

**CEU**

*Universidad  
San Pablo*

Apertura Curso Académico 2023-2024

## Opio, opiáceos y opioides

---

Luis Fernando Alguacil Merino  
Catedrático de Farmacología de la Facultad de Farmacia  
Director del Instituto de Estudios de las Adicciones IEA-CEU  
Universidad CEU San Pablo



**CEU** | Ediciones

# Opio, opiáceos y opioides

---

**Luis Fernando Alguacil Merino**

Catedrático de Farmacología de la Facultad de Farmacia

Director del Instituto de Estudios de las Adicciones IEA-CEU

Universidad CEU San Pablo

**Universidad CEU San Pablo**

## **Opio, opiáceos y opioides**

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© Luis Fernando Alguacil Merino, 2023

© de la edición, Fundación Universitaria San Pablo CEU, 2023

Maquetación: Pedro Coronado Jiménez (CEU *Ediciones*)

CEU *Ediciones*

Julián Romea 18, 28003 Madrid

[www.ceuediciones.es](http://www.ceuediciones.es)

Depósito legal: M-29609-2023

*Queridas autoridades,  
queridos compañeros,  
queridos amigos de la Universidad CEU San Pablo:*

Quisiera ante todo agradecer sinceramente a la Junta de Gobierno de la Universidad y al equipo decanal de mi Facultad su confianza al encargarme esta lección. Se trata de un gran honor que llega en un curioso momento de mi trayectoria profesional en el que algunos flecos de sus extremos se tocan, precisamente en relación con el tema que he escogido. Espero no defraudar ni aburrir a la audiencia con una historia que es milenaria, pero que presento severamente resumida.

Nunca sabremos a ciencia cierta porqué, dónde y cuándo comenzaron nuestros antepasados a consumir las distintas partes de la planta que conocemos como adormidera (figura 1). Puede que fuera por mera curiosidad, quizá inspirada en la observación de aves como los loros y cisnes que han sido vistos devorando las cápsulas de la planta en los campos de la India o Eslovaquia. Pudo ser también por hambre, o por superstición, o por otras causas que probablemente se dieron de forma espontánea en lugares no necesariamente próximos.



**Figura 1.** Ilustración de la colección Swallowtail Garden Seeds de ilustraciones y fotografías botánicas que muestra las diversas partes de la adormidera (*Papaver somniferum* L.).

Es también muy probable que las consecuencias subjetivas de tal consumo resultaran tan particulares para aquellos pioneros como para propagarlo de inmediato entre los más allegados de sus respectivas comunidades. Esta suposición parte del conocimiento de los efectos que producen los ingredientes activos de la planta, que se pueden considerar globalmente positivos y agradables para los seres humanos... en un principio. De esta forma, si un intoxicado novel estuviera aquejado de un dolor notable en el momento de la experiencia, probablemente su padecimiento se mitigaría, lo mismo que si lo que sufriera fuera tos, diarrea o en un supuesto más elevado algún tipo de angustia vital. E incluso si el sujeto en cuestión no padeciera mal alguno, las placenteras sensaciones que concurrirían tras la ingesta podrían ser también suficientes como para decidirle a repetir. Se trata de un ejemplo paradigmático de coevolución de plantas y hombres: las adormideras pudieron expandirse así gracias a su «habilidad» de fabricar sustancias capaces de atraer la atención y de manejar convenientemente el comportamiento de un mamífero especial con gran capacidad para dispersar sus semillas por todas partes. Pero las plantas carecen de ética, y en su «afán» de éxito las adormideras dotaron a las mismas sustancias que aliviaban el sufrimiento humano de otro poder adicional, inadvertido inicialmente para el desprevenido consumidor, pero aún más efectivo para sus fines y a la postre costoso para el incauto: el poder de generar adicción.

Al margen de otras incertidumbres, hay pruebas de que las adormideras se han consumido y cultivado por el hombre desde hace milenios. Tal y como recoge Escohotado en su Historia de las Drogas, en Europa existen indicios que se remontan como mínimo a 2.500 años antes de Cristo y se sitúan en las orillas de lagos de Suiza y norte de Italia, donde las adormideras presuntamente cultivadas predominaban sobre la subespecie salvaje (*setigerum* DC.), de menor contenido en sustancias activas. Más consistentes son sin embargo los primeros registros del uso de la planta que fueron escritos 3.000 años antes de Cristo en las tablillas cuneiformes de Uruk, en Mesopotamia. Otro de los testimonios más antiguos de su utilización para aliviar el dolor se recoge en el papiro hallado por el egiptólogo alemán Georg Moritz Ebers en Tebas, datado alrededor del año 1.500 antes de Cristo. El papiro de Ebers cita la acción beneficiosa de la adormidera sobre las divinas cefaleas del dios Ra, y en él se describen recetas para la elaboración de remedios medicinales. No es de extrañar que sumerios y egipcios estuvieran entre los primeros en explotar la adormidera y sus derivados, ya que la planta proliferaba naturalmente entre los valles del Nilo y del Ganges; no obstante, se han encontrado también vestigios de un uso pretérito en otras áreas geográficas como la mediterránea, donde la Dama minoica de las Adormideras de Gazi, en

Creta, se engalanaba con tres cápsulas de la planta en su tocado de terracota 1.300 años antes de Cristo, o donde la Dama íbera de la Adormidera de La Alcudiva (vecina de la más famosa Dama de Elche) sujetaba en su mano derecha algunos ejemplares más varios siglos antes de la Era Cristiana (figura 2).



**Figura 2.** Izquierda: Dama de la Amapola o de las Adormideras (Museo Arqueológico de Haraklion, Creta). Centro: Dama Sedente o de la Adormidera de la Alcudiva (Museo Arqueológico de la Historia de Elche, MAHE). Derecha: detalles de la cabeza de la primera y de la mano derecha de la segunda, exhibiendo en ambos casos cápsulas de adormidera.

Tratando de no ser exhaustivo me limitaré a señalar la existencia de un gran número de referencias a la adormidera en la literatura antigua griega (Homero incluido), romana, hebrea, hindú, árabe o china. En cualquiera de los casos, para beneficiarse de las propiedades de la planta los antiguos preparaban infusiones con sus cápsulas o bien practicaban varias incisiones en las mismas para extraer su jugo lechoso (figura 3). Este látex rico en alcaloides biológicamente activos se denominó opio (del griego ὄπιον, «jugo») y se consumía preferentemente por vía oral (opiofagia) combinado con otros ingredientes capaces de mitigar su sabor amargo y su mal olor en bruto.



Figura 3. Ilustración del método de extracción del opio recogida en la versión inglesa de «Opiologia», obra del médico y químico de Vicenza Angelus Sala (1576-1637).

Desde estos primeros tiempos el consumo de opio fue extendiéndose por Europa como atestiguan los escritos de Dioscórides y Galeno, en los que se describen distintos procedimientos de preparación y uso principalmente como analgésico, sedante y antidiarreico. También como anestésico e hipnótico, incluso en niños; de ahí su calificación de «narcótico» (del griego *ναρκωτικός*, «que hace dormir»). Las variantes galénicas más habituales consistían básicamente en extractos alcohólicos a base de vino que se conocían con el nombre genérico de láudano, término de origen latino atribuido a Paracelso, quien utilizó opio profusamente con sus pacientes. Diversas reformulaciones de estos extractos han venido utilizándose en medicina casi hasta nuestros días; es el caso del popular láudano de Sydenham, médico inglés del siglo XVII, o del elixir Paregórico (figura 4).

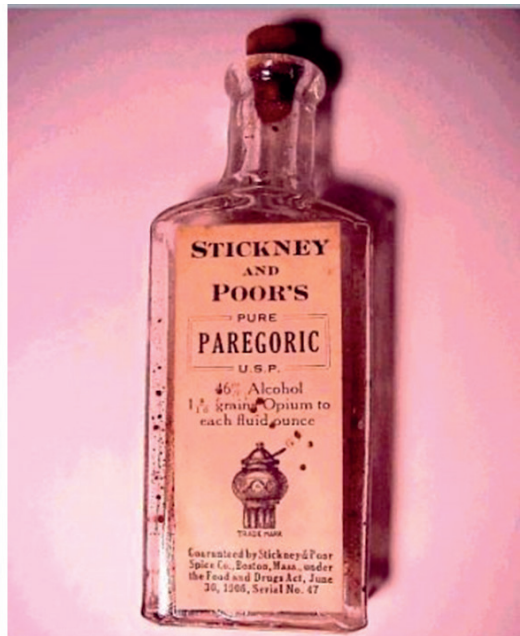


Figura 4. Izquierda: Frasco de Láudano Sydenham con un 1% de morfina comercializado en Italia en los años 1950. Originalmente se utilizaba vino de Málaga o de Jerez para realizar la extracción alcohólica del alcaloide. Derecha: frasco de Paregórico o Elixir Paregórico, otra tintura de opio en alcohol alcanforado de 46° utilizada preferentemente como antidiarreico y antitusígeno tanto en adultos como en niños.

Es posible que hubiera una primera propagación del uso de la adormidera desde Europa hacia Oriente de carácter minoritario y elitista a lo largo de las rutas milenarias del comercio de la seda y las especias. Sin embargo, se atribuye a los árabes y a la expansión musulmana un papel más relevante en la transmisión del uso del opio hasta Persia, desde donde llegaría posteriormente a India y China. Aunque en este último país se cultivaban adormideras, parece ser que el contenido de las mismas en productos activos era bajo y así lo sería hasta tiempos recientes, por lo que el suministro para uso médico se confió tradicionalmente a la importación en aquel país.

Puede así decirse que llegado el Renacimiento el opio se conocía en buena parte de Europa y de Asia, se elaboraba de diversas formas y se distribuía con facilidad. Y no sólo se conocían bien sus virtudes sino también sus peligros, entre los que destacaba el efecto letal que hoy sabemos asociado a una depresión respiratoria



de origen central; así decía el segoviano Andrés Laguna, médico personal de Carlos I y Felipe II, en su propia versión de la *Materia Médica* de Dioscórides:

Esta medecina quita totalmente el dolor, mitiga la tose (...) pero tomándose en gran cantidad ofende, porque hace letargia y despacha.

Además de este problema, los antiguos médicos grecorromanos y sus herederos clásicos conocían también muy bien la pérdida progresiva de los efectos del opio que se producía al prolongar su consumo (fenómeno al que hoy denominamos tolerancia), y desde luego habrían observado que la interrupción del mismo provocaba la aparición de un síndrome de abstinencia conformado por un conjunto de reacciones psíquicas y físicas profundamente desagradables (ansiedad, escalofríos, dolores óseos, diarrea, etc.). Este síndrome es reflejo de que el consumidor afectado había desarrollado previamente dependencia del producto. A pesar de todo ello, Escotado excluye que los antiguos consumidores habituales de opio como el emperador Marco Aurelio pudieran representar un antecedente preciso de los toxicómanos contemporáneos, ya que los problemas individuales y colectivos asociados al consumo no serían equivalentes en unos y en otros: «aunque numerosos, los opiómanos son totalmente desconocidos como categoría clínica y social», afirma el autor tras revisar a Dioscórides, Escibonio o Galeno. Aunque tal aseveración pudiera ser discutible, de lo que no hay duda es de que las consecuencias sociales de las propiedades adictivas del opio y sus derivados emergerían con mayor fuerza y repercusión más recientemente, en otros lugares, y en ocasiones con la participación activa de grupos humanos interesados en subyugar a sus semejantes en provecho propio.

Jack Beeching afirma que este último fin abiertamente inmoral fue el que inspiró en el siglo xvii a los holandeses a exportar opio desde Bengala hacia Indonesia, en cuyas plantaciones impusieron el consumo con la ayuda cómplice de los rajás para doblegar la resistencia de los locales a trabajar en condiciones cercanas a la esclavitud. Pero esto sólo sería un aperitivo de lo que vendría a suceder más tarde en China, donde el negocio de la venta de opio proveniente de la India, inicialmente monopolizado por la Compañía de las Indias Orientales, sería promovido o protegido por los gobiernos de Gran Bretaña incluso por las armas (figura 5). De esta forma, mientras que durante el siglo xvii y parte del xviii China importaba una cantidad inferior a 200 barriles anuales de opio fundamentalmente destinado al tratamiento oral de la disentería, hacia finales del xviii el tráfico se había incrementado hasta los 4.000 barriles. Con este negocio Gran Bretaña conseguía revertir el enorme déficit impuesto por la ingente importación de té (15 millones de libras anuales en 1785) y de otros productos chinos como seda y porcelana.

Hasta entonces el desequilibrio de la balanza comercial había estado vaciando las reservas de plata del país, muy mermadas desde que la guerra de independencia americana había cortado la posibilidad de adquirir moneda de plata española.



**Figura 5.** Dibujo publicado en un periódico americano de 1864 en el que se ilustra de forma sarcástica la imposición del consumo de opio en China por los británicos.

John Bull es un personaje alegórico que representa al país tal y como el «Tío Sam» lo hace con los Estados Unidos. Entre los protagonistas que fueron reales e imprescindibles en esta historia destacaron James Matheson y William Jardine, poderosos comerciantes de opio británicos que compartieron intereses en la «Jardine, Matheson & Co» e influyeron de forma prominente y directa en los acontecimientos.

Por debajo del fuerte incremento del comercio con China estaba la expansión del uso recreativo del opio, producto que se fumaba para conseguir un efecto más rápido y potente que el de la ingestión oral característica de los usos médicos tradicionales. Fumar una pipa de opio proporcionaba una marcada euforia durante las primeras experiencias, pero tras ocho o diez consumos asomaba ya el fantasma de la adicción: en poco tiempo se pasaba de una a tres pipas diarias y a partir de ese momento era imposible interrumpir el consumo durante más de un día sin experimentar signos de abstinencia y un fuerte deseo de volver a

fumar. De esta manera el consumo de opio se perpetuaba y raramente se equilibraba: más habitual era que las personas afectadas lo siguieran incrementando al perder progresivamente su potencia y que terminaran destinando al mismo más recursos de los que disponían, con el consecuente abandono de la familia y la inadaptación social. Aquí tenemos ya descritos los fenómenos característicos de lo que se ha venido denominando toxicomanía, drogodependencia, adicción o más modernamente trastorno por uso de sustancias: la tolerancia o necesidad de incrementar las dosis para mantener los mismos efectos, la abstinencia o conjunto de síntomas que sobrevienen al interrumpir el consumo, la conducta adictiva propiamente dicha que prioriza la búsqueda, obtención y consumo de una sustancia sobre cualquier otra cosa, y el intenso deseo de consumir que sobreviene en algunas circunstancias (denominado *craving* en inglés). Es muy importante señalar que en las adicciones el *craving* no sólo se produce en la abstinencia temprana, sino que puede aparecer muchos años después de haber interrumpido el consumo de una droga, lo que conduce a frecuentes recaídas en el mismo y revela la naturaleza persistente del problema.

El opio se estaba convirtiendo así en un veneno individual y social de primera magnitud para la sociedad china, por lo que no es de extrañar que un decreto imperial prohibiera en 1799 tanto fumar el producto como comerciar con él, endureciendo políticas restrictivas precedentes en esa misma dirección. El tráfico se estancaría momentáneamente, pero pronto volvería a dispararse hasta que en la década de 1830 el opio se convirtió en uno de los artículos de mayor comercio mundial. En 1833 este comercio se liberalizaría y tres años después serían ya más de 30.000 los barriles de opio transportados anualmente de la India a China para alimentar las necesidades de entre 8,5 y 12,5 millones de fumadores. Ante esta situación el emperador manchú designaría en 1839 a Lin-Tse-Hsu para «investigar los asuntos portuarios» en Cantón, lo que en realidad significaba tratar de erradicar de forma efectiva el contrabando de opio. No me extenderé en más aspectos históricos alrededor de esta cuestión, salvo para remarcar que entre esas fechas y 1860 habrían de producirse dos guerras que forzarían el mantenimiento del consumo en China, en la segunda de las cuales participaría también Francia. La enorme bolsa de opiómanos generada en el lejano Oriente tendría repercusión en los países occidentales; se calcula que en 1846 la costa oeste de los Estados Unidos (un país que tampoco había sido ajeno al mercado del opio, ni mucho menos) albergaba 117.000 trabajadores chinos, entre los cuales estarían los que introdujeron en el país de adopción el hábito de fumar opio (figura 6). Este hábito también se expandió significativamente en Francia, aunque puede decirse que en Europa preponderó el consumo oral de opio al que anteriormente aludíamos.



**Figura 6.** Máquina recreativa representando un fumadero de opio animado en San Francisco.

Son numerosos los testimonios que por el camino fueron relatando las características psicoactivas, el potencial adictivo y la toxicidad del opio. De especial intensidad en este sentido son los ilustrativos testimonios personales del escritor romántico inglés Thomas de Quincey, arrebatado inicialmente por los efectos del láudano adquirido en una botica de Londres en 1804, pero aborrecido después cuando los «placeres» del opio se sustituyeron por los «dolores». Narraba inicialmente el autor:

(...) aquí estaba, descubierto de un golpe, el secreto de la felicidad sobre el que disputaron los filósofos a través de las edades (...).

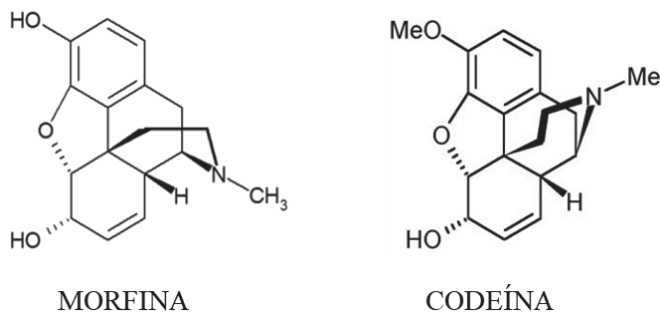
A este encendido elogio añadiría más tarde:

(...) desde hacía tiempo el opio no fundaba su imperio en los lazos del placer sino que mantenía su dominio únicamente a causa de las torturas asociadas a los intentos de abjurar de él (...).

Esta misma mezcla de placer y dolor se puede encontrar metafóricamente en el poema orientalista *Kubla Khan* de Samuel Taylor Coleridge, otro consumidor de opio en grandes cantidades. Aunque no nos dejaran descripciones comparables, otros escritores románticos famosos fueron también consumidores de opio, entre ellos Walter Scott, Lord Byron o Percy Shelley en Inglaterra y Edgar Allan Poe en los Estados Unidos, quien estuvo a punto de morir a causa de una sobredosis.

A partir del siglo XIX habríamos de asistir a varios saltos de nuestra historia con notables repercusiones médicas, económicas y sociales. Todos estos acontecimientos terminaron relegando el consumo de opio en sus diversas elaboraciones tradicionales en favor de otros productos también procedentes en última instancia de la adormidera, pero más elaborados. De esta forma el consumo de opio decreció desde el máximo alcanzado a mediados del siglo XIX hasta niveles muy bajos a partir de la Segunda Guerra Mundial, aunque nunca desaparecería del todo: hoy día podemos seguir viendo deambular a los «amapoleros» por las cunetas cercanas a las plantaciones legales de adormideras de Castilla, buscando y consumiendo el jugo de sus cápsulas silvestres. La rápida sustitución del consumo del opio se inició con el aislamiento y caracterización de la morfina, principal alcaloide activo de la adormidera, a partir de los trabajos del joven farmacéutico alemán Friedrich Wilhelm Sertürner. Iba a iniciarse con ello la historia de los opiáceos o compuestos derivados del opio, una historia también dorada y oscura, de nuevo ambivalente. Es importante señalar que el término opiáceo, además de la acepción anterior, tiene otra más amplia que califica a cualquier compuesto con acciones biológicas semejantes a las del opio, incluso sin ser un ingrediente natural del mismo. Entre 1803 y 1806, según la fuente que se consulte, Sertürner preparó un extracto ácido de opio que redujo posteriormente con amoníaco, obteniendo así unos cristales de color gris amarillento cuyas propiedades biológicas probó a diferentes dosis primero en perros y gatos, posteriormente en tres jóvenes voluntarios, y además en sí mismo. Los efectos observados reprodujeron básicamente los originales del opio, incluyendo el perfil hipnótico que llevaría a nombrar al nuevo producto como morfina en honor a Morfeo, dios griego del sueño. Se sabe que Sertürner también llegó a conocer el lado tenebroso de su propio descubrimiento, ya que cuando murió en 1841 era adicto a la morfina. El estudio sistemático de la composición del opio revelaría con los años la presencia de más de veinte alcaloides diferentes que pueden clasificarse en dos grupos: las benzilisoquinolinas (entre ellas la papaverina y la noscapina) y los fenantrenos o morfínicos, a los que pertenecen la codeína y la morfina (figura 7). De todos estos productos naturales la morfina es el más abundante en el opio y sin duda el más activo como analgésico e hipnótico. Es

bien conocido que las prominentes aplicaciones clínicas de la morfina han llegado hasta la medicina de nuestros días, donde continúa siendo insustituible para algunas indicaciones. En cuanto al resto de los alcaloides opiáceos, la codeína se sigue utilizando ampliamente para el manejo del dolor y de la tos, y la noscapina mantiene también esta última indicación.



**Figura 7.** Estructura molecular de la morfina y la codeína, principales alcaloides activos del opio.

La morfina se revelaría también como el alcaloide opiáceo más potente desde el punto de vista de la toxicidad (particularmente por su capacidad de producir depresión respiratoria) y la psicoactividad, incluyendo aquí los efectos euforizantes y las propiedades adictivas, si bien la codeína conserva un notable perfil sedante y un cierto potencial de abuso que no deben olvidarse. Dada la prominencia de los efectos de la morfina con respecto a los del resto de alcaloides del opio, no resulta extraño que las propiedades farmacotológicas específicas de esta sustancia se convirtieran en la práctica en el patrón de referencia a la hora de clasificar nuevos compuestos semisintéticos o sintéticos como opiáceos. En el futuro, pues, un fármaco se consideraría opiáceo en la medida en que su perfil biológico resultase semejante al de la morfina, fuera cual fuera su origen.

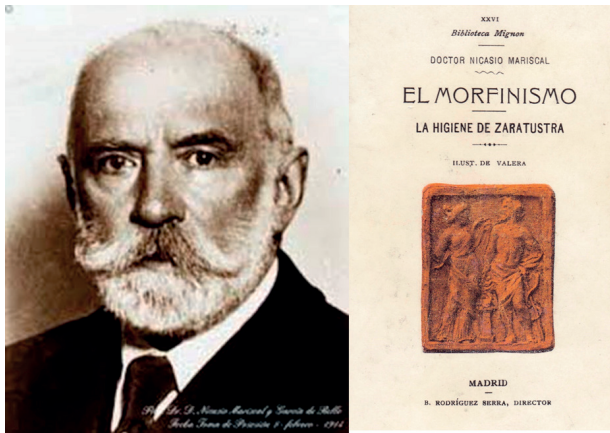
Una vez propuesta una estructura molecular para la morfina en 1925 por el Premio Nobel Robert Robinson (estructura que sería confirmada definitivamente 30 años después), los laboratorios farmacéuticos se inspirarían en ella para lanzarse a desarrollar nuevos opiáceos con el fin básico (se supone) de mejorar los efectos positivos de la molécula original y disminuir su toxicidad y sus propiedades adictivas. Una estrategia alternativa consistió en explorar estructuras químicas diferentes a las de la morfina que pudieran exhibir un patrón de actividad biológica semejante con mejor perfil de seguridad para aplicaciones específicas. Fruto

de esta labor que se expandió fuertemente en el siglo xx y continúa aún en la actualidad, son las distintas familias químicas de opiáceos que no dejan de crecer en número de sustancias. Anticipándome al devenir de los acontecimientos, puedo afirmar que a pesar del enorme esfuerzo investigador que se ha invertido, estos nobles objetivos médicos no se han conseguido aún en lo esencial. Es cierto que durante todo este tiempo se han producido progresos significativos en la aplicación terapéutica de los opiáceos, pero también enormes tragedias con innumerables enfermos y muertos, sin haberse logrado aún el opiáceo ideal. Y particularmente siniestro ha sido el papel de aquellos desaprensivos que desarrollaron nuevos opiáceos despreocupándose del sufrimiento que podían generar a lo largo del proceso. Pero volvamos al relato temporal de los hechos para poder comprender mejor todo esto.

A mediados del siglo xix, cuando las perspectivas científicas se iban abriendo en el campo de los opiáceos, se produjo de forma simultánea uno de los avances más importantes de la tecnología sanitaria de todos los tiempos: la introducción de la aguja hipodérmica acoplada a jeringuilla para inyección de sustancias medicinales. El invento se atribuye al médico escocés Alexander Wood, quien al parecer buscaba mejorar la acción analgésica de la morfina (¡precisamente!) en su propia esposa mediante la aplicación subcutánea del fármaco, venciendo así el inconveniente de la baja biodisponibilidad de la molécula por vía oral (debida como ahora sabemos a un fenómeno de primer paso hepático). Aunque ya existían antecedentes de inyección de sustancias en la medicina antigua, entre ellas el opio, los procedimientos fueron hasta entonces rudimentarios y poco eficaces. La inyección de fármacos en general y de morfina en particular representó una mejora terapéutica extraordinaria en términos de eficacia y de posibilidades de ajuste de las dosis, ventajas de las que pronto se beneficiaron muchos enfermos como por ejemplo los heridos de ambos bandos de la Guerra de Secesión norteamericana (1861-1865) y los de las guerras Austro-Prusiana (1866) y Franco-Prusiana (1870). Se calcula que entre 1855 y 1875 las prescripciones de morfina aumentaron treinta y seis veces en los hospitales de París, de donde proceden los registros más rigurosos en este sentido. Pero la nueva técnica acarrearía de forma colateral algunas consecuencias perniciosas: potenciar de esta forma el efecto farmacológico de la morfina aumentaba también su potencial adictivo, lo que derivó en la aparición de una nueva (y a la vez antigua) forma de adicción. Aunque en un principio el problema afectó de forma preferente al personal sanitario que tenía fácil acceso a la morfina, pronto se transmitió al resto de la población, empezando por los muchos heridos y veteranos de guerra a lo que se había prescrito morfina indiscriminadamente durante los conflictos y después

de ellos. Por esta razón la adicción a la morfina llegó a denominarse inicialmente «enfermedad del soldado», aunque finalmente se impondría el término más preciso de «morfinismo». Para algunos historiadores, este fenómeno bien podría haberse considerado la primera epidemia de opiáceos propiamente dicha en los Estados Unidos, donde el número de adictos a la morfina se sextuplicó entre 1845 y 1890. A finales de siglo la autoadministración de morfina principalmente por vía subcutánea, aunque también por vía intravenosa, se había extendido entre todas las clases sociales de países europeos como Alemania, Francia o Inglaterra. Se trataba incluso de una costumbre socialmente aceptada en algunos ámbitos, donde las jeringuillas de oro o plata para tal fin (a veces engastadas con piedras preciosas) llegaron a constituir preciados objetos de regalo.

Para comprender en profundidad lo que representaba el morfinismo podemos acudir a un español ilustre, el Doctor Nicasio Mariscal (figura 8), médico forense aragonés que entre otras muchas funciones desempeñó la dirección del Laboratorio Central de Medicina Legal y la del Instituto Nacional de Toxicología. Mariscal escribió sobre el morfinismo a pesar de que en su época España estaba «casi libre aún de ese vicio», según el propio autor. En su pequeña obra sobre el tema se exponen sucintamente observaciones clínicas, se aportan estadísticas preliminares (no en vano Mariscal fue también Presidente de la Sección de Epidemiología de la Sociedad Española de Higiene), se analizan causas y se proponen medidas preventivas y de tratamiento.



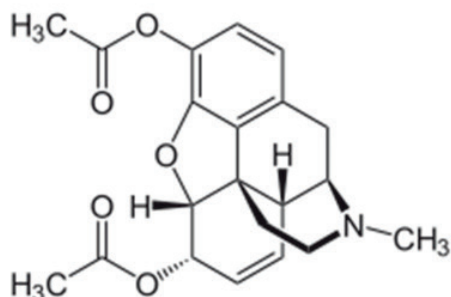
**Figura 8.** El doctor Nicasio Mariscal y García de Rello nació en Bijuesca (Zaragoza) en 1859. Hace algunos años se publicó una cuidada y limitada edición de su obra sobre el morfinismo que debemos a la iniciativa del profesor Gabriel Rubio, psiquiatra experto en adicciones y miembro honorario del Instituto de Estudio de las Adicciones IEA-CEU.



A pesar de la anterior alusión al «vicio», Mariscal matiza que éste sólo representa uno de los posibles orígenes del morfinismo, de menor importancia que la prescripción médica de morfina; el morfinismo establecido sería por tanto una enfermedad principalmente yatrogénica, y además una enfermedad social. La consideración de la adicción como una enfermedad no es por tanto un concepto que haya emergido en nuestros días, como algunos sostienen. Reproduzco por su interés la descripción textual que hace Mariscal del proceso que sigue a las primeras inyecciones de morfina, ya que en lo esencial reproduce lo que acontece tras consumir cualquier otro opiáceo de potencia similar o superior:

(...) si por el momento presta más animación á su semblante, más fulgor á sus ojos y más fuego á su palabra, va poco á poco minando su existencia y su belleza, y antes de mucho, necesidad lo que empezó siendo costumbre viciosa, no podrá, aunque quiera, pasar sin la terrible sustancia; las leyes inexorables del hábito hablarán en ella, pidiendo con el paroxismo del dolor y de la angustia más veneno, más veneno; y agotados sus caudales en la adquisición de medicamento tan caro, y muertos sus hechizos á impulsos de la ponzoña, y trastornada su inteligencia con el embrutecimiento que caracteriza los últimos periodos del morfinismo, mendigará el alcaloide como el necesitado un pedazo de pan, y si no se le dan robará dinero para comprarlo, y hasta asesinará, si es preciso, para conseguir acallar la espantosa sensación que determina en ella la abstinencia de la morfina.

Las dramáticas consecuencias del uso prolongado del opio y de la morfina hicieron que los países occidentales comenzaran a implantar medidas restrictivas como se había intentado hacer en China. A una primera ordenanza de 1875 contra el uso de opio en San Francisco seguiría la Ley Harrison aprobada en los Estados Unidos en 1914, aplicable inicialmente al opio y a la morfina. En España se publicó una Real Orden en 1918 con el mismo propósito. Mientras tanto la búsqueda y obtención de nuevos opiáceos supuestamente mejorados empezaría a dar frutos significativos, aunque esos frutos no fueron siempre positivos, ni mucho menos. En primer lugar, se ensayaron modificaciones químicas relativamente sencillas del producto natural; esta estrategia es la que se siguió en los laboratorios Bayer, donde se preparaban y estudiaban derivados semisintéticos obtenidos mediante reacciones de acetilación de productos naturales. De esta forma Heinrich Dreser y su subordinado Albert Hoffman obtuvieron y caracterizaron la diacetilmorfina (figura 9), un producto que se reveló de mayor potencia biológica y rapidez de acción que el de partida tras experimentarse en animales y humanos (entre estos últimos el propio Dreser y varios de sus compañeros de trabajo). Desde el principio destacaron los efectos euforizantes del nuevo compuesto, razón por la cual recibió el nombre de «droga heroica» o heroína, según algunos autores.

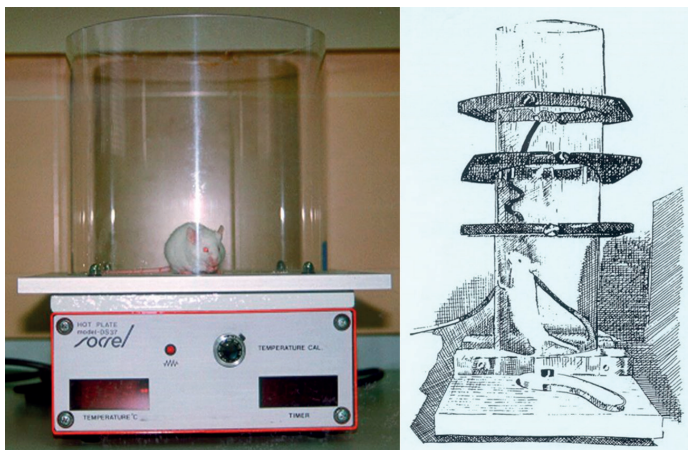


**Figura 9.** Estructura molecular de la diacetilmorfina o heroína y frasco del producto comercializado por los laboratorios Bayer en 1898. James Hunt, director de la Agencia Antidroga de Nueva York en 2017, describió de una manera muy gráfica el enorme potencial adictivo de esta sustancia: «hay gente que prueba la cocaína o la marihuana, luego madura, encuentra un trabajo y no lo vuelve a hacer. Pero la heroína toma todo tu cuerpo y tu alma».

Curiosamente las perspectivas comerciales alrededor de la heroína parecieron más prometedoras en el campo de las enfermedades respiratorias que en el del tratamiento del dolor, ya que sus marcadas propiedades antitusígenas (diez veces superiores a las de la codeína) resultaban muy convenientes en una época en la que imperaba la tuberculosis. La heroína se comercializó en 1898 para el tratamiento de la tos y otras indicaciones en adultos y niños, incluida la adicción a la morfina, despreciándose así el posible potencial adictivo intrínseco del nuevo producto. Pero este último resultó más que notable. Pronto comenzarían a advertirse las derivaciones del consumo de heroína hacia fines recreativos y multitud de casos de sobredosis y adicción. En 1913 Bayer hubo de retirar el fármaco tras una enorme cantidad de hospitalizaciones en los Estados Unidos directamente atribuibles al consumo de heroína, aunque de forma inexplicable la molécula no se incluiría entre las contempladas por la ley Harrison hasta 1924, y aún en 1926 la tercera edición en español del Tratado de Farmacología y Terapéutica de Pío Marfiori seguía recomendando el uso de heroína para «combatir la tos y los dolores neurálgicos de los tuberculosos». Desgraciadamente, la retirada definitiva del medicamento no evitaría que la heroína y su fácil procedimiento de obtención se quedaran con nosotros e hicieran estragos en la población desde entonces hasta nuestros días, con algunos periodos de enorme y triste trascendencia. Personalmente recuerdo que en los años 1970 y 1980 un gran número

de ciudadanos madrileños teníamos noticia directa de alguna persona o familia afectada por los graves problemas derivados de la adicción a la heroína. Para aliviar la responsabilidad histórica de Félix Hoffman es de justicia resaltar que otra de sus acetilaciones tendría mejores consecuencias, ya que nos proporcionaría el ácido acetilsalicílico, un analgésico, antiinflamatorio, antitérmico y antiagregante plaquetario de enorme importancia al que se denominó aspirina. Hoffman fue no obstante un redescubridor más que un inventor, ya que tanto el ácido acetilsalicílico como la diacetilmorfina ya habían sido sintetizados antes de que él estuviese en activo, el primero por Charles Frédéric Gerhardt en 1853 y la segunda por Charles R. Alder Wright en 1874. Además, su protagonismo real en el redescubrimiento del ácido acetilsalicílico ha sido puesto en cuestión, ya que algunas fuentes lo atribuyen directamente a su compañero de trabajo Arthur Eichengrün.

De manera parecida a lo ocurrido con la heroína, aunque con mucha menor repercusión, antes de la Segunda Guerra Mundial ya se habían desarrollado otros opiáceos como la metadona o la meperidina de los que también se había afirmado en algún momento que estaban desprovistos de potencial adictivo, sin ninguna prueba rigurosa que sustentara tal aseveración. De hecho, estas nuevas sustancias retenían en mayor o menor medida la capacidad de producir dependencia. También de esta época data la oxycodona, otro derivado semisintético de la morfina que se obtuvo por primera vez en Alemania en 1917 y que como luego veremos habría de adquirir gran relevancia desde 1996 en adelante. En esta situación resultaba evidente la necesidad de desarrollar técnicas experimentales preclínicas con el suficiente valor predictivo como para evaluar convenientemente tanto el potencial farmacológico como el toxicológico de cualquier nuevo opiáceo que se preparara, avanzando así en la terapéutica, pero procurando al tiempo evitar nuevos desastres como los vividos con el opio, la morfina o la heroína. Es así como empiezan a desarrollarse modelos comportamentales de analgesia, tolerancia y dependencia sobre las observaciones primitivas de los efectos de los opiáceos en animales, hasta entonces más descriptivas y cualitativas que cuantitativas. Los test de la retirada de la cola y de la placa caliente serían de los primeros en permitir una medición aceptable de los efectos analgésicos espinales y supra espinales de los opiáceos en el laboratorio ya desde los años 1940, mientras que la predicción del potencial de abuso se confió a protocolos consistentes en la administración repetida del producto en estudio y posterior interrupción del mismo para precipitar y cuantificar signos de abstinencia (figura 10).



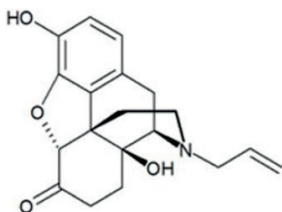
**Figura 10.** El test de la placa caliente (izquierda) mide el efecto analgésico de un producto mediante el incremento que produce en el tiempo de reacción de un animal colocado sobre una placa metálica calentada a una temperatura elevada. La reacción más ampliamente utilizada con este fin es el lamido de las patas posteriores. Entre los signos de abstinencia más fácilmente cuantificables en los protocolos de dependencia de opiáceos están los intentos de escape de un recinto cerrado, que evidencian una situación de ansiedad similar a la que se observa en humanos; en este tipo de modelos los animales reciben el producto en estudio de forma repetida o sostenida durante un tiempo prolongado, para luego interrumpir el consumo y observar los comportamientos anormales que denotan la abstinencia. El dibujo de la derecha, realizado por la artista de Alcalá de Henares Nieves Fernández, ilustra el procedimiento ideado por el profesor Cecilio Álamo para realizar este tipo de mediciones automáticamente. El prototipo resultante de este diseño fue fabricado por la firma española CIBERTEC y permitía registrar el número e intensidad de los saltos que ejecutaba el animal en abstinencia mediante un sistema de células fotoeléctricas situadas a tres alturas diferentes de un cilindro.

A los protocolos comportamentales anteriores se fueron añadiendo otros procedimientos de estudio *in vivo* en animales de experimentación y también modelos basados en el uso de órganos aislados y células en cultivo sensibles a los opiáceos, permitiendo todos ellos en conjunto un estudio farmacológico sistematizado de la relación estructura-actividad de los opiáceos ya conocidos y de los nuevos compuestos que se iban obteniendo. Estos trabajos revelaron claramente que modificaciones estructurales mínimas de las moléculas en estudio tenían consecuencias sustanciales sobre sus propiedades biológicas, lo que sugería que el establecimiento de una interacción específica y selectiva con alguna molécula endógena era un requerimiento necesario para que los opiáceos fueran activos. En otras palabras, todo parecía indicar la existencia de receptores opiáceos en los organismos sensibles a estos fármacos.

En este punto es necesario aclarar el concepto de receptor para poder seguir con nuestro relato. El receptor de un determinado fármaco (o su diana, término más apropiado) es aquella molécula endógena a la que dicho fármaco debe unirse específicamente para poder producir su efecto primario, esto es, el efecto buscado. Este concepto surgió a principios del siglo xx como consecuencia de los estudios realizados por John Newport Langley y del Premio Nobel Paul Ehrlich, y revolucionaría la Farmacología porque teóricamente se adaptaba muy bien a la observación de que la mayoría de los fármacos exhibía una doble especificidad en su efecto: una especificidad biológica, por un lado, y una especificidad química, por otro. La especificidad biológica, en virtud de la cual los fármacos tienen efectos diferentes según el sistema biológico considerado, se explicaría (en parte) porque los sistemas sensibles al fármaco contendrían receptores, mientras que los sistemas insensibles no. La especificidad química, puesta de manifiesto porque cambios sutiles en la estructura molecular del fármaco alteran marcadamente su actividad, sería consecuencia de que sólo una interacción espacial adecuada entre fármaco y receptor puede producir los efectos buscados. A menudo se utiliza el símil de la llave, la cerradura y la puerta para explicar todo esto; una llave (fármaco) sólo puede abrir una puerta (efecto farmacológico) si esta última tiene cerradura (receptor): pero no basta entrar en la cerradura; la puerta sólo se abrirá si la llave encaja adecuadamente en la cerradura y acciona así el mecanismo de apertura (interacción fármaco-receptor adecuada). Una vez identificado el receptor de un fármaco puede estudiarse su distribución en el organismo, los procesos biológicos en los que está implicado, el mecanismo de su activación y las variables que gobiernan la interacción fármaco-receptor, todo lo cual incrementa las posibilidades de desarrollo de nuevas moléculas con interés terapéutico.

Siguiendo esta lógica y sobre la base de la evidencia acumulada previamente, los científicos de la Escuela de Farmacia del Politécnico de Chelsea Arnold Beckett y Alan Casy propusieron entre los años 1952 y 1954 la existencia de un receptor biológico que mediaría los efectos analgésicos de los derivados de la morfina, lo que implicaba que para que una molécula alcanzase actividad opiácea debía satisfacer unos determinados requerimientos estructurales que estos mismos autores describieron y que serían los que permitiesen la interacción con el receptor. También apoyaba la existencia de un receptor endógeno para los opiáceos como la morfina el hecho de que se hubieran identificado moléculas que bloqueaban selectivamente sus efectos, moléculas a las que denominamos antagonistas. En contraposición a la morfina y sus análogos, a los que llamamos agonistas del receptor, los antagonistas o bloqueantes son fármacos que ocupan el receptor pero que no son capaces de activarlo. Siguiendo el símil anterior, serían como llaves

que entran en la cerradura, pero no accionan el mecanismo de apertura. Se dice que, a diferencia de los agonistas, los antagonistas no tienen actividad intrínseca sobre el receptor; sin embargo, por el mero hecho de ocuparlo, impiden que los agonistas se unan también a él y lo activen, por lo que estos últimos fármacos son menos eficaces en presencia de un antagonista. La nalorfina es un fármaco que exhibe en parte una acción bloqueante como la descrita y por ello fue ampliamente utilizada en los años 1950 para revertir las intoxicaciones producidas por los agonistas opiáceos. Una década más tarde, el químico polaco Jacob Fishman (1930-2013) sintetizaría la naloxona, un verdadero y potente antagonista; este fármaco es muy efectivo a la hora de bloquear los receptores opiáceos, por lo que ha salvado y sigue salvando muchas vidas en peligro por sobredosis de opiáceos legales e ilegales (figura 11).



**Figura 11.** Los médicos de urgencias que tratan las intoxicaciones por agonistas opiáceos aprecian la efectividad y rapidez de la reversión del cuadro que produce el antagonista naloxona, cuya estructura molecular se muestra a la izquierda de la figura. Por esa razón las máquinas expendedoras de *kits* de naloxona como la de la imagen de la derecha están proliferando en los Estados Unidos con el fin de proporcionar de forma rápida un fármaco cuya aplicación intranasal puede evitar las muertes por sobredosis de opiáceos, un gravísimo problema en aquel país. Estas mismas máquinas dispensan a menudo otros productos preventivos como preservativos y tiras de papel para detectar la presencia de fentanilo en fármacos y drogas, un contaminante o aditivo que como luego veremos está asociado a un alto riesgo de depresión respiratoria.

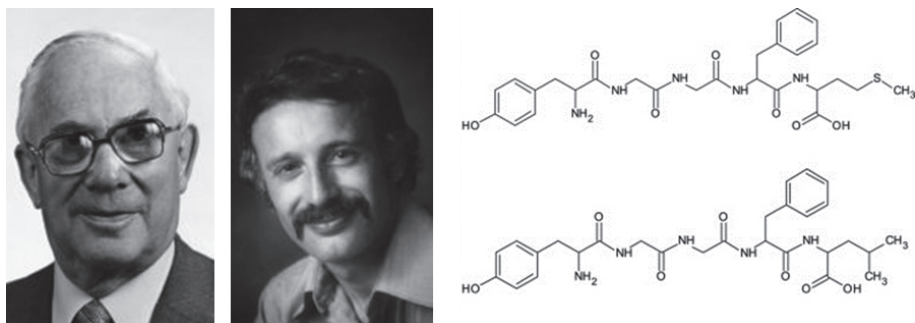
A pesar de que la hipótesis de la existencia de receptores para los opiáceos cobraba cada vez más fuerza, apoyada por algunos datos experimentales adicionales que se fueron acumulando a lo largo de los años siguientes a su propuesta, no fue hasta 1973 cuando estos receptores se identificaron definitivamente en tres laboratorios diferentes: el de Solomon Snyder en Baltimore, el de Candace Pert en Nueva York y el de Lars Terenius en Upsala (figura 12). Además, tal y como se había sospechado, pronto se demostraría que no sólo existía un único receptor opiáceo, sino varios distintos. A esta lista de receptores potenciales entrarían y de ella saldrían varios candidatos, hasta que décadas después las técnicas de clonación corroboraron la existencia de cuatro subtipos principales de receptores que actualmente se denominan  $\mu$  o MOP,  $\delta$  o DOP,  $\kappa$  o KOP y NOP, todos ellos pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteínas G. También se demostraría que el receptor que mediaba la mayor parte de los efectos de los agonistas opiáceos más potentes del tipo de la morfina era el receptor  $\mu$ , lo que rezaba tanto para los efectos deseados (entre ellos la analgesia) como para los no deseados (entre ellos la depresión respiratoria y la adicción).



**Figura 12.** De izquierda a derecha, Solomon Harbert Snyder (1938), Candace Beebe Pert (1948-2013) y Lars Terenius (1940).

Una sospecha que sobreviene de forma inmediata cada vez que se caracteriza un nuevo receptor farmacológico es la posible existencia de sustancias endógenas que actúen sobre él de forma fisiológica y/o patológica. Al fin y al cabo, los fármacos exógenos tradicionales no «inventan» mecanismos de acción, sino que modulan artificialmente mecanismos biológicos preexistentes para producir sus efectos terapéuticos. En el caso particular que nos ocupa, una vez caracterizados los receptores opiáceos cabía esperar la presencia en el organismo de moléculas

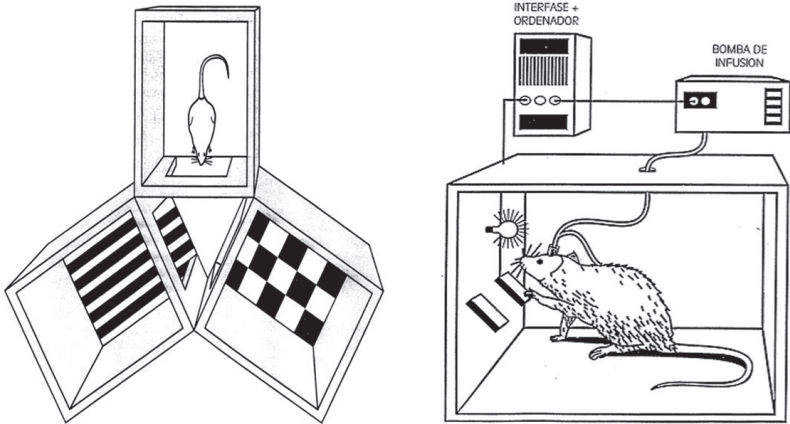
naturales que uniéndose a los mismos regularan la transmisión del dolor, la actividad del centro respiratorio o el peristaltismo intestinal, entre otros procesos. Tan pronto como en 1975, Hans Kosterlitz y John Hugues (figura 13) demostraron en su laboratorio de Aberdeen que esto era en efecto así: aislaron dos pentapéptidos endógenos del cerebro de mamíferos que se unían a los receptores opiáceos recientemente descubiertos y producían efectos semejantes a los de la morfina. A estos péptidos se les denominó leucina-encefalina y metionina-encefalina, y fueron los primeros representantes de varias familias que habrían de irse descubriendo progresivamente y a las que pertenecen las propias encefalinas, las endorfinas, las dinorfinas, las neendorfinas y la nociceptina. Todos estos hallazgos y otros adicionales permitieron definir un sistema endógeno en el que células provistas de la maquinaria enzimática necesaria (fundamentalmente neuronas) producían los péptidos anteriormente mencionados a partir de precursores y los liberaban al medio para que, tras actuar sobre sus receptores situados en células sensibles, regularan la función de estas últimas en los procesos fisiológicos de los que participaban. El uso del término opioide empezó a generalizarse en esta época para referirse a todo lo relacionado con este sistema, incluyendo precursores, péptidos y receptores, y se extendió también a los fármacos opiáceos exógenos, tanto a los ya descubiertos como a los que se obtendrían posteriormente. Con el tiempo los términos opiáceo y opioide han terminado por convertirse en sinónimos, y así lo refleja el diccionario de la Real Academia Española.



**Figura 13.** Hans Walter Kosterlitz (1903-1996) y John Hugues (1940) recibieron el premio Albert Lasker en 1978 por su descubrimiento de la metionina-encefalina (arriba) y la leucina-encefalina (debajo). Solomon Snyder compartió el premio por su descubrimiento de los receptores opiáceos.



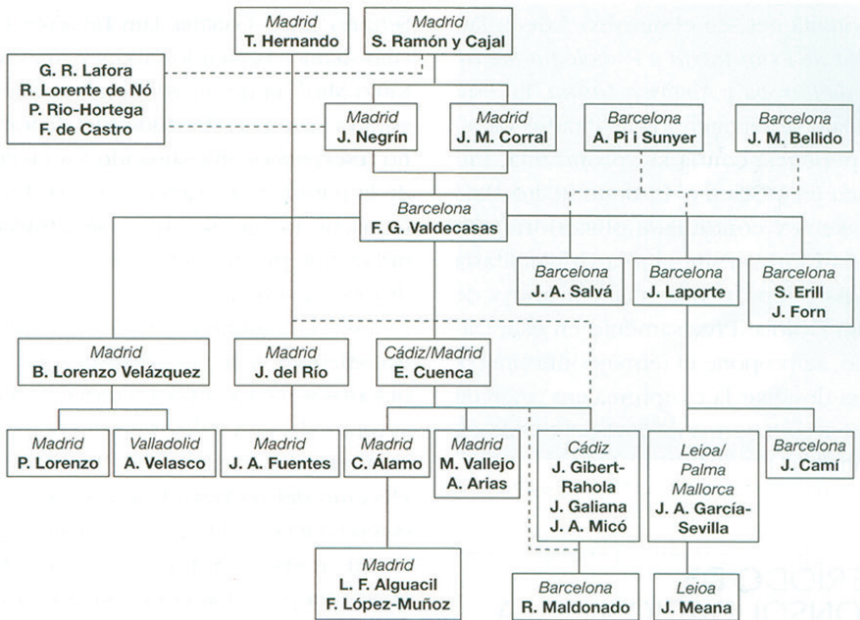
Los trascendentales avances que se estaban produciendo en el campo de los opioides vinieron a confluír con los progresos de la biología del dolor y la adicción, renovando así la esperanza de encontrar estrategias terapéuticas novedosas y más seguras. En el caso concreto del estudio experimental de la adicción se evolucionó de forma trascendental desde una concepción clásicamente centrada en los signos físicos de la abstinencia hacia el desarrollo de modelos más enfocados a las conductas adictivas propiamente dichas (figura 14). El cambio de paradigma fue una consecuencia lógica de considerar la adicción como una afectación primaria de los circuitos cerebrales implicados en la motivación, el refuerzo y otros estrechamente relacionados, en detrimento de una visión más simplista de acuerdo a la cual el principal motor del consumo crónico de drogas residía en la evitación del síndrome de abstinencia.



**Figura 14.** Una de las principales ventajas teóricas de los modelos experimentales de conducta adictiva reside en que los animales controlan su propio comportamiento de búsqueda y consumo de las sustancias en estudio, en vez de recibirlas pasivamente a través de un experimentador como ocurría en los procedimientos más antiguos.

En el modelo de condicionamiento preferencial de lugar (izquierda), basado en el condicionamiento clásico de Pávlov, los animales buscan los entornos previamente apareados con los efectos de las sustancias reforzantes. En el modelo de autoadministración (derecha), basado en la conducta operante, los animales presionan palancas o ejecutan otras conductas que conducen a la obtención de dichas sustancias.

En este escenario ilusionante de los años 1980 inicié mi propia carrera investigadora en la Universidad de Alcalá bajo la dirección de los profesores Cecilio Álamo y Eduardo Cuenca (figura 15). Nuestra línea de investigación se sumó a otras muchas que perseguían potenciar los efectos analgésicos de los opioides, disminuir el desarrollo de tolerancia y adicción, y controlar los síntomas



**Figura 15.** Los profesores Eduardo Cuenca (a la izquierda de la foto superior, tristemente desaparecido en 2021) y Cecilio Álamo (frente a él) lideraron en la Universidad de Alcalá un equipo de investigación que troncaba directamente con la escuela del profesor Valdecasas, y a través de ella con la mejor tradición científica de nuestro país. Así queda reflejado en el esquema inferior, en el que se representa el árbol familiar de la psicofarmacología experimental española hasta el año 2014.

de abstinencia. Para ello exploramos inicialmente una estrategia basada en la manipulación farmacológica de mecanismos noradrenérgicos, que se sabían fuertemente relacionados con los opioides. Posteriormente, algunos de mis colaboradores continuarían y ampliarían estos experimentos en la Universidad de Alcalá y en la Universidad CEU San Pablo, abriendo con su trabajo algunas perspectivas de interés que aún hoy siguen teniendo proyección. Otras estrategias muy prometedoras que surgieron por aquel entonces como consecuencia directa de la caracterización del sistema opioide no proporcionarían resultados prácticos demasiado significativos en el corto o medio plazo, desgraciadamente. Por ejemplo, los nuevos análogos estables de los péptidos opioides endógenos no presentaron ventajas clínicas sobre los analgésicos opioides exógenos ya conocidos. Tampoco lo hicieron los inhibidores de la degradación de los péptidos opioides endógenos, alguno de cuyos representantes sólo alcanzaría una indicación terapéutica marginal como antidiarreico infantil transcurridos los años.

A pesar de que algunas de las estrategias iniciales no habían rendido los resultados esperados, las expectativas abiertas por los progresos científicos obtenidos alrededor del sistema opioide endógeno continuaron siendo altas, y además se reforzaron con la publicación de algunos estudios clínicos que vinieron a sugerir que los casos de adicción a los opioides eran relativamente bajos si los pacientes con dolor agudo o crónico eran convenientemente tratados con estos fármacos. Estos últimos estudios contribuyeron a que se fuera perdiendo progresivamente el miedo a la prescripción de opioides para afrontar lo que se denominó «guerra contra el dolor». En consecuencia, su uso se fue extendiendo a situaciones clínicas cada vez más amplias, mucho más allá del dolor oncológico, el nicho más tradicional y mejor establecido para esta clase de analgésicos. En este nuevo contexto se iban a producir algunos hechos trascendentales que tendrían nefastas consecuencias para la población y que en esencia eran incompatibles con el avance de la ciencia, ignoraron la larga historia de los opioides y despreciaron la ética médica.

Cuando estaba a punto de expirar la patente de un medicamento de morfina de liberación retardada (MS Contin), el laboratorio afectado por la correspondiente pérdida de ingresos (Purdue Pharma) buscó una alternativa basada en algún otro fármaco al que se pudiese aplicar el mismo sistema de liberación. Escogió el opioide oxicodona y desarrolló un medicamento que recibió el nombre comercial de OxyContin. La oxicodona estaba ya presente en el mercado en algunos medicamentos que contenían cantidades relativamente bajas del opioide combinadas con ácido acetilsalicílico o paracetamol, y se sabía que su potencia

agonista sobre receptores  $\mu$  doblaba la de la morfina. OxyContin salió al mercado norteamericano en 1996 apoyado por una intensa campaña en la que un ingente equipo de ventas promovió de forma muy activa la prescripción de dosis cada vez más altas del fármaco en dolores moderados, logrando implantar un uso masivo primero en la zona de los Apalaches y luego en áreas extensas de los Estados Unidos. La FDA (*Food and Drug Administration*, agencia reguladora de los medicamentos en aquel país) admitió incomprensiblemente una situación favorecida por el etiquetado benevolente del producto, asumiendo que la liberación lenta del principio activo reducía drásticamente su potencial adictivo. En realidad, no existía ninguna evidencia clínica directa que avalara esta suposición. La oleada de prescripciones de OxyContin provocó miles de casos de adicción y muerte por sobredosis, a lo que contribuyó de forma importante el fácil procedimiento de extracción de la oxicodona del medicamento original, permitiendo así un uso intranasal o parenteral del principio activo altamente euforizante, adictivo y peligroso. La historia de OxyContin ha sido objeto de detallados análisis periodísticos y dramatizaciones reveladoras de la endeble salvaguardia de los aspectos éticos que deberían guiar la regulación de los fármacos, y también de la escasa moralidad de personas sin escrúpulos cuyo comportamiento recuerda al de los contrabandistas de opio de la China del siglo XIX (figura 16). A pesar de la relevancia del abuso de OxyContin, es importante señalar que este medicamento convivía con otros preparados también a base de agonistas opioides potentes y de hecho sólo



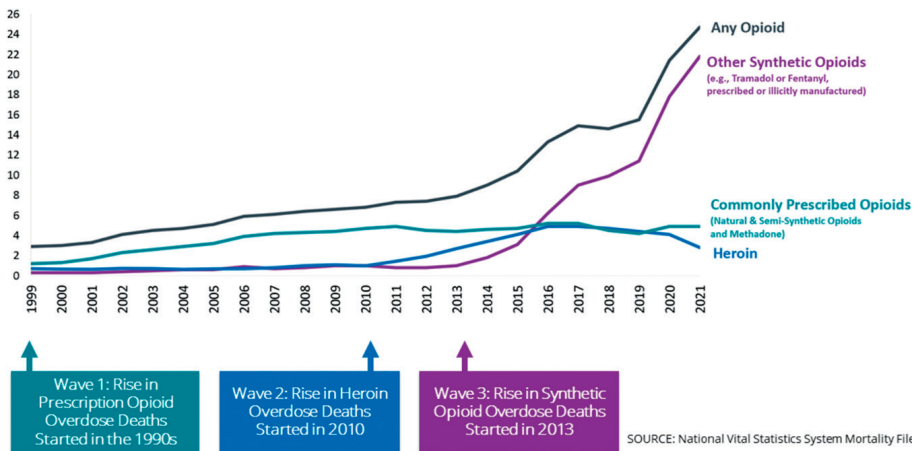
**Figura 16.** El libro *Empire of Pain* del periodista de *New Yorker* Patrick Radden Keefe es un relato extenso y bien documentado sobre la familia Sackler, Purdue Pharma y el OxyContin. Fue un notable éxito editorial en 2021 y recibió diversos premios. Ese mismo año apareció también la miniserie de televisión *Dopesick*, inspirada en un libro de la escritora Beth Macy y en los hechos que acontecieron en los Estados Unidos tras la comercialización masiva de OxyContin.

representaba una parte minoritaria del mercado de los analgésicos opioides. Otro principio activo preponderante era la hidrocodona, uno de los componentes de Vicodin, analgésico de uso extendido que también contenía paracetamol y que se popularizó en todo el mundo a raíz de la famosa serie de televisión «Dr. House». Otros muchos medicamentos contenían opioides como tramadol, tapentadol, oximorfona, roxicodona o fentanilo.

Todos los analgésicos anteriormente mencionados han participado en mayor o menor medida en la llamada «crisis de los opioides» o «epidemia de los opioides» en los Estados Unidos, un fenómeno de adicción y muerte que podría haberse evitado si el uso de estos fármacos hubiese respondido a fundamentos científicos rigurosos, y si los mecanismos de vigilancia hubiesen funcionado adecuadamente. Esta epidemia aún nos acompaña y en ella se han diferenciado tres fases (figura 17). La primera sería consecuencia directa del excesivo uso de opioides de prescripción desde finales de los años 1990; la segunda estaría asociada a un repunte del consumo de heroína a partir de 2010, en buena parte consecuencia de la bolsa de adictos generada en la fase anterior, y la tercera, aún efervescente, se caracterizaría principalmente por el abuso de fentanilo y sus derivados desde 2013. El fentanilo, principal protagonista del último tramo de esta triste historia, se sintetizó por primera vez en Janssen Pharmaceutica en 1960 y se comercializó ocho años más tarde para un uso enfocado a la anestesia. Se trata de un agonista  $\mu$  100 veces más potente que la morfina, aproximadamente, y además muy liposoluble, propiedades que anticipan desde el primer momento un gran potencial de abuso y un alto riesgo de producir sobredosis. En efecto, pronto se registraron casos de uso no médico entre el personal hospitalario que tenía acceso al fármaco. Recuerdo muy bien haber advertido de este riesgo a mis alumnos de Farmacia y Medicina, cuando el uso de fentanilo estaba aún muy restringido y los problemas derivados del mismo eran limitados. No podía sospechar en qué magnitud se extendería el abuso entre los enfermos a quienes se les comenzó a prescribir el fármaco como analgésico en régimen ambulatorio por las múltiples vías de administración que permite su naturaleza, y cómo pasaría luego a la población general (como ocurre con todos los opioides, tarde o temprano) a través de los mismos medicamentos y a consecuencia también de la creciente fabricación del producto en laboratorios clandestinos. El riesgo de depresión respiratoria por fentanilo es mayor que el asociado a los otros analgésicos opioides o a la heroína y su letalidad es más rápida; esto dificulta la posibilidad de actuar a tiempo con naloxona y explica que la gran mayoría de las muertes asociadas al uso de opioides se deban en la actualidad a esta sustancia en particular. Además, los bajos costes de producción y la gran potencia del fentanilo han fomentado su

uso combinado con la heroína, su utilización en falsificaciones de fármacos (por ejemplo, de benzodiazepinas) y su inclusión como aditivo en otras drogas, multiplicando en todos los casos el riesgo de mortalidad. Otro aspecto que me gustaría destacar es que, en la actualidad, el abuso de fentanilo en Occidente tiene sus raíces más potentes en China, de donde proceden precursores y procedimientos para su fabricación ilegal. ¿Una venganza histórica?

El fentanilo es cabeza de serie de una familia química de opioides sintéticos, alguno de cuyos miembros tiene aún más potencia que el compuesto original y ha llegado también al mercado ilegal. Este es el caso del carfentanilo, una sustancia que se sospecha ha estado detrás de multitud de sobredosis en los últimos tiempos; aunque su presencia en el medio no se ha venido analizando de forma rutinaria, cuando se ha buscado se ha encontrado frecuentemente como aditivo en muestras de heroína y cocaína. Otras sustancias que se han incorporado al oscuro elenco de los nuevos opioides sintéticos de gran potencia y uso ilegal son el protonitazeno y el isotonitazeno, pertenecientes a la nueva subclase opioide de los benzimidazoles, cuyos riesgos asociados son semejantes a los de los análogos químicos del fentanilo y que participan como ellos en la etapa más reciente de la crisis de los opioides, aunque se desconoce con exactitud en qué medida.



**Figura 17.** Las tres oleadas de la epidemia de los opioides en los Estados Unidos, de acuerdo a los datos manejados por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). En el eje de ordenadas se representa el número de decesos por cada 100.000 habitantes.

La crisis de opioides no se ha extendido desde los Estados Unidos a otros países con la misma fiereza debido a una serie de factores entre los que están la restricción de indicaciones y el control estricto de las prescripciones. No obstante, en otras partes del mundo se han producido variantes graves del mismo problema, como el abuso de tramadol en países del África Occidental donde otros opioides son inasequibles. En nuestro entorno resulta necesario mantener una actitud vigilante para detectar precozmente cualquier cambio en las tendencias del consumo de opioides, y actuar en consecuencia. De acuerdo a esta filosofía, cuando se puso de manifiesto que el consumo de fentanilo se había cuadruplicado en España entre 2020 y 2022, las autoridades reaccionaron imponiendo un visado especial para restringir aún más su prescripción. A primera vista puede parecer que este tipo de políticas preventivas son lógicas y fáciles de concebir e implantar, pero en realidad esto no es tan sencillo. Alcanzar un equilibrio entre el necesario control farmacológico de dolores incapacitantes y el control de la adicción es un problema médico, pero también ético, que requiere una reevaluación continua para intentar evitar el sufrimiento de aquellos enfermos que podrían quedar innecesariamente desprotegidos por un exceso de celo. En nuestra misma universidad fuimos testigos directos de que un médico invitado a impartir clase no pudiera evitar el llanto al referirse a los dolores insoportables que su propio padre hubo de sufrir en la última fase de su vida, como consecuencia de una infrautilización de analgésicos. Todos los presentes quedamos impresionados por la impotencia y el dolor, esta vez psíquico, de nuestro conferenciante. Recientemente nuestro Instituto de Estudios de las

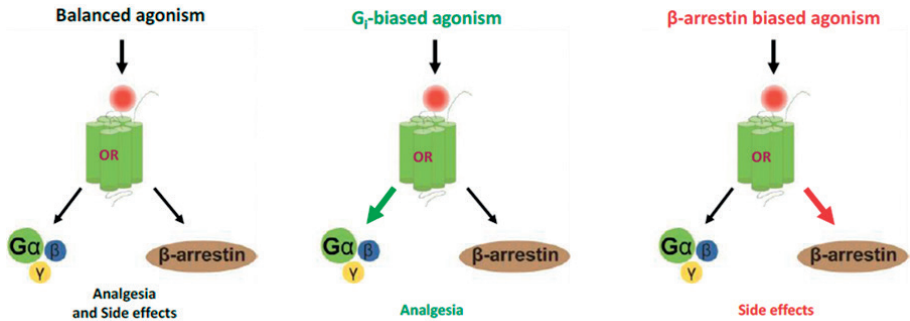


**Figura 18.** Ponentes de la jornada «actualización del uso racional y del abuso de fármacos en el dolor crónico no oncológico», organizada por el Instituto de Estudios de las Adicciones IEA-CEU. De izquierda a derecha: Luis F. Alguacil, José Luis Baquero (Departamento Científico de *Osteoarthritis Foundation International*), Carlos Goicoechea (Vicepresidente de la Sociedad Española del Dolor) y María Madariaga (Presidente de la Sociedad Española del Dolor).

Adicciones IEA-CEU ha organizado una jornada de actualización en el manejo del dolor crónico no oncológico (figura 18) en la que asistimos a un drama similar, cuando las asociaciones de pacientes nos transmitieron su preocupación por las crecientes limitaciones del acceso a especialidades médicas con fentanilo para paliar el dolor irruptivo. Es éste un tipo de dolor que sobreviene de súbito y con gran intensidad y requiere de un alivio rápido y potente. Tener enfrente a personas que sufren esta clase de problemas no hace precisamente sencillo defender abiertamente limitaciones demasiado estrictas en el uso de fármacos, si se tiene algo de humanidad. No queda a mi juicio más remedio que trabajar intensamente en el desarrollo de herramientas, no sólo biológicas, que permitan valorar con precisión y paralelamente el dolor y el riesgo de adicción en cada persona en particular, y aplicar en consecuencia los remedios terapéuticos, no sólo farmacológicos, lo mejor que sea posible. Queda mucho por hacer en este sentido: en un informe del *Pacific Northwest Evidence-based Practice Center* publicado en 2020 se constataba la ausencia de estudios comparativos que evaluaran convenientemente la efectividad de los instrumentos de predicción del riesgo de sobredosis, adicción, abuso o mal uso de opioides en el dolor crónico.

En la actualidad numerosos grupos de trabajo siguen tratando de optimizar el uso de opioides mediante la exploración de caminos muy diversos, algunos de los cuales intentaré resumir brevemente en las siguientes líneas. Aunque el receptor  $\mu$  siga siendo la diana preferida para el desarrollo de nuevos opioides, una vez comprobado el menor interés de los agonistas específicos de los otros tipos de receptores, la manera de actuar sobre aquella diana parece perfectible; en primer lugar, haciendo un mejor uso clínico de los llamados agonistas parciales ya disponibles como la buprenorfina, y en segundo lugar contemplando formas novedosas de estimular el receptor que están demostrando mayor efectividad analgésica con menos efectos indeseables en modelos experimentales. Una estrategia en esta última dirección consiste en el desarrollo de los denominados «agonistas sesgados» (figura 19). La oliceridina fue un primer intento en la preparación de este tipo de fármacos que llegó a la clínica en 2020, pero que no demostró en la práctica las ventajas esperadas. A pesar de ello, están en estudio algunas otras moléculas estrechamente relacionadas, pero más prometedoras; por ejemplo PZM-21.





**Figura 19.** En este esquema de Faouzi y colaboradores (2020) se trata de explicar de forma simplificada las ventajas potenciales de los agonistas opioides sesgados. Al unirse a los receptores opioides (OR), los agonistas opioides clásicos (izquierda) provocan dos efectos de forma balanceada: por una parte, estimulan proteínas G (lo que produce analgesia) y por otra reclutan beta-arrestinas (lo que genera efectos adversos). Un agonista con un efecto sesgado que consistiera en una mayor estimulación relativa de proteínas G (centro) daría lugar a más analgesia que efectos adversos, mientras que otro fármaco con el sesgo contrario provocaría más efectos adversos que analgesia (derecha). Obviamente, el perfil del fármaco central es el preferible.

Otra estrategia consiste en la preparación de agonistas mixtos que además de actuar sobre receptores  $\mu$  tienen efectos sinérgicos sobre otros receptores de interés. Por ejemplo, los agonistas mixtos  $\mu$ /NOP como el cebranopadol parecen proporcionar una potente actividad analgésica con escaso poder euforizante y por tanto adictivo. Una propuesta parecida a la anterior pero no equivalente la representan los agentes bivalentes que contienen en la misma molécula un grupo funcional capaz de interactuar con el receptor  $\mu$  y otro separado que interactúa sobre otro tipo de receptor. Se ha visto que algunos de estos agentes tales como MDAN 19 y MDAN 21 interactúan con dímeros de receptores  $\mu$  y  $\delta$  en el cerebro produciendo un potente efecto analgésico sin aparente desarrollo de tolerancia. Parece también posible disminuir las dosis de los opioides para producir el mismo efecto analgésico con menor riesgo adictivo mediante la manipulación de mecanismos heterólogos, o bien prevenir el desarrollo de tolerancia y adicción mediante este tipo de estrategias tal y como nuestro propio grupo ha venido proponiendo desde hace años. En esta línea, hemos descrito repetidamente la posible utilidad del bloqueo  $\alpha 2$ -adrenérgico para lograr algunos de los objetivos anteriores, aunque la herramienta farmacológica que utilizamos inicialmente en nuestros estudios (yohimbina) es claramente inferior en su perfil de seguridad al de otros bloqueantes  $\alpha 2$  como mirtazapina. Este último fármaco es uno de los

que actualmente se perfilan como posibles coadyuvantes de la analgesia opioide. Las posibilidades de actuación se han abierto de una forma muy significativa en los últimos años a consecuencia del intenso estudio de los efectos crónicos de los opioides sobre las neuronas del sistema cerebral de refuerzo y sobre otras células reguladas directa o indirectamente por estas sustancias. Este esfuerzo investigador ha permitido caracterizar multitud de alteraciones neuroquímicas a largo plazo que pueden jugar un papel importante en los procesos de tolerancia, dependencia y adicción. Recientemente han cobrado especial relevancia los cambios que afectan a factores de transcripción estables y los cambios epigenéticos mediados por ARN no codificantes, por la metilación o acetilación de histonas, o por el patrón de metilación del ADN. Este interés se debe a que se trata de alteraciones persistentes que correlacionan bien en el tiempo con la naturaleza también persistente de la adicción. De esta forma por ejemplo la metiltransferasa de histonas G9a emerge como una posible diana de fármacos inhibidores del tipo de UNC0642 que disminuyen las recaídas en el consumo de opioides y de otras drogas en modelos animales. Creo importante remarcar en este punto que todos estos esfuerzos podrán desembocar en avances muy útiles, pero que el abordaje correcto y completo de fenómenos tan complejos como el dolor y la adicción requieren necesariamente de otro tipo de actuaciones más allá de las puramente farmacológicas que tengan muy en cuenta las múltiples dimensiones del ser humano. Si nos limitamos a desarrollar aplicaciones exclusivamente biológicas, estaremos condenados al fracaso.

Finalizo esta breve historia con algunas reflexiones sobre lo que puede aportar al conocimiento de nuestra propia naturaleza como seres humanos. Los hechos aquí narrados nos revelan la nobleza de aquellas personas que dedican buena parte de su vida a investigar nuevas formas de alivio para el sufrimiento de sus semejantes o los acompañan en el mismo (figura 20). También la vileza de los que no tienen escrúpulos para perseguir el beneficio propio sometiendo a los demás al yugo de la adicción, que no es sino una forma de esclavitud, tal y como lo plantean filósofos como José Luis Cañas. El también filósofo y médico Viktor Frankl conoció muy bien otra esclavitud, la impuesta por la barbarie nazi en sus campos de concentración y exterminio. Lo que aprendió de su propia experiencia tiene mucho que ver con lo que aquí hemos visto. Primero, Frankl concluye que «hay dos razas de hombres en el mundo, sólo dos: los hombres decentes y los hombres indecentes», algo parecido a lo que yo comentaba al principio de este párrafo. También señala Frankl que «la preocupación primordial del hombre no es gozar del placer o evitar el dolor, sino encontrar un sentido a la vida».

Pues bien; el opio, los opiáceos y los opioides, además de otros fármacos, nos podrán ayudar a buscar el placer o disminuir el dolor, pero está muy claro que el sentido de nuestra vida, lo primordial, hay que buscarlo por otros caminos.

Muchas gracias por su atención.



**Figura 20.** Un ejemplo de nobleza: la de los voluntarios de Bocatas. Llegan todos los viernes por la tarde al Sector 6 de la Cañada Real de Madrid con un cargamento de comida y compañía para compartir con quienes por allí malviven en condiciones inhumanas, buena parte de los cuales son adictos a la heroína (imagen de Joaquín Tornero).

## Bibliografía

ÁLAMO, C. (2021). «Obituario. Eduardo Cuenca Fernández (1933-2021)». *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 19: 149-153.

ALGUACIL, L. F. (2020). *Bajarse al barro. Una noche en la Cañada Real*. Blog de Bocatas. <https://bocatas.io/bajarse-al-barro-una-noche-en-la-canada-real/>

ALGUACIL, L. F. (2021). «Qué relación existe entre las adicciones y la naturaleza humana». *The Conversation*. <https://theconversation.com/que-relacion-existe-entre-las-adicciones-y-la-naturaleza-humana-157727>.

ALGUACIL, L. F.; MORALES, L.; PÉREZ-GARCÍA, C.; HERRADÓN, G.; LARGO, C. (2002). «Papel de los mecanismos noradrenérgicos, histaminérgicos y glutamatergicos en el abuso de sustancias». En: *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias*, G. Rubio, F. López-Muñoz, C. Álamo y J. Santo-Domingo (eds.), pp. 77-93. Madrid: Panamericana.

ALGUACIL, L. F.; MORALES, L. (2004). «Alpha-2 adrenoceptor ligands and opioid drugs. Pharmacological interactions of therapeutic interest». *Current Neuropharmacology* 2: 343-352.

AMBROSIO, E.; ALGUACIL, L. F.; IGLESIAS, V.; GARCÍA-LECUMBERRI, C.; CRESPO, J. A. (1995). «Metodologías actuales para el estudio experimental de la drogadicción: una evaluación crítica». *Farmacología del SNC* 9: 139-159.

AMBROSIO, E.; ALGUACIL, L. F. (2023). «Conceptos fundamentales en drogodependencias». En: *Drogodependencias*, M. I Colado, M. Farré, J. C. Leza e I. Liza-soain (eds.), pp. 3-11. Madrid: Panamericana.

ANDERSON, E. M.; LOPEZ, M. F.; KASTNER, A.; MULHOLLAND, P. J.; BECKER, H. C.; COWAN, C. W. (2022). «The histone methyltransferase G9a mediates stress-regulated alcohol drinking». *Addiction Biology* 27: e13060.

AYOO, K.; MIKHAEIL, J.; HUANG, A.; WĄSOWICZ, M. (2020). «The opioid crisis in North America: facts and future lessons for Europe». *Anaesthesiology Intensive Therapy* 52: 139-147.

BEECHING, J. (1976). *La guerra del opio* (1ª edición en español). Barcelona: Plaza y Janés.

BROWNE, C. J.; GODINO, A.; SALERY, M.; NESTLER, E. J. (2020). «Epigenetic mechanisms of opioid addiction». *Biological Psychiatry* 87: 22-33.

CAÑAS, J. L. (2018). *Ciencias de la persona*. Madrid: Dykinson.

CHOU, R.; HARTUNG, D.; TURNER, J.; BLAZINA, I.; CHAN, B.; LEVANDER, X.; MCDONAGH, M.; SELPH, S.; FU, R.; PAPPAS, M. (2020). «Opioid Treatments for Chronic Pain». *Comparative Effectiveness Review* No. 229. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.

COX, B. M. (2020). «A concise review of concepts in opioid pharmacology up to the discovery of endogenous opioids». *Molecular Pharmacology* 98: 392-400.

DALAL, S.; CHITNENI, A.; BERGER, A. A.; ORHURHU, V.; DAR, B.; KRAMER, B.; NGUYEN, A.; PRUIT, J.; HALSTED, C.; KAYE, A.D.; HASOON, J. (2021). «Buprenorphine for chronic pain: a safer alternative to traditional opioids». *Health Psychology Research* 9: 27241.

DE QUINCEY, T. (1984). *Confesiones de un inglés comedor de opio* (1ª edición en español). Madrid: Alianza.

EDINOFF, A. N.; MARTINEZ GARZA, D.; VINING, S.P.; VASTERLING, M.E.; JACKSON, E.D.; MURNANE, K.S.; KAYE, A.M.; FAIR, R.N.; TORRES, Y.J.L.; BADR, A.E.; CORNETT, E.M.; KAYE, A.D. (2023). «New synthetic opioids: clinical considerations and dangers». *Pain and Therapy* 12: 399-421.

ESCOHOTADO, A. (1994). *Historia de las drogas* (3ª edición revisada y ampliada). Madrid: Alianza.

FAOUZI, A.; VARGA, B.R.; MAJUMDAR, S. (2020). «Biased opioid ligands». *Molecules* 25: 4257.

FISHER, C. E. (2022). *Nuestra historia de la adicción* (1ª edición en español). Madrid: Tendencias.

FRANKL, V. (2015). *El hombre en busca de sentido* (3ª edición en español). Barcelona: Herder.

GABORIT, M.; MASSOTTE, D. (2023). «Therapeutic potential of opioid receptor heteromers in chronic pain and associated comorbidities». *British Journal of Pharmacology* 180: 994-1013.

GERALD, M. C. (2019). *La historia de los medicamentos* (edición española). Madrid: Librero.

GERRA, M. C.; DALLABONA, C.; ARENDT-NIELSEN, L. (2021). «Epigenetic alterations in prescription opioid misuse: new strategies for precision pain management». *Genes (Basel)* 12: 1226.

GIRÓN MORENO, R.; PANIAGUA LORA, N. A.; SÁNCHEZ-ROBLES, E. M.; RODRÍGUEZ RIVERA, C.; PASCUAL SERRANO, D.; MARTÍNEZ GARCÍA, M. A. (2022). «La mirtazapina mejora el efecto analgésico de la morfina y disminuye la adicción en un modelo animal de dolor crónico por artrosis de rodilla». *Comunicación XVIII Congreso de la Sociedad Española del Dolor*, Valencia.

GÓMEZ ASPE, R. (2006). «Aislamiento de la morfina. 200 años de un descubrimiento fundamental para la química moderna». *Anales de Química de la RSEQ* 102: 45-53.

KEEFE, P. R. (2021). *Empire of pain*. Londres: Picador.

LÓPEZ-MUÑOZ, F.; CUENCA, E.; ÁLAMO, C. (2006). «Historia de la psicofarmacología preclínica en España». En: *Historia de la Psicofarmacología*, F. López-Muñoz y C. Álamo (eds.), vol. 3, pp. 1911-1941. Madrid: Panamericana.

MALDONADO, R.; LÓPEZ-MUÑOZ, F. (2014). «Opioid drugs: past, present and future». En: *History of Psychopharmacology*, E. F. Domino (ed.), vol. 2, pp. 413-429. Arlington: NPP Books.

MARISCAL, N. (¿1900?). *El morfínismo. La higiene de Zaratustra*. Madrid: Biblioteca Mignon.

NEYAMA, H.; DOZONO, N.; UCHIDA, H.; UEDA, H. (2020). «Mirtazapine, an  $\alpha 2$  antagonist-type antidepressant, reverses pain and lack of morphine analgesia in fibromyalgia-like mouse models». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 375: 1-9.

PALMA, J. A. (2016). *La historia negra de la medicina*. Madrid: Ciudadela.

PASTERNAK, G. W.; PAN, Y-X (2013). «Mu opioids and their receptors: evolution of a concept». *Pharmacological Reviews* 65: 1257-1317.

REGUERAS, E.; TORRES, L. M.; VELÁZQUEZ, I. (2023). «Nuevas estrategias y generaciones de analgésicos opioides: ¿qué se está investigando?». *Multidisciplinary Pain Journal* 3: 14-23.

SUCUNZA, D. (2021). *Drogas, fármacos y venenos*. Madrid: Guadalmezán.







