



OEA | CICAD



PROYECTO MONITOREO DE DROGAS EN LAS AMÉRICAS

Drogas Emergentes, Opioides Sintéticos y Sistemas de Alerta Temprana

Seminario virtual

Noviembre 6-7, 2023

► Expositor: Dr. Antonio Pascale, Médico toxicólogo

Organiza: Observatorio Interamericano sobre Drogas (OID)

Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD)

Presentación (día 2)

- Opioides sintéticos (segunda parte)
- Fentanilo y sus análogos
- Otros opioides sintéticos
- Sistema de Alerta Temprana



Análogos del Fentanilo y otros opioides sintéticos

- 4-fluoroisobutiril fentanilo
- furanilfentanilo
- acrilfentanilo
- acetilfentanilo
- carfentanilo
- 3-metilfentanilo
- ocfentanilo
- butrilfentanilo
- beta hidroxiofentanilo
- **benzimidazoles:** isotonitazeno, etonitazeno, etazeno, protonitazeno.
- U-47700
- **Limitaciones en la analítica para su detección**

Epidemiología y mortalidad relacionada al consumo de opioides

- En el año 2020 más de 100000 sobredosis fueron reportadas en EEUU, y cerca de 76000 fueron atribuidas a opioides (incremento del 39 % con respecto a 2019).
- En Canadá el incremento ese año ascendió a 67 %, más de 6200 muertes (The Lancet, 2022).

En 2022, la DEA en EEUU incautó más de 59.6 millones de pastillas adulteradas con fentanilo y casi 6 kg de fentanilo en polvo. Correspondían a 395.7 millones de dosis letales de fentanilo.

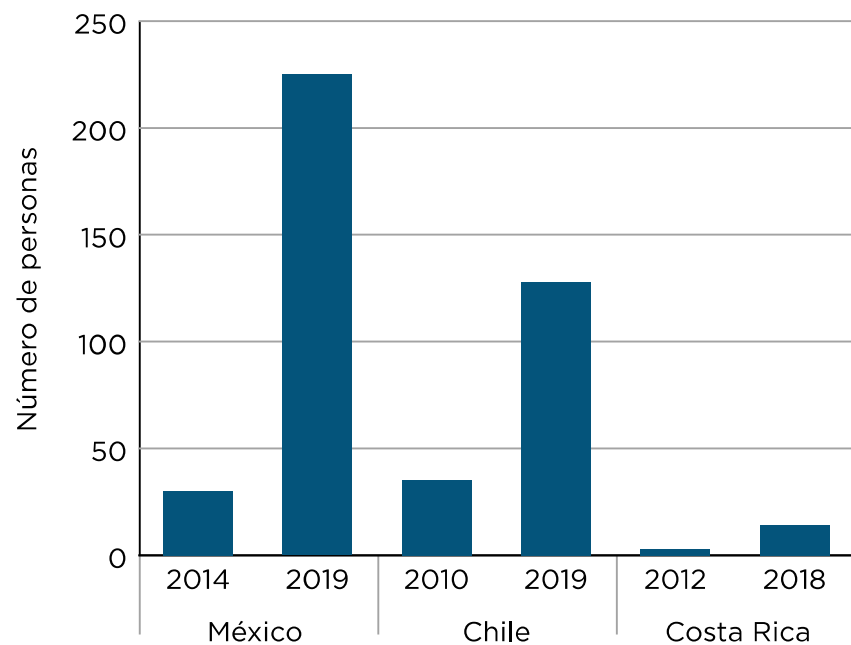
En 2023 correspondieron a más 287 millones de dosis letales.

Table 2. Nitazene opioids identified in 73 samples checked in Toronto, October 10, 2019 – August 31, 2021*

	Drug name	Estimated strength compared to fentanyl	First identified	Found in how many samples
1	Isotonitazene/Protonitazene	Up to 5x stronger	February 12, 2021	30
2	Etonitazene	10x stronger	May 5, 2021	3
3	Metonitazene	Similar strength	May 31, 2021	38
4	Etodesnitazene	Similar strength	June 24, 2021	2
5	Etonitazepyne	10x stronger	July 13, 2021	5

Source: www.drugchecking.cdpe.org

Figura 26. Número de personas que solicitan tratamiento por el uso de fármacos opioides con fines no médicos en Chile, Costa Rica y México, 2010 a 2019

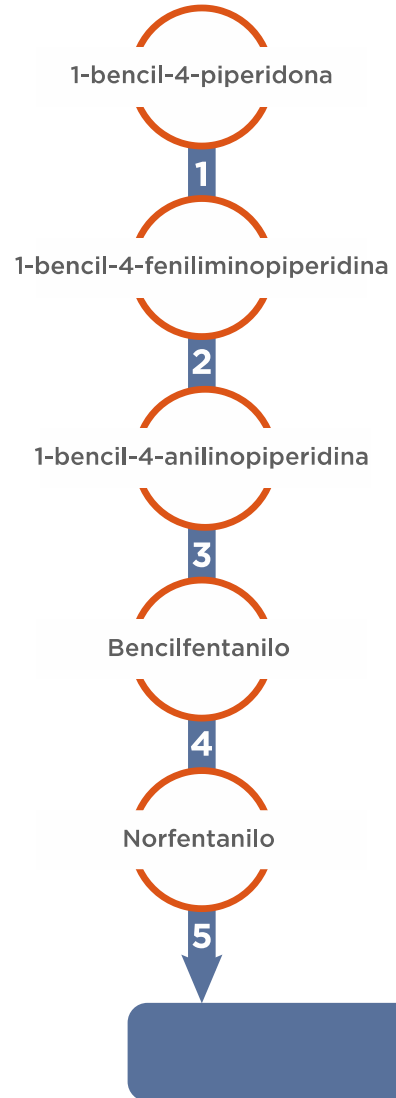


Fuente: UNODC, respuestas al cuestionario para los informes anuales.

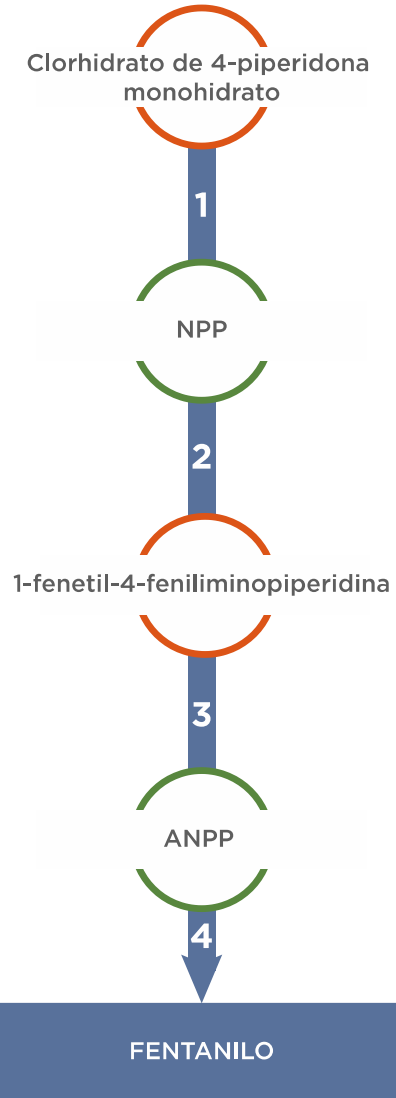
- Analisis de 89 muestras de heroína en 3 sitios de inyección (Tijuana, México).
- 93 % contenían fentanilo (Fleis et al, 2020).

Figura 27. Métodos seleccionados para la síntesis de fentanilo

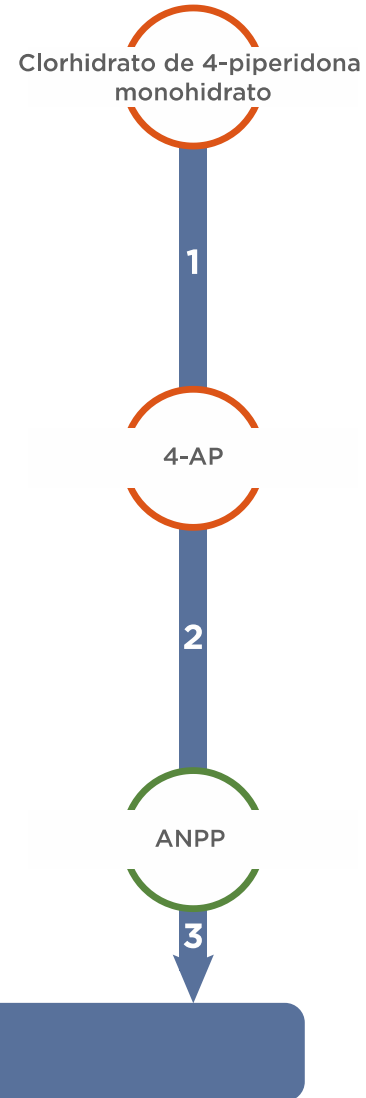
Método "Janssen"



Método "Siegfried"



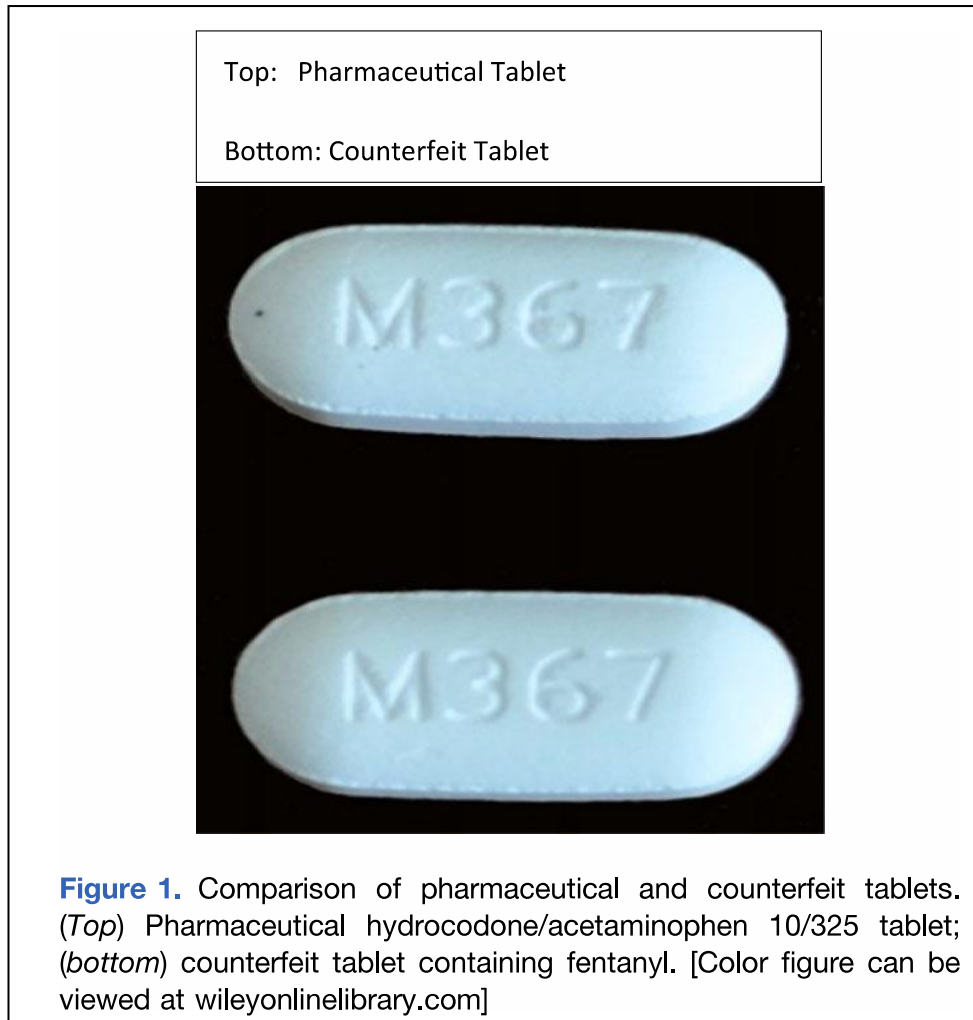
Gupta et al. (2009)



Fentanilo y derivados

- Fentanilo: opioide utilizado como medicamento analgésico o anestésico.
- Efecto euforizante: uso no médico por usuarios de drogas, particularmente consumidores de heroína u otros opiáceos, y el desarrollo de un mercado de venta ilícito de fentanilo y sus derivados.
- Adulterantes de la heroína (Carroll et al, 2017).
- Asociación con heroína (speedballing).
- Adulterantes o sustitutos de medicamentos opioides (oxicodona, hidrocodona, alprazolam) comprados en el mercado ilícito (CDC, 2016).
- Adulterantes de otras drogas (cocaína, LSD)

Fatal Fentanyl: One Pill Can Kill



Toxicidad aguda - Fentanilo y derivados

- Fentanilo es 50 a 100 veces más potente que la morfina y 30 a 50 veces más potente que la heroína.
- El carfentanilo tiene una potencia 10000 veces más potente que la morfina (Misailidi et al., 2018).
- El fentanilo y sus análogos pueden presentarse en polvo, tabletas, cápsulas, líquidos o sellos.
- Sobredosis con alta mortalidad.
- Altos requerimientos de naloxona (antídoto).

Intoxicación aguda por opioides

- Depresión del SNC → COMA
- Miosis
- Depresión respiratoria

- Bradicardia e hipotensión
- Disminución motilidad gastrointestinal

- Edema agudo de pulmón (heroína)
- Convulsiones (meperidina, tramadol)

- Cuadro grave (insuficiencia respiratoria, neumonía aspirativa, shock).

- Tratamiento ANTIDOTICO con naloxona (i.v, intranasal).

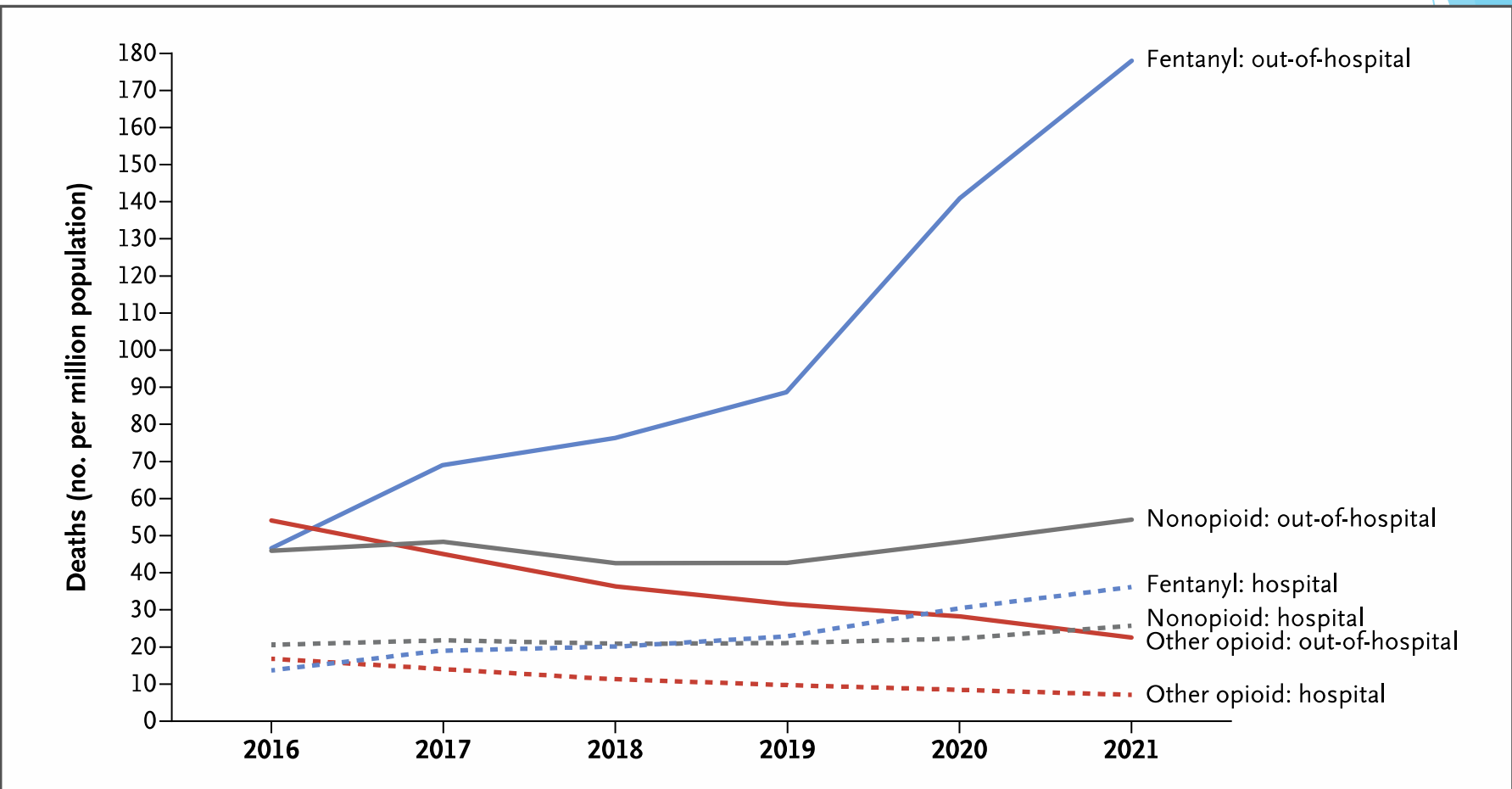


Figure 1. Trends in Drug-Overdose Deaths, According to Location and Drug Type.

Shown are the number of deaths from drug overdoses per 1 million U.S. population from 2016 through 2021, a period that encompassed the years immediately before and after the start of the Covid-19 pandemic.

Table 4. Cont.

Series/Case	U-Compound	Case Type	Brief History	Clinical Symptoms/Autopsy Findings	Drug Results (ng/mL unless Specified)	Reference
6.1	U-47700	PM	A 28 y/o M was found deceased at home with dried froth on his mouth and nose. Several plastic baggies labeled as "U-47700", "etizolam", "butyrylfentanyl" and "4-2CO-MET" were found in the room with other drug paraphernalia.	Pulmonary edema, hypertensive-type cardiomegaly, and chronic active hepatitis with steatosis.	Femoral Blood: U-47700 189, oxycodone 67, dextro/levomethorphan 17	[94]
6.2	U-47700	PM	An 18 y/o M was found deceased on his bedroom floor. He had bloody fluid emanating from his nose. Baggies labeled as "U-47700" and "etizolam" were found at the scene with other drug paraphernalia.	Pulmonary edema, cerebral edema, asthma, and focal subgaleal hemorrhage consistent with a terminal fall.	Femoral Blood: U-47700 547, etizolam	[94]
7.1	U-47700	PM	34 y/o M with history of illicit drug use, as well as depression and bipolar disorder, found unresponsive in a bathroom. Drug paraphernalia, including needles and an empty plastic bag labeled "3-FPM", were located near the decedent.	Pulmonary edema and congestion.	Femoral blood: U-47700 360, 3-fluorophenmetrazine 2400, amitriptyline 440, nortriptyline 290 methamphetamine < 40, amphetamine 70, diazepam 200, nordiazepam 180, temazepam 11, flubromazolam, delorazepam	[95]
8.1	U-47700	PM	51 y/o M was found unresponsive in a hotel bathroom. Paraphernalia was found on scene: a spoon, white powder and a syringe.	Brain swelling (1570 g), lung hyperhydration (right lung 905 g and left lung 665 g) and hyperemia of the inner organs (heart 375 g, spleen 185 g, liver 1635 g, right kidney 145 g, left kidney 210 g). Injections site were observed on the right and white crumbs in the gastric contents.	Femoral Blood: U-47700 290, oxycodone 50, noroxycodone 40 Heart Blood: U-47700 1290 Liver: U-47700 9.9 ug/g Urine: U-47700 240 Gastric Contents: U-47700 570 Bile Fluid: U-47700 2300 Cerebrospinal fluid: U-47700 400 Hair: U-47700 0.14 ng/mg	[96]

Sistema de Alerta Temprana

- ▶ Red multidisciplinaria conformada de forma interinstitucional y por actores clave que genera e intercambia información con la finalidad de:
 - ▶ Identificar precozmente eventos que pueden suponer una amenaza para la salud pública en el ámbito de NSP o fenómeno de drogas emergentes.
 - ▶ Evaluar los riesgos relacionados con sus usos.
 - ▶ Emitir alertas rápidas para el diseño de respuestas efectivas.

Toxicovigilancia - Sistemas de Alerta Temprana

- Detección: sospecha o conocimiento de una NSP o sustancia emergente.
- Caracterización: identificación en laboratorio, estudio de patrones de consumo, efectos para la salud.
- Evaluación de riesgo: como difundir la información?
- Elaboración de alerta.

Componentes del Sistema de Alerta Temprana

- ▶ Bases de datos toxicológicas (por sustancia o presentación).
- ▶ Registros de estudios analíticos
- ▶ Reportes de casos



I) Sellos "Bicycle day"

- Fecha del reporte: 21/7/2017
- Institución: ITF
- Sustancia principal detectada: Fentanilo
- Otras sustancias: no reportadas
- Concentración: s/d

SUSTANCIA DETECTADA: FENTANILO

- Opiáceo sintético.
- Utilizado por la industria farmacéutica para analgesia, sedación y anestesia.
- Tanto el compuesto original como análogos sintéticos de alta toxicidad se utilizan con fines de abuso.
- Es adulterante de heroína, cocaína y sellos de LSD.
- Forma de consumo: vía oral, transdérmica, y/o por mucosa oral o conjuntival (sellos), vía intravenosa.
- **Sobredosis:** confusión, depresión de conciencia que evoluciona al coma, miosis (constricción de pupilas), depresión respiratoria. Náuseas y vómitos. Bradicardia e hipotensión arterial. Edema pulmonar. Cuadro de alta mortalidad.
- Intoxicación aguda/sobredosis posee antídoto: **NALOXONA.**
- No se detecta con tests de screening de orina habituales.

*Banco de Datos, mayo 2018,
Sistema de Alerta Temprana, OUD.*

SAT Drogas (Uruguay) - Base de Datos NSP

- Información basada en forma de presentación o sustancias halladas.
- Fuentes: Incautaciones analizadas por el Instituto Técnico Forense y Facultad de Química.
- Casos clínicos reportados del Centro de Toxicología.

Formas	Sustancias halladas
Tabletas (extasis, pastillas)	MDMA, metilcatinone, LSD, 2 C-B, MDA, clobenzorex, etilpentilona.
Cristales, polvo	MDMA, ketamina, cocaína, cafeína, tramadol, heroína, DOC.
Sellos	LSD, fentanilo, NBOMe, DOC, DOB, DOI, 2 C-B, 2 C-E, MDMA, ketamina

Otras sustancias detectadas en orina de asistentes a fiestas de música electrónica (Uruguay, 2016-2019)

- ASRC: JWH-248, JWH-208 (GC/MS).
- ASRC: UR-144/XLR-11, UR-144, XLR-11, A-834735 (ELISA).
- Catinonas sintéticas: mefedrona, metedrona, metilona, bufedrona, 4-fluorometcatinona, 3-fluorometcatinona, metcatinona (ELISA).
- Fentanilo (ELISA).

Algunas alertas públicas (SAT-OUD-JND) en Uruguay

- Cocaína adulterada con Levamisol (2016)
- Análisis de ITF de 575 “sellos de LSD” en Mayo 2017
- Droga detectada: fentanilo

- Intervención en salud pública:
 - ✓ Alerta pública
 - ✓ Toxicovigilancia (Centro de Toxicología)
 - ✓ Disponibilidad de naloxona en todos los servicios médicos (incluyendo primer nivel de atención).



OUD, 2017

- Alerta pública en diciembre 2021 (Uruguay)
Tabletas, polvos y sellos con diversas sustancias (predominio de drogas de síntesis, en ocasiones asociadas a drogas “clásicas”).

Reflexiones finales

- El surgimiento de las NSP genera vacíos de conocimiento en relación a las drogas que se están consumiendo y a su composición.
- Los Centros Hospitalarios deben contar con personal entrenado, recursos materiales necesarios y vías rápidas de comunicación con laboratorios locales para la identificación de los adulterantes.
- Los opioides sintéticos son sustancias de alto poder adictivo y su consumo implica una muy elevada mortalidad (potencia/toxicidad aguda, dosis).
- Abordar este problema de salud pública de manera efectiva implica fortalecer redes que involucren organismos gubernamentales (v.g. sistemas de alerta temprana), laboratorios clínicos y forenses, organizaciones no gubernamentales con acceso a los usuarios, así como universidades y centros de toxicología.

GRACIAS



antopascale@gmail.com