante, su interés se centró en encontrar un analgésico más potente y seguro, que lo llevó a descubrir el fentanilo, el cual resultó ser más eficaz que la morfina o la meperidina, fármacos que en ese entonces se usaban para el tratamiento del dolor moderado a

intenso.⁴ A partir de 1963, el fentanilo comenzó a utilizarse como analgésico intravenoso y actualmente es una opción común en la anestesia intraoperatoria, así como en el tratamiento del dolor crónico; sin embargo, debido al aumento en la demanda en el uso de esta sustancia, se empezaron a producir formas adulteradas de fentanilo con excipientes de menor costo y calidad que generaban efectos farmacológicos similares, provocando un incremento en el consumo de fentanilo adulterado.

De manera sorprendente, entre 2019 y 2021, las muertes por sobredosis relacionadas con opioides sintéticos, incluido el fentanilo, aumentaron en un 94%, causando más de 71.000 muertes según datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos. La facilidad de producción de fentanilo ilícito es notable y este problema se ha agravado cuando el fentanilo se mezcla con otras sustancias psicoactivas.⁵

1. Sotomayor, G. (s. f.). OMS defiende uso médico del fentanilo. *Proceso*. <https://www.proceso.com.mx/internacional/2023/4/3/oms-defiende-uso-medico-del-fentanilo-304747.html>

2. Stanley, T.H. The history and development of the fentanyl series. *J. Pain Symptom Manag.* 1992, 7(3), S3-S7. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(92\)90047-I](https://doi.org/10.1016/0885-3924(92)90047-I)

3. Kassick, A.J.; Treat, A.C.; Tomycz, N.; Feasel, M.G.; Kolber, B.J.; Averick, S. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of C6-Difluoromethylenated

Epoxymorphinan μ Opioid Receptor Antagonists. *RSC Med. Chem.* 2022, 13(2), 175-182. <https://doi.org/10.1039/d1md00285f>

4. Stanley, T.H. The Fentanyl story. *The Journal of Pain.* 2014, 15(12), 1215-1226. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>

5. Belchi, A. 2023, 25 abril. Fentanilo, el opioide que mata a 200 personas cada día en Estados Unidos. *Voz de América*. <https://www.vozdeamerica.com/a/fentanilo-el-opioide-que-mata-a-200-personas-cada-d%C3%ADa-en-estados-unidos/7054473.html>

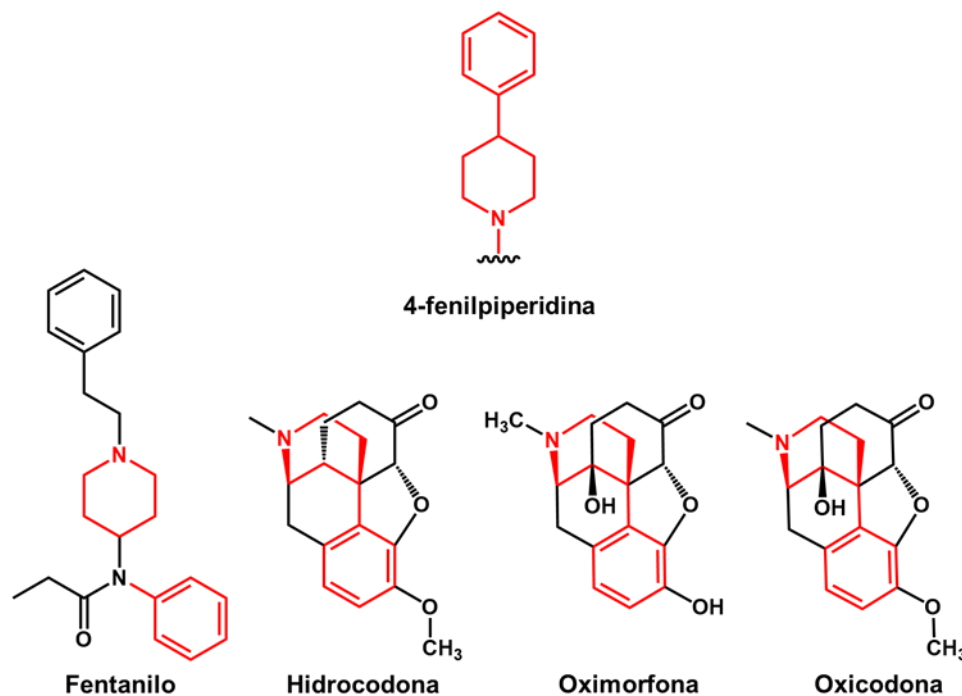


Figura 1. Estructuras químicas de diferentes analgésicos agonistas del receptor opioide μ , los cuales contienen dentro de su estructura el fragmento 4-fenilpiperidina, responsable de su potente actividad analgésica.

Usos médicos legítimos del fentanilo en el manejo del dolor.

Uno de los desafíos más complejos y críticos en el ámbito de la medicina se relaciona con la prescripción legítima de sustancias controladas y, de manera paralela, la prevención del uso indebido o recreativo de las mismas. Esto se convierte en una tarea de gran responsabilidad para los profesionales de la salud, ya que el uso inadecuado de estas sustancias puede tener consecuencias devastadoras, incluyendo las adicciones, sobredosis y, en los casos más graves, la pérdida de vidas humanas.

El fentanilo, en particular, representa un ejemplo paradigmático de esta problemática ya que se trata de un medicamento de una potencia excepcional, lo que significa que incluso en dosis relativamente pequeñas puede tener un impacto sustancial en el cuerpo y en el bienestar del paciente. Por lo tanto, es imperativo que su prescripción y administración se realicen con la máxima precaución y bajo la estricta supervisión de profesionales de la medicina.⁶

El potencial del fentanilo para inducir efectos secundarios severos, como la depresión respiratoria, pone de manifiesto la necesidad de un manejo estricto y cuidadoso de la terapia farmacológica con este agente, ya que el riesgo de desarrollar una adicción agrega una capa adicional de complejidad a su uso en la terapia del dolor. Esta adicción genera un gran impacto negativo en la vida de los pacientes, y que lleva a comportamientos de búsqueda y consumo incontrolados. Por lo tanto, la

prescripción y administración de fentanilo debe ser realizada con un alto nivel de vigilancia y atención a las necesidades del paciente, teniendo en cuenta tanto los riesgos como los beneficios potenciales. La educación del paciente y el monitoreo constante son esenciales para garantizar que el fentanilo se utilice de manera segura y efectiva, minimizando así los riesgos asociados al abuso, promoviendo la salud y el bienestar de aquellos que requieren esta potente sustancia para el manejo del dolor u otras condiciones médicas.⁷

Los peligros del mal uso y abuso de opioides

Si bien los opioides son poderosos aliados para el tratamiento del dolor, su uso inadecuado (abuso) conlleva a la generación de adicciones en los pacientes y en los últimos años se incrementó el interés en el uso legítimo de la prescripción a opioides para el tratamiento del dolor debido a la facilidad de desarrollar una dependencia hacia este tipo de analgésicos.⁸

Es común que una persona le dé un uso indebido a este tipo de analgésicos gracias a la facilidad para adquirirlos mediante una receta médica (ya sea que la receta sea legítima o haya sido expedida de manera apócrifa), haciendo que el fentanilo sea atractivo y de fácil acceso para 6 tipos de consumidores:

6. Preuss, C.V.; Kalava, A.; King, K.C. 2023 Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

7. Garimella, V.; Cellini, C. Postoperative pain control. *Clin. Colon Rect. Surg.* **2013**, 26(03), 191-196. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351138>

8. Pergolizzi, J.V.; Raffa, R.B.; Pergolizzi, J.V.; Taylor, R. Non-Analgesic Effects of Opioids: Factors Relevant to Opioid Abuse and Abuse- Deterrent Formulations. *Curr. Pharm. Design.* **2012**, 18(37), 6109-6115. <https://doi.org/10.2174/138161212803582379>



- a) Adicto a la heroína con experiencia
- b) Adicto a opioides prescritos
- c) Abusador de diferentes fármacos
- d) Abusador delirante
- e) Abusador inexperto
- f) Paciente abusador⁸

En 2021 *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH, por sus siglas en inglés) evaluó el mal uso de la prescripción de fármacos para el alivio del dolor considerando las siguientes categorías: hidrocodona, oxycodona, tramadol, codeína, morfina, fentanilo, buprenorfina, oximorfona e hidromorfona así como demerol, metadona o algún otro fármaco para prescribirlo como analgésico.⁹ De acuerdo con las estadísticas, los rangos de edades de consumidores recreativos de estos fármacos van entre los 12-17 años que corresponden a 8.7 millones, de los 18-25 años son aproximadamente 1 millón de personas, mientras que los consumidores que cuya edad es de 26 años en adelante son 7.2 millones de consumidores, haciendo evidente el alarmante problema que representa el consumo de fentanilo y que al final generan una fuerte adicción.⁹

El mal uso de los opioides se ha vuelto un tema alarmante como sociedad y actualmente podemos encontrar información que nos instruye a evitar su mal uso, tan solo en el 2023, Netflix una de las plataformas comunes y accesibles para ver documentales o películas lanzó una serie llamada “Painkiller” que nos habla de un caso real en donde la ambición estuvo por encima del bienestar de la sociedad. Nos habla de la Familia Sackler quien fue la fundadora y propietaria de las compañías Farmacéuticas Purdue Pharma y Mundipharma. La familia Sackler ha sido señalada y demandada por beneficiarse económicamente debido a la prescripción indiscriminada de OxyContin (oxycodona, otro analgésico de la clase de los opiáceos) que llevaron a muchas personas a la crisis de los opioides que se vivió en Estados Unidos y que inició después de que Purdue fuera tan exitoso con Valium (diazepam), fármaco utilizado por años para combatir la ansiedad y quien años después sería reemplazado por el uso de las benzodiazepinas creadas por Leo Sternbach y reclutado por la Farmacéutica Roche.

Los riesgos de desarrollar adicción a fentanilo

El aumento en la producción y consumo de derivados de opioides, como lo es el fentanilo, en los últimos años ha desencadenado una grave crisis de salud pública, resultando en un número significativo de muertes debido a sobredosis. Los riesgos asociados con el desarrollo de adicción al fentanilo son una parte fundamental de esta preocupante tendencia. Como se mencionó anteriormente, el fentanilo, es un opioide de origen sintético extremadamente potente cuyas dosis clínicamente usadas van desde los 25 a los 100 microgramos, ya que es de 50 hasta 100 veces más potente que la morfina, mientras que su dosis letal media en

humanos es de 2 miligramos.⁵ Este rango de dosis es tan estrecho, que si no se controla adecuadamente la formulación/consumo de este opioide, se aumenta significativamente el riesgo de generar efectos adversos o la muerte, sobre todo al ingerir presentaciones ilícitas de fentanilo u otras sustancias psicoactivas adulteradas con esta sustancia con fines recreativos o no médicos, con la finalidad de experimentar una sensación intensa de euforia y alivio del dolor, lo que puede llevar a un deseo compulsivo de seguir consumiéndolo, convirtiendo de esta manera a un excelente analgésico en una droga de abuso.⁹

La adicción al fentanilo se desarrolla a medida que el cerebro se adapta a la presencia continua de la sustancia, lo que resulta en una tolerancia creciente y, en última instancia, en la necesidad de dosis cada vez mayores para obtener el mismo efecto. A medida que la adicción al fentanilo empeora, las personas afectadas pueden experimentar síntomas de abstinencia al suspender el consumo de esta sustancia, lo que puede inducir un estado de ansiedad, agitación, náuseas y otros efectos físicos y emocionales desagradables, aumentando el deseo por consumir fentanilo y de esta manera reducir los síntomas del síndrome de abstinencia. La accesibilidad al fentanilo en el mercado ilegal, a menudo en formulaciones adulteradas o combinado con otras sustancias, agrava aún más este problema de salud pública ya que de esta manera la probabilidad de superar la dosis letal media de este opioide es significativamente superior ya que las personas que buscan opioides ilegales pueden verse expuestas a dosis desconocidas y peligrosas, lo que aumenta el riesgo de sobredosis accidental.¹⁰

Eres natural y me matas

En los últimos años, los productos naturales han surgido como una importante fuente de fármacos, atrayendo a pacientes hacia el consumo de plantas medicinales o compuestos derivados de la naturaleza bajo la premisa de que al ser naturales no pueden ser tóxicos, lo que ha impulsado su consumo. Se ha demostrado que algunos productos pueden generar metabolitos tóxicos por la activación metabólica que experimentan. Un ejemplo de estos metabolitos son los flavonoides, productos naturales derivados del ácido fenólico y abundantes en plantas medicinales.¹¹

Esto subraya el hecho de que, aunque los opiáceos sean derivados de origen natural, no significa que sean inofensivos para la salud.¹² Es crucial reconocer que la procedencia natural de un compuesto no garantiza su seguridad, y se debe tener en cuenta la posibilidad de efectos adversos y toxicidad asociados con su consumo, así como su adicción.

El *Papaver somniferum*, conocido como adormidera o amapola de opio, es una planta que ha sido utilizada durante siglos por sus propiedades medicinales y psicoactivas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el consumo de sus derivados o metabolitos extraídos de la planta puede ser peligroso y potencialmente

9. Acuña, J.P. Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico. *Revista Médica Clínica las Condes*, 2019, 30(6), 466-479. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.10.004>

10. El fentanilo – DrugFacts | National Institute on Drug Abuse. 2023. National Institute on Drug Abuse. <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-fentanilo>

11. Wang, Y.; Li, W.Q.; Xia, S.; Guo, L.; Yan, M.; Zhang, B. Metabolic Activation of the Toxic Natural Products from Herbal and Dietary Supplements Leading to Toxicities. *Front. Pharmacol.* 2021, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.758468>

12. Shafi, A.; Berry, A.; Sumnall, H.; Wood, D.M.; Tracy, D.K. Synthetic opioids: a review and clinical update. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2022, 12, 204512532211396. <https://doi.org/10.1177/20451253221139616>



mortal si no se utiliza con precaución y bajo supervisión médica adecuada. El *Papaver somniferum* contiene alcaloides naturales, como la morfina, la codeína y la tebaína, que son conocidos por sus efectos analgésicos y sedantes. Estas sustancias son ampliamente utilizadas en la medicina para aliviar el dolor, pero también tienen un alto potencial de abuso y pueden ser adictivas. El consumo indebido de estos compuestos puede llevar a una serie de efectos adversos, incluyendo depresión respiratoria y sedación profunda. Es importante subrayar que la extracción y el uso de opiáceos derivados del *Papaver somniferum*, como la heroína, en un entorno no controlado, es extremadamente peligroso y puede tener consecuencias mortales.¹³ El *Papaver somniferum*, es una planta con propiedades medicinales valiosas, pero el uso inadecuado de sus derivados, como la morfina, la codeína o la heroína, puede ser peligroso y potencialmente mortal. Si se requiere el uso de estos compuestos por razones médicas, debe ser bajo la supervisión y receta de un profesional de la salud, y siempre siguiendo las indicaciones específicas. El consumo recreativo de estos productos es altamente desaconsejado debido a los riesgos para la salud.

Finalmente, Maia y colaboradores mediante un estudio hecho en muestras de pacientes del siglo XVII mediante un estudio con cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a un detector de espectrometría de masas (HPLC- MS/MS) analizaron muestras de tejidos de cerebro y hueso revelaron la presencia de morfina,

noscapina y papaverina derivadas de *Papaver somniferum* por lo que confirma sus usos en la terapia de pacientes cercanos a la muerte desde la década de 1600.¹⁴

Conclusiones

El aumento en la producción y consumo de fentanilo ha generado una creciente preocupación debido a los riesgos sustanciales de adicción y sobredosis asociados con esta sustancia. Abordar esta problemática requiere una combinación de medidas, que van desde la regulación más estricta de la prescripción médica hasta la educación y la prevención del uso indebido, así como la promoción de opciones de tratamiento y rehabilitación para aquellos que ya se ven atrapados en el ciclo de la adicción al fentanilo. Además, muchas personas piensan que al ser un derivado de producto natural será menos letal a la salud, sin embargo, como pudimos ver el uso de *Papaver somniferum* desde la década 1600 ya era utilizado y mortal para la población. Finalmente, en cuanto a la salud, es importante mencionar que, por la necesidad de vender un producto, puede llevar a actos tan inhumanos como la adicción a una sustancia o el soborno para que un producto se comercialice, debemos recordar que para quienes formamos parte del sector salud es nuestro deber sobreguardar el bienestar de las personas por encima de nuestros propios intereses.

Esta publicación llega a ti gracias
a los amables donativos de:



EQUIPOS DE LABORATORIO

División Latinoamérica

www.buchi.com



Consultoría analítica, regulatoria
e industrial

<https://grupoidaii.com>



Dra. Berenice Rivera Ramirez
cardiólogo pediatra Ecocardiografista
draberenicerivera.com

13 .Chitty, J.A.; Allen, R.S.; Larkin, P. Opium Poppy (*Papaver somniferum*). *Agrobacterium Protocols Volume 2. Methods in Molecular Biology*, vol. 344, Humana Press. 2006, (pp. 383-391). <https://doi.org/10.1385/1-59745-131-2:383>
14. Giordano, G.; Mattia, M.; Biehler-Gomez, L.; Boracchi, M.; Tritella, S.; Maderna, E.; Porro, A.; Romanelli, M.M.C.; Franchini, A.F.; Galimberti, P.M.;

Slavazzi, F.; Sardanelli, F.; Di Candia, D.; Cattaneo, C. *Papaver somniferum* in seventeenth century (Italy): archaeotoxicological study on brain and bone samples in patients from a hospital in Milan. *Scientific Reports*, 2023, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27953-1>