

El fentanilo como punto de partida en la crisis de opioides. Situación actual y visión retrospectiva en Europa y EEUU

Fentanyl as a starting point in the opioid crisis. Current situation and retrospective view in Europe and the USA

Ricardo Giner García¹ y Eduardo López-Briz²

¹Clínica Ivatad Valencia Adicciones. Valencia, España.

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. CASP España.

ORCID Eduardo López-Briz: <https://orcid.org/0000-0002-6519-522X>

Recibido: 28/10/2022 · Aceptado: 10/02/2023

Cómo citar este artículo/citation: Giner García, R. y López-Briz, E. (2023). El fentanilo como punto de partida en la crisis de opioides. Situación actual y visión retrospectiva en Europa y EEUU. *Revista Española de Drogodependencias*, 48(1), 81-93. <https://doi.org/10.54108/10040>

Resumen

El fentanilo, un fármaco opioide sintetizado en 1960 de elevada potencia analgésica y amplia utilidad terapéutica, se ha convertido en la principal causa de muerte por sobredosis de drogas en los EEUU. Los datos provisionales de fallecidos por sobredosis de drogas en 2021 ofrecen la escalofriante cifra de 108.000 muertos, en una tendencia fuertemente ascendente desde hace una década. En Europa los fallecidos por sobredosis de drogas en 2020 (6.400) también aumentaron ligeramente respecto a 2019, aunque no específicamente relacionadas con el fentanilo. Tanto en Europa como en EEUU, aproximadamente el 75% de las sobredosis de drogas con resultado mortal están relacionadas con los opioides. En EEUU particularmente con el fentanilo y los análogos del fentanilo fabricados ilícitamente, y en Europa con la heroína. Aunque con diferentes matices epidemiológicos, la crisis de opioides es un fenómeno global que se ha superpuesto con carácter de pandemia a la reciente crisis sanitaria mundial por COVID-19. La tasa de mortalidad relacionada con los opioides sintéticos (particularmente con el fentanilo) crece exponencialmente de forma imparable. Esto ocurre de una manera muy pronunciada en EEUU desde el año 2013, pero también en Europa desde el año 2017, aunque con menor impacto. De alguna forma podríamos entender al fentanilo como un punto de partida en la crisis de opioides, puesto que el fenómeno es dinámico y cambiante. Para comprender mejor la epidemia de opioides resulta necesario saber que a medida que son fiscalizadas las sustancias relacionadas con el fentanilo, nuevos opioides sintéticos (NSO) sin uso médico aprobado (como por ejemplo los llamados 'nitacenos') son detectados cada vez con mayor frecuencia en las incautaciones de drogas e informes forenses y toxicológicos en todo el mundo.

Palabras clave

fentanilo; crisis de opioides; nitacenos; nuevas sustancias psicoactivas; nuevos opioides sintéticos.

— Correspondencia: —

Ricardo Giner

Email: ricardo.giner@gmail.com

Copyright © 2023 AESED. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia de uso y distribución Creative Commons CC BY-ND 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>)



Abstract

Fentanyl, an opioid drug synthesized in 1960 with high analgesic potency and broad therapeutic utility, has become the leading cause of drug overdose death in the United States. Provisional data on drug overdose deaths in 2021 offer the chilling figure of 108.000 deaths, in a strongly upward trend for a decade. In Europe, drug overdose deaths in 2020 (6.400) also increased slightly compared to 2019, although not specifically related to fentanyl. In both Europe and the US, approximately 75% of fatal drug overdoses are related to opioids. In the US particularly with illicitly manufactured fentanyl and fentanyl analogues, and in Europe with heroin. Although with different epidemiological nuances, the opioid crisis is a global phenomenon that has been superimposed as a pandemic on the recent global health crisis due to COVID-19. The mortality rate related to synthetic opioids (particularly fentanyl) is growing exponentially and unstoppably. This has occurred in a very pronounced way in the US since 2013, but also in Europe since 2017, although with less impact. In some way we could understand fentanyl as a starting point in the opioid crisis, since the phenomenon is dynamic and changing. To better understand the opioid epidemic, it is necessary to know that as substances related to fentanyl are controlled, new synthetic opioids (NSO) without approved medical use (such as the so-called 'nitazenes') are detected with increasing frequency. In drug seizures and forensic and toxicology reports worldwide.

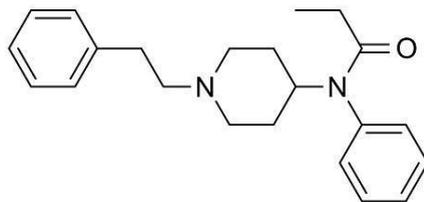
Keywords

Fentanyl; opioid crisis; nitazenes; new psychoactive substances; new synthetic opioids.

INTRODUCCIÓN

El fentanilo (N-(1-(2-feniletil)-4-piperidinil)-N-fenil-propanamida) es un opioide sintético perteneciente al grupo de las fenilpiperidinas (Figura 1). Suele presentarse en forma de cristales o polvo inodoro, generalmente de color blanco. Se trata de una base libre de carácter lipófilo, poco soluble en agua (200 mg/L a 25°) y algo más soluble en alcohol (1). Como consecuencia de su escasa solubilidad, las formas activas de fentanilo para uso humano o veterinario a menudo se presentan como sales de fentanilo, por ejemplo, el citrato de fentanilo.

Figura 1. Molécula de fentanilo



El fentanilo es ampliamente utilizado a día de hoy en la práctica clínica como analgésico y anestésico. Fue sintetizado por Paul A. Janssen en 1960 como parte de una línea de investigación en busca de fármacos alternativos a la morfina y la meperidina (2). El



fentanilo fue aprobado por la FDA para su uso médico en 1968. Su descubrimiento, y posteriormente el de algunos de sus derivados (alfentanilo, remifentanilo, sufentanilo y carfentanilo), cambiaron por completo el escenario clínico de la anestesiología y la analgesia. Sus propiedades farmacológicas (hasta cien veces más potente que la morfina) convirtieron al fentanilo en el fármaco de elección para el tratamiento del dolor intenso. Al mismo tiempo, la posterior síntesis de análogos como el sufentanilo y el alfentanilo (de mayor carácter lipófilo y más potentes que el fentanilo) ayudó al desarrollo de la anestesiología y la cirugía a corazón abierto desde finales de los años setenta (3). Hoy en día el fentanilo es ampliamente utilizado, por ejemplo, como agente anestésico en obstetricia o en las unidades hospitalarias de quemados como agente analgésico. También es el fármaco de elección en cuidados paliativos y dolor oncológico irruptivo. Cabe destacar que desde el año 2017 el fentanilo se encuentra incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS en el apartado 'analgésicos opioides' junto a la oxycodona, la hidromorfona, la codeína, la morfina y la metadona (4). Por tanto, el descubrimiento del fentanilo supuso un hito con implicaciones médico sanitarias muy relevantes, incluso hasta fecha de hoy.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA AL FENTANILO. COMPRENDIENDO LOS RIESGOS

El fentanilo y sus derivados tienen carácter estupefaciente por lo que están incluidos en la Lista I de la Single Convention on Narcotic Drugs de 1961. Se trata de una sustancia controlada internacionalmente y

de estricta supervisión médica. Por mecanismos que todavía no están perfectamente dilucidados, el consumo de opiáceos u opioides causa tolerancia a sus efectos; incluso a dosis terapéuticas. Esto resulta crucial para entender la peligrosidad que envuelve el consumo de fentanilo, sobre todo cuando se utiliza fuera de sus indicaciones. La tolerancia a la depresión respiratoria (un importante efecto secundario que muestra la mayoría de opioides) puede tener graves consecuencias. Además, como resultado de la fuerte activación del sistema de recompensa o la hiperalgesia (otro efecto secundario), los opioides causan dependencia con facilidad, al igual que lo hacen la morfina o la heroína.

El fentanilo se comporta como un fuerte agonista de los receptores μ (mu) opioides (MOR) (5). Su potencia analgésica es de 50 a 100 veces superior a la de la morfina. Sin embargo, su LD50 estimada (dosis letal en el 50% de los casos) es mucho menor que la de otros opiáceos (aproximadamente 2 mg) (6). Se trata de un potente analgésico que produce sedación, euforia, y como efectos secundarios adversos, estreñimiento, dependencia, rigidez muscular, náuseas y depresión respiratoria. Cabe destacar que todos los opioides, incluido el fentanilo, administrados a dosis elevadas ofrecen una acción anestésica. De esta forma, con distintas modificaciones sobre la molécula del fentanilo, Janssen sintetizó posteriormente un grupo de sustancias con mayor actividad sedante, menor depresión respiratoria y diferente duración de efectos que el propio fentanilo, lo cual ofrecía enormes ventajas en el campo de la anestesiología. Para entender mejor la acción farmacológica del fentanilo en términos de analgesia podríamos hacer una estimación aproximada de su potencia relativa (equianalgesia) con la tabla I.



Tabla I. Potencia analgésica relativa del fentanilo y sus derivados

	Potencia analgésica relativa	Índice terapéutico*
Morfina	1	70
Heroína	2	-
Fentanilo	50-100	277
Sufentanilo (U.H)	500	25.000
Alfentanilo (U.H.)	10-25	1080
Remifentanilo (U.H)	750	33.000
Carfentanilo (VET)	10.000	8.500

*El índice terapéutico mostrado (LD50/ED50) no es extrapolable en humanos, algunos de estos datos corresponden a modelos de investigación animal y pueden diferir entre distintas especies (3) (7). (U.H.): Uso hospitalario. (VET): uso en veterinaria.

El potencial de abuso o dependencia al fentanilo o sus derivados es ciertamente elevado, al igual que ocurre con la mayoría de los opioides. Aunque seguramente, como comentábamos, los riesgos de dependencia aumentan notablemente cuando el fentanilo se utiliza al margen de sus indicaciones médicas. Por otro lado, la gran afinidad de estas sustancias por los receptores μ (μ) va sujeta de forma inherente a la depresión respiratoria que provocan, lo que supone un elevado riesgo para la salud y es factor determinante en su toxicidad.

A este respecto cabe citar que diferentes formas farmacéuticas de fentanilo (las formas orales de liberación rápida) ofrecen un efecto euforizante/analgésico/recompensante muy rápido y potente. El caso más conocido es el de los llamados 'chupa-chups' de fentanilo (Actiq®), formas farmacéuticas de absorción transmucosa oral. El uso repetido de estos medicamentos implica un descenso de su efecto analgésico relativamente rápido. Esto puede dar lugar a una exposición indebida al fármaco y a la aparición de dependencia y riesgo de sobredosis. Dicho

esto, resulta fundamental para comprender los riesgos inherentes al uso repetido del fentanilo, la diferencia con la que aparece la tolerancia a sus distintos efectos. La tolerancia es el fenómeno que implica la necesidad de una dosis cada vez mayor para alcanzar el mismo efecto. Esto puede ser explicado, tal como cita Nora D. Volkow en un artículo (8), de la siguiente forma:

“Algunos efectos opioides muestran tolerancia después de una sola dosis, mientras que para otros, la tolerancia ocurre más lentamente. En particular, la tolerancia a los efectos analgésicos y euforizantes de los opioides se desarrolla rápidamente, mientras que la tolerancia a la depresión respiratoria se desarrolla más lentamente, lo que explica por qué los aumentos de dosis por parte del prescriptor o del paciente para mantener la analgesia (o la recompensa) pueden aumentar notablemente el riesgo de sobredosis.”

Este es un aspecto importante a tener en cuenta, tanto por los prescriptores como por los usuarios/pacientes bajo tratamiento con fentanilo o sus derivados. Pero sobre



todo, cuando el fentanilo es utilizado como droga recreativa, el riesgo de sobredosis (y por consiguiente de una depresión respiratoria grave con desenlace de muerte) es muy elevado. De esta forma, no se trata tanto de la toxicidad del fentanilo bajo indicación terapéutica, sino más bien del uso indiscriminado de este como consecuencia de un proceso de dependencia, o del uso inadvertido del fentanilo sin conocimiento de ello (por adulteración de drogas ilícitas).

Diseñar nuevos fármacos opiáceos de similar acción analgésica pero que no causen depresión respiratoria constituye uno de los mayores retos en el campo de la investigación farmacológica a día de hoy (27).

Al respecto de la toxicidad cabe citar que la naloxona, un potente antagonista de los receptores opioides, se ha mostrado eficaz para revertir los efectos del fentanilo y sus derivados en casos de sobredosis. Resulta eminentemente práctica la administración de naloxona por vía nasal (Narcan®, Nyxoid®) para revertir la sobredosis ocasionada por cualquier opioide. En los últimos años, la crisis de opioides ha crecido con tal magnitud en EEUU que se han diseñado políticas específicas destinadas a implementar y facilitar el acceso a la naloxona por la población. Además de bomberos, policías, ambulancias, hospitales, etc., se ha planteado introducir la naloxona en botiquines de centros educativos debido al fallecimiento repentino de algunos alumnos por consumo no intencionado de fentanilo (drogas adulteradas).

Actualmente, la problemática relacionada con la alta tasa de muertes por sobredosis de opiáceos en EEUU reside en el consumo de las drogas adulteradas con fentanilo (heroína, cocaína, metanfetamina, benzodiacepinas, etc.) o bien con los análogos de este. Incluso se ha detectado fentanilo manufac-

turado ilícitamente vendido en la calle como 'heroína sintética'. A este respecto se están popularizando en EEUU las llamadas tiras de detección de fentanilo (*Fentanyl Strips*) que permiten de forma rápida detectar la presencia de fentanilo en otras drogas. La administración gubernamental de la ciudad de Nueva York ofrece información precisa al ciudadano, a través de su página web, sobre cómo utilizar las tiras reactivas de fentanilo (9). Algunos restaurantes y salas de ocio nocturno también están ofreciendo en EEUU estos test de fentanilo de forma anónima como parte de sus servicios.

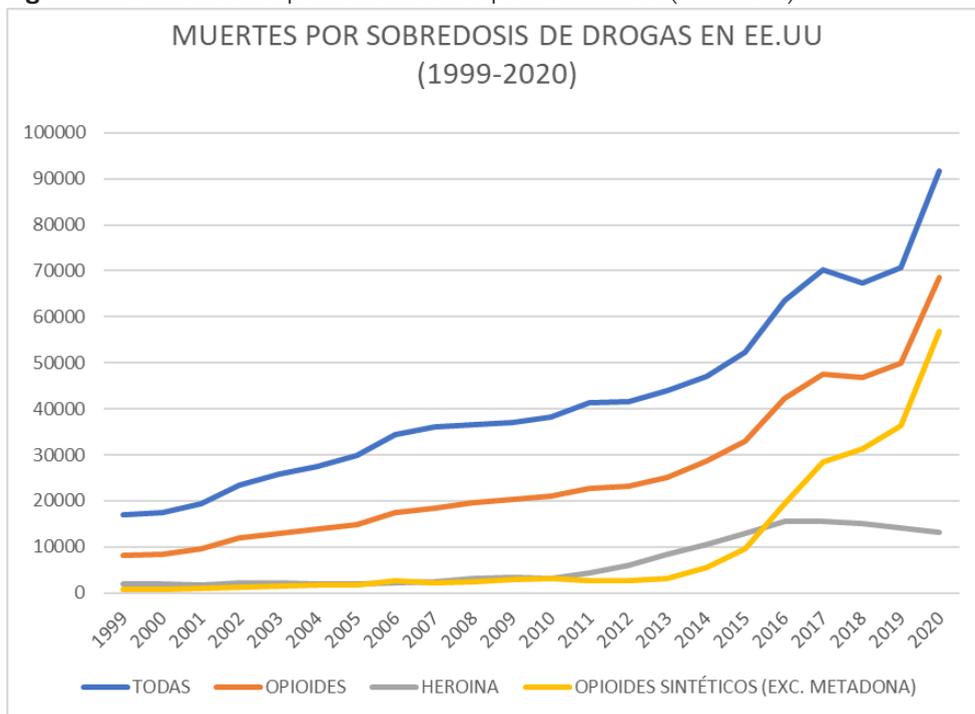
EL FENTANILO EN EEUU. LA EVOLUCIÓN DE LA CRISIS DE OPIOIDES

El papel del fentanilo en la crisis de opioides en EEUU es absolutamente relevante, complejo y dinámico. En este país la crisis de opioides no ha cesado de empeorar en los últimos 20 años. Según el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) más de 932.000 personas han muerto en EEUU por sobredosis de drogas entre 1999 y 2020. De ellas, más de 564.000 murieron a causa de sobredosis relacionadas con opioides, incluidos los opioides recetados e ilícitos (10) (Figura 2).

Las propiedades farmacológicas del fentanilo convirtieron a esta droga en objeto del mercado ilícito con rapidez, aunque de forma poco notable al principio. Ya en 1980 se detectó en las calles de California una nueva sustancia vendida como heroína (ofrecida bajo el nombre de 'China White' y responsable de algunos casos de sobredosis) que en realidad contenía alfa-metilfentanilo. Las diferentes formas de fentanilo no han dejado de estar presentes



Figura 2. Tasa de muertes por sobredosis de opioides en EEUU (1999-2020)



Fuente: Vital Statistics Rapid Release - Monthly Provisional Drug Overdose Death Counts; NCHS Data Brief No. 394 December 2020 (33) (34).

en el mercado ilícito de drogas prácticamente desde su descubrimiento. Pero ha sido desde el año 2013 cuando las muertes relacionadas con los opioides empezaron a estar específicamente asociadas al consumo de fentanilo. Por citar los datos definitivos más recientes, en 2020 (en plena pandemia por COVID-19) el número de muertes por sobredosis de drogas en EEUU aumentó un 30% respecto a 2019 (92.000 fallecidos en total). Casi el 75% de estos fallecimientos involucraron a un opioide (68.000). De esta última cifra, aproximadamente el 82% (57.000 fallecidos) estuvo relacionada con los opioides sintéticos, principalmente con análogos del fentanilo. En el año 2021, a

falta de datos definitivos, el número de fallecidos por sobredosis de drogas aumentó un 17%, desde los 92.000 de 2020 hasta los casi 108.000 fallecidos de 2021, siendo los opioides en su conjunto los responsables del 86% de los muertos (aprox. 80.000). De estos, aproximadamente 71.000 fallecidos estarían relacionados con opioides sintéticos, principalmente con fentanilo y sus análogos. Una tendencia alarmantemente ascendente y que no muestra signos de mejoría. Hasta la fecha, ninguna de las administraciones políticas al cargo en EEUU (B. Obama, D. Trump, y actualmente J. Biden) han logrado detener el aumento exponencial de la crisis de opioides.



La visión retrospectiva más clara de la crisis de opioides en EEUU nos la ofrece el CDC a través del *National Vital Statistics System* (NVSS) en lo que denomina 'las tres oleadas de la crisis de opioides' (30). Desde el año 1999 una primera oleada estuvo caracterizada por una alta tasa de sobredosis de opiáceos de prescripción. Recientemente los laboratorios Johnson & Johnson (a través de su filial y división farmacéutica Janssen) llegaron a un acuerdo de indemnización con la administración estadounidense por valor de 5 millardos de dólares (más 18 millardos de dólares que asumirán los distribuidores) a consecuencia de las diferentes demandas efectuadas por la administración estadounidense y asociaciones de usuarios al respecto de la crisis de opioides (11). Una segunda oleada en 2010 estuvo caracterizada por el súbito aumento de las sobredosis relacionadas con la heroína y, por último, una tercera oleada estuvo y está asociada al consumo de opioides sintéticos, de forma particularmente ascendente desde el año 2013.

LOS NUEVOS OPIOIDES SINTÉTICOS. BENZIMIDAZOLES (NITACENOS) Y OTRAS NPS

Esta última 'oleada' en la crisis de opioides se encuentra predominantemente asociada al consumo de fentanilo y, en los últimos dos años, a la aparición de nuevos opioides sintéticos (NOS), algunos derivados del fentanilo y otras nuevas sustancias. Muchas de estas nuevas sustancias psicoactivas (NSP) están químicamente relacionadas con la estructura del fentanilo (orto-cloro fentanilo, para-fluor fentanilo, etc.) (12) (13) (14). De hecho, existen miles de derivados del fentanilo (unos ya conocidos pero sin uso médico aprobado y otros recientemente sintetizados) que están

al margen de la regulación y por supuesto de cualquier estimación que su consumo pueda producir en los seres humanos. La DEA enmarca a todas estas drogas bajo el concepto 'Fentanyl Related Substances' (FRS) y destaca que la inclusión de estas sustancias en la CSA (Controlled Substances Act) y la Ley Federal Análoga sea con carácter permanente (ya que actualmente es provisional) a fin de contener la crisis de opioides (15) (16). Esta importante sección (la Ley de Análogos) regula el uso, fabricación y distribución de todas las posibles sustancias derivadas de los narcóticos incluidos en la Lista I de la CSA, en donde está incluido el fentanilo, la cocaína, la heroína, etc.

La fiscalización de los posibles derivados por modificación química de las diferentes sustancias psicoactivas resulta excepcionalmente relevante de cara a establecer un marco que disminuya el impacto de la crisis de opioides. Tanto en Europa como en EEUU, a medida que se han establecido nuevas normas regulatorias que fiscalizan el uso, producción y distribución del fentanilo y sus derivados, han disminuido las incautaciones y probablemente también la aparición de nuevos fentanilos. La detección y posterior fiscalización de los nuevos opioides sintéticos como los benzimidazoles (también llamados 'nitacenos': isotonitaceno, etonitaceno, etc.) o la brodifina, suponen el mayor reto a día de hoy para combatir la crisis de opioides (17) (18) (19) (20) (21) (22) (29).

EL FENTANILO Y LA CRISIS DE OPIOIDES EN EUROPA

En Europa, por diferentes motivos, la crisis de opioides tiene una dimensión menor a la de EEUU, aunque también está presente. Con distintos matices, las muertes por sobredosis de drogas de abuso en Europa también están relacionadas con derivados del opio. En el año



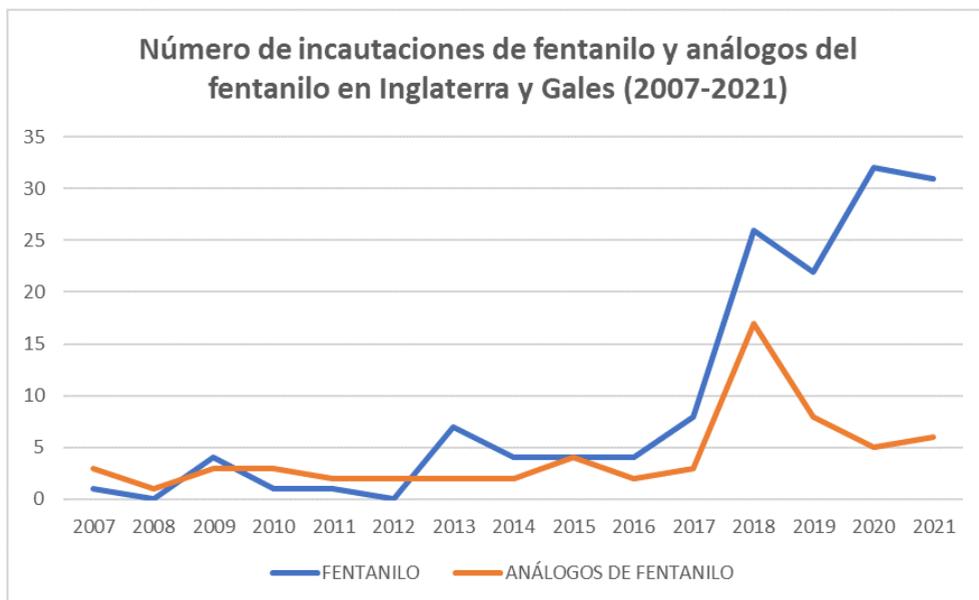
2020 unas 6.400 personas fallecieron como consecuencia de una sobredosis de drogas (31). De nuevo el 75% de los fallecimientos estuvo relacionado con los opioides, pero en este caso fundamentalmente con la heroína (23). Quizás lo más destacado al respecto es que las muertes asociadas con el fentanilo y sus análogos rara vez se informan y pueden estar subestimadas en los países europeos. Además, la mayoría de las muertes por sobredosis de drogas en involucran policonsumo de diferentes sustancias lo que hace difícil una atribución precisa. En sus conclusiones, el último Informe Europeo sobre Drogas de la European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) de 2022 apunta (24):

‘Si bien la heroína sigue siendo el opioide ilegal más consumido en Europa y la droga responsable de la mayoría de las muertes

inducidas por drogas, ha aumentado la preocupación por el papel que desempeñan los opioides sintéticos en el problema de las drogas en Europa. Los limitados datos disponibles indican que las sobredosis, tanto mortales como no mortales, atribuidas al fentanilo disminuyeron en 2020. En general, sin embargo, también hay indicios de que otros opioides sintéticos pueden estar desempeñando un papel más importante en los problemas relacionados con las drogas en algunos países.’

Resulta interesante observar el aumento del número de los nuevos opioides sintéticos identificados por los sistemas de detección temprana, tanto en Europa como en UK (Figura 3). Las restricciones a la producción de fentanilo y sus derivados por parte de China y EEUU condicionan claramente el mercado ilícito de estas drogas.

Figura 3. Número de incautaciones de fentanilo y análogos del fentanilo por fuerzas policiales y aduanas, en Inglaterra y Gales (2007-2021)



Fuente: Seizures of drugs in England and Wales, financial year ending 2021 - GOV.UK (32).



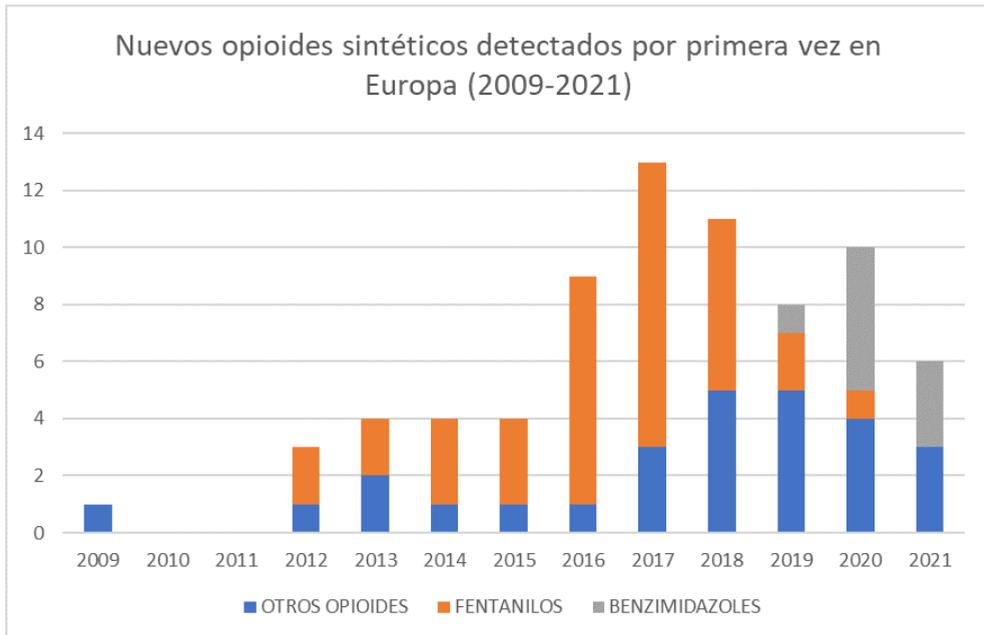
La crisis de opioides estaría derivando hacia lo que podríamos llamar la 'crisis de nuevas sustancias psicoactivas'. Tanto el número de nuevos cannabinoides sintéticos como de nuevas catinonas y benzodiazepinas sintéticas identificadas ha ido en claro aumento los últimos años. Un efecto similar puede estar ocurriendo con el fentanilo. A este respecto cabe destacar que China y EEUU introdujeron controles genéricos sobre los derivados del fentanilo en 2019 tratando de contener la epidemia de opioides. De esta forma, durante 2020 y 2021 no se detectaron en Europa nuevos derivados del fentanilo. La restricción internacional a los dos precursores inmediatos para la síntesis

de fentanilo (N-fenetil-4-piperidona (NPP) y la (ANPP) 4-anilino-N-fenetil-4-piperidina) es probablemente la responsable de este efecto. Sin embargo, en este mismo periodo se detectaron 15 nuevos opioides sintéticos no sujetos a controles de fentanilo. Entre ellos se incluyen 9 potentes opiáceos como bencimidazol (nitacenos) como, por ejemplo, el isotonicaceno (25) (Figura 4).

EL FENTANILO EN ESPAÑA

En España hay autorizadas actualmente 155 presentaciones de fentanilo para uso humano. En total solo 4 principios activos relacionados con el fentanilo tienen autori-

Figura 4. Nuevos opioides sintéticos detectados en Europa (2009-2021) (EMCDDA)



Fuente: Infographic: opioids notifications to the Early Warning System and seizures (25).



zación sanitaria para uso médico: fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo. El carfentanilo es de uso exclusivamente veterinario. El fentanilo, como base libre o como citrato de fentanilo, se utiliza principalmente en medicamentos administrados de forma oral (comprimidos sublinguales, comprimidos para chupar, película bucal, comprimidos bucales) nasal, o transdérmica (parches) (28). Los derivados alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo, y también el fentanilo, se presentan en forma de solución inyectable para perfusión y son estrictamente de uso hospitalario utilizados en anestesiología. La principal indicación de las presentaciones de fentanilo oral, nasal o transdérmicas es el dolor crónico o irruptivo, de carácter oncológico. Esto resulta importante de cara a evitar los problemas citados anteriormente. Sobre todo con las formas orales de liberación inmediata o incluso con los parches transdérmicos.

Todos los medicamentos aprobados actualmente en España que contienen fentanilo o sus derivados están sujetos a prescripción médica y considerados estupefacientes; además, también están adheridos a una supervisión específica en cuanto a su prescripción, dispensación y administración, ya sea con carácter ambulatorio u hospitalario (26). Esta rígida supervisión y mejora de las indicaciones clínicas de los fármacos con fentanilo está relacionada directamente con el menor impacto que el uso de opioides puede haber ocasionado en España y otros países europeos.

CONCLUSIONES

El papel del fentanilo en la denominada crisis de opioides es complejo y dinámico. Se trata de un fármaco de una amplia uti-

lidad terapéutica en la práctica clínica. Sin embargo, el uso recreativo del fentanilo y sus derivados (o fuera de sus indicaciones médicas) conlleva un elevado riesgo para la salud. Con el paso del tiempo el fentanilo ha pasado a protagonizar el mercado ilícito de drogas (particularmente en EEUU) y se ha convertido en el principal agente causal de la llamada crisis de opioides.

A medida que se fiscaliza el uso, producción y distribución del fentanilo y sus derivados, nuevos opioides sintéticos (relacionados o no con el fentanilo) como los 'nitacenos' empiezan a ser detectados. De esta forma, diseñar efectivos sistemas de detección temprana (EWS) y formar grupos de trabajo específicos para las NSP surge como altamente recomendable para contener el impacto de la crisis de opioides.

Todo parece indicar que esfuerzos adicionales que faciliten la admisión a tratamiento a las personas con problemas de salud mental o de dependencia a las drogas (particularmente a los opioides) ayudaría a reducir el impacto de esta pandemia. Una amplia cobertura, desarrollo y formación a profesionales de diferentes ámbitos (policías, profesores, enfermeros/as ... etc.) respecto de la utilización de la naloxona como forma eficaz de revertir la sobredosis de opioides podría reducir la elevada tasa de mortalidad asociada al consumo de fentanilo. Por último, revisar continuamente las indicaciones que regulan el tratamiento a personas con dolor crónico, dolor oncológico y particularmente con el dolor irruptivo, así como la investigación y desarrollo de nuevos fármacos opioides que no causen depresión respiratoria parece aconsejable para combatir la crisis del fentanilo, también llamada crisis de opioides.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Fact Sheet for OSCs: Version 1.0 05/22/2018 Fentanyl and Fentanyl Analogs https://www.epa.gov/sites/default/files/2018-07/documents/fentanyl_fact_sheet_ver_7-26-18.pdf
- ² JANSSEN PA. A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. *Br J Anaesth.* 1962 Apr;34:260-8. doi: 10.1093/bja/34.4.260. PMID: 14451235.
- ³ Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage.* 1992 Apr;7(3 Suppl):S3-7. doi: 10.1016/0885-3924(92)90047-1. PMID: 1517629.
- ⁴ 20th WHO Model List of Essential Medicines (2017). Section 2.2 Opioid analgesics, Pag. 9. <https://list.essential-meds.org/files/trs/Peg0tiQr5EGnZr-pkTi2wqVXvmUzTEp0oYfy2V63K.pdf>
- ⁵ Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799236/>
- ⁶ Fentanyl Drug profile. https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl_en
- ⁷ Oh SK, Lee IO, Lim BG, Jeong H, Kim YS, Ji SG, Park JS. Comparison of the Analgesic Effect of Sufentanil versus Fentanyl in Intravenous Patient-Controlled Analgesia after Total Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized, Double-blind, Prospective Study. *Int J Med Sci.* 2019 Sep 20;16(11):1439-1446. doi: 10.7150/ijms.34656. PMID: 31673234; PMCID: PMC6818204.
- ⁸ Volkow, ND, McLellan TA. Opioid Abuse in Chronic Pain-Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med.* 2016 Mar; 374(13):1253-63.
- ⁹ Avoid an Overdose. Fentanyl Test Strip Instructional Brochure. <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/ba-sas/fentanyl-test-strips-brochure-sp.pdf>
- ¹⁰ The Drug Overdose Epidemic: Behind the Numbers. <https://www.cdc.gov/opioids/data/index.html>
- ¹¹ Johnson & Johnson Statement on Nationwide Opioid Settlement Agreement. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-statement-on-nationwide-opioid-settlement-agreement->
- ¹² Announcement of an Emerging Fentanyl-Related Compound: ortho -Chlorofentanyl. National Forensic Laboratory Information System (NFLIS). https://www.nflis.deadiversion.usdoj.gov:8443/nflisdata/docs/NFLIS_Synth-Opioids_ortho-chlorofentanyl.pdf
- ¹³ Overdose Deaths Involving Para-fluorofentanyl. United States, July 2020–June 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm71139a3.htm>
- ¹⁴ FENTANYL-RELATED SUBSTANCES WITH NO CURRENTLY KNOWN LEGITIMATE USES. https://www.incb.org/documents/Global_Projects_OPIOIDS/IINCB.GRIDS.OPIOIDS.Fentanyl-Rel_Subs_list.pdf
- ¹⁵ Fentanyl-Related Substances - DEA Diversion Control Division. https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/frs.pdf
- ¹⁶ Statement of the U.S. Department of Justice Before the House Energy and



- Commerce Committee Subcommittee on Health For a Hearing Entitled “The Overdose Crisis: Interagency Proposal to Combat Illicit Fentanyl-Related Substances” December 2, 2021. https://www.justice.gov/sites/default/files/testimonies/witnesses/attachments/2022/08/09/2021.012.02_doj_statement_re_overdose_crisis_frs.pdf
- ¹⁷ NPS Opioids in the United States. Trend Report: Q2 2022. NPS Discovery (CFSRE) The Center for Forensic Science Research & Education. https://www.npsdiscovery.org/wp-content/uploads/2022/07/2022-Q2_NPS-Opioids_Trend-Report.pdf
- ¹⁸ June 01, 2022. New, Dangerous Synthetic Opioid in D.C., Emerging in Tri-State Area. <https://www.dea.gov/stories/2022/2022-06/2022-06-01/new-dangerous-synthetic-opioid-dc-emerging-tri-state-area>
- ¹⁹ Drug Enforcement Administration. Benzimidazole-Opioids. Other Name: Nitazenes. https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/benzimidazole-opioids.pdf
- ²⁰ Sara E Walton, Alex J Krotulski, Barry K Logan, A Forward-Thinking Approach to Addressing the New Synthetic Opioid 2-Benzylbenzimidazole Nitazene Analogs by Liquid Chromatography–Tandem Quadrupole Mass Spectrometry (LC–QQQ–MS), *Journal of Analytical Toxicology*, Volume 46, Issue 3, April 2022, Pages 221–231, <https://doi.org/10.1093/jat/bkab117>
- ²¹ Vandeputte, M.M., Krotulski, A.J., Walther, D. et al. Pharmacological evaluation and forensic case series of N-pyrrolidino etonitazene (etonitazepyne), a newly emerging 2-benzylbenzimidazole ‘nitazene’ synthetic opioid. *Arch Toxicol* 96, 1845–1863 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03276-4>
- ²² Synthesis, Chemical Characterization, and μ -Opioid Receptor Activity Assessment of the Emerging Group of “Nitazene” 2-Benzylbenzimidazole Synthetic Opioids. Marthe M. Vandeputte, Katleen Van Uytvanghe, Nathan K. Layle, Danielle M. St. Germaine, Donna M. Iula, and Christophe P. Stove. *ACS Chemical Neuroscience* 2021 12 (7), 1241–1251. DOI: 10.1021/acscemneuro.1c00064
- ²³ Preguntas frecuentes (FAQ): muertes por sobredosis de drogas en Europa. https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/content/faq-drug-overdose-deaths-in-europe_en
- ²⁴ European Drug Report 2022: Trends and Developments. https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/20222419_TDA-T22001ESN_PDF.pdf
- ²⁵ Infographic: opioids notifications to the Early Warning System and seizures (July 2022). https://www.emcdda.europa.eu/media-library/infographic-opioids-notifications-early-warning-system-and-seizures_en
- ²⁶ Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/
- ²⁷ Cullen L. Schmid, Nicole M. Kennedy, Nicolette C. Ross, Kimberly M. Lovell, Zhi-zhou Yue, Jenny Morgenweck, Michael D.



- Cameron, Thomas D. Bannister, Laura M. Bohn, Bias Factor and Therapeutic Window Correlate to Predict Safer Opioid Analgesics, *Cell*, Volume 171, Issue 5, 2017, Pages 1165-1175.e13. ISSN 0092-8674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.035>.
- ²⁸ Holgado, MA, & Candil-Recio, J. (2020). Estado actual de los medicamentos de fentanilo en España. *Revista OFIL*, 30 (3), 240-250. Epub 05 de abril de 2021. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000300240
- ²⁹ Marthe M Vandeputte, Alex J Krotulski, Donna M Papsun, Barry K Logan, Christophe P Stove, The Rise and Fall of Isotonitazene and Brorphine: Two Recent Stars in the Synthetic Opioid Firmament, *Journal of Analytical Toxicology*, Volume 46, Issue 2, March 2022, Pages 115–121, <https://doi.org/10.1093/jat/bkab082>
- ³⁰ Understanding the Opioid Overdose Epidemic. <https://www.cdc.gov/opioids/basics/epidemic.html>
- ³¹ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2022), Frequently asked questions (FAQ): drug overdose deaths in Europe. <https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/content/faq-drug-overdose-deaths-in-europe>.