

La crisis de opioides: un problema con dimensiones geopolíticas, sociales, económicas y de salud

GEORGINA HERNÁNDEZ MONTES

La Dra. Georgina Hernández Montes es Química Farmacobióloga egresada de la Facultad de Química de la UNAM. Actualmente es parte de la Red de Apoyo a la Investigación (RAI) de la UNAM y se ha especializado en el área de bioinformática.

Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

Adicción a opioides

Es muy probable que usted haya escuchado en las noticias que en años recientes Estados Unidos enfrenta una crisis de adicción a opioides, principalmente fentanilo, y esto ha generado un gran número de muertes. Tal vez haya visto unas imágenes muy impactantes de personas que caminan por las calles como si fueran zombis, como resultado de la adicción a estas sustancias, que se ha convertido en un problema de salud pública que no tiene una solución fácil, pero sí efectos secundarios políticos y sociales que afectan también a otros países, incluido el nuestro. Es por ello que me gustaría abordar algunas dimensiones del problema, así que empecemos por el principio.

Breve historia de los opioides

El opio es una mezcla de compuestos (entre ellos la morfina) que se extrae de las cápsulas de la amapola, una planta originaria de Turquía que fue domesticada hace alrededor de 4,000 años y que hasta hace algunos años crecía libremente en varias partes del mundo. El uso de esta sustancia es muy antigua, tan antigua como nuestra civilización.

Existen registros que indican que tantos los egipcios como los griegos ya lo utilizaban por sus propiedades analgésicas y como remedio para la tos y los problemas intestinales. Sin embargo, la historia de los opioides ha sido compleja, tanto por su consumo como por la forma en que se comerciaba. Se sabe que los árabes en el siglo VIII llevaron la planta de amapola y Paracelso formuló el láudano, una mezcla de opio, especias y bebidas alcohólicas con fines medicinales.

A principios de 1800 Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, un joven farmacéutico, mezcló el opio con diferentes solventes para extraer el principio activo responsable de los efectos medicinales. Le dio cada extracto con azúcar a los perros y observó con cual se dormían. De estos extractos, aisló un compuesto orgánico alcalino que inicialmente denominó "principium somniferum" y luego "morphium" en honor a Morfeo, el dios griego de los sueños. Diez años después Louis Joseph Gay-Lussac un químico y físico francés muy reconocido revisó el trabajo de Sertürner y acuñó el término morfina para sus usos médicos y científicos; también posteriormente debido a los cambios

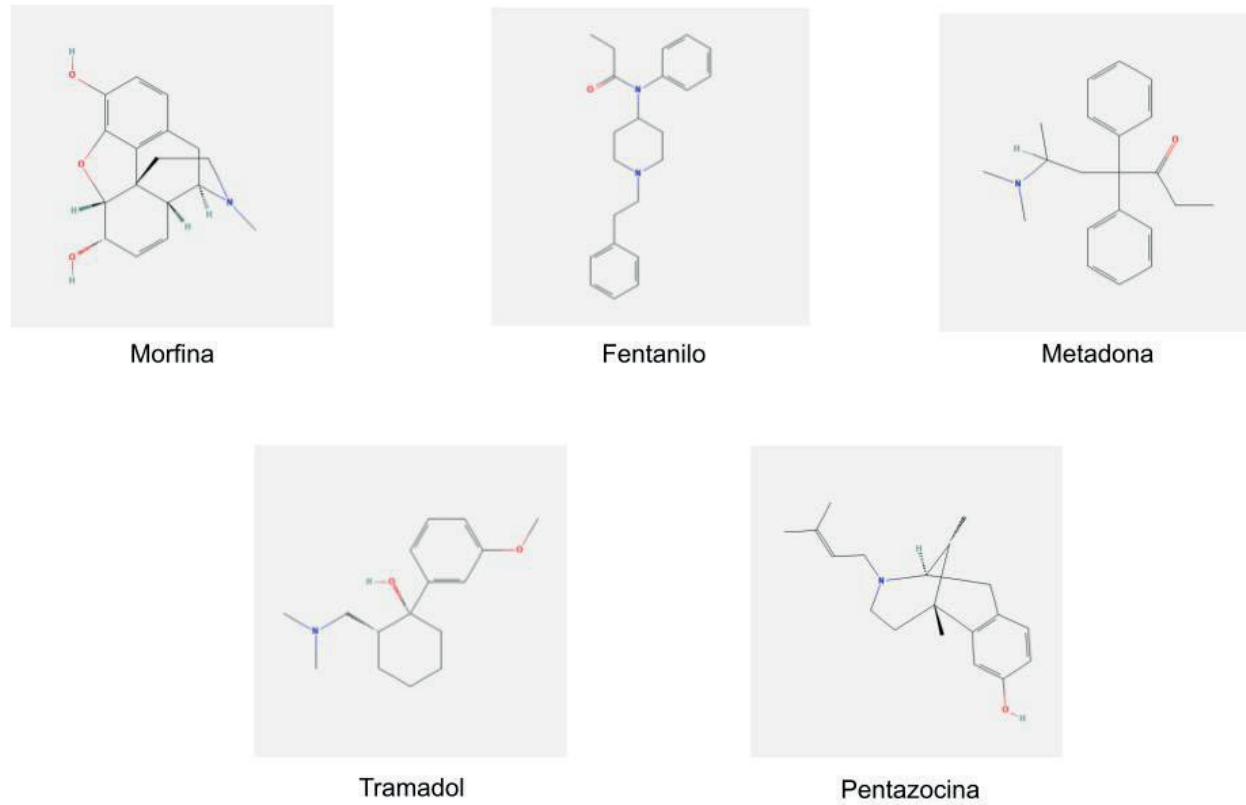


FIGURA 1. ESTRUCTURA química de los opioides.

geopolíticos y al colonialismo europeo, el cultivo de amapola y el comercio de opio pasa a manos de los europeos. Empezó una comercialización masiva con China y la India que derivó en la guerra del opio entre China y Reino Unido durante los años 1839 y 1860. En ese período los ingleses obligaron a China a importar legalmente opio a pesar del gran daño que esto provocaba en su población.

A finales del siglo XIX el consumo de opio estaba muy extendido en el Reino Unido, Asia y los Estados Unidos y la adicción ya era motivo de preocupación, por lo que varios países firmaron el primer tratado sobre control de drogas, que se conoce como La Convención Internacional del Opio en La Haya en 1912, para controlar la producción y comercialización del opio. En 1914 Estados Unidos promulgó la Ley de impuestos sobre narcóticos de Harrison para regular la producción, importación y distribución de opioides y productos de coca. Esta ley llevó a una reducción importante de la producción y el uso legal de opioides para el tratamiento del dolor, pero aumentó el mercado ilegal de heroína. Debido al gran problema que representaba el descontrol en la producción de estupefacientes, en 1961 se firmó un tratado internacional llamado La Convención Única sobre Estupefacientes que controla las actividades (cultivo, producción, suministro, comercio, transporte) de estupefacientes específicos y establece un sistema de regulaciones (licencias, medidas de tratamiento, investigación, etc.) para sus usos médicos y científicos; también establece la Junta Internacional de Fis-

calización de Estupefacientes. Hasta 2022, la Convención Única ha sido ratificada por 186 países. Desde entonces, la convención ha sido complementada por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, que controla el LSD, la MDMA y otros productos farmacéuticos psicoactivos, y la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de 1988.

Se podría decir que durante el siglo XX y hasta nuestros días, estamos ante un continuo desafío para encontrar el equilibrio entre satisfacer las necesidades de opioides para pacientes con dolor, brindar atención a las personas con trastornos por uso de opioides (TUO) y prevenir la propagación del uso indebido de opioides y sus daños asociados.

¿Qué son los opioides?

Se llama opioides a todos los derivados del opio que, como ya mencionamos, es una mezcla de compuestos como la morfina, codeína y la tebaína. Se llama opiáceos a los derivados sintéticos y semisintéticos de estos compuestos. Desde el punto de vista químico, la elucidación de la estructura química de la morfina por parte de Robert Robinson en 1925 -un logro que lo llevó a recibir el Premio Nobel de Química en 1947- fue un parteaguas en la historia de estos compuestos. La morfina pertenece a la familia de los fenantrenos, que se caracterizan por ser policíclicos aromáticos. Esta estructura también la tienen la codeína y la tebaína y ha servido como base para que los químicos sinteticen otros compuestos que pudieran tener un efecto analgésico más efectivo, pero con

menos efectos secundarios adversos; entre ellos se encuentran la heroína, hidromorfona, oximorfona hidrocodona, oxycodona, nalbuphina, naloxona, naltrexona, entre otros. Cabe mencionar que hay otros compuestos que tienen estructuras químicas diferentes y que también se consideran opioides y son los benzomorfos (pentazocina), las fenilpiperidinas (fentanilo, sufentanilo y meperidina), difenilheptanos (metadona) y fenilpropil aminas (tapentadol y tramadol). En la Figura 1 se muestran las diferentes estructuras químicas de los opioides. Dicha estructura determina su efecto.

¿Qué hacen los opioides?

Uno de los descubrimientos más fascinantes que se ha hecho con respecto a los opioides es la existencia de receptores para estas moléculas. Los científicos descubrieron que los humanos tenemos en nuestras células, unas proteínas que se encuentran embebidas en las membranas y que son capaces de reconocer las moléculas de los opioides. Y de este hallazgo surgieron varias preguntas por demás interesantes, ¿por qué tenemos estos receptores, qué funciones tienen y qué otros organismos en el mundo tienen estos receptores? Empecemos por la última pregunta. Hasta la fecha se sabe que es una característica propia de los vertebrados (organismos con esqueleto) y que todos los componentes principales del sistema que se encuentran actualmente en los humanos se establecieron desde el inicio de su evolución. Aunque no es muy claro cuál fue la ventaja evolutiva de este sistema, podemos especular que

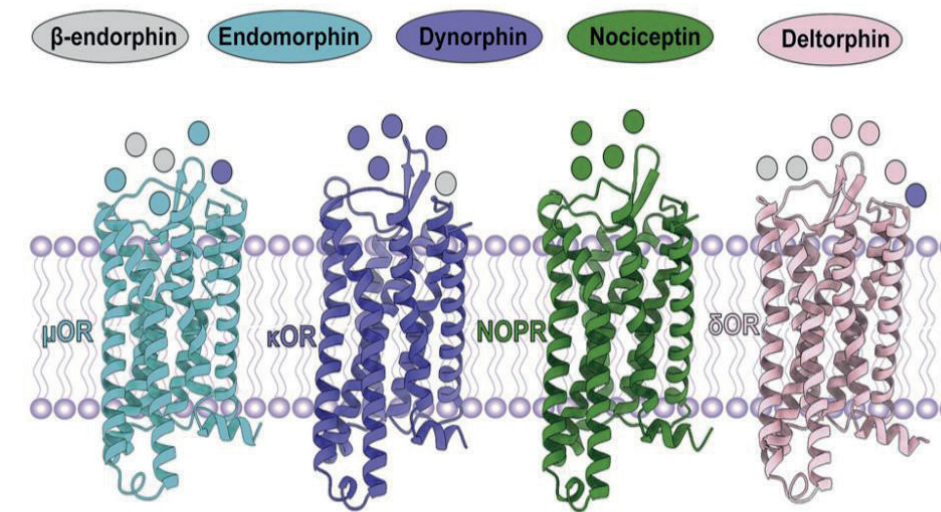


FIGURA 2. RECEPTORES y sus opioides endógenos. Figura tomada de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867422015458#undfig1>

moderar el dolor de muchos procesos pudo haber favorecido al florecimiento de la vida de organismos más complejos. Con respecto a los dos primeras preguntas sabemos que estos receptores están distribuidos en todo nuestro sistema nervioso y el sistema digestivo. Y no solo eso, ahora también sabemos que nosotros de manera natural producimos opioides. A la fecha se han identificado cuatro tipos de receptores, los MOR, KOR, DOR y NOP (Figura 2). Las moléculas que se unen a MOR y DOR son unas cadenas de aminoácidos que se denominan encefalinas y endorfinas que disminuyen la sensación de dolor y en el caso de las endorfinas producen una sensación de bienestar. Los receptores KOR se activan mediante péptidos de dinorfina que tienen una función de neurotransmisores y que actualmente sabemos que participan en procesos de memoria, control de las emociones, estrés y dolor.

Así que los opioides tanto endógenos como los producidos por plantas y los sintéticos tienen efectos analgésicos, es decir, disminuyen la sensación de dolor, aumentan la sensación de placer y dependiendo de la dosis puede generar somnolencia o bien disminuir la frecuencia cardíaca y respiratoria hasta causar la muerte. El gran problema de estos compuestos es que son altamente adictivos, justo por la sensación de bienestar que generan.

Actualmente se calcula que alrededor del 20% de la población mundial padece de dolor crónico, es decir, 1,600 millones de personas en el mundo están padeciendo dolor en este momento. Es por ello por lo que se vuelve urgente, por un lado, contar con buenos tratamientos para mejorar la vida de las personas y, por otro, gestionar de manera adecuada la producción y distribución de los medicamentos, en este caso opioides, para disminuir el sufrimiento humano y el desarrollo de adicciones.

¿Para qué utilizamos a los opioides? Actualmente el principal uso de los opioides es para realizar un adecuado manejo del dolor que se puede generar por lesiones, traumas, procesos quirúrgicos o bien derivado de enfermedades crónicas tales como cáncer, artritis y diabetes entre otras. El dolor es un sistema fisiológico esencial para minimizar el contacto con estímulos nocivos o perjudiciales. Sin embargo, a pesar de ser una experiencia humana casi universal, es muy difícil de evaluarla de manera objetiva,

ya que hay muchos otros factores, como la fisiología, la bioquímica, la psicología y la cultura que pueden afectar la percepción de esta. En un artículo anterior que puede consultarse en la página de la Academia de Ciencias de Morelos <https://www.acmor.org/publicaciones/el-dolor-en-los-seres-humanos-un-trastorno-universal-pe-ro-tratable> hablamos más extensamente del dolor.

Para dolores de baja intensidad contamos con analgésicos tales como el paracetamol, el ibuprofeno y el naproxeno, entre otros, mientras que para tratar el dolor crónico la opción más utilizada hasta ahora ha sido el uso de opioides. Sin embargo, aquí hay un gran problema, y es que son sustancias sumamente adictivas. De hecho, la crisis que actualmente se vive en Estados Unidos tiene sus orígenes en malas prácticas médicas que administraron sin control altas cantidades de opioides y que generaron adicción a un porcentaje de la población. Actualmente se calcula que alrededor del 20% de la población mundial padece de dolor crónico, es

decir, 1,600 millones de personas en el mundo están padeciendo dolor en este momento. Es por ello por lo que se vuelve urgente, por un lado, contar con buenos tratamientos para mejorar la vida de las personas y, por otro, gestionar de manera adecuada la producción y distribución de los medicamentos, en este caso opioides, para disminuir el sufrimiento humano y el desarrollo de adicciones.

¿Qué se puede hacer para mejorar la situación actual?

La crisis de los opioides es un problema complejo que requiere un abordaje multidisciplinario, ya que involucra decisiones económicas, políticas y sociales tanto nacionales como internacionales. Es por ello por lo que actualmente la ONU a través de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes regula el cultivo, la producción, exportación y transporte de los opioides. Actualmente existen 21 países que cultivan la amapola de manera legal para fabricar medicamentos que den abasto a los mercados farmacéuticos nacionales e internacionales.

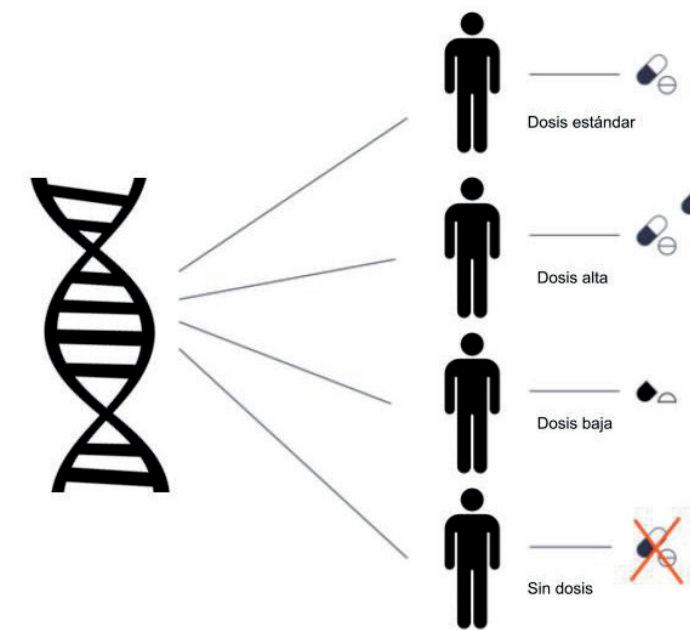


FIGURA 3. ESQUEMA del uso de la farmacogenómica.

Estos países son Australia, España, Inglaterra, Francia, Hungría, Alemania, Austria, China, India, Turquía, Eslovaquia, Japón, Macedonia, Nueva Zelanda, Holanda, Ucrania, Polonia, República Checa, Portugal, Corea y Rumania. Mientras que los cinco principales exportadores de opiáceos son Australia, Francia, India, España y Turquía. Sin embargo, debido a que estos organismos no tienen la capacidad de aplicar sanciones por la violación de las reglas y los acuerdos, en general los problemas por incumplimiento se han abordado a través de la presión diplomática y política. Desde el punto de vista médico hay algunas opciones que se pueden implementar, y una que me interesa abordar en particular es la aplicación de la medicina de precisión para llegar a una prescripción médica adecuada. Como muy probablemente usted sabrá por experiencia propia, estimado lector o lectora, a veces los medicamentos tienen un efecto menor al esperado o bien pueden ser ineficaces y en casos extremos pueden ser dañinos o causar la muerte. Esto puede tener varias causas, como la calidad de los medicamentos, el hecho de que el paciente esté tomando algún otro medicamento, que tenga alguna otra condición de salud o bien sus características genéticas. Y son estas últimas las que podemos estudiar y utilizar gracias a la farmacogenómica. Esta disciplina combina los conocimientos de la farmacología, un área del conocimiento que se encarga de estudiar qué efecto tienen los medicamentos y cómo se procesan a través del cuerpo. Es decir, cómo se absorben, cómo se distribuyen, cómo se metabolizan y cómo se eliminan y cómo actúan en el organismo y los conocimientos de la genómica que nos permiten conocer cuáles son las características específicas en el genoma de un individuo, es decir, si tiene mutaciones en algunos genes y qué características pueden tener estas mutaciones. En resumen, la farmacogenómica estudia cómo los genes están influyendo en el efecto que pueden tener los medicamentos. Una de las enzimas encargada de metabolizar los medicamentos son las proteínas de la familia citocro-

mo P450. En el caso particular de los opioides sabemos que dependiendo de la secuencia de esta proteína las personas pueden metabolizar los opioides a diferentes velocidades, por lo que se pueden clasificar en 4 grupos: a) metabolizadores lentos que tienden a acumular el medicamento en el organismo y esto a su vez aumenta la probabilidad de presentar efectos secundarios, por lo que es necesario bajar las dosis, b) metabolizadores intermedios, tienden a acumular el medicamento pero en menor cantidad que los metabolizadores lentos, c) metabolizadores normales, para los cuales los tratamientos estándar funcionan muy bien y d) metabolizadores ultrarrápidos, que procesan tan rápido el medicamento que con frecuencia lo eliminan antes de que produzca el efecto deseado, por lo que es necesario aumentar la dosis de medicamento. Así que, si el médico conoce de antemano las características genómicas de los pacientes, puede administrar dosis de medicamentos más adecuadas y que aumenten la eficiencia del medicamento y que disminuyan la probabilidad de generar adicciones (Figura 3).

La farmacogenómica no solo se aplica a estos compuestos, sino que tiene el potencial de ser aplicada a todos los medicamentos que consumimos. Esto nos podría traer beneficios tanto en cuestiones de salud -ya que el paciente puede recibir un tratamiento más adecuado- como en cuestiones económicas, ya que permite encontrar el tratamiento adecuado en menor tiempo, lo que se traduce en ahorros económicos tanto para el sector público como privado.

Finalmente me gustaría resaltar que el uso legal de los opioides es indispensable para el manejo adecuado del dolor y los cuidados paliativos de las personas gravemente enfermas. Sin embargo, al ser México un país de tránsito, producción y venta ilegal de estas sustancias, estamos en riesgo constante de tener una crisis de salud pública por esta causa. Es por eso que contar con especialistas de diferentes disciplinas que nos permitan abordar la problemática desde un enfoque basado en evidencia se vuelve indispensable para tomar las mejores decisiones.

Enlaces de interés

<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-09936-6>
https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2022/Narcotic_Drugs_Technical_Publication_2022.pdf
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9248444/>

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.