



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació

Treball de Final de Grau

Grau de Farmàcia

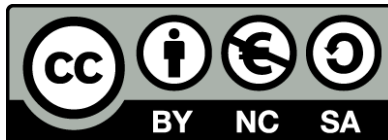
**OPIOIDES SINTÈTICS, ELS NOUS
PROTAGONISTES DEL MERCAT IL·LEGAL
DE DROGUES.**

JUDIT VIDAL PÉREZ

Àmbit principal: Farmacologia i Terapèutica
Àmbits secundaris: Toxicologia i Fisiologia i fisiopatologia

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació
Universitat de Barcelona
Barcelona, 30 de juny de 2022





Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ÍNDEX

RESUM/ABSTRACT	1
INTEGRACIÓ D'ÀMBITS	2
ODS	2
INTRODUCCIÓ	3
OBJECTIUS	4
MATERIALS I MÈTODES	4
RESULTATS	5
RECEPTORS OPIOIDES I AGONISTES ENDÒGENS	5
<i>a)</i> Receptors opioides i respostes mediatas	5
<i>b)</i> Usos terapèutics i recreatius.....	6
<i>c)</i> Desenvolupament de la drogodependència a opioides.....	8
NOUS OPIOIDES SINTÈTICS	15
<i>a)</i> Identificació /estructura química/ enumeració de les més rellevants:	16
<i>b)</i> Mecanisme d'acció	18
<i>c)</i> Efectes fisiològics.....	19
<i>d)</i> Potència agonista i capacitat addictiva.....	19
<i>e)</i> Interaccions amb fàrmacs habituals en la pràctica clínica	19
ISOTONITAZÈ	21
<i>a)</i> Característiques (físicoquímiques, vies d'administració, potencial addictiu...).....	21
<i>b)</i> Formes en les que es troba al mercat	24
<i>c)</i> Efectes secundaris del seu consum (toxicitat aguda i crònica).....	25
<i>d)</i> Comparativa potencial addictiu isotonitazè-fentanil	26
DISCUSSIÓ	26
CONCLUSIONS	28
BIBLIOGRAFIA I WEBGRAFIA	29

LLISTAT D'ABREVIATURES, ACRÒNIMS I EXPRESSIONS:

- ATP: adenosina-5'-trifosfat. Nucleòtid multifuncional amb capacitat de transferència energètica a nivell intracel·lular.
- β-FNA: β -Funaltrexamina. Antagonista opioide irreversible.
- BHE: barrera hemato-encefàlica.
- CRF: factor alliberador de corticotropina.
- CYP2D6: enzim citocrom P450 2D6.
- CYP3A4: enzim citocrom P450 3A4.
- CYP450: complex enzimàtic citocrom P450.
- DMSO: dimetilsulfòxid.
- DOR: receptor opioide de subtipus δ (delta).
- EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- GABA: àcid gamma-aminobutíric.
- IMAO: conjunt de fàrmacs antidepressius inhibidors de la monoamino oxidasa.
- ISRN: conjunt de fàrmacs antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de noradrenalina.
- ISRS: conjunt de fàrmacs antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.
- Knock out: terme referent a l'ús d'enginyeria genètica que dona com a resultat la inactivació o l'eliminació d'un o diversos gens d'un organisme. Al present treball aquest terme s'aplica per a espècies rosegadores.
- KOR: receptor opioide de subtipus κ (kappa).
- K_{ow}: coeficient de repartiment octanol/aigua. Aquest coeficient es defineix com a la proporció de la concentració d'una substància química en el dissolvent n-octanol i la concentració en aigua en equilibri a una temperatura específica. Com major és aquest nombre, major liposolubilitat presenta la molècula.
- Legal highs: conjunt de drogues psicoactives que poden estar formades tant per substàncies químiques legals com il·legals i, que produeixen efectes similars als de les drogues il·legals.
- Log (K_{ow}): logaritme del coeficient de repartiment octanol/aigua.

- LSD: sigles referents a la substància psicoactiva dietilamida de l'àcid d-lisèrgic.
- MOR: receptor opioide de subtipus μ (mu).
- NA: noradrenalina.
- NPS: noves substàncies psicoactives.
- NSO: nous opioides sintètics.
- PICOT: acrònim referent a una estratègia d'estudi formada per els termes població, intervenció, comparació, outcomes o resultats i temps respectivament. La població s'ha d'identificar i limitar adequadament per evitar cerques errònies d'informació. La intervenció serà sempre referent a un tractament, una exposició o diagnòstic que rep el pacient, i la comparació pot ser referent a un altre tractament, un control o un placebo. Els resultats o outcomes aporten evidències sobre les variables estudiades, i finalment el temps defineix el període en el que s'han estudiat les variables i evidenciat els resultats.
- PM: pes molecular.
- SNC: sistema nerviós central.
- VHB: virus de l'hepatitis B.
- VHC: virus de l'hepatitis C.
- VIH: virus de la immunodeficiència humana.

RESUM/ABSTRACT

El consum de nous opioïdes sintètics és cada cop major per la facilitat amb la qual es distribueixen, la seva potència i el seu baix cost, fet que els ha convertit en els protagonistes de la tercera onada de mortalitat per consum de substàncies opioïdes.

El present treball de revisió bibliogràfica exposa el desenvolupament de la dependència a substàncies opioïdes i destaca les característiques més rellevants dels nous opioïdes sintètics, així com, les conseqüències que se'n deriven del seu ús, posant especial èmfasi en els que es troben al mercat il·legal. De forma més intensiva s'ha identificat l'isotonitazè, una nova molècula d'elevada potència i cada cop més present entre la població i els casos de sobredosis mortals. La caracterització de les substàncies treballades i trastorns associats s'ha dut a terme a través d'una recerca bibliogràfica en bases de dades com PubMed i Google Scholar, mitjançant la metodologia PICOT, i, addicionalment, a través d'una entrevista amb Energy Control.

Els resultats mostren la gran complexitat del procés de dependència als opioïdes i els nombrosos riscos per a la salut associats al consum dels nous opioïdes sintètics. La identificació de les característiques farmacocinètiques, farmacodinàmiques i estructurals de l'isotonitazè recopilades han permès fer una proposta del seu potencial addictiu i, suggereixen que es tracta d'una substància altament addictiva capaç de generar els efectes dels opioïdes tradicionals amb l'administració de dosis ínfimes. Actualment, el seu consum suposa una amenaça per la salut pública i calen estudis in vivo per a determinar-ne els efectes reals.

The consumption of new synthetic opioids is increasing due to the facilities with which they are distributed, their power and low cost, which has made them the main characters of the third wave of mortality from the consumption of opioid substances.

This bibliographic review exposes the development of dependency on opioid substances and highlights the most important features of new synthetic opioids, as well as the consequences resulting from their use, placing particular emphasis on those found on the illegal market. More intensively, isotonitezene, a new high-powered molecule that's increasingly present among the population and in cases of deadly overdoses, has been identified. Characterization of the studied substances and exposed pathologies has been carried out through bibliographic research in databases such as PubMed and Google Scholar, using the PICOT methodology and, additionally, through an interview with Energy Control.

The results show the great complexity of the opioid dependency process and the numerous health risks associated with the consumption of new synthetic opioids. The identification of pharmacokinetic, pharmacodynamic and structural characteristics collected for isotonitazene has allowed to make a proposal of its addictive potential and suggest that it is a highly addictive substance capable of generating the effects of traditional opioids with the administration of minimal doses. Currently, their consumption poses a threat to public health and in vivo studies are needed to determine the real effects.

INTEGRACIÓ D'ÀMBITS

Com a àmbit principal trobem farmacologia i terapèutica, ja que el treball estudia i exposa les propietats farmacològiques de les substàncies opioides, els seus efectes biològics, el seu potencial addictiu i les diverses aplicacions en terapèutica. Pel que fa als àmbits secundaris considerem, per una banda, la toxicologia, perquè el treball descriu els mecanismes a través dels quals els nous opioides sintètics són capaços de generar danys a l'organisme i ho relaciona amb la dosi aportada i, per altra banda, s'integra dins l'àmbit de la fisiologia i fisiopatologia, fent referència al funcionament del sistema de recompensa en condicions normals i descrivint els canvis estructurals i funcionals que s'experimenten durant la instauració de la malaltia crònica de la dependència a substàncies, així com les alteracions fisiològiques produïdes durant la síndrome d'abstinència.

ODS

El que motiva el present estudi és l'actual problemàtica de salut pública relacionada amb el consum de noves substàncies recreatives opioides d'elevada potència. Es tracta d'una tendència que es troba en augment i, representa un repte en salut, ja que la població a la qual fa referència presenta una malaltia crònica no transmissible, que és la dependència a substàncies psicoactives. Aquesta patologia, o bé a curt termini, o bé a llarg termini, acaba generant una mort prematura al consumidor ja sigui per sobredosi, per afectacions orgàniques derivades de la seva toxicitat, o per l'estil de vida que adopten derivat de la conducta addictiva.

Per aquest motiu, incloem principalment el treball dins l'ODS número 3 "Salut i benestar", englobat dins l'àmbit de "People", que vetlla per millorar la prevenció i tractament del consum de substàncies addictives i disminuir les morts causades per productes químics.

En concret fa referència als següents objectius:

- 3.3: Posar fi a les epidèmies, combatre l'hepatitis i altres malalties transmissibles. Com que el consum de l'isotonitazè i altres opioides es pot fer a través d'una punció intravenosa, el seu consum és una font potencial de contagi per als virus del VIH, VHB i VHC. Així doncs, el treball participaria en l'objectiu de posar fi a la seva transmissió conscienciant de la problemàtica del seu consum.
- 3.4: Reduir en un terç la mortalitat prematura per malalties no transmissibles mitjançant la prevenció i el tractament i promoure la salut mental i el benestar. La dependència a substàncies és una malaltia crònica i recidivant de salut mental amb conseqüències sobre la salut física, i a causa de l'alta mortalitat que genera, la seva prevenció i tractament ens permetria millorar la salut de la població i les taxes de mortalitat.
- 3.5: Referent a enfortir la prevenció i el tractament de l'abús de substàncies addictives, inclòs l'ús indegut d'estupefaents i el consum nociu d'alcohol. La prevenció del consum és una de les eines més efectives per evitar el consum de substàncies addictives i en conseqüència el seu posterior abús i malalties que se'n deriven. A part, habitualment quan els pacients comencen el tractament per a deshabituar-se del consum, l'acaben abandonant i tornen a consumir. Per aquest motiu una bona prevenció, juntament amb un tractament òptim que promoguéssin al màxim l'adherència i maximitzés els resultats ens permetria una gran reducció del consum de substàncies addictives.

De forma complementària també l'incloem en l'ODS número 10 "Reducció de les desigualtats", de nou, englobat dins l'àmbit de "People", que intenta promoure una inclusió social per aquelles persones marginals. Ja que el consum de substàncies estupefaents acaba generant

conseqüències negatives en les relacions socials i familiars i també genera absentisme laboral, un gran percentatge de consumidors es troba exclòs socialment i viu en condicions indesitjables. Per aquest motiu el present treball, a l'emfatitzar les conseqüències del consum, pretén informarels lectors dels riscos de consumir aquest tipus de substàncies vetllant així per reduir les desigualtats i l'exclusió social.

INTRODUCCIÓ

Els opioides són un grup de fàrmacs analgèsics molt potents usats des de l'antiguitat en la pràctica clínica i que actualment s'usa per a la modulació del dolor intens tant agut com crònic. El consum d'opioïdes amb finalitats analgèsiques, antidiarriques, sedants i euforitzants ha anat evolucionant al llarg del temps així com el coneixement envers els seus mecanismes d'acció i la capacitat de generar tolerància i addicció, on destaca el receptor μ , principal diana de les molècules emprades avui en dia tant en l'àmbit terapèutic com recreatiu (1). Els primers a utilitzar-se van ser l'opi i la morfina i posteriorment va aparèixer el consum d'heroïna que va tenir el seu pic màxim durant les dècades de 1970 i 1980. Actualment, el consum d'opioïdes d'alta potència a Europa és aproximadament del 0,35% de la població, on principalment els més consumits són l'heroïna, els analgèsics i els nous opioïdes sintètics (2). Malgrat que el consum respecte a la resta de substàncies no és massa elevat, continuen sent de les més demanda presenten per al tractament de la dependència, el 2021 l'observatori europeu de les drogues i les toxicomanies va registrar que l'heroïna o altres opioïdes representaven el 26% de les sol·licituds de tractament. Aquest fet es pot deure a la facilitat amb què es poden assolir les sobredosis i a la seva gravetat, ja que nombroses vegades produeixen la mort de l'individu, per exemple, en l'informe europeu sobre drogues de 2021 es reporta que es van detectar opioïdes en el 76% de les sobredosis amb desenllaç mortal (2). D'altra banda, també pot ser a causa de la forta dependència física que experimenten i, que dificulta abandonar el seu consum, o a l'abandonament progressiu de les activitats quotidianes i les relacions socials que es van substituint progressivament per activitats centrades en la cerca constant de la droga.

Des de 1999 fins a l'actualitat s'han registrat tres onades de mortalitat a causa de l'ús d'opioïdes. La primera onada es va donar arran del consum d'opioïdes de prescripció i el nombre de casos va començar a incrementar a partir de 1999 amb un pic màxim el 2010. Paral·lelament, a partir de 2010, apareix la segona onada de sobredosis mortals però amb l'heroïna com a protagonista. Aquesta onada va incrementar ràpidament els anys següents assolint màxims sobre el 2016 i el 2017. Finalment, la tercera onada va començar el 2013 amb l'aparició dels nous opioïdes sintètics d'entre els quals destacava el fentanil de producció il·lícita i segueix en augment actualment. El 27 d'octubre de 2017 es va declarar el seu consum com a crisi sanitària nacional als Estats Units, i és considerada de gran rellevància a causa de la gravetat dels efectes sobre la salut associats al seu consum i, a la velocitat amb què canvien les característiques d'aquests compostos (2-4).

Els nous opioïdes sintètics es troben inclosos dins del grup de les anomenades noves substàncies psicoactives (NPS), un conjunt de substàncies narcòtiques tant naturals com sintètiques, que es caracteritzen per presentar una elevada potència i perillositat i es poden presentar en forma purificada o en una preparació. Les NPS no estan sota el control de les convencions de drogues de les Nacions Unides de manera que suposen una amenaça per la salut pública, ja que no estan sotmeses a un seguiment exhaustiu, fet que facilita molt la seva distribució i consum. Les seves característiques permeten que amb dosis baixes s'assoleixin els efectes desitjats, però al ser molècules amb poca o nul·la experiència d'ús i gran afinitat per als seus receptors, la facilitat amb la qual apareixen les sobredosis és molt rellevant (5).

Actualment, aquesta tercera onada segueix en creixement exponencial i una de les substàncies destacables que s'han detectat en la majoria dels casos recentment és l'isotonitazè (5).

El 2019 es van notificar, només als Estats Units, més de 36.000 morts a causa del consum d'aquest tipus de drogues (6). L'ús d'opioides sintètics és cada vegada major i les conseqüències en salut pública també, però en ser tan innovadors i amb gran variabilitat estructural es desconeix exactament el seu potencial addictiu així com les conseqüències fisiològiques que es generen tant a curt com a llarg termini. Per aquest motiu, calen més estudis per poder establir el perfil d'activitat d'aquestes substàncies i la seva toxicitat orgànica.

OBJECTIUS:

Els **objectius** d'aquest treball són:

1. Aprofundir els coneixements sobre les interaccions dels opioides amb les seves respectives dianes i les respostes fisiològiques que se'n deriven.
2. Determinar el desenvolupament de l'addicció als opioides i les característiques més rellevants de la dependència.
3. Investigar quines són les noves substàncies opioides emergents més destacables del mercat il·legal i els seus efectes tot comparant, amb les dades disponibles, el potencial addictiu, en especial de l'isotonitazè amb el del fentanil o altres opioides usats en terapèutica.

MATERIALS I MÈTODES:

El present treball s'ha desenvolupat de forma exclusivament bibliogràfica utilitzant els recursos disponibles al CRAI de la UB a través de la cerca en les bases de dades públiques PubMed, Google Scholar i Guide to Pharmacology, així com informes tècnics de les organitzacions OMS i EMCDDA entre altres, d'acord amb la metodologia PICOT. Aquesta estratègia permet organitzar la recerca científica i acotar-la per a estalviar temps i obtenir informació de qualitat que ajudi a la presa de decisions.

Pel que fa al present treball, la població treballada es centra en els consumidors d'opioides i altres noves substàncies psicoactives. La intervenció estudiada és el consum de nous opioides sintètics, sols o en combinació amb altres substàncies recreatives i terapèutiques. Es compara el consum d'aquestes noves substàncies amb els opioides tradicionals, i els resultats (outcomes) són les sobredosis mortals, la dependència que generen i la toxicitat orgànica que resulta del seu consum.

Tota la informació s'ha basat en els coneixements actuals de toxicologia i farmacologia dels opioides i els estudis que han aparegut recentment respecte a aquestes substàncies. Les paraules clau utilitzades per acotar els resultats han estat Novel Synthetic Opioids, isotonitazene, opioid receptor, opioid addiction, MOR, opioid toxicology, physiological effects, psychological dependence, isotonitazene pharmacokinetics i isotonitazene pharmacodynamics. Els articles s'han analitzat en profunditat així com la bibliografia referenciada per constatar la veracitat de les dades i identificar nous recursos bibliogràfics.

També s'ha sol·licitat una entrevista a Mireia Ventura, coordinadora del servei d'anàlisi de substàncies de l'organització de reducció de riscos en el consum de drogues Energy Control per a conèixer la presència d'aquestes substàncies a Catalunya i Espanya.

Només s'han considerat els articles i llibres publicats des de 1990 fins a l'actualitat, però amb prioritització d'aquells textos que han estat publicats a partir de 2012. Els articles utilitzats s'han limitat a tres idiomes: català, castellà i anglès.

La bibliografia s'ha realitzat a través del "gestor de referències Mendeley" en estil Vancouver.

RESULTATS

RECEPTORS OPIOIDES I AGONISTES ENDÒGENS

a) Receptors opioides i respostes mediades

Els receptors opioides són una sèrie de receptors metabotròpics amb set regions transmembranai acoblats a proteïna G (G_i o G_o) que es troben presents en diverses estructures de l'organisme d'on destaquen la medulla espinal i el cervell, però també es troben presents al sistema immunitari i al neuroendocrí. Principalment, existeixen tres subtipus de receptors opioides, els receptors μ responsables dels principals efectes recreatius del consum d'opioides, els kappa(κ) i els delta (δ), que s'activen quan interaccionen amb els diferents lligands endògens com per exemple les dinorfines, les encefalines o les endorfines, o també amb els lligands exògens com la morfina, l'opi o el fentanil (7).

L'activació d'aquests receptors a partir del seu lligand dona lloc a una reducció de l'AMPc intracel·lular, una privació de l'obertura dels canals de calci, a l'activació dels canals de potassi que resulta en un efflux d'ions K^+ i a l'activació de la proteïna cinasa C (PKC) (8), processos que en conjunt s'acaben traduint en una disminució de la neuroexcitabilitat per hiperpolarització de la membrana i, per tant, en un efecte inhibitor. En general, el sistema opioide presenta funcions fisiològiques de control de les emocions, modulació del dolor, funcions immunològiques, i efectes sobre el trànsit intestinal, el sistema cardiovascular i la funció respiratòria (8).

Les funcions fisiològiques més importants dels principals subtipus de receptors opioides són les següents:

Pel que fa als receptors μ , són capaços de generar un potent efecte analgèsic local o sistèmic, molt superior al que es podria assolir mitjançant l'activació de qualsevol altre subtipus de receptor, acompanyat d'eufòria i sedació, útil per al tractament de dolors intensos com els que es poden experimentar durant un procés cancerós i, per tant, aquesta és la seva activitat principal. Aquesta inhibició de la nocicepció es produeix a través de l'estímul indirecte, per part dels agonistes μ , de les vies descendents inhibitories. L'activació dels receptors μ acaba estimulant una sèrie de neurones que contenen encefalines i que es troben directament connectades a la banya dorsal, fet que es tradueix en una disminució de la transmissió nociceptiva des de les vies perifèriques aferents fins al tàlem (9).

Tot i així, aquesta analgèsia es troba acompanyada d'efectes secundaris indesitjables resultants de l'activació del receptor com, per exemple, inducció de tolerància als agonistes opioides, una marcada depressió respiratòria, disminució de la motilitat intestinal, hipotèrmia derivada de modificacions en la termoregulació i miosi entre d'altres. A nivell de SNC, l'activació genera una resposta amb plaer, específica d'aquests subtipus de receptors (10), recompensa, dependència i a la llarga una síndrome d'abstinència que com més endavant veurem és la base del desenvolupament de la drogodependència a opioides (10–12).

Els principals lligands endògens dels receptors μ són les següents molècules peptídiques: les endorfines β , les endomorfines 1 i 2, la met-enkefalina i la leu-enkefalina (12). Les endomorfines 1 i 2 són altament selectives per al receptor μ , i es troben localitzades al sistema nerviós central i a la medulla espinal, principalment a les neurones sensorials aferents primàries.

Els receptors kappa també presenten efectes analgèsics, però de menor intensitat, sobretot destaca la seva funció en processos inflamatoris, i poden causar efectes al·lucinògens, disfòria i diüresi per modulació de la vasopressina. Finalment, els receptors delta presenten accions analgèsiques, moduladores de l'humor i el comportament, i efectes sobre la regulació del sistema cardiovascular.

Els principals lligands del receptor δ són la β -endorfina, la met-enkefalina i la leu-enkefalina, i per al receptor κ trobem les dinorfines (12,13).

En qualsevol cas els efectes fisiològics variaran segons el tipus de molècula opioide amb la qual interactuin els receptors. Podem distingir diferents tipus de molècules segons les seves propietats farmacodinàmiques:

- Agonistes purs: presenten una elevada activitat intrínseca, és el cas per exemple de la morfina o l'heroïna i sobretot actuen sobre el subtipus μ .
- Agonistes-antagonistes mixtes: són aquells que actuen com agonistes sobre els receptors κ i com agonistes parcials o antagonistes sobre els receptors μ . A part si s'administren juntament amb un agonista μ pur, són capaços de suprimir el seu efecte. És el cas per exemple de la nalorfina.
- Agonistes parcials: és el cas de la buprenorfina. Actuen sobre els receptors μ però amb menys activitat intrínseca que els agonistes purs.
- Antagonistes i agonistes inversos: molècules amb afinitat pels receptors opioïdes però nul·la activitat intrínseca. Són capaços de revertir i antagonitzar els efectes de tots els agonistes. És el cas de la naloxona, naltrexona o el nalmefè entre altres.

b) Usos terapèutics i recreatius

Per als diversos usos terapèutics hem de distingir si els efectes són perifèrics o centrals. Dins els efectes centrals, els agonistes purs generen sedació, eufòria i plaer i sobretot un potent efecte analgèsic. La principal aplicabilitat en terapèutica és l'analgèsia, la qual és una propietat dosi-dependenta, de processos tant aguts com crònics que, es produeix essencialment, a través de l'activació del receptor μ , per aquest motiu la majoria de fàrmacs usats presenten afinitat per aquest subtipus de receptor. Els receptors μ es troben a diversos punts del sistema nerviós central tant en les vies aferents nociceptives com les eferents. L'activitat analgèsica a nivell de vies aferents es deu a la reducció de l'activitat de les neurones sensibles que penetren a través de les astes posteriors de la medulla i la supressió de l'activitat del mesencèfal. A nivell de vies eferents l'activació dels receptors opioïdes a les zones cortical, mesencefàlica i bulbar, estimula un sistema inhibitori de la transmissió sensorial disminuint la capacitat excitatòria neuronal (14).

Ja que el dolor és un procés sensorial i emocional i que els opioïdes són capaços de modular ambdós aspectes, són fàrmacs extremadament útils per al seu tractament. Aquesta acció es deu a l'activació dels receptors a nivell de sistema límbic i cortical que fins i tot en alguns casos acaba substituint la percepció desagradable del dolor per una de benestar. D'altra banda, també són capaços de suprimir el reflex de la tos, útil per a processos que cursin amb tos crònica que la seva anul·lació no generi obstrucció dels bronquis per cúmul de secrecions (8,14).

Dins els efectes perifèrics destaquen la reducció de la motilitat gastrointestinal i l'augment del to muscular del tracte digestiu, utilitzat en casos de diarrees que no responguin a altres tractaments, també generen hipotensió per vasodilatació i increment de la pressió intracranial, però aquests efectes no s'empren per a cap finalitat terapèutica (8).

Fins ara hem esmentat la utilitat dels receptors μ , però també cal tenir en compte les possibilitats terapèutiques que ofereixen els altres subtipus. Sembla que la disfòria experimentada amb l'activació dels receptors kappa pot exercir un efecte inhibitori del reforç positiu que s'experimenta amb el consum d'opioides, i, per tant, els agonistes del receptor es troben en estudi amb la finalitat de ser utilitzats per a la reducció del consum compulsiu d'aquestes substàncies (15). Pel que fa als receptors delta, actualment s'estan realitzant estudis per a l'ús d'agonistes selectius per al tractament del dolor crònic i trastorns depressius. Alguns estudis suggereixen que la seva activació pot millorar el dolor de processos inflamatoris i dolors ossis malignes (16). Els avantatges terapèutics que ens aporten aquests subtipus de receptors són la possibilitat d'aconseguir efectes terapèutics separats dels efectes indesitjables com la depressió respiratòria o la constipació que s'experimenten amb els agonistes μ i una eficàcia més estable per manca d'aparició del fenomen de tolerància (17).

Tal com s'ha esmentat anteriorment, els efectes produïts arran de l'activació dels receptors μ són la base del consum recreatiu, i a la llarga, de la dependència a opioides.

En ratolins "knock-out" per al receptor μ s'observa com no apareix el fenomen de preferència de lloc, el d'autoadministració i tampoc la dependència física. A part, en aquests animals l'administració de naltrexona tampoc és capaç d'induir la síndrome d'abstinència. Amb tot això veiem que el receptor μ presenta un paper fonamental en el desenvolupament de la dependència a opioides (8).

Amb l'administració d'opioides s'experimenta un canvi en la percepció del dolor juntament amb un sentiment d'eufòria, i desapareix la sensació d'ansietat i angoixa. Malgrat la primera experiència no sempre és agradable, amb l'ús repetit acaben predominant la sensació d'estar flotant i la tranquil·litat, de manera que l'individu comença a buscar repetir aquestes sensacions i per tant torna a consumir (18). Els seus usos recreacionals es basen en el consum d'aquestes substàncies ja sigui en àmbits de festa on es consumeixen per incrementar les sensacions de benestar o bé en la intimitat per tal de controlar el dolor o experimentar sentiments d'eufòria.

A nivell espanyol, el consum d'opioides en els joves d'entre 14 i 18 anys amb finalitats recreatives es troba en descens. El 2019 es va registrar una prevalença del 2,2% pel que fa a haver consumit analgèsics opioides algun cop a la vida amb finalitats recreatives, en la franja d'edat de 14 a 18 anys. En canvi, el 2021 la mateixa dada presentava un valor de l'1,7%. Si en canvi, ens centrem en la mateixa dada per al mateix grup d'edat però per al consum d'heroïna veiem que la prevalença el 2019 era del 0,7%, i el 2021 del 0,5% (19). Aquests últims valors són rellevants ja que l'heroïna és un dels opioides recreatius més conegut per la societat, però en canvi el seu consum és relativament baix. Aquest fet pot ser causa del rebuig social envers aquesta droga per les conseqüències del seu consum, on destaca contraure malalties infeccioses greus com el VIH.

L'informe anual de 2020 del Sistema d'informació sobre drogodependències de Catalunya exposa que transcorren 11 anys des del primer cop que la persona consumeix heroïna, fins que s'adreça al centre de salut per a rebre tractament per a la dependència (20).

c) Desenvolupament de la drogodependència a opioides

i. Mecanismes neurobiològics

Les drogodependències són el resultat de l'administració repetida d'alguna substància amb capacitat d'actuar sobre el sistema nerviós central i generar una sèrie de modificacions conductuals que estimulen a l'individu a consumir de nou. S'ha demostrat que totes les drogues actuen sobre una xarxa de neurotransmissors comuna i que aquesta és la base de les addiccions. Per aquest motiu, en qualsevol dependència a substàncies es produeixen una sèrie de canvis neuro-estructurals i de transmissió que s'acaben reflectint a través de la conducta de l'individu. Aquest comportament segueix un cicle anomenat "cicle de la dependència" on es descriuen els diferents estadis del procés addictiu, cadascun associat a uns esdeveniments neuronals concrets (Fig.1).

El cicle de la dependència sempre s'inicia amb el consum de la substància i la recompensa que genera. Després del primer consum i la sensació de plaer experimentada, l'individu voldrà repetir l'experiència i la prendrà de nou per tornar a sentir els efectes de reforç que són resultat de l'alliberament de dopamina al nucli accumbens.

Una vegada l'individu hagi consumit en diverses ocasions, entrarà en el següent pas del cicle anomenat craving. El craving és un procés associat a l'aprenentatge que vincula la droga i el seu entorn a una experiència de plaer, i durant aquesta fase l'individu presenta una preocupació per consumir que es demostra com a un desig obsessiu. Per exemple, suposem que l'individu sempre consumeix quan assisteix a festes nocturnes a discoteques, doncs durant la tarda del mateix dia que l'individu sap que sortirà de festa, experimenta una preocupació per a que arribi l'hora de consumir, ja que associa el sortir de festa a la discoteca amb el consum de la substància.

La fase posterior, anomenada bingeing apareix després del desig compulsiu on l'individu consumeix de forma excessiva arribant a un punt d'intoxicació. Finalment, resultat del consum recurrent de la substància, apareix l'última fase anomenada síndrome d'abstinència o withdrawal on la persona experimenta uns estats emocional i físic negatius quan deixa de consumir-la i que desapareix en administrar-la de nou on tornem a la primera de les fases, la de recompensa, que amb el temps desapareix i senzillament es pren la substància per evitar la síndrome d'abstinència (21).

La principal via implicada en el procés addictiu és el sistema de recompensa mesolímbic que està format principalment per l'àrea tegmental-ventral, el nucli accumbens, el còrtex prefrontal, el locus ceruleus, l'amígdala i l'hipocamp (Fig.1). El còrtex prefrontal en rebre estimulació dopaminèrgica desenvolupa una conducta que busca sentir de nou el plaer a través del consum de la substància. L'amígdala, s'encarrega d'avaluar el context social i ambiental i també el caràcter plaent de la recompensa obtinguda amb el consum (22).

Pel que fa a la regulació del sistema de recompensa i al processament dels estímuls desagradables, el sistema opioide presenta un paper fonamental, ja que participa en la regulació dels processos bàsics de supervivència de les espècies, potenciant l'aprenentatge basat en la recompensa i la reducció d'estímuls dolorosos. Concretament, són els receptors subtipus μ , els que regulen el reforç positiu i, per tant, són essencials per al desenvolupament de la dependència.

En qualsevol cas, la dependència a opioides segueix un patró comú amb la resta de drogoaddiccions i, alhora presenta les seves característiques i particularitats, on és important

destacar que els opioïdes generen tant dependència física com dependència psicològica a diferència d'altres drogues com per exemple la cocaïna.

A nivell neurobiològic el procés addictiu es produeix de la següent manera:

A l'àrea tegmental-ventral trobem el soma de neurones dopaminèrgiques amb les terminacions axòniques situades al nucli accumbens, l'activació o inhibició de les quals ve regulada per part de neurones glutamatèrgiques (excitadores) i GABAèrgiques (inhibidores).

Les neurones gabaèrgiques presenten receptors opioïdes i, en ser activats, causen la hiperpolarització de la membrana neuronal, donant lloc a una inhibició de l'alliberació de GABA, per això, quan s'estimulen els receptors μ , per exemple amb un agonista com l'heroïna, anul·lem l'activitat del sistema inhibitor i s'acaba produint la despolarització de la neurona dopaminèrgica que allibera dopamina al nucli accumbens generant sensació de plaer. Aquest plaer és la recompensa inicial del consum de la substància, característic de la primera fase del cicle de la dependència.

És per aquest motiu que els receptors μ són els encarregats dels efectes de plaer i el posterior desenvolupament de la dependència a opioïdes, però també incrementen altres neurotransmissors en aquesta etapa a part dels opioïdes i la dopamina, i són la serotonina, l'acetilcolina i el GABA (23).

Després d'haver consumit en diverses ocasions, es comença a desenvolupar un fenomen de reforç condicionat on un estímul que abans era neutre, ara s'associa a la substància i en reforça el seu consum. En aquest punt, es produeix un canvi on les neurones no només alliberen dopamina en el moment d'administració de la droga sinó que també n'alliberen abans de la seva administració, fet que s'anomena alliberació fàscica de dopamina. L'alliberació de dopamina activa el nucli estriat, el qual es troba directament interconnectat amb el còrtex prefrontal, i acaba desencadenant un aprenentatge i una formació d'hàbits que es relacionen amb la compulsivitat del consum de drogues. A part d'aquesta activació, s'ha detectat una disminució d'activitat de les àrees del còrtex prefrontal que participen en la presa de decisions de manera que, el senyal inhibitori que allibera el còrtex prefrontal cap a la via de recompensa mesolímbica es veu compromesa i, la persona experimenta dificultats per parar el consum com a resultat de la pèrdua de la capacitat de contenir els impulsos (24). Aquests canvis es veuen reflectits en la fase del cicle craving i ens permet explicar l'ús compulsiu quan els individus s'exposen a certs estímuls vinculats a la substància (23).

A part, el sistema pateix una resposta de neuroadaptació per la presència constant de la substància, disminuint així la neurotransmissió que genera el seu consum i, incrementant l'activitat de les vies que en contrarresten els seus efectes per a tal d'assolir un nou equilibri entre els estímuls excitatoris i els depressors. Aquest fenomen es produeix en dues etapes, una primera que es podria classificar com a tolerància aguda, seguida de la segona que es classificaria com a tolerància crònica acaba traduint-se en una disminució dels efectes de manera que la persona ara haurà de consumir més quantitat de substància per assolir els mateixos efectes de recompensa que experimentava quan va iniciar el consum (22).

La següent fase del cicle és el consum excessiu o bingeing que deriva del fenomen de tolerància que desemboca en una intoxicació. Des del punt de vista neurològic, es deu als canvis experimentats durant la fase de craving i la pèrdua de control.

Finalment, apareix un estat de "recompensa negativa" o withdrawal també anomenat síndrome d'abstinència. Aquesta fase apareix en el moment en el qual deixa de consumir-se la droga de

forma temporal o permanent, i es caracteritza per una disfòria, un malestar i una irritabilitat que són el resultat d'una disminució dels efectes de recompensa dels estímuls naturals i la manca de l'efecte de recompensa de la substància. Els canvis neuronals que protagonitzen aquest estat són: la disminució de la neurotransmissió serotoninèrgica i dopaminèrgica al nucli accumbens a causa del procés adaptatiu previ en presència constant de la droga i, un increment de la neurotransmissió glutamatèrgica acompanyat d'una disminució de la GABAèrgica. En la dependència a opioides, s'ha descrit també un increment de la resposta dels receptors μ durant el període d'abstinència.

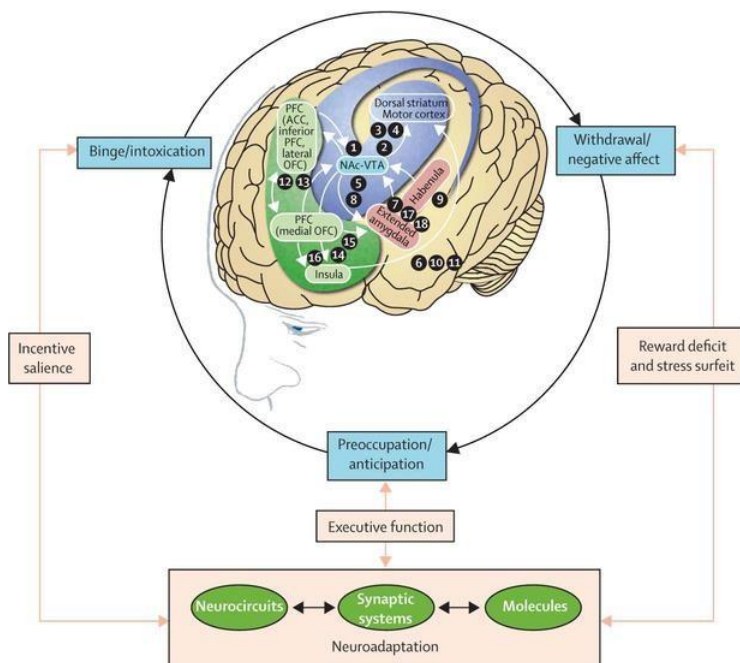


FIGURA 1 : Esquema il·lustratiu del sistema de recompensa dopaminèrgic i el cicle de la dependència. Al centre de la imatge es troben representades les principals estructures cerebrals implicades en la via de recompensa mesolímbica on destaquem el nucli accumbens i l'àrea ventral-tegmental (en color blau clar), el còrtex prefrontal (en color verd), i l'amígdala (en color rosa). Les fletxes blanques mostren les connexions neuronals entre les diverses zones implicades. D'altra banda, formant un cercle al voltant de la imatge del cervell, s'anomenen les diferents fases del cicle de la dependència (requadres en color blau) i els estímuls i canvis neuroadaptatius que s'hi troben relacionats. Figura recuperada de (23).

A més, cal destacar que durant aquesta última fase del cicle, es produeix una desregulació de l'eix hipotàlem-hipòfisi-suprarenal i el sistema d'estrès cerebral. A grans trets, a mesura que s'instaura la síndrome d'abstinència, els principals neurotransmissors d'aquestes vies, que són les dinorfines, el CRF i la noradrenalina, s'acaben acumulant a l'amígdala, estructura encarregada de regular les emocions, donant lloc als estats emocionals negatius característics (23).

Pel que fa als efectes dels opioides al locus ceruleus, s'ha documentat que inhibeixen de forma aguda l'activitat noradrenèrgica d'aquesta estructura donant lloc per exemple a bradicàrdia. En qualsevol cas, però, es tracta d'un efecte al que ràpidament es desenvolupa tolerància quan hi ha una administració repetida d'opioides. Aquesta tolerància és causada pel desacoblament dels receptors a les proteïnes G entre altres causes, i es tracta d'un mecanisme noradrenèrgic compensatori que, en períodes d'abstinència de la droga, continua actiu, però en manca l'administració d'opioides i, per tant, l'efecte depressor, s'acaba produint una hiperactivitat

noradrenèrgica donant lloc als símptomes típics de la síndrome d'abstinència a opioïdes com per exemple taquicàrdia, augment de la pressió sistòlica i pupil·les dilatades (1,25).

Desenvolupament de la tolerància:

La tolerància als opioïdes es desenvolupa ràpidament i es manifesta amb una disminució de la duració de l'acció o bé amb una disminució de la resposta. S'ha descrit que aquest fenomen es produeix amb més facilitat per les accions depressores i, que la rapidesa amb la qual es duu a terme, es troba directament relacionada amb la potència de l'opioïde on, com major és aquesta, més ràpid apareix la tolerància, però, en canvi, és pràcticament inexistent per als efectes gastrointestinals i hormonals. A nivell neuronal, aquest fet es deu a modificacions de tipus farmacodinàmiques on els receptors μ es dessensibilitzen a partir del desacoblament entre el receptor i les molècules de senyalització intracel·lular. El resultat és una disminució de l'activitat inhibidora generada per l'administració dels opioïdes i un increment de la hiperactivitat neuronal que permet obtenir un equilibri de l'organisme (14).

Desenvolupament de la dependència física:

La dependència física és un procés neuroadaptatiu que es desenvolupa a causa del consum crònic d'una substància i, que es manifesta amb el desencadenament d'una síndrome d'abstinència. Aquesta dependència apareix com a conseqüència del fenomen de tolerància, i es deu a la situació de sobreexcitació neuronal instaurada que presenta com a funció principal contrarestar les accions de l'opioïde consumit per mantenir l'equilibri d'activitat neural en presència del depressor. L'estructura principal encarregada d'aquest fenomen és el locus ceruleus, una àrea del cervell que modula els nivells de noradrenalina alliberats per a mantenir la respiració i el to muscular entre d'altres. Així doncs, l'hiperexcitabilitat neuronal experimentada és de naturalesa noradrenèrgica i es desenvolupa quan, després de diverses exposicions a opioïdes, els quals generen una disminució de l'alliberament de NA, les neurones del locus ceruleus incrementen la reserva enzimàtica i d'ATP per a poder contrarestar els efectes inhibidors de l'opioïde i mantenir l'activitat noradrenèrgica habitual. A nivell molecular s'aprecia aquest procés amb l'increment de l'activitat adenil ciclasa, el flux d'ions com sodi i potassi, i la fosforilació entre d'altres (1,14).

La simptomatologia d'abstinència apareix tant quan s'abandona el consum d'opioïdes de forma brusca com quan s'administren antagonistes opioïdes i es caracteritza per presentar una simptomatologia, per una banda, semblant a la que apareix en una grip severa, ja que inclou dolors musculars, febre, hipertensió arterial, midriasi, cefalea, tremolors... i, per altra banda, per el desenvolupament de signes i símptomes contraris als dels que generen els opioïdes, entre els quals destaquen el nerviosisme i la midriasi. Un estudi a partir de l'ús de l'antagonista μ β -FNA i ratolins "knock-out" per al gen del receptor μ opioïde, conclou que la presència i funcionalitat d'aquest receptor és imprescindible per al desenvolupament de la dependència física (26).

En qualsevol cas però, la presència de dependència física no és determinant d'abús (27).

Desenvolupament de la dependència psicològica:

La dependència psicològica també es pot anomenar dependència conductual i ve establerta per un conjunt de factors ambientals, biològics i socials que, juntament amb els trets característics del consum de la droga, fan que la persona busqui repetir el seu consum (28).

Per al seu desenvolupament és essencial l'alliberament de dopamina al nucli accumbens i, presenta major gravetat com més gran és l'efecte reforçador dels nivells de dopamina alliberats.

A part, en funció del potencial reforçador de cadascuna de les vies d'administració, apareix un nivell de dependència o un altre. Per exemple, si es consumeix la substància via oral, per a la mateixa dosi administrada, es produeix una menor recompensa que si s'utilitza la via parenteral i, en conseqüència, aquells individus que consumeixin opioïdes via parenteral, presentaran una dependència psicològica major (29).

Els receptors opioïdes regulen la recompensa i la disfòria generades pels diversos estímuls tant interns com externs, és per aquest motiu que s'està estudiant el seu paper en l'addicció ja que podrien arribar a ser un marcador que permetés predir les respostes del tractament amb antagonistes opioïdes. La capacitat de generar una recompensa a partir de l'activació dels receptors μ és essencial per a produir dependència psicològica (26), i es troba directament associada amb el craving.

Pel que fa als receptors kappa i delta sembla que també presenten papers rellevants en l'addicció a través de lligands endògens (26). Estudis basats en el paradigma de la preferència pel lloc condicionat, han detectat que l'estimulació dels receptors δ també genera el desenvolupament de preferència pel lloc condicionat i, per tant, també modulen efectes gratificants tal com ho fan els receptors μ , de fet, en reforcen l'efecte plaent (26,30). En canvi, pel que fa als receptors κ , s'ha descrit que la seva estimulació genera una aversió pel lloc i, com a resultat, donen lloc a estímuls desagradables. El mateix estudi ha obtingut resultats que suggereixen que són els subtipus de receptors opioïdes μ_2 els responsables dels efectes de recompensa relacionats amb la dopamina i el desenvolupament de la dependència (30).

En general, aquesta dependència es mostra a nivell conductual i contempla tant els canvis d'humor (ansietat, irritabilitat...) com la pèrdua de motivació, i ve representada per la fase del cicle de la dependència anomenada craving (28,29).

L'aparició del craving pot ser desencadenada per certs factors ambientals com l'estrès, o diverses "senyals" a les que l'individu hagi associat l'administració de la droga, com per exemple, en el cas de l'heroïna, podria ser veure una xeringa. Aquest fet demostra la importància de l'aprenentatge associat al consum de substàncies en el desenvolupament de la dependència psicològica. La suma de factors ambientals amb l'ansietat, la irritabilitat i la indiferència envers les activitats que habitualment produïen plaer que experimenta la persona condueix a l'impuls de tornar a consumir per tal d'evadir-se (29).

La gravetat d'aquesta dependència es pot mesurar a partir de l'escala Leeds Dependence Questionnaire que mesura el nivell de preocupació i compulsió per a consumir (28).

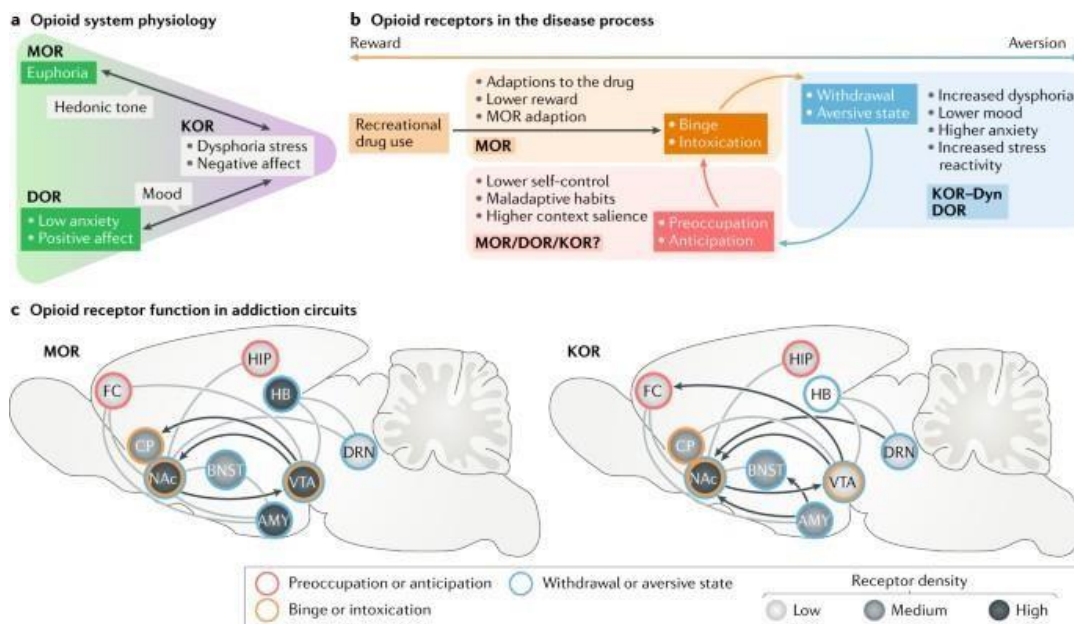


FIGURA 2: Accions fisiològiques del sistema opioide i funció de cadascun dels subtipus de receptor en el procés addictiu i el sistema de recompensa dopaminèrgica. Figura recuperada de (30).

- Resposta fisiològica mediada pels receptors μ (MOR), κ (KOR) i δ (DOR): representació visual de la regulació del sistema recompensa-disfòria mediada pels receptors opioïdes. Aquest sistema contribueix a la supervivència dels individus en promoure una recompensa equilibrada enfront dels estímuls com el menjar, el sexe o les relacions socials. Els receptors μ (eufòria) i κ (disfòria) es troben relacionats entre si establint una regulació oposada per assolir un equilibri. Els receptors δ redueixen l'ansietat, i tenen un efecte reforçador que regula l'aprenentatge i la memòria.
- Paper dels receptors opioïdes en el desenvolupament de la dependència: il·lustració dels principals receptors implicats en cadascuna de les fases del cicle de l'addicció.
- Paper dels receptors μ i κ en els circuits neuronals implicats en l'addicció: esquema simplificat basat en models animals del paper dels receptors μ i κ en cadascuna de les àrees cerebrals implicades en els comportaments relacionats amb la dependència a substàncies. Cadascuna de les àrees cerebrals és representada per unes inicials en majúscula i, està encerclada amb un color concret que és indicatiu de l'etapa del cicle de la dependència amb la qual es troba associada. El cercle en color vermell indica relació amb l'etapa de preocupació o craving. Si és de color blau, indica relació amb l'etapa d'abstinència. I finalment, si és taronja, es troba relacionada amb l'etapa d'intoxicació o bingeing. En quant a la intensitat de l'interior del cercle, un gris clar indica que aquella zona no presenta gaire densitat neuronal amb presència del receptor corresponent. Un gris més fosc indica una densitat mitjana, i finalment un color negre indica alta densitat de neurones amb aquell subtipus de receptor. A grans trets, els receptors μ (MOR) modulen la recompensa i la cerca de la droga a través del nucli accumbens (NAc), i estats depressius en períodes d'abstinència a través del nucli dorsal (DRN). Els receptors κ , regulen els processos emocionals donant lloc a efectes negatius a nivell de nucli accumbens (NAc) i, a través de l'amígdala (BLA), promouen l'ansietat. Com que ambdós tipus de receptors s'expressen al còrtex frontal (FC) i l'hipocamp (HIP), també regulen el desenvolupament de memòria/aprenentatge associat al consum de la substància.

ii. Efectes del consum

Els efectes tòxics del consum d'opioides poden ser aguts o crònics. La toxicitat aguda es caracteritza per l'aparició de depressió respiratòria a causa d'una sobredosi que condueix a una parada cardiorespiratòria (31), però si el consum és d'opioides naturals com la morfina, també pot aparèixer hipotensió i urticària a conseqüència de la seva activitat histaminèrgica indirecta que estimula l'alliberament d'histamina dels mastòcits i l'acció directa sobre el sistema vascular (32). Els factors de risc més destacables que predisposen a una sobredosi són: ser de raça blanca, estar en tractament pel dolor crònic, patir una malaltia mental, tenir baixos ingressos o un habitatge inestable, ser positiu per als virus VIH i VHC o haver estat tractat amb buprenorfina. Pel que fa a les interaccions amb altres drogues d'abús, les combinacions amb altres depressors del sistema nerviós central com l'alcohol o el consum conjunt amb cocaïna faciliten l'aparició de sobredosis (14). A la literatura també es descriu el wooden chest syndrome, un espasme muscular que acaba causant la rigidesa del diafragma dificultant la respiració i que presenta una alta mortalitat associada (33).

Respecte als efectes de toxicitat crònica destaca el dany cardíac amb bradicàrdia, hipotensió i vasodilatació que es deuen als efectes simpaticolítics dels opioides.

En general el consum d'opioides a dosis terapèutiques no es troba associat a casos de dany hepàtic, però, en canvi, en consums amb sobredosi dels opioides més potents, com és habitual en usos recreatius, s'ha determinat una relació directa amb l'aparició de danys hepàtics clínicament rellevants. Aquesta síndrome hepàtica s'ha caracteritzat principalment a partir de casos de sobredosi o abús de buprenorfina, però la resta d'opioides responen al mateix patró. Es tracta d'un dany hepàtic agut, d'aparició brusca, amb elevacions en sang de les aminotransferases i signes de fallada hepàtica. Probablement, aquests efectes no siguin causats directament pels opioides sinó per la hipòxia que experimenta el fetge a causa de la depressió respiratòria que generen i el col·lapse cardiovascular característic de les sobredosis. Aquest dany és reversible i no sol causar la mort de l'individu. Les agressions hepàtiques presenten especial gravetat quan es combinen opioides amb paracetamol, el qual de forma individual en consum excessiu ja presenta hepatotoxicitat (34).

En cas de consum per via intranasal, els individus experimenten una irritació i inflamació a la mucosa nasal que amb el consum repetit pot acabar conduint a la perforació del septum nasal, però això es tracta d'una complicació poc freqüent. Altres possibles complicacions poc habituals són la infecció per tuberculosi, tètanus o *Clostridium botulinum* (35).

També s'ha detectat que el consum crònic d'opioides, sobretot els de curta durada, es troba associat a una major probabilitat de fractures òssies, especialment en persones d'edat avançada, a causa dels efectes sedants (36).

iii. Signes i símptomes de la síndrome d'abstinència

La durada i la intensitat de la simptomatologia dependrà de la vida mitjana que presenti l'opioides el període de temps transcorregut amb dependència a aquest tipus de substàncies. Habitualment els opioides de vida mitja curta generen una síndrome d'abstinència molt potent però relativament de curta durada. Pel que fa als opioides de vida mitja més llarga, la síndrome d'abstinència és lleugerament menys intensa però de major durada. Malgrat que la persona superi la síndrome d'abstinència, habitualment persisteixen el sentiment d'ansietat, i de letargia durant diversos mesos (37).

Els signes i símptomes són contraris als que apareixen amb el consum d'opioides i reflecteixen la hiperactivitat del sistema nerviós central. Poden començar a aparèixer a partir de les 4 hores des de l'última dosi i presenten el pic màxim al cap de 48 o 72 hores, però poden arribar a durar fins a una o dues setmanes (38). Malgrat que no es considera que la simptomatologia posi en risc la vida del pacient, sí que pot conduir a una pèrdua massiva de líquids i electròlits que pot acabar causant una inestabilitat hemodinàmica i en conseqüència la mort. A més, el malestar és molt intens i al final els individus acaben consumint de nou, ja que no poden suportar l'abstinència (39).

La simptomatologia es pot dividir en somàtica i psicològica. Els símptomes somàtics més característics són (40):

- Midriasi
- Hiperalgèsia
- Llagrimeig i rinorrea
- Nàusees, vòmits, diarrees i dolors estomacals
- Sensació de debilitat
- Espasmes musculars
- Tremolors
- Insomni
- Cefalees
- Hipertensió arterial
- Convulsions
- Calfreds

Pel que fa als símptomes psicològics, la persona experimenta habitualment:

- Ansietat
- Irritabilitat i estrès
- Disfòria

NOUS OPIOIDES SINTÈTICS

Els nous opioides sintètics són substàncies d'abús que formen part de les anomenades noves substàncies psicoactives o NPS, i que s'inclouen dins el marc de les anomenades legal highs (41). Les NPS són molècules que han estat sintetitzades amb una sèrie de modificacions estructurals amb la finalitat d'imitar els efectes de les drogues recreatives clàssiques, que en el cas que ens ocupa serien l'heroïna i la morfina. Algunes d'elles no es troben registrades en les convencions de substàncies psicotròpiques ni de drogues narcòtiques i, en conseqüència, no estan sotmeses a una vigilància internacional exhaustiva, facilitant així la seva comercialització a través d'internet sempre i quan s'especifiqui que es tracta de productes no aptes per al consum humà.

A més, aquestes substàncies presenten una gran versatilitat d'estructures ja que el simple fet de modificar un radical metil per un etil ja dona lloc a una nova molècula amb propietats diferents de manera que el seu seguiment i monitorització són excessivament complexes (5,42).

Pel que fa a la seva epidemiologia, l'informe sobre alcohol, tabac i drogues il·legals a Espanya de 2021 mostra que els nous opioides sintètics representen el 2% d'entre totes les noves substàncies psicoactives (43). El mateix informe també explica l'emergent fenomen de reemplaçament dels

opioides derivats del fentanil per d'altres amb estructures diferents més inusuals, però, que són igual de preocupants a causa de la seva toxicitat, entre els quals trobem l'isotonitazè (43).

En l'àmbit estatal, la Dra. Mireia Ventura, responsable del servei d'anàlisi de la organització Energy Control, em va informar que no s'ha registrat la presència al mercat d'isotonitazè ni tampoc en els centres de reducció de riscos i els centres de reducció de danys que monitoritzen. Tampoc s'han detectat altres substàncies sintètiques opioides per a ús recreatiu com el fentanil, el kratom, el "pink" o el carfentanil ja que afortunadament el mercat il·legal espanyol es troba encara lluny de l'americà o el canadenc. A Europa, l'isotonitazè ha estat identificat als països d'Estònia, Regne Unit, Letònia, Bèlgica, Alemanya i Suècia. També s'han confiscat altres nous opioides sintètics d'entre els quals destaquen el carfentanil i la molècula 2F-viminol (44).

Un factor rellevant del consum d'aquestes substàncies, és que s'ha detectat que la majoria de les persones que han consumit opioides sintètics no n'eren conscients. Això es deu al fet que un elevat nombre de substàncies il·legals, com LSD o l'heroïna, es venen com a substàncies pures, però en realitat es tracta de mesclades de la substància principal adulterada amb nous opioides sintètics (45,46).

Dins la família dels nous opioides sintètics trobem molècules anàlogues del fentanil, i molècules no anàlogues, però totes presenten una alta potència relacionada amb el receptor μ de manera que amb poca quantitat s'obtenen els efectes desitjats facilitant així les sobredosis mortals.

Actualment, el seu consum es troba en alça representant un problema de salut pública important, ja que s'usen com a substituïts de l'heroïna degut al seu baix cost.

Els nous opioides sintètics s'uneixen amb especial afinitat als receptors μ opioides, però també presenten certa selectivitat per els receptors κ i δ tant a nivell de sistema nerviós central com perifèric. Els seus efectes fisiològics són conseqüència de l'activació d'aquests receptors i la intoxicació amb aquestes molècules mimetitza a la que apareix amb el consum d'opioides clàssics com la morfina o l'heroïna. En concret, la simptomatologia característica per intoxicació amb nous opioides sintètics inclou miosi, hipotensió, hipòxia acompanyada de bradicàrdia i d'acidosi metabòlica, edema pulmonar, constipació i depressió respiratòria que, en casos severes, pot conduir al coma o a la mort (47).

a) Identificació /estructura química/ enumeració de les més rellevants:

La gran majoria presenten una estructura derivada del fentanil i no de la morfina, per aquest motiu s'especula que els seus efectes siguin qualitativament semblants als del fentanil. Els més rellevants són (48):

- KRATOM: producte herbal obtingut a partir de l'espècie vegetal *Mitragyna speciosa*, originària del sud-est asiàtic, que conté dues molècules amb activitat opioide agonistes totals principalment sobre els receptors μ . Els principis actius són la mitraginina i la 7-hidroximitraginina (Fig.3), alcaloides insolubles en aigua però solubles en dissolvents orgànics (49).

El kratom s'ha usat tradicionalment des de 1836 com a substituït de l'opi als països de Tailàndia, Malàisia i Indonèsia amb la finalitat de tractar infeccions intestinals, dolors musculars, tos i diarrees (41). Els seus efectes a curt termini són similars als experimentats amb el consum dels opioides tradicionals entre els quals destaquen la constipació, la disfunció sexual, les nàusees i els mareigs. Els efectes tòxics que s'han registrat després

del consum de dosis elevades són danys a nivell hepàtic, taquicàrdia i convulsions (48). Pel que fa a la comercialització, es presenten les seves fulles triturades o en forma de pols que presenten una coloració verda, i poden trobar-se combinades amb extractes d'altres plantes donant lloc a preparacions amb una coloració marronosa (49).

Les estructures d'ambdues molècules són les següents:

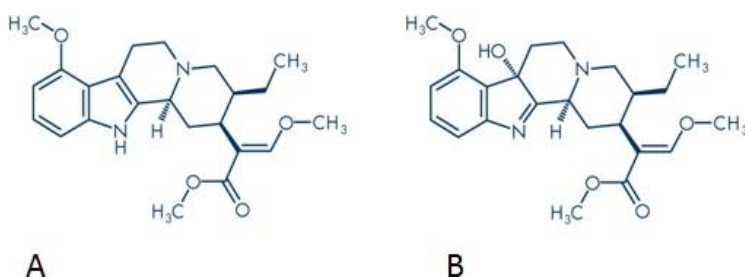


FIGURA 3 : Representació de les estructures químiques de la mitraginina (A) i la 7-hidroximitraginina (B), els principals principis actius del producte herbal kratom. Presenten com a tret diferencial entre elles la presència d'un hidroxil al carboni 7. Figura recuperada de (49).

- **CARFENTANIL:** molècula anàloga al fentanil que presenta actualment usos legals i és l'única que es troba comercialitzada. Presenta una potència molt elevada, amb activitat μ principalment, rellevant entre els opioïdes usats en terapèutica, per aquest motiu s'usa només en veterinària per immobilitzar grans animals salvatges o animals de zoològics (50). La seva potència és aproximadament 10.000 vegades major que la morfina i 100 vegades superior al fentanil (48). Un fet destacable és que tot i que no es disposa d'estudis *in vivo* en humans per a determinar el seu potencial addictiu, s'ha vist en alguns estudis realitzats amb rata, que no s'observa l'aparició de dependència física ni tampoc del fenomen d'autoadministració. És conegut vulgarment com a *gray death* (la mort grisa) (50).

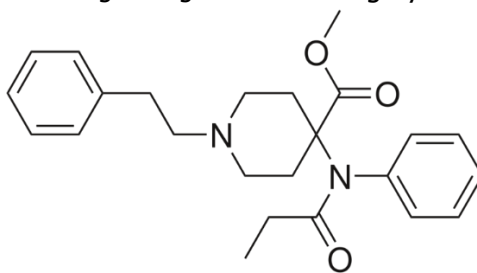


FIGURA 4: Estructura química del carfentanil. Es tracta de la mateixa estructura que el fentanil però amb l'addició d'un grup carbometoxi. Figura recuperada de (51).

- **AH-7921:** es tracta d'un opioïde sintètic atípic que es va començar a comercialitzar el 2012 a través d'internet com a un "opioïde legal" o sota la premissa d'ús per a experimentació química. Malgrat que no es disposa d'estudis *in vivo* del seu perfil toxicològic i farmacològic, sí que s'ha determinat la seva activitat μ i la presència d'efectes similars a la que genera la morfina com sedació, analgèsia, hipotèrmia i depressió respiratòria.

Presenta gran potencial addictiu i és consumit a través de vies poc convencionals com la rectal o la sublingual (52,53).

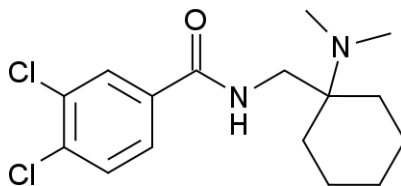


FIGURA 5: Estructura química de l'AH-7921. Figura recuperada de (54).

- MT-45: és una molècula agonista dels receptors μ i δ opioïdes i els estudis animals conclouen que presenta una potència semblant a la de la morfina. Arran de diversos casos d'intoxicacions no mortals amb aquesta substància, s'ha detectat que presenta com a efectes secundaris poc freqüents la pèrdua d'oida, cataractes bilaterals greus, dermatitisi fol·liculitis. Les vies habituals de consum són: oral, intramuscular o intravenosa, insuflació nasal, inhalació i també s'han descrit administracions rectals (48,55).

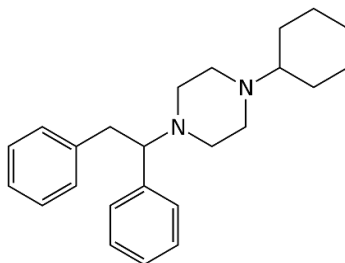


FIGURA 6: Estructura química del MT-45. Figura recuperada de (56).

- U-47700: coneguda vulgarment com a pink, "heroïna rosa", pinky, o U4. És un opioïde sintètic amb activitat selectiva per als receptors μ aproximadament vuit vegades més potent que la morfina. Es troba en forma de pols, característica per la seva tonalitat rosada. Els seus efectes poden ser antagonitzats amb l'administració de naltrexona (57).

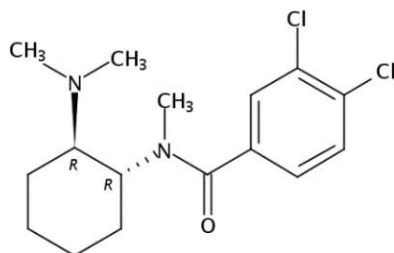


FIGURA 7: Estructura química de l'U-47700. Figura recuperada de (58)

b) Mecanisme d'acció

Com que o bé deriven del fentanil, o bé malgrat que l'estructura sigui diferent presenten alta afinitat pels receptors μ , el seu mecanisme d'acció es basa en l'activació d'aquest receptor que, per una banda, actua a nivell de sistema nerviós central generant depressió respiratòria, característica de l'ús d'opioïdes, però amb la particularitat que es produeix amb més rapidesa i, per l'altra, dona lloc a efectes euforitzants a través de l'estimulació del sistema límbic (59).

c) Efectes fisiològics

S'han descrit efectes tòxics inesperats amb el consum d'algunes d'aquestes substàncies i s'especula que es deuen a la unió d'aquestes molècules a altres dianes farmacològiques, a les que no s'uneix el fentanil per les diferències estructurals. Pel que fa al consum de MT-45 s'han detectat casos d'ototoxicitat en consumicions amb sobredosi, i per a l'U-49900 s'han descrit casos de pèrdua d'olfacte, gust i tacte (59). També s'han registrat efectes cardiovasculars amb una síndrome coronària aguda similar a un infart de miocardi amb canvis sobre l'ona T de l'electrocardiograma (47).

Malgrat la variabilitat estructural que presenten les molècules incloses dins els nous opioïdes sintètics, les rutes metabòliques principals són compartides per a la majoria d'elles donant lloc als mateixos metabòlits. Aquest fet suposa una dificultat afegida a l'hora de determinar la molècula pare consumida per l'individu. En aquest cas, doncs, les rutes metabòliques minoritàries presenten especial importància en la detecció del consum de nous opioïdes sintètics per a determinar quins són els predominants al mercat il·legal, i també són la clau per a diferenciar els perfils toxicològics de cada molècula (60).

d) Potència agonista i capacitat addictiva

Estructuralment, es tracta de substàncies amb una elevada lipofília que poden ser anàlogues del fentanil, o presentar una estructura molt diferent. En qualsevol cas, s'ha comprovat que presenten una activitat de curta durada que apareix ràpidament després de l'administració. Aquestes característiques són molt rellevants per a determinar el seu potencial addictiu, ja que les substàncies psicoactives, presenten més potencial addictiu com més intens és l'efecte que generen, i com més ràpid apareix i desapareix aquest efecte (61). Això es deu al fet que, a major velocitat d'ocupació dels receptors per part de la substància psicoactiva, menor capacitat de contrarestar els efectes generats presenta el sistema nerviós central, de manera que s'activa ràpidament el sistema de recompensa mesolímbic alliberant elevats nivells de dopamina que resulten en una major sensació d'eufòria experimentada per l'individu (62). Per tant, els nous opioïdes sintètics, per les seves característiques lipofíliques i ràpida acció, presenten un elevat potencial addictiu.

e) Interaccions amb fàrmacs habituals en la pràctica clínica

Les interaccions entre els nous opioïdes sintètics i els fàrmacs habituals en la pràctica clínica o altres substàncies recreatives il·legals, es poden produir a partir de mecanismes farmacodinàmics o farmacocinètics.

Els fàrmacs més rellevants usats en terapèutica que interactuen amb els NSO (nous opioïdes sintètics) són els antidepressius, els analgèsics, els antipsicòtics, les benzodiazepines, els barbitúrics, els psicoestimulants i altres opioïdes. Pel que fa a les substàncies sense finalitat terapèutica i amb alt potencial addictiu que interaccionen amb els opioïdes sintètics, destaquen l'alcohol i les substàncies il·legals objecte d'abús com la cocaïna o les amfetamines. Aquestes interaccions poden facilitar l'aparició de depressió respiratòria (42,60).

INTERACCIONS FARMACOCINÈTIQUES:

El metabolisme de la majoria de substàncies opioïdes es duu a terme a partir dels isoenzims CYP3A4 i CYP2D6, per tant, l'administració concomitant d'opioïdes amb alguna substància inhibidora o inductora de l'activitat d'aquests isoenzims dona lloc a una interacció que pot ser clínicament rellevant. En cas que la segona substància sigui inhibidora del metabolisme, les

concentracions d'opioide en sang augmentarien de manera que, les possibilitats de superar el marge terapèutic donant lloc a intoxicacions, serien més elevades. En el cas d'inductors, apareixerà una reducció de l'efecte (42). Altres possibles interaccions farmacocinètiques poden ser una alteració de l'absorció, distribució o excreció de l'opioide. Els principals fàrmacs que generen aquest tipus d'interaccions són:

- Antibiòtics macròlids, antifúngics azòlics, inhibidors de la proteasa del VIH i diltiazem: es tracta de substàncies inhibidores del CYP3A4, això genera un increment de les concentracions plasmàtiques d'opioide que facilita superar el marge terapèutic i arribar a una intoxicació (42,63).
- Rifampicina, carbamazepina i fenitoïna: inductors del CYP3A4. Donen lloc a una disminució dels efectes opioïdes i, fins i tot, poden desencadenar una síndrome d'abstinència en persones amb prèvia dependència física (42,63).
- Metformina: competeix amb els opioïdes per l'excreció renal tubular generant un increment dels nivells de metformina que pot donar lloc a una acidosi làctica (42).
- IMAO: inhibeixen l'enzim CYP450 impeding el metabolisme dels opioïdes. En conseqüència, les concentracions de l'opioide incrementen, fet que facilita l'aparició d'una sobredosi amb depressió respiratòria, coma i hipertensió arterial (42).

INTERACCIONS FARMACODINÀMIQUES:

Apareixen quan s'administren dues substàncies de forma concomitant de manera que s'altera l'efecte final generat per a un dels dos o per ambdós sense canviar-ne la farmacocinètica (42).

Hi ha tres tipus d'interaccions possibles. D'addició, de sinergia o d'antagonisme. L'addició fa referència al fet que l'efecte final és la suma dels efectes de cada fàrmac si aquests es trobessin administrats per separat. La sinèrgia, en canvi, fa referència a la multiplicació dels efectes que s'experimentarien si s'administrassin dos fàrmacs per separat. I finalment, l'antagonisme descriu una situació on els fàrmacs administrats presenten accions contràries, de manera que l'efecte final és menor al que s'assoliria si s'administrassin per separat (42). Els fàrmacs inclosos en aquest tipus d'interaccions són:

- Anticolinèrgics: presenten un efecte sinèrgic pel que fa a les accions de reducció de la motilitat intestinal i la retenció urinària. Poden causar una obstrucció intestinal.
- Benzodiazepines, barbitúrics, anestèsics, antipsicòtics, alcohol i antihistamínics amb capacitat depressora del sistema nerviós central: presenten un efecte sinèrgic que agreuja la hipotensió, la depressió respiratòria i incrementa les probabilitats de coma o mort (63).
- ISRS i ISRN, IMAOs, triptans i antidepressius tricíclics: té lloc una sinergia que pot desenvolupar una síndrome serotoninèrgica. D'altra banda, com ja hem esmentat anteriorment, en el cas dels IMAO també hi ha interaccions farmacocinètiques (63).
- Estimulants il·legals: és el cas de la combinació amb cocaïna o amfetamines. La combinació amb amfetamines incrementa la sensació d'eufòria experimentada i, alhora, es redueixen els efectes depressors i sedants. En el cas de la dexamfetamina s'ha detectat que la combinació incrementa els efectes analgèsics opioïdes (27,42). Les substàncies estimulants amfetamíniques o similars poden donar lloc també a una síndrome serotoninèrgica en combinació amb certs opioïdes a causa de les interaccions amb el transportador de serotonina i els receptors serotoninèrgics. L'aparició de la síndrome serotoninèrgica és altament probable amb el consum de nous opioïdes sintètics, ja que difereixen estructuralment de la morfina i el fentanil i, a més, presenten interaccions i afinitat per altres receptors, fet que incrementa les possibilitats de desenvolupar-la (42).

Pel que fa a la combinació amb cocaïna, el resultat és una reducció de la intranquil·litat i ansietat que genera la cocaïna i la disminució dels efectes sedatius de l'opioide (42).

ISOTONITAZÈ

Va ser sintetitzat i patentat per primera vegada el 1959 per una companyia farmacèutica suïssa anomenada CIBA amb la finalitat de desenvolupar una molècula amb una potència analgèsica major a la de la morfina però amb avantatges respecte als seus efectes secundaris. Els estudis que van realitzar van mostrar que l'isotonitazè presentava una potència analgèsica 500 vegades major a la de la morfina, però finalment no va ser desenvolupat com a un nou medicament per al dolor. L'isotonitazè i els seus anàlegs com per exemple l'etonitazè i el clonitazè han estat inclosos al llistat 1961 Single Convention on Narcotic Drugs, el qual presenta l'objectiu de controlar i limitar la possessió, distribució, manufactura i producció de certes molècules per a combatre l'abús de drogues i, a part, lluita envers el narcotràfic cooperant de forma internacional (64–66).

L'agost de 2019 es va identificar per primera vegada l'isotonitazè al mercat de drogues recreatives, però havia estat disponible al mercat des del març del mateix any, on ja s'havien produït les primeres morts per intoxicació amb aquesta substància al Canadà i a Suïssa i, havien passat desapercebudes a causa de que els laboratoris analítics no el consideraven durant el cribratge. Per aquest motiu, durant els primers mesos de comercialització hi va haver una infradeclaració dels casos derivats del consum d'isotonitazè. Un cop es va introduir la cerca d'isotonitazè en el cribratge, l'increment de casos confirmats els mesos posteriors va desencadenar la publicació d'una alerta de salut pública per part del CFSRE per l'emergent nombre d'intoxicacions, però no va ser fins al març del 2020 que l'isotonitazè va ser inclòs al National Forensic Laboratory Information System (64).

Finalment es va notificar la presència d'isotonitazè a l'EMCDDA la qual es va encarregar de presentar una avaluació de riscos oficial respecte al consum d'isotonitazè en base a la informació disponible del moment (64).

Habitualment l'isotonitazè prové del mercat xinès, on es comercialitza principalment en forma de pols, però també es pot trobar en forma d'espri intranasal o injectable intravenós (43).

a) Característiques (físicoquímiques, vies d'administració, potencial addictiu...)

Estructuralment l'isotonitazè pertany al grup dels 2-benzilbenzimidazoles, en concret, es tracta d'una 5-nitro-2-benzilbenzimidazole. La nomenclatura IUPAC és "N,N-diethyl-2-(2-(4-isopropoxybenzyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-amine" (Fig.8). Presenta un PM de 410.51 i un logaritme de coeficient de repartiment octanol/aigua de 4.85 i per tant es tracta d'una substància lipofílica que presenta facilitat per a ser absorbida i per travessar la barrera hematoencefàlica. És soluble en metanol i en DMSO, però malgrat presenta elevada lipofília, els casos de sobredosificació analitzats indiquen que les sals són suficientment hidrosolubles com per a que l'administració de les solucions via parenteral proporcionin dosis efectives (67,68).

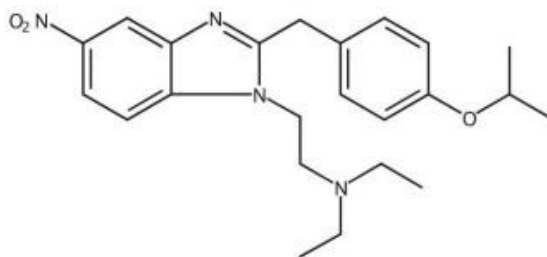


FIGURA 8: Estructura química de l'isotonitazè. Figura recuperada de (67)

Aquesta substància es pot trobar en forma de base o en forma de sal i en ambdós casos es troba en estat sòlid.

Tal i com es pot observar en altres tipus de substàncies opioides, l'isotonitazè presenta nombroses vies d'administració (68,69):

- Parenteral: habitualment a partir d'una injecció intravenosa. D'aquí en deriven alguns efectes nocius del seu consum que es detallen més endavant, a l'apartat d'efectes secundaris del seu consum.
- Inhalada: en aquest cas hi ha dues variants possibles; fumada en forma de base, o bé vaporitzada. El consum vaporitzat es fa a través de les anomenades e-liquid solutions que es tracta de solucions específiques per als aparells anomenats vapor. Un estudi de The American College of Medical Toxicology and Clinical Toxicology va concloure que, el consum de NSO, entre les quals es troba l'isotonitazè, per via inhalatòria no és gaire rellevant pel que fa a la toxicitat, ja que és complicat que s'assoleixin dosis prou elevades com per a comprometre la vida del consumidor (48).
- Intranasal: el consum per aquesta via consisteix en l'absorció de la substància, que es troba en forma de pols, a través de la mucosa nasal.
- Sublingual: s'administra la solució amb un esprai.
- Oral: en forma de pols, comprimit o solució.

La via intravenosa i la inhalada són les que permeten una arribada al sistema nerviós central més ràpida del compost en comparació amb la via oral i, per tant, aquestes són les vies que es prefereixen en els usos recreatius (70).

No es pot determinar una dosi exacta per al consum de l'isotonitazè, ja que, tal com passa amb el consum d'altres substàncies recreatives, la dosi efectiva depèn de diversos factors, entre els quals trobem: la tolerància que presenta l'individu, els efectes desitjats, la forma galènica administrada i via d'administració, i el consum simultani amb altres substàncies psicoactives (68).

Fins al moment no s'han realitzat estudis *in vivo* i, per tant, no es disposa de dades en humans respecte a la potència i eficàcia d'aquesta molècula per als efectes mediatos a través del receptor μ , que són els desitjats. De totes maneres un estudi de 1960 (71) va determinar que presenta activitat central analgèsica com la morfina i, posteriorment, un estudi de 2020 en va determinar els paràmetres farmacodinàmics *in vitro* (72).

En aquest estudi del 2020, es va fer una comparativa de la potència i l'eficàcia sobre els receptors μ entre les molècules hidromorfona, fentanil, isotonitazè pur, i isotonitazè comercialitzat per un venedor online. La conclusió va ser que, l'isotonitazè presenta una afinitat preferent per al

receptor μ , en comparació amb la resta de receptors opioides (delta i kappa) i, una elevada potència i eficàcia respecte a l'opioide de referència utilitzat, la hidromorfona. En concret els resultats van ser els següents:

- **Potència:** la potència és el valor que expressa la quantitat de fàrmac o substància necessària per a aconseguir un efecte determinat. Com menor és aquest valor, major potència presenta la substància. Habitualment aquesta dada s'expressa com a concentració eficaç 50, que és la concentració de la substància capaç de produir el 50% de l'efecte màxim que aquesta pot generar en un determinat sistema (73). Els resultats de l'estudi pel que fa a la potència de l'activitat sobre el receptor μ , mostren que l'isotonitzè de referència (purificat), presenta la menor EC_{50} d'entre els 4 compostos assajats, en concret presenta un valor d'1,11 nM, una xifra inferior a la meitat de l' EC_{50} de la hidromorfona. Així doncs, és la substància que més potència μ presenta d'entre les quatre assajades. Pel que fa a l'isotonitzè comercial, malgrat que no presenta una puresa tan elevada, els resultats també mostren una EC_{50} inferior als compostos hidromorfona i fentanil, per tant, presenta més afinitat pel receptor que les substàncies convencionals (72).
- **Eficàcia:** l'eficàcia és la intensitat amb la qual un agonista genera un efecte, i el seu valor s'expressa amb el paràmetre "efecte màxim" (E_{max}) (73). A l'estudi en qüestió, s'assumeix que l' E_{max} (%) presenta un valor del 100% per a la substància de referència, que és la hidromorfona, i es normalitzen tots els resultats de les substàncies assajades a través d'una regressió amb les corbes concentració-resposta obtingudes. Els resultats conclouen que, l'isotonitzè de referència (purificat), presenta una E_{max} (%) del 180% i el comercialitzat del 183%, mentre que la hidromorfona presenta una E_{max} (%) del 100%. Així doncs, obviant la mínima diferència d'eficàcia entre la presentació purificada i la comercial, que poden ser degudes a la variabilitat experimental inevitable, l'estudi demostra que l'isotonitzè presenta una eficàcia un 80% major que la hidromorfona sobre els receptors opioides μ (72).

Un estudi toxicològic realitzat posteriorment per un altre grup d'investigadors, va obtenir com a valors de potència i eficàcia per a l'isotonitzè, prenent com a referència l' E_{max} de la hidromorfona (E_{max} hidromorfona=100%), tal com el primer estudi esmentat, una E_{max} del 159% i una EC_{50} = 6,64 nM (74). Aquests valors es troben bastant alineats amb els publicats prèviament pel grup de Blanckaert (72) i, per tant, donen suport a la superioritat d'aquesta nova substància psicoactiva envers les utilitzades tradicionalment.

Els efectes del seu ús no s'han assajat in vivo, però sí que s'han recollit les experiències dels consumidors a través de qüestionaris online. Les sensacions experimentades que han reportat els usuaris són: efectes euforitzants de llarga duració i una analgèsia d'alta potència (5).

Pel que fa al metabolisme, s'han identificat quatre metabòlits principals a partir d'un estudi in vivo de diversos casos, mortals o no, utilitzant mostres d'orina, humor vitri i sang dels individus consumidors (75).

Els processos metabòlics que pateix són:

- **Desalquilació:** és la principal via de metabolisme, ja que es van detectar els metabòlits resultants en el 83,33% de les mostres d'orina i es poden generar a partir d'una O-desalquilació o una N-desalquilació. Aquests metabòlits urinaris són els biomarcadors més adients per a monitorar el consum d'isotonitzè. La seva estructura molecular es correspon a les molècules M.1 i M.3 (Fig.9).

- Hidròlisi: és poc rellevant perquè la via primària és la desalquilació.
- Reducció: pas del grup nitro a un grup amino. Presenta més rellevància que la hidròlisi però menys que la desalquilació. Principalment, aquests metabòlits s'han detectat en sang i no en orina, en concret, es van detectar, de nou, en el 83,33% de les mostres sanguínies.

Després de la seva descripció s'han dut a terme dues investigacions completament independents per a caracteritzar la potència agonista per al receptor μ del metabòlit més rellevant anomenat N-desetil-isotonitazè. Ambdós estudis coincideixen amb els resultats i han verificat que aquest metabòlit presenta una potència agonista per al receptor μ superior a la del propi substrat i un d'ells ha determinat que presenta un valor per a la EC_{50} comparable al de la molècula etonitazè (76,77).

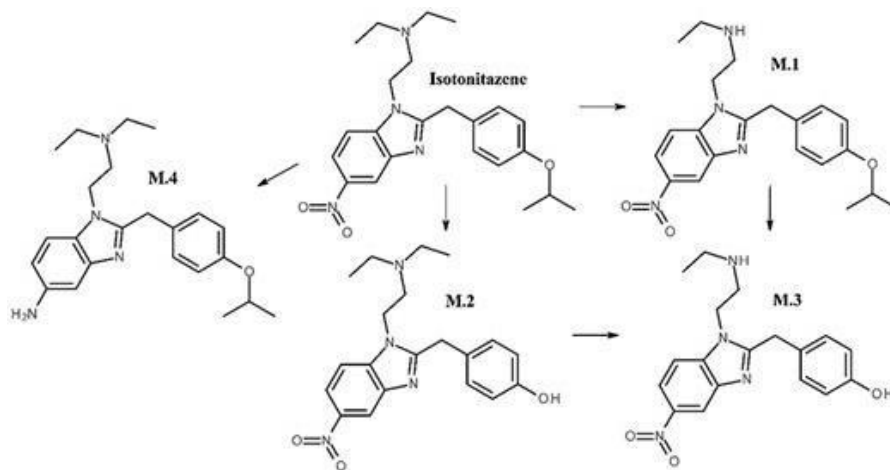


FIGURA 9: Principals metabòlits de l'isotonitazè. Figura recuperada de (75).

- M.1: molècula resultant d'una N-desalquilació. Es tracta de l'N-desetil-isotonitazè.
- M.2: molècula resultant d'una O-desalquilació. Es tracta de l'O-desalquil-isotonitazè.
- M.3: molècula resultant d'una N-desalquilació i una O-desalquilació. Es tracta de l'N-desetil-O-desalquil-isotonitazè.
- M.4: molècula resultant d'una reducció. Es tracta del 5-amino-isotonitazè.

b) Formes en les que es troba al mercat

Les formes en les quals podem trobar l'isotonitazè al mercat són (68,69):

- Comprimit: la seva aparença és similar a la dels comprimits del medicament "Dilaudid 8 mg" que presenta com a principi actiu la hidromorfona. Es tracta de comprimits triangulars que presenten a una cara una marca en forma de lletra "M" amb una ranura vertical i, a l'altra, un "8" (Fig.10) (78,79).
- Pols: és la forma predominant al mercat i, s'ha detectat que es pot trobar associada a altres principis actius o bé només contenir isotonitazè. Un laboratori de Wisconsin va reportar que l'anàlisi d'un pols va donar com a resultat la presència d'isotonitazè mesclat amb heroïna i bromazolam (78).
- Solució: només s'ha reportat una mostra d'isotonitazè en forma de solució i duia associada un cannabinoide sintètic (78).



FIGURA 10: Aspecte dels comprimits del medicament "Dilaudid 8 mg". Els comprimits d'isotonitzà mimetitzen la seva aparença i, per tant, s'especula que és altament probable que el seu aspecte sigui pràcticament idèntic al dels comprimits de la imatge. Figura recuperada de (79).

c) Efectes secundaris del seu consum (toxicitat aguda i crònica)

Sembla que l'efecte agut més greu és la depressió respiratòria que acaba conduint a una apneai fins i tot a la mort. Aquest efecte apareix arran d'una sobredosi, però malgrat que sembli un risc complicat d'assolir, al ser una nova substància psicoactiva, els consumidors no tenen experiència en el seu ús i això incrementa les probabilitats d'aquesta sobredosi.

En el cas de consum conjunt amb altres depressors del SNC com gabapentina i pregabalina, alcohol o tranquil·litzants, entre d'altres, les probabilitats de depressió respiratòria incrementen exponencialment, de fet, la majoria de desenllaços mortals que involucren l'isotonitzà, es deuen al seu consum conjuntament amb altres substàncies psicoactives, habitualment benzodiazepines (68).

Derivat d'aquesta depressió respiratòria es produeixen danys cerebrals a causa de la sensibilitat a la hipòxia que presenten les cèl·lules neuronals i, en cas que la depressió respiratòria induïda per opioïdes fos perllongada, apareixeria hipòxia a nivell hepàtic o cardíac (80).

Estudis post mortem han recopilat una sèrie d'afectacions orgàniques comunes en els casos estudiats. S'ha detectat que la majoria dels individus presenten edema pulmonar acompanyat d'un elevat pes pulmonar, el qual deriva de la depressió respiratòria; fluids gàstrics a les vies respiratòries, a causa d'un bronco-aspirat del vòmit; cardiomegalia i edema cerebral. En general, per tant, els individus presenten una congestió generalitzada, molt freqüent en casos de sobredosi per opioïdes a conseqüència de la disfunció dels canals de potassi i calci del sistema nerviós central (5).

Respecte als efectes a llarg termini, per una banda, trobem la transmissió de malalties víriques cròniques greus com per exemple el VIH, el VHB i el VHC en el cas que el consum es produeixi per via intravenosa i s'utilitzi material punxant contaminat. Per l'altra banda, considerem els efectes a nivell orgànic que són especialment destacables a nivell neuronal, hepàtic i cardíac.

S'ha demostrat que a llarg termini la hipòxia generada per la depressió respiratòria dona lloc a un dany cerebral que desencadena una pèrdua de la motricitat, incapacitat severa, canvis de comportament i un increment del temps de reacció entre d'altres (80).

A més a més, els experts consideren l'elevat potencial de crear dependència que presenta aquesta molècula, com a un dels efectes secundaris més rellevants, ja que fàcilment deriva en abús i acaba causant danys orgànics i la propagació de malalties hematògenes tal com s'ha esmentat anteriorment (81).

Avui en dia, s'estan desenvolupant vacunes formades per anticossos que presenten alta afinitat nanomolar pels derivats benzimidazòlics, entre els quals trobem l'isotonitazè. La seva finalitat és revertir tant els efectes fisiològics com els psicoactius derivats de l'exposició a aquestes substàncies. Es tracta d'una innovació destacable, ja que coneixent la gran afinitat dels derivats benzimidazòlics per al receptor μ i, que es requereixen grans quantitats de naloxona per a revertir les sobredosis, aquestes vacunes podrien ser la clau per a reduir l'elevada quantitat de sobredosis mortals i la dependència a aquestes substàncies (82).

d) Comparativa potencial addictiu isotonitazè-fentanil

Per a la determinació del potencial addictiu no s'han trobat referències a la bibliografia, ja que actualment encara no s'han realitzat estudis in vivo ni en animals ni en humans. Per aquest motiu, no es pot establir una comparació entre l'isotonitazè i altres substàncies utilitzades en la pràctica clínica i l'àmbit recreatiu.

DISCUSSIÓ:

Actualment, el consum de nous opioïdes sintètics es troba a l'alça, i representa un problema en salut pública a causa de la seva capacitat per a generar dependència i l'elevat nombre de sobredosis registrades. L'estructura química d'aquestes substàncies és extremadament versàtil i permet que, a partir de lleugeres modificacions, s'obtingui una nova molècula capaç de produir els efectes desitjats consumint menys quantitat. A part, aquestes modificacions dificulten la identificació i seguiment d'aquests productes, ja que en curts períodes de temps n'apareixen de nous amb propietats diferents i, per tant, limitar-ne la distribució és pràcticament impossible perquè no es controlen fins que són classificats.

D'entre els nous opioïdes sintètics, destaca la molècula anomenada isotonitazè. De moment no s'han realitzat estudis in vivo per a determinar-ne el potencial addictiu, és per això que seria adient dur-los a terme per tal de conèixer la capacitat que presenta per a generar dependència i, com és de potent en comparació amb altres opioïdes sintètics utilitzats en terapèutica i en l'àmbit recreatiu. De totes maneres, el fet que es trobi inclòs al llistat de la 1961 Single Convention on Narcotic Drugs, ens permet formular la hipòtesi que presenta una capacitat addictiva més que notable.

A partir de les característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques recopilades exposarem el potencial addictiu teòric que presenta l'isotonitazè.

Respecte a les característiques farmacodinàmiques, ens basarem en els estudis in vitro que s'han realitzat per a determinar el seu potencial agonista. Els resultats mostren una potència i eficàcia superiors a la resta de molècules assajades, d'entre les quals trobem el fentanil, per tant, pel que fa a la interacció amb la diana, l'isotonitazè presentaria una potència superior i en conseqüència major capacitat per a generar dependència.

Pel que fa a les característiques farmacocinètiques s'han de valorar els següents factors:

- Capacitat per a travessar la BHE i rapidesa d'absorció: s'ha determinat que a major liposolubilitat, major biodisponibilitat presenten les molècules. A part, si la mida de la molècula és adequada, poden travessar fàcilment la BHE i, en conseqüència, s'incrementa el potencial addictiu, ja que assolixen concentracions elevades a nivell cerebral. Els resultats in vitro mostren que l'isotonitazè presenta un valor per al logaritme del coeficient de repartiment [$\text{Log}(K_{ow})$] de 4,85 i, en canvi, els valors per a les molècules

fentanil i sufentanil són de 2,91 i 3,24 respectivament (83). Així doncs, aquests valors mostren que l'isotonitazè presenta una lipofília significativament superior i, sabent que la mida molecular és adient per a travessar la BHE, els resultats suggereixen la possibilitat que presenti un potencial addictiu superior al d'aquests dos fàrmacs usats en terapèutica.

- Absorció a nivell pulmonar: la via inhalada és una de les preferents per al consum d'isotonitazè, ja que es troba associada a menys complicacions que la via intravenosa i és una via més simple i accessible. Atès que l'absorció pulmonar permet una arribada més ràpida al cervell i, l'obtenció d'efectes més intensos fins i tot que els assolits a través de la injecció intravenosa, aquesta forma de consum presenta una major taxa d'autoadministració. Per tant, aquesta via presenta, a priori, un potencial addictiu summament elevat i, en ser una de les vies preferents per a "col·locar-se", ens indica que es tracta d'una substància amb elevades probabilitats de generar dependència.
- Inici d'activitat i rapidesa amb la qual s'elimina del cervell: s'ha demostrat que com més ràpid s'inicien i desapareixen els efectes plaents d'una substància, major és el desig d'administrar-la de nou. Aquest fet va directament relacionat amb la rapidesa amb què desapareix la substància del cervell. Els estudis realitzats per als anàlegs de l'isotonitazè conclouen que, els efectes d'aquestes substàncies s'instauren ràpidament i, presenten una durada notablement inferior a la de la morfina, ja que el seu aclariment cerebral és molt ràpid. Aquests resultats indiquen que l'isotonitazè, en cas que mimetitzi el comportament in vivo dels seus anàlegs, presentarà major potencial addictiu que la morfina.
- Rapidesa amb la qual es metabolitza: el metabolisme de l'isotonitazè es duu a terme principalment a través de reaccions de fase 1. En general són processos d'hidròlisi, on destaquen les desalquilacions i, també es donen reaccions de reducció. Aquest metabolisme es duu a terme al reticle endoplasmàtic a partir d'enzims microsomals i, per tant, es podria dir que es tracta de processos ràpids i senzills (68). Així doncs, la rapidesa amb la que es metabolitza marca el final dels seus efectes, i en tractar-se de reaccions veloces, podem concloure que perd efecte ràpidament reforçant així el potencial addictiu. El resultat del metabolisme habitualment són molècules més polars i menys actives que el substrat pare, però en certs casos es poden obtenir metabòlits que encara presentin activitat intrínseca per als receptors opioides, tal com és el cas del metabòlit N-desetil-isotonitazè. La seva presència ens permet explicar que els efectes a nivell perifèric, com per exemple l'analgèsia, siguin més duradors que els de recompensa a nivell central, de totes maneres això no significa que aquestes molècules puguin accedir de nou al SNC i, per tant, que mantinguin activitat no té per què afectar a la seva capacitat addictiva.
- Capacitat reforçadora: malgrat que no hi ha estudis per a l'isotonitazè, s'ha documentat que els seus anàlegs presenten capacitat reforçadora en micos i també capacitat per suprimir la síndrome d'abstinència (68), per aquest motiu, d'acord amb la seva similitud estructural, es dedueix que amb una alta probabilitat l'isotonitazè també presentarà capacitat per activar el sistema de recompensa mesolímbic.

Pel que fa al perfil toxicològic veiem que segueix el perfil de la resta d'opioides coneguts tant usats en terapèutica com d'ús recreatiu.

Com a limitacions de l'estudi considero que les hipòtesis plantejades s'han elaborat segons les característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques i la seva relació amb la capacitat de

generar addicció. No s'han valorat factors dependents de l'individu com la tolerància als efectes, sigui adquirida o innata, i tampoc la saturació dels enzims a concentracions elevades o l'acumulació de la substància al teixit adipós. En qualsevol cas es necessiten estudis in vivo per a determinar el comportament real i el potencial addictiu.

CONCLUSIONS

Com s'ha demostrat a partir dels resultats obtinguts, els receptors opioides presenten un gran nombre d'efectes fisiològics molt diversos entre si. Els més importants són: la modulació de la nocicepció generant analgèsia i, el desencadenament de sensacions d'eufòria i plaer, sent el primer efecte l'objectiu quan l'ús és terapèutic, i el segon en l'àmbit recreatiu.

Pel que fa al desenvolupament de la dependència a opioides, s'ha determinat que és un procés psíquic i físic complex que comprèn característiques individuals, socials i propietats de la substància i implica un gran nombre d'estructures cerebrals. Per aquest motiu el seu tractament és extraordinàriament complex i els signes i símptomes associats a la malaltia també.

Les noves substàncies opioides sintètiques emergents són un grup de molècules amb una varietat estructural extraordinària que es caracteritzen per una elevada potència i nombroses interaccions amb fàrmacs d'ús freqüent i que, associat a l'ínfima experiència d'ús, facilita l'aparició de sobredosis i efectes tòxics greus. El perfil d'activitat i toxicitat orgànica s'ajusten al de la resta de substàncies opioides "model" àmpliament conegudes avui en dia, tals com el fentanil o l'heroïna. Les més rellevants són el carfentanil, el kratom i l'isotonitazè entre d'altres.

L'isotonitazè presenta una elevada potència agonista envers el receptor μ i, segons les seves característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques, un gran potencial addictiu que la descarta com a opció per al desenvolupament de nous analgèsics opioides en terapèutica.

El consum d'isotonitazè compta amb poca experiència i, per tant, és extremadament perillós perquè petites dosis són capaces de produir sobredosi, la qual respon parcialment al tractament amb antagonistes com la naloxona.

Finalment, s'ha comprovat que les principals vies d'administració d'aquesta substància es troben associades a la màxima capacitat reforçadora, però són necessaris estudis in vivo per a determinar el seu potencial addictiu real, la durada dels seus efectes i establir un perfil toxicològic complet.

BIBLIOGRAFIA I WEBGRAFIA

1. Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, Nissapatorn V, Wilairatana P, Spetea M, Gueven N, Dietis N. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1091. DOI: 10.3390/PH14111091
2. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y novedades. [Internet]. 2021 [citad 23 març 2022]. Recuperat de: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_ES0906.pdf
3. Centers for Disease Control and Prevention. Opioid Overdose Understanding the Epidemic [Internet]. 2021. [citad 23 març 2022]. Recuperat de: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html>
4. American Psychiatric Association. Opioid Use Disorder [Internet]. Washington; 2018. [citad 23 març 2022]. Recuperat de: <https://www.psychiatry.org/patients-families/addiction/opioid-use-disorder>
5. Montanari E, Madeo G, Pichini S, Busardò FP, Carlier J. Acute Intoxications and Fatalities Associated with Benzimidazole Opioid (Nitazene Analog) Use: A Systematic Review. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2022. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000970
6. Centers for Disease Control and Prevention. Drug Overdose. Synthetic Opioid Overdose Data. [Internet]. 2021. [citad 11 febrer 2022]. Recuperat de: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/deaths/synthetic/index.html>
7. Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *European Journal of Pharmacology*. 2015;763: 206-213.
8. Álvarez, Y, Farré, M. Farmacología de los opioides. *Espanya*. 2005;17(2):21-40.
9. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*. 2012;6(1). 11-16. DOI: 10.1177/2049463712438493
10. Wang S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. *Cell Transplantation*. 2019;28(3): 233-238. DOI: 10.1177/0963689718811060
11. Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, Nissapatorn V, Wilairatana P, Spetea M, Gueven N, Dietis N. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. *Pharmaceuticals*. 2021; 4:1091. doi: 10.3390/PH14111091
12. Borsodi A, Bruchas M, Caló G, Chavkin C, Christie MJ, Civelli O, Connor M, Cox BM, Devi LA, Evans C, et al. Opioid receptors in GtoPdb v.2021.3. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE* 2021; 2021(3). DOI: 10.2218/GTOPDB/F50/2021.3
13. Alexander SPH, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Sharman JL, Spedding M, Peters JA, Harmar AJ. The concise guide to PHARMACOLOGY 2013/14: G protein-coupled receptors. *British Journal of Pharmacology*. 2013;170:1459–1581. DOI: 10.1111/BPH.12445
14. Flórez J, Mediavilla Á, Armijo JA. *Farmacología humana*. 5a ed. Barcelona. Elsevier; 2008.
15. Wee S, Koob GF. The role of the dynorphin- κ opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology*. 2010;210(2):121-135. DOI: 10.1007/S00213-010-1825-8
16. Vanderah TW. Delta and kappa opioid receptors as suitable drug targets for pain. *Clinical Journal of Pain*. 2010;26:10-15. DOI: 10.1097/AJP.0B013E3181C49E3A
17. Pradhan AA, Befort K, Nozaki C, Gavériaux-Ruff C, Kieffer BL. The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32(10):581-590. DOI: 10.1016/J.TIPS.2011.06.008
18. Ling W, Angeles L, Wesson DR, Francisco S. Drugs of abuse--opiates. *Western Journal of Medicine*. 1990;152(5):565-572.
19. Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). ESTUDES 2021. Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES), 1994-2021. 2021. [citad 7 abril 2022]. Recuperat de:

- https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ES_TUDES_2021_Informe_de_Resultados.pdf
20. Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya Departament de Salut. Subdirecció General de Drogodependències. Sistema d'informació sobre Drogodependències de Catalunya Informe anual 2020. 2021. [citad 9 abril 2022]. Recuperat de: https://drogues.gencat.cat/web/.content/minisite/drogues/professionals/observatori/Informe-SISTEMA-INFORMACIO-DROGODEPENDENCIES_Informe-anual-2020_ok.pdf
 21. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(10):1642–1652. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.10.1642.
 22. Acuña JP. Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019;30(6):466–479. DOI: 10.1016/J.RMCLC.2019.10.004
 23. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):760-773. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8
 24. Kosten TR, George TP. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Science & Practice Perspectives*. 2002;1(1):13-20. DOI: 10.1151/SPP021113
 25. Scherbaum N, Bonnet U. Neurobiology of opioid dependence. *Schmerz*. 2018;32(6):483–494. DOI: 10.1007/S00482-018-0304-8/FIGURES/1
 26. Narita M, Funada M, Suzuki T. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacology & Therapeutics*. 2001;89(1):1–15. DOI: 10.1016/S0163-7258(00)00099-1
 27. Mozayani, A., & Raymon, L. *Handbook of drug interactions: a clinical and forensic guide*. 2a ed. Springer Science & Business Media. 2003. [citad 27 març 2022]. Recuperat de: https://books.google.es/books?hl=ca&lr=&id=dwMyBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&ots=1g0r_w24wtH&sig=3eqkjrBH4n7TYml1c-6wMnLWBzU&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
 28. Cheatle MD. Psychological Dependence and Prescription Opioid Misuse and Abuse. *Pain Medicine*. 2014;15(4):541–543. DOI: 10.1111/PME.12419
 29. Rang H, Ritter J, MacEwan D, Yoon Kong Loke, Henderson G, Flower R. *Rang & Dale's Pharmacology*. 9a ed. Elsevier; 2018.
 30. Darcq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19(8):499–514. DOI: 10.1038/s41583-018-0028-x
 31. Vearrier D, Grundmann O. Clinical Pharmacology, Toxicity, and Abuse Potential of Opioids. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;61 Suppl(2):S70–S88. DOI: 10.1002/JCPH.1923
 32. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Archives of Toxicology*. 2021;95(8):2627–2642. DOI: 10.1007/S00204-021-03068-2
 33. Torralva R, Janowsky A. Noradrenergic Mechanisms in Fentanyl-Mediated Rapid Death Explain Failure of Naloxone in the Opioid Crisis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;371(2):453-475. DOI: 10.1124/JPET.119.258566
 34. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda; 2012. Recuperat de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
 35. Anitescu M, Benzoni HT, Wallace MS. *Challenging Cases and Complication Management in Pain Medicine*. Springer International Publishing; 2018.
 36. Baldini A, von Korff M, Lin EHB. A Review of Potential Adverse Effects of Long-Term Opioid Therapy: A Practitioner's Guide. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 2012;14(3): PCC.11m01326. DOI: 10.4088/PCC.11M01326
 37. O'Malley R, O'Malley GF. *Opioid Toxicity and Withdrawal*. MSD Manual Professional Edition. [Internet]. 2020 [citad 20 març 2022]. Recuperat de:

- <https://www.msmanuals.com/professional/special-subjects/recreational-drugs-and-intoxicants/opioid-toxicity-and-withdrawal>
38. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal. *Lancet*. 2020;395(10241):1938-1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30852-7
 39. Sharma B, Bruner A, Barnett G, Fishman M. Opioid Use Disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2016;25(3):473-487. DOI: 10.1016/J.CHC.2016.03.002
 40. Pergolizzi JV, Raffa RB, Rosenblatt MH. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2020;45(5):892–903. DOI: 10.1111/JCPT.13114
 41. García RG, López Briz E. Kratom (*Mitragyna speciosa*): ¿Droga emergente o bala mágica? *Revista española de drogodependencias*. 2013;38(2):165-175.
 42. Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, Farré A, Torrens M, Farré M. Drug interactions with new synthetic opioids. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1145. DOI: 10.3389/fphar.2018.01145
 43. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Ministerio de Sanidad. Informe 2021 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [Internet]. Madrid;2021. [citad 7 abril 2022]. Recuperat de: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2021OEDA-INFORME.pdf>
 44. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. New psychoactive substances: global markets, global threats and the COVID-19 pandemic. An update from the EU Early Warning System. Lisboa; 2020 [citad 8 maig 2022]. Recuperat de: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13464/20205648_TD0320796ENN_PDF_rev.pdf
 45. United Nations Office on Drugs and Crime. Drogas sintéticas y nuevas sustancias psicoactivas en américa latina y el caribe 2021 [Internet]. Viena; 2021 [citad 9 abril 2022]. Recuperat de: https://www.unodc.org/documents/scientific/21-02921_LAC_drug_assessment_S_ebook.pdf
 46. Organización de los Estados Americanos (OEA). Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Adulterantes de las drogas y sus efectos en la salud de los usuarios: una revisión crítica [Internet]. Washington, D.C.;2019 [citad 9 abril 2022]. Recuperat de: <http://www.cicad.oas.org/oid/pubs/FINALAdulterantesESP.pdf>
 47. Frisoni P, Bacchio E, Bilel S, Talarico A, Gaudio RM, Barbieri M, Neri M, Marti M. Novel Synthetic Opioids: The Pathologist's Point of View. *Brain Sciences*. 2018;8(9):170. DOI: 10.3390/BRAINSCI8090170
 48. Lovrecic B, Lovrecic M, Gabrovec B, Carli M, Pacini M, Maremmani AGI, Maremmani I. Non-Medical Use of Novel Synthetic Opioids: A New Challenge to Public Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(2):177. DOI: 10.3390/IJERPH16020177
 49. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Kratom (*Mitragyna speciosa*) drug profile [Internet]. Lisboa; 2015 [citad 29 març 2022]. Recuperat de: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom_en
 50. Almeida A, Sola S, de Morais J, Jorge R, Valur Danielsson H, Christie R, Verbruggen W. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Carfentanil. Report on the risk assessment of methyl 1-(2-phenylethyl)-4-[phenyl(propanoyl) amino]piperidine-4-carboxylate in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances [Internet]. Lisboa;2018 [citad 29 març 2022]. Recuperat de:

- <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/9125/Risk%20assessment%20Carfentanil.pdf>
51. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Carfentanil. Report on the risk assessment of methyl-1-(2-phenylethyl)-4-[phenyl(propanoyl)amino]piperidine-4-carboxylate in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances [Internet]. Lisboa; 2018. [citad 7 abril 2022]. Recuperat de: https://www.emcdda.europa.eu/publications/risk-assessments/carfentanil_en
 52. Coppola M, Mondola R. AH-7921: A new synthetic opioid of abuse. *Drug and Alcohol Review*. 2015;34:109–110. DOI: 10.1111/DAR.12216
 53. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S. AH-7921: the list of new psychoactive opioids is expanded. *Forensic Toxicology*. 2015;33(2):195-201. DOI: 10.1007/S11419-015-0271-Z
 54. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Report on the risk assessment of 3,4-dichloro-N-{{1-(dimethylamino)cyclohexyl}methyl}benzamide (AH-7921) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. Lisboa; 2014. [citad 7 abril 2022]. Recuperat de: https://www.emcdda.europa.eu/publications/risk-assessment/AH-7921_en
 55. McKenzie C, Sutcliffe OB, Read KD, Scullion P, Epemolu O, Fletcher D, Helander A, Beck O, Rylski A, Antonides LH, et al. Chemical synthesis, characterisation and in vitro and in vivo metabolism of the synthetic opioid MT-45 and its newly identified fluorinated analogue 2F-MT-45 with metabolite confirmation in urine samples from known drug users. *Forensic Toxicology*. 2018;36(2):359-374. DOI: 10.1007/S11419-018-0413-1
 56. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Report on the risk assessment of MT-45 in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. Lisboa; 2015. [citad 7 abril 2022]. Recuperat de: https://www.emcdda.europa.eu/publications/risk-assessments/mt-45_en
 57. Alzghari SK, Fleming SW, Rambaran KA, Long JE, Burkhart S, An J, Furmaga J. U-47700: An Emerging Threat. *Cureus*. 2017;9(10): e1791. DOI: 10.7759/CUREUS.1791
 58. Baumann MH, Tocco G, Papsun DM, Mohr AL, Fogarty MF, Krotulski AJ. U-47700 and Its Analogs: Non-Fentanyl Synthetic Opioids Impacting the Recreational Drug Market. *Brain Sciences*. 2020;10(11):1–30. DOI: 10.3390/BRAINS10110895
 59. Salle S, Bodeau S, Dhersin A, Ferdonnet M, Goncalves R, Lenski M, Lima B, Martin M, Outreville J, Vaucel J, et al. Novel synthetic opioids: A review of the literature. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2019;31(4):298–316. DOI: 10.1016/j.toxac.2019.10.001
 60. Concheiro M, Chesser R, Pardi J, Cooper G. Postmortem Toxicology of New Synthetic Opioids. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1210. DOI: 10.3389/FPHAR.2018.01210
 61. Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Busardò FP, Giorgetti R. Pharmacotoxicology of Non-fentanyl Derived New Synthetic Opioids. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:654. DOI: 10.3389/FPHAR.2018.00654
 62. National Institute on Drug Abuse. Rate and Duration of Drug Activity Play Major Roles in Drug Abuse, Addiction, and Treatment [Internet]. 1997 [citad 29 març 2022]. Recuperat de: <https://archives.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/1997/04/rate-duration-drug-activity-play-major-roles-in-drug-abuse-addiction-treatment>
 63. Hamdy E. *Stockley's Drug Interactions*. 8a ed. Pharmaceutical Press; 2008.
 64. Vandeputte MM, Krotulski AJ, Papsun DM, Logan BK, Stove CP. The Rise and Fall of Isotonitazene and Borphine: Two Recent Stars in the Synthetic Opioid Firmament. *Journal of Analytical Toxicology*. 2022;46(2):115–121. DOI: 10.1093/JAT/BKAB082
 65. United Nations Office on Drugs and Crime. Los Tratados de Fiscalización Internacional de Drogas. Listas de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972, a 11 de junio de 2021. Viena; 2021 [citad 9 abril 2022]. Recuperat de:

- https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_S.pdf
66. United Nations Office on Drugs and Crime. Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances. Substance Details Isotonitazene [Internet]. 2020. [citad 22 maig 2022]. Recuperat de: <https://www.unodc.org/LSS/Substance/Details/18e95375-fecf-4ab7-9681-01482b8632d2>
 67. Expert Committee on Drug Dependence. World Health Organisation. Critical Review Report: ISOTONITAZENE [Internet]. Gènova;2020. [citad 12 abril 2022]. Recuperat de: <https://www.who.int/docs/default-source/controlled-substances/43rd-ecdd/isonitazene-43rd-final-complete-a.pdf>
 68. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Risk assessments 31. Isotonitazene. Report on the risk assessment of N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1Hbenzimidazole-1-ethanamine (isotonitazene) in accordance with Article 5c of Regulation (EC) No 1920/2006 (as amended) [Internet]. 2020 [citad 15 març 2022]. Recuperat de: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13402/emcdda-Risk-Assessment-Report-on-isotonitazene.pdf>
 69. Shover CL, Falasinnu TO, Freedman RB, Humphreys K. Emerging characteristics of isotonitazene-involved overdose deaths: a case-control study. *Journal of Addiction Medicine*. 2021;15(5):429-431. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000775
 70. Skolnick P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021;233:108019. DOI: 10.1016/J.PHARMTHERA.2021.108019
 71. Hoffmann K, Binnigen, Hunger A, Kerble J, Rossi A. Ciba Pharmaceutical Products Inc. Benzimidazoles. US2935514A, 1960.
 72. Blanckaert P, Cannaeart A, van Uytfanghe K, Hulpia F, Deconinck E, van Calenbergh S, Stove C. Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: Chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene. *Drug Testing and Analysis*. 2020;12(4):422–430. DOI: 10.1002/DTA.2738
 73. Holford N. Pharmacodynamic principles and the time course of immediate drug effects. *Translational and Clinical Pharmacology*. 2017;25(4):157–161. DOI: 10.12793/TCP.2017.25.4.157
 74. Vandeputte MM, Cannaeart A, Stove CP. In vitro functional characterization of a panel of non-fentanyl opioid new psychoactive substances. *Archives of Toxicology*. 2020;94:3819–3830. DOI: 10.1007/s00204-020-02855-7
 75. Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, Logan BK. Isotonitazene Quantitation and Metabolite Discovery in Authentic Forensic Casework. *Journal of Analytical Toxicology*. 2020;44(6):521–530. DOI: 10.1093/JAT/BKAA016
 76. Public Health Ontario. Novel Non-Fentanyl Synthetic Opioids: Risk Assessment and Implications for Practice [Internet]. Ontàrio;2021 [citad 25 març 2022]. Recuperat de: https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/e/2021/evidence-brief-novel-opioids-risk-analysis-implications.pdf?sc_lang=en
 77. Vandeputte MM, van Uytfanghe K, Layle NK, Germaine DM, Iula DM, Stove CP. Synthesis, Chemical Characterization, and μ -Opioid Receptor Activity Assessment of the Emerging Group of "nitazene" 2-Benzylbenzimidazole Synthetic Opioids. *ACS Chemical Neuroscience*. 2021;12(7):1241–1251. DOI: 10.1021/acschemneuro.1c00064
 78. World Health Organisation. WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-third report [Internet]. Gènova;2021. [citad 23 març 2022]. Recuperat de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340712>

79. New Hampshire Alcohol & Drug Abuse Counselors Association (NHADACA). Isotonitazene - An Emerging Threat [Internet]. Nou Hampshire;2020. [citat 23 març 2022]. Recuperat de: <https://www.nhadaca.org/Announcements/9116855>
80. Assistant Secretary for Planning and Evaluation Disability, Aging and Long-Term Care Policy U.S. Department of Health and Human Services. Non-fatal opioid overdose and associated health outcomes: final summary report [Internet]. 2019 [citat 20 març 2022]. Recuperat de: <https://aspe.hhs.gov/reports/non-fatal-opioid-overdose-associated-health-outcomes-final-summary-report>
81. DIRECTIVA DELEGADA (UE) 2020/1687 DE LA COMISIÓ de 2 de setembre de 2020 per la que es modifica l'annex de la Decisió Marc 2004/757/JAI del Consell en el que respecta a la inclusió de la nova substància psicoactiva N,N-dietil-2-[[4-(1-metiletoxi)fenil]metil]-5-nitro-1Hbenzimidazol-1-etanamina (isotonitazè) en la definició de droga. Diari Oficial de la Unió Europea. <<DOUE>> 379, de 13 de novembre de 2020, pàgines 55-57. DOUE-L-2020-81652.
82. Lee JC, Park H, Eubanks LM, Ellis B, Zhou B, Janda KD. A Vaccine against Benzimidazole-Derived New Psychoactive Substances That Are More Potent Than Fentanyl. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;65(3):2522–2531. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01967.
83. Delgado-Cortés R, Martínez-Segura RT. Perfil farmacocinético de los opioides aplicado a la anestesia ambulatoria. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2011;34(1):122–124.