



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EXPLORACIÓN DE LOS MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE
LA ADICCIÓN AL FENTANILO”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

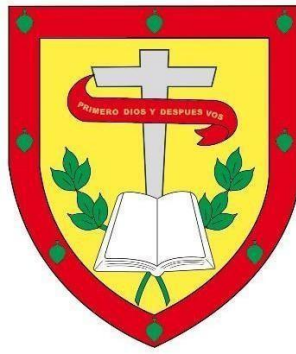
AUTOR: LUIS ALFONSO TANDAZO MUÑIZ

DIRECTOR: DR. CHRISTOPHER JOSÉ CEDILLO CARRIÓN

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EXPLORACIÓN DE LOS MECANISMOS
NEUROBIOLÓGICOS DE LA ADICCIÓN AL FENTANILO”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: LUIS ALFONSO TANDAZO MUÑIZ

DIRECTOR: DR. CHRISTOPHER JOSE CEDILLO CARRIÓN

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Luis Alfonso Tandazo Muñiz portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **1106010489**. Declaro ser el autor de la obra: “**Exploración de los mecanismos neurobiológicos de la adicción al fentanilo**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 04 de septiembre del 2024

F:

Luis Alfonso Tandazo Muñiz

C.I. 1106010489

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Exploración de los mecanismos neurobiológicos de la adicción al fentanilo**" realizado por **Luis Alfonso Tandazo Muñiz** con documento de identidad **No. 1106010489**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 04 de septiembre del 2024

F:

Dr. Christopher José Cedillo Carrión

DIRECTOR / TUTO

DEDICATORIA

La presente tesis está dedicada de manera muy especial a mis padres que siempre estuvieron acompañándome y apoyando en cada paso que di con sus consejos para hacer de mí una mejor persona, por su amor y por brindarme el tiempo necesario para realizarme profesionalmente, a mis hermanos, cuñada, sobrinas por ser un apoyo fundamental con sus palabras de confianza y aliento para seguir adelante, a cada uno de mis maestros por guiarme en cada peldaño de mi carrera y a las todas personas que de una u otra manera hicieron posible este logro.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar agradezco a Dios por darme la fuerza y salud para seguir adelante con mis estudios universitarios y siempre ha estado conmigo en cada paso que yo doy, también a mi tutor Christopher Cedillo Carrión un amigo y docente ejemplar que considera a sus alumnos como futuros colegas en la medicina y nos inspira a seguir siempre adelante, a mi hermano y cuñada que siempre estuvieron apoyándome en cada paso asegurándome que no me faltara nada alegrándose por cada logro conseguido, a mis padres que siempre han estado conmigo no solo el ámbito académico si no tan bien cada vez que tenía algún inconveniente, a la Universidad Católica de Cuenca por ser mi Alma mater durante el transcurso de toda mi carrera universitaria.

1. RESUMEN

En las últimas décadas, el consumo de sustancias ilegales representa un desafío importante en la salud que afecta a millones de personas alrededor del mundo. Particularmente, en 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que, de las 600,000 defunciones causadas por el abuso de sustancias ilícitas, el 25 % de estos decesos fueron causados por el consumo de opioides, entre ellos el fentanilo.

El consumo del fentanilo se debe tanto a su disponibilidad por el tráfico ilegal como a sus propiedades de recompensa que ejerce, impidiendo que los usuarios dejen de consumir. Numerosos trabajos se han enfocado en dilucidar la neurobiología de la adicción al fentanilo. Sin embargo, hasta ahora, las compilaciones son escasas. Debido a lo anterior, el presente proyecto describe, mediante una revisión bibliográfica, los mecanismos neurobiológicos de la adicción al fentanilo.

Los resultados muestran que el uso del fentanilo altera la liberación de dopamina y serotonina, promoviendo cambios neuroplásticos mal adaptativos que derivan en la tolerancia, dependencia y síntomas de abstinencia. También impactan sobre los sistemas serotoninérgicos y opiáceos del cerebro, afectando el estado de ánimo.

El área tegmental ventral (VTA), el núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal (PFC) son moduladas por acción del fentanilo, promoviendo su consumo y disminuyendo los controles inhibitorios destinados a la regulación de la toma de decisiones.

Los aspectos genéticos y epigenéticos, la exposición temprana a esta sustancia afecta el desarrollo del producto del embarazo, alterando la cantidad de receptores de dopamina y la actividad de ciertas histonas.

Comprender los mecanismos neurobiológicos del consumo del fentanilo permite desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas.

Palabras clave: Fentanilo, adicción, mecanismos neurobiológicos, dopamina, área tegmental ventral, núcleo accumbens, corteza prefrontal, epigenéticas.

2. ABSTRACT

In recent decades, the consumption of illegal substances has posed a significant health challenge affecting millions of people around the world. Particularly, in 2021, the World Health Organization (WHO) reported that out of 600,000 deaths caused by the abuse of illicit substances, 25% of these fatalities were attributed to opioid use, including fentanyl. The consumption of fentanyl is driven not only by its availability through illegal trafficking but also by its rewarding properties, which prevent users from stopping their intake. Numerous studies have focused on elucidating the neurobiology of fentanyl addiction. However, to date, compilations on this topic are scarce. Therefore, the present project describes, through a literature review, the neurobiological mechanisms underlying fentanyl addiction. The results show that the use of fentanyl alters the release of dopamine and serotonin, promoting maladaptive neuroplastic changes that lead to tolerance, dependence, and withdrawal symptoms. It also affects the serotonergic and opioid systems in the brain, affecting mood. The Ventral Tegmental Area (VTA), the Nucleus Accumbens (NAc), and the Prefrontal Cortex (PFC) are modulated by the action of fentanyl, promoting its consumption and diminishing the inhibitory controls aimed at regulating decision-making. Genetic and epigenetic factors, along with early exposure to this substance, affect the development of the pregnancy product by altering the number of dopamine receptors and the activity of certain histones. Understanding the neurobiological mechanisms of fentanyl use enables the development of more effective preventive and therapeutic strategies.

Keywords: Fentanyl, addiction, neurobiological mechanisms, dopamine, ventral tegmental area, nucleus accumbens, prefrontal cortex, epigenetic

Keywords: Fentanyl, addiction, neurobiological mechanisms, dopamine, ventral tegmental area, nucleus accumbens, prefrontal cortex, epigenetics.

3. ÍNDICE

Contenido

1.	RESUMEN	7
2.	ABSTRACT	8
3.	ÍNDICE.....	9
4.	INTRODUCCIÓN.....	10
5.	METODOLOGÍA.....	12
6.	DESARROLLO DEL TRABAJO	13
7.	CONCLUSIONES.....	22
8.	GLOSARIO	24
9.	BIBLIOGRAFÍA	26
10.	ANEXOS	30
	<i>ANEXO A. Recursos materiales empleados durante la revisión bibliográfica</i>	<i>30</i>
	<i>ANEXO B. Cronograma de trabajo por objetivos</i>	<i>30</i>
	<i>ANEXO C. Flujograma de la metodología.....</i>	<i>31</i>
	<i>ANEXO D. Lista de instituciones participantes en la investigación</i>	<i>31</i>

4. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el consumo de sustancias ilegales ha representado un desafío importante para el ámbito de la salud pues comprende un problema que afecta a millones de personas alrededor del mundo (1). Al respecto, el Informe Mundial sobre las Drogas 2023 (2) reportó que, hasta el 2021, 296 millones de personas eran usuarias de drogas de abuso, lo que representa aproximadamente el 5,8% de la población mundial entre los 15 y 64 años. Cuando se analizó la tasa de mortalidad debido a esta condición, el consumo de drogas resultó en aproximadamente 600,000 defunciones a nivel mundial, y en casi el 80% de estos casos, se había consumido algún tipo de opioide. Específicamente, se estima que alrededor del 25% de estas muertes fueron causadas por sobredosis. Así pues, aunque la mayoría de los individuos que presentaron dependencia hacia estas sustancias en particular lo hicieron a través del consumo de heroína, se observó que el uso del fentanilo mostró un incremento alarmante al aumentar su consumo en un 40% en relación año anterior (2).

El fentanilo es clasificado como un opioide sintético frecuentemente utilizado como anestésico y para el alivio del dolor (2). A pesar de que se encuentra en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en varias formulaciones, en años recientes los gobiernos de diferentes países han restringido su acceso por uso indebido de esta sustancia y de otras similares (p. ej. carfentanilo, acetilfentanilo, butirfentanilo y furanilfentanilo) se ha relacionado con el aumento de muertes causadas por sobredosis de opioides. A pesar de estas restricciones, muchos traficantes de drogas fabrican comprimidos falsificados de fentanilo que se asemejan a medicamentos recetados y LO mezclan con otros productos, como la heroína, para aumentar sus cualidades adictivas (2).

La crisis de Salud Pública que ha surgido debido al consumo de fentanilo no sólo ha tenido efecto sobre la calidad de vida de las personas que son usuarias de esta sustancia, sino que ha tenido un

efecto económico estimado de 1500 billones de dólares en 2020, según el Comité Económico Conjunto del Congreso de EE. UU., que empleó la metodología del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) la cual incluye tratamiento, prevención y aplicación de la Ley (1).

Aunque aún se desconoce el impacto económico que ha ocasionado su introducción en Ecuador, el decomiso de siete ampollas de fentanilo por la Policía en la Bahía de Guayaquil el 18 de septiembre de 2023 ha generado inquietud. Si bien se especifica que esta forma de fentanilo decomisada es de uso médico legal y no la versión contaminada con precursores químicos que suelen consumir los adictos; además cuando un paciente presenta sobredosis, ya sea de una o

combinación de diferentes drogas, el tratamiento se hace mucho más difícil. La estancia en el hospital puede incrementar de 10 a 20 días para lograr la desintoxicación (3).

La adicción al fentanilo plantea un desafío significativo en el ámbito de la salud pública por su aumento a nivel mundial, los esfuerzos por disminuir su distribución y consumo se han visto afectados por las propiedades de recompensa que ejerce en el usuario, Comprender los mecanismos neurobiológicos de la adicción al fentanilo y su riesgo de dependencia es fundamental. Estudiar qué áreas del cerebro controlan el estado de ánimo, la motivación y el control de los impulsos afectados para provocar adicciones y cambios abruptos en el comportamiento es importante. Además, el fentanilo tiene el potencial de alterar la producción de neurotransmisores como la dopamina, la cual desempeña un papel crucial en el sistema de recompensa del cerebro, contribuyendo así a la formación de adicciones (4).

La investigación en torno a este tema es muy amplia, existen temas que aún no se han abordado, como la interacción entre factores genéticos y ambientales en la vulnerabilidad a la adicción al fentanilo, que requieren investigación adicional (4).

Este proyecto tiene como objetivo examinar la evidencia disponible para identificar patrones, tendencias y áreas exploradas en la literatura científica actual. Además, busca ofrecer una visión completa y actualizada de los conocimientos sobre este tema para orientar futuras investigaciones e iniciativas de intervención en el campo de la adicción al fentanilo (5).

La pregunta de investigación que guiará esta investigación es: ¿qué mecanismos neurobiológicos subyacentes contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la adicción al fentanilo, y cómo estos mecanismos pueden ser identificados y modulados para informar estrategias terapéuticas efectivas?

Dada la rápida evolución de la crisis de opioides y el aumento alarmante en el uso y abuso de fentanilo en todo el mundo, es crucial examinar en profundidad los factores que contribuyen a esta adicción y sus implicaciones para la salud pública.

5. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica la cual incluyó estudios relevantes publicados en los últimos 5 años en inglés y español. Se emplearon términos de búsqueda específicos basados en las terminologías de MeSH, DeCS y Emtree en tres bases de datos principales: PubMed, Science Direct y Scopus. Se utilizaron operadores booleanos para combinar los términos de búsqueda de manera eficiente y seleccionar estudios pertinentes, de los cuales se incluyeron 30 artículos.

Criterios de inclusión: Estudios publicados en los últimos 5 años en inglés y español que abordan los mecanismos neurobiológicos de la adicción al fentanilo en modelos animales y humanos. Se consideraron artículos originales, revisiones bibliográficas, tesis, meta análisis, ensayos clínicos y artículos, todos de libre acceso.

Criterios de exclusión: Se excluyeron estudios que no estuvieran relacionados directamente con los mecanismos neurobiológicos de la adicción al fentanilo o que no cumplieran con los criterios de inclusión mencionados anteriormente. Además, se excluyeron los trabajos duplicados y los informes de caso.

Palabras clave y términos de búsqueda: Se buscaron términos, los cuales incluyeron fentanilo, neurobiología, farmacología y adicción.

6. DESARROLLO DEL TRABAJO

8.1. *Discusión*

El fentanilo es un opioide sintético que se produce directamente en un laboratorio, lo que facilita su producción, costo y venta; Cabe mencionar que se mezcla con otras drogas como heroína, cocaína, metanfetamina y éxtasis, es peligroso y peor si los opioides tienen dosis más altas de lo que su cuerpo está acostumbrado a usar, aumenta la probabilidad de sufrir una sobredosis (6, 7, 8).

En cuanto a capacidad de absorción, el fentanilo actúa rápidamente (de 1 a 3 minutos) debido a su lipofílica. Su duración es corta debido a su rápida redistribución, después de un período prolongado de tiempo puede acumularse en el tejido graso, alterando su perfil farmacocinético. Es importante mencionar que, en pacientes no tratados previamente con opioides, las concentraciones séricas de fentanilo tienen un efecto analgésico mínimo, con un rango de 0,3 a 1,5 ng/ml. Si los niveles superan los 2 ng/ml, se producen reacciones adversas y el efecto es entre 60 y 100 veces más fuerte que la morfina (9).

El fentanilo se metaboliza en el hígado y no produce metabolitos activos ni libera histamina, la tendencia a desarrollar tolerancia puede variar significativamente entre personas, lo que indica que debe monitorearse cuidadosamente durante su uso clínico (9).

Historia

Durante la década de 1960, Paul Janssen de Bélgica lo sintetizó como un potente anestésico intravenoso altamente efectivo. Desde entonces, el fentanilo se ha utilizado ampliamente en entornos médicos para tratar el dolor intenso, especialmente en pacientes con cáncer o aquellos que han sido sometidos a cirugías mayores. Su rapidez y eficacia lo convirtieron en una herramienta útil para el manejo del dolor, pero también trajo nuevos desafíos acerca de su potencial abuso y adicción (10).

No obstante, a medida que el fentanilo se popularizó por su eficacia analgésica, también surgieron inquietudes sobre su riesgo de abuso y adicción. Por su fuerte efecto analgésico y su capacidad

para inducir una rápida sensación de euforia, ha encontrado su camino hacia el mercado ilegal de drogas desde su introducción en el mercado farmacéutico. El cambio de un medicamento clínicamente aprobado a una sustancia de abuso ha planteado desafíos significativos para la salud pública (p. ej. restricciones en la prescripción) y ha provocado un aumento en las tasas de sobredosis y muertes relacionadas con los opioides (11).

El fentanilo ha sido objeto de cambios sustanciales en su formulación y disponibilidad a lo largo de los años. Las formas análogas más potentes de este compuesto y de liberación prolongada (p. ej. alfentanilo y carfentanilo), han surgido a medida que se han desarrollado y refinado nuevas tecnologías farmacéuticas. Los parches transdérmicos y las formulaciones bucales son innovaciones destinadas a aliviar el dolor según la forma de presentación. No obstante, esta evolución ha traído consigo nuevos retos, ya que estas formas de administrar aumentan la probabilidad de abuso y adicción al establecer métodos de administración más discretos en comparación con las fórmulas más convencionales (p. ej. administración intravenosa).

Estas nuevas presentaciones han ampliado las opciones de administración, aumentando el acceso no autorizado a la sustancia y complicando el panorama de la adicción. Abordar los problemas de adicción que produce el consumo de fentanilo, es esencial; comprender cómo estos avances han afectado su uso, abuso y efectos secundarios (12).

Consumo de fentanilo alrededor del mundo

Como resultado de su participación en la crisis de opioides que afecta especialmente a América del Norte y otras regiones del mundo, el fentanilo ha adquirido notoriedad global en los últimos años. El aumento de su popularidad se debe principalmente a que ha incrementado su producción y distribución de manera ilegal. Además, la combinación con otras drogas, como la heroína y la cocaína, ha disparado de forma preocupante en el número de fallecimientos por sobredosis a nivel mundial, ocasionando gran preocupación entre los profesionales de la salud y los responsables políticos en todo el mundo, planteando importantes desafíos para la salud pública (13).

Desde una perspectiva geográfica, el impacto devastador del fentanilo se ha sentido en todas partes, aunque las tasas de consumo y adicción varían según la ubicación y los factores culturales. De manera particular, esta sustancia ha sido el principal impulsor de una crisis de opioides en América

del Norte, aumentando las muertes causadas por sobredosis en los Estados Unidos y Canadá. Esto ha llevado a un mayor análisis de las políticas de prescripción de opioides y un aumento en la disponibilidad de tratamientos para la adicción (14).

Aunque la prevalencia de adicción al fentanilo puede ser menor en Europa y otros lugares del mundo, el problema sigue siendo importante. Su disponibilidad en el mercado negro y su potencial de abuso requieren una respuesta coordinada a nivel global. Asimismo, la prevención y el tratamiento de la adicción son desafiantes a nivel local para las comunidades urbanas y rurales, debido a que, en conjunto con otras drogas, pueden ser particularmente perjudiciales en áreas con altas tasas de desempleo, pobreza y falta de acceso a servicios de salud (15).

En Ecuador, la legalidad del uso y consumo de ciertas drogas sin culpar al consumidor mediante la emisión del artículo 364 de la nueva Constitución de la República. La política de drogas actual del país se basa en este principio, el estado protege a las personas frente al uso o consumo de drogas. A partir del 2008, la historia de Ecuador ha sido marcada por una serie de transformaciones y contrarreformas que ha generado incertidumbres tanto en las políticas públicas como en la legislación y la jurisprudencia. Entre las medidas destacadas se pueden mencionar el indulto a los transportistas de pequeñas cantidades de drogas en 2008, el establecimiento de umbrales cuantitativos en 2013, la emisión de penas por delitos relacionados a drogas en 2014, la promulgación de una nueva legislación que reemplazó la Ley de sustancias estupefacientes y psicotrópicas en 2015 y la derogación de la tabla de consumo de drogas por parte del presidente Daniel Noboa en 2023 (16).

Mecanismos de acción y neurobiología del fentanilo

Para comprender cómo actúa el fentanilo sobre el organismo, una primera aproximación consiste en comprender los tratamientos farmacológicos que se emplean para tratar la adicción. Por ejemplo, se sabe que el uso de fármacos como la metadona y la buprenorfina reducen los síntomas de abstinencia y el deseo de consumir, mientras que la administración de naloxona previene la recaída en el consumo de fentanilo (17).

Al evaluar los mecanismos de acción de estas sustancias, se ha encontrado que, mientras que la metadona y la buprenorfina actúan como agonistas de los receptores a opioides μ (μ), kappa (κ) y delta (δ), de manera similar al fentanilo, la naloxona actúa como un antagonista de estos receptores, impidiendo que el fentanilo se acople principalmente a los receptores μ y no ejerza su efecto adictivo (7).

Estos antecedentes demuestran que el fentanilo actúa sobre los receptores opioides del cerebro (μ , κ y δ) y, como consecuencia, promueve cascadas de señalización dependientes de proteínas G I que alteran, entre otras cosas, la liberación de neurotransmisores como la dopamina y la serotonina. Al respecto, la investigación indica que, una vez desencadenada las cascadas moleculares, la señalización de los receptores a opioides desinhibe neuronas dopaminérgica con proyecciones excitatorias hacia la amígdala y otras estructuras del sistema límbico, lo que promueve la búsqueda de la sustancia adictiva (8). En el caso de la serotonina, la activación de los receptores a opioides incrementa la liberación de este neurotransmisor, principalmente en el núcleo del raquídeo. Esta acción puede tener un efecto analgésico inicial que tiene el potencial de derivar en un síndrome serotoninérgico (18).

La activación de los receptores a opioides promueve cascadas de señalización dentro de las células dependientes de la proteincinasa de activación mitogénica (MAPK) y el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), las cuales impactan eventualmente al núcleo, cambiando la dinámica de transcripción de genes. Como ejemplo, la disminución en la producción de AMPC puede causar neuroplasticidad, que se refiere a la capacidad del cerebro para adaptarse y reorganizarse en respuesta a la exposición continua a la droga, desencadenando efectos típicos de la adicción como la tolerancia, la dependencia y los síntomas de abstinencia (8). Además, la activación de los receptores opioides también puede regular la acción del calcio en varias terminales nerviosas, disminuyendo la conductancia de los canales de calcio dependientes de voltaje (8, 30).

Las manifestaciones clínicas de la adicción al fentanilo han mostrado que las sobredosis de esta sustancia de abuso puede provocar bradipnea o apnea, reduciendo la cantidad de oxígeno que llega al cerebro y causando un estado de coma, daños permanentes al cerebro e incluso la muerte (4). Al respecto, se ha encontrado que la depresión respiratoria se debe al bloqueo de los receptores opioides del tallo cerebral por

acción del abuso de fentanilo (9). Frente a esta situación, la naloxona ha probado ser eficiente pues este medicamento se adhiere rápidamente a los receptores μ , κ y δ y bloquea los efectos de las drogas opioides. Sin embargo, debido a que el fentanilo es más fuerte que otros opioides como la morfina, puede ser necesario administrar varias dosis de naloxona (6).

También el fentanilo ejerce sus efectos sobre los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos. Al respecto, se destaca que afecta a las neuronas que contienen serotonina al bloquear la recaptura de este neurotransmisor mediante su unión a los transportadores presinápticos. En consecuencia, su uso prolongado puede ocasionar la acumulación de serotonina en el espacio sináptico, la cual genera muerte celular por exotoxicidad (18). Aunado a ello, se sabe que las neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafe son especialmente vulnerables al fentanilo por constituir el principal centro de serotonina del cerebro, y estudios de correlación han demostrado que este daño se manifiesta como cambios en el comportamiento, incluyendo síntomas de depresión en animales expuestos a dosis suficientes de esta sustancia (18).

Por otro lado, otros neurotransmisores han sido relacionados con la adicción al fentanilo. En este sentido, la adicción a este compuesto se asocia principalmente con la liberación de dopamina, un neurotransmisor clave en la vía de recompensa. Aunque los mecanismos aún están en vías de describirse, la literatura reporta que los opioides promueven la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens, ejerciendo efectos recompensantes que promueven la adicción hacia drogas de abuso (19). Aunque esto es negativo para la adicción, remarca el papel analgésico de los opioides, pues los pacientes que sufren alteraciones por dolor muestran niveles bajos de dopamina que se compensan con el tratamiento opiáceo.

Cuando el fentanilo se relaciona con los receptores opioides μ provoca la liberación de dopamina (6). La activación continua de estos receptores μ por el fentanilo, específicamente del receptor μ_1 , no sólo produce sensaciones placenteras, sino que también inhibe la liberación de neurotransmisores implicados en la percepción del dolor. Este doble mecanismo de acción también contribuye al potencial adictivo del fentanilo, ya que las personas pueden buscar su uso tanto para aliviar el dolor como para el bienestar emocional. La exposición crónica produce neuroadaptaciones como el incremento en las conexiones sinápticas y aumento en la

densidad dendrítica dentro de la vía de recompensa, lo que genera tolerancia y la necesidad de dosis mayores para lograr los efectos deseados (20).

En lo que refiere a las modificaciones epigenéticas, se ha demostrado que la metilación del ADN y las modificaciones de histonas regulan los patrones de expresión genética asociados con la adicción. Estas modificaciones pueden alterar la accesibilidad de los genes al promover la aparición de la heterocromatina, lo que permite que se unan factores de transcripción y otros elementos reguladores, influyendo en última instancia en la expresión de genes relacionados con la adicción (21).

Por otro lado, también se ha observado que la exposición continua al fentanilo causa alteraciones epigenéticas que pueden ayudar a mantener la adicción y que tienen un impacto en la expresión génica en las vías de recompensa del cerebro, como el aumento en la expresión del gen que codifica para el receptor de dopamina D2 (DRD2), el cual se asocia con la actividad recompensante de los estímulos, neuroplasticidad y modificación en las conexiones de los circuitos neuronales involucrados en la adicción.(22).

La exposición perinatal a opioides sintéticos está relacionada con resultados adversos neonatales y alteraciones del comportamiento a largo plazo en la descendencia. Al respecto, experimentos en modelos animales han demostrado que la exposición perinatal al fentanilo puede alterar el afecto, los circuitos sensoriales y el comportamiento durante la adolescencia (21). Asimismo, un estudio reciente examinó los programas transcripcionales en ratones juveniles expuestos al fentanilo perinatal mediante la secuenciación de ARN en diferentes áreas cerebrales. Los hallazgos mostraron variaciones en la expresión génica relacionadas con la exposición al fentanilo perinatal, en particular en áreas importantes como el núcleo accumbens y el área tegmental ventral. Estos resultados sugieren que las adaptaciones del transcriptoma podrían ser responsables de los cambios estructurales, funcionales y de comportamiento observados en la descendencia expuesta al fentanilo durante el período perinatal (23).

En lo que refiere a estructuras específicas del cerebro, la exploración de la vía mesocorticolímbica y su función en la adicción al fentanilo es otro aspecto crucial. Así pues, se ha demostrado que en las personas que tienen adicción a dicha sustancia, esta vía, que incluye el área tegmental ventral (VTA), el núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal (PFC), está desregulada. Esto conduce

a un mayor comportamiento de búsqueda de drogas y a una menor capacidad para experimentar recompensas naturales (24).

Cuando se evalúa la participación individual de cada estructura, la literatura reporta que el área tegmental ventral (VTA) es responsable de la liberación de dopamina, por lo que está implicada en la experiencia de placer y motivación. El núcleo accumbens (NAcc) por otro lado, recibe señales de dopamina del VTA y participa en el procesamiento de recompensas y refuerzos (25). Se cree que esta vía está desregulada en personas con adicción al fentanilo, lo que lleva a un mayor comportamiento de búsqueda de drogas y una capacidad reducida para experimentar recompensas naturales. Además, la corteza prefrontal (CPF) que es responsable de la toma de decisiones y el control de los impulsos, también puede verse afectado en la adicción al fentanilo (25).

Tratamiento

En el ámbito psicológico, la adicción al fentanilo se asocia con fuertes deseos de consumir la droga y síntomas de abstinencia debilitantes que pueden dificultar significativamente la recuperación y el mantenimiento de la sobriedad. Estos síntomas pueden tener un impacto en el comportamiento de la persona, su capacidad para llevar una vida normal y su motivación para buscar tratamiento. Por otro lado, las consecuencias sociales van más allá del individuo que consume y afectan a sus relaciones interpersonales, comunidades y la sociedad en general. Las personas con adicción al fentanilo pueden encontrar dificultades para mantener relaciones saludables, un trabajo estable o cumplir con las responsabilidades familiares, lo que puede causar aislamiento social y una disminución en la calidad de vida. Participar en actividades ilegales para financiar el consumo de fentanilo también puede exponer a las personas a riesgos adicionales, como ser arrestados y encarcelados (27).

Su abuso puede causar una serie de problemas psicológicos complicados, como los trastornos del estado de ánimo, que pueden manifestarse en oscilaciones extremas que van desde episodios de euforia hasta profundas depresiones, por mencionar algunos de los principales. Estos cambios significativos pueden ocurrir cuando el fentanilo altera los neurotransmisores en el cerebro, lo que tiene un impacto significativo en la estabilidad emocional y mental de las personas que consumen esta sustancia (7).

Además, puede causar ansiedad y estrés, aumentando la preocupación y dificultando el manejo de situaciones estresantes. La ansiedad resultante puede manifestarse en ataques de pánico, una preocupación constante y dificultades para controlar los pensamientos intrusivos, lo que agrega más dolor psicológico a quienes luchan con la adicción al fentanilo y puede mantenerse tanto durante el consumo activo como durante los períodos de abstinencia, lo que dificulta que las personas que están atrapadas en la espiral de la adicción rompan el ciclo (28).

El apoyo psicológico es esencial para tratar la adicción a opioides como el fentanilo. Las terapias conductuales ofrecen un enfoque integral que aborda tanto los aspectos conductuales como cognitivos de la adicción. Por ejemplo, la terapia cognitivo-conductual se enfoca en cambiar las expectativas y comportamientos relacionados con el consumo de drogas, así como en brindar estrategias efectivas para manejar desencadenantes y estrés. Esta terapia ayuda a las personas a comprender y cambiar sus patrones de pensamiento y comportamiento, lo que les permite tomar decisiones más saludables y resistir las tentaciones de consumir fentanilo, lo que promueve un estilo de vida sin drogas (28).

El control de contingencias es un método efectivo que establece un plan de recompensas tangibles para los pacientes cada vez que obtienen resultados negativos en las pruebas de consumo de drogas. Se les otorgan "puntos" que pueden canjear por productos que promueven un estilo de vida saludable y esta estrategia fomenta positivamente los comportamientos saludables. Las entrevistas motivacionales también brindan un entorno seguro para que las personas exploren sus sentimientos ambiguos sobre el cambio, lo que les permite tomar decisiones más conscientes e independientes. Estas intervenciones psicológicas no solo ayudan a los pacientes a dejar de usar fentanilo, sino que también fomentan un cambio duradero en su perspectiva sobre la recuperación y su bienestar general (7).

Finalmente, en los casos más graves, el abuso de fentanilo puede provocar síntomas psicóticos como alucinaciones, delirios y paranoia, los cuales, pueden llevar a una desconexión de la realidad y tener un impacto significativo en la percepción y el comportamiento de las personas. Este aspecto de la adicción al fentanilo enfatiza la complejidad y la gravedad de los problemas psicológicos relacionados con esta droga, creando la necesidad de intervenciones integrales que aborden tanto los aspectos físicos como psicológicos de la adicción (17). En este sentido, se recomienda que el tratamiento psicológico esté acompañado de una intervención farmacológica que favorezca

la adherencia al tratamiento (30). Como se mencionó al inicio, el tratamiento farmacológico para usuarios de fentanilo implica la administración de medicamentos que ayudan a reducir los síntomas de abstinencia y la ansiedad asociados con la desintoxicación. Entre los medicamentos más comunes utilizados se encuentran la metadona y la buprenorfina como agonistas de los receptores a opioides, los cuales sustituyen la actividad del fentanilo y se utilizan para reducir los síntomas de abstinencia y la ansiedad. Además, se puede mencionar a la naloxona, un antagonista de los receptores μ y que tiene como objetivo reducir los síntomas de abstinencia (7).

Una vez que el paciente ha superado la fase de desintoxicación, el tratamiento de mantenimiento es crucial para prevenir la recaída. En este estadio, los medicamentos ya mencionados se utilizan para reducir el riesgo de sobredosis y prevenir la recaída. La naltrexona también se utiliza para bloquear los efectos de los opioides, incluyendo el fentanilo, y reducir el deseo de consumir (7).

El tratamiento farmacológico para la adicción al fentanilo requiere un cuidadoso manejo de las dosis y la duración del tratamiento debido al alto potencial de dependencia y los riesgos asociados con el uso de opioides. La dosis inicial de fentanilo puede variar según la vía de administración y las características clínicas del paciente. Para la administración intravenosa, se recomienda comenzar con una dosis de 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, ajustándola posteriormente según la respuesta del paciente. En el caso del fentanilo transdérmico, las dosis iniciales típicas son de 12 a 25 $\mu\text{g}/\text{h}$, adaptándose en función de la analgesia requerida y la tolerancia previa a los opioides (7).

En cuanto a la duración del tratamiento, se recomienda un enfoque a corto plazo, especialmente en el contexto de la adicción, para evitar el desarrollo de tolerancia y dependencia. Sin embargo, en situaciones donde se justifica el uso prolongado, como en el manejo del dolor crónico, el tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizado. El tratamiento a largo plazo puede conllevar riesgos significativos, incluyendo síntomas de abstinencia en caso de interrupción abrupta. Por lo tanto, la reducción gradual de la dosis es esencial cuando se decide finalizar el tratamiento (7).

7. CONCLUSIONES

El fentanilo es un opioide sintético más potente que otras drogas como la morfina, lo que lo hace fácil de producir y ha conducido a su uso abuso ilegal. El consumo de esta sustancia altera la liberación de neurotransmisores, siendo el incremento en la liberación de dopamina el más problemático, pues no solo es un compuesto que ha sido relacionado con la modulación del circuito de recompensa, sino que se ha encontrado promueve cambios neuroplásticos mal adaptativos que derivan en la tolerancia, dependencia y síntomas de abstinencia.

Se encontró que su uso impacta sobre los sistemas serotoninérgicos y opiáceos del cerebro, afectando el estado de ánimo y conductas esenciales para la vida como la ingesta. En lo que respecta a las estructuras cerebrales, la evidencia científica muestra que estructuras como el VTA, el NAc y la PFC son moduladas por acción del fentanilo, promoviendo el sobreconsumo de esta droga y disminuyendo los controles inhibitorios destinados a la regulación de la toma de decisiones.

En cuanto a los aspectos genéticos y epigenéticos, los antecedentes encontrados muestran que la exposición temprana al uso de esta sustancia (p. ej. pre- y perinatal) puede afectar el desarrollo del producto de un embarazo, alterando la cantidad de receptores a dopamina y afectando la actividad de ciertas histonas. Estas modificaciones resultan graves pues puede predisponer a un infante a ser consumidor de sustancias de abuso.

Finalmente, la revisión en la literatura ha mostrado los efectos adversos del uso de fentanilo, pero también ha permitido ver que, en la actualidad, existen tratamientos efectivos para contrarrestar sus efectos y prevenir la adicción. El tratamiento con antagonistas a opioides parece ser uno de los más adecuados para contener los efectos adversos producidos por el abuso de fentanilo. Además, se sugiere implementar intervenciones enfocadas en regular la función dopaminérgica asociada al componente recompensante del consumo del fentanilo. Es importante mencionar que la importancia de hacer un acompañamiento psicológico y social para prevenir el uso y evitar la reincidencia en el uso de esta droga ilícita.

Así pues, aunque se concluye que el fentanilo representa un grave problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta potencia, fácil producción y alto riesgo de abuso y sobredosis, la

Comprensión de los mecanismos neurobiológicos que subyacen su consumo permitirá desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas.

Con base en lo anterior, el tratamiento orientado a la regulación de la actividad de los receptores a opioides y la regulación de la actividad dopaminérgica en el sistema de recompensa serían los blancos ideales para lidiar con la ola de adicción al fentanilo que enfrentamos actualmente. Así, por ejemplo, al reducir la actividad de estructuras como el VTA y la CPF disminuirá la probabilidad de desarrollar adicción.

Lo anterior solo representa una solución desde la perspectiva neurobiológica. Es importante mencionar que, aunado a ello, resulta necesario implementar políticas públicas. Como ejemplo, sería necesario reducir las barreras de acceso a los servicios de salud, implementar prevención, campañas de educación y conciencia sobre los riesgos del fentanilo, desarrollar estrategias efectivas para abordar la adicción, proporcionar acceso a terapias efectivas para las personas adictas incluyendo terapias de sustitución y apoyo psicológico. Finalmente, es necesario reducir el estigma asociado con el consumo de drogas y promover la participación política de las personas consumidoras para crear un entorno más favorable para la recuperación y el apoyo.

8. GLOSARIO

Fentanilo. Opioide sintético que es frecuentemente utilizado como anestésico y para el alivio del dolor.

Neurotransmisores. Sustancia química elaborada por las células nerviosas y usadas para comunicarse con otras células, incluyendo otras células nerviosas y células musculares.

Dopamina. Compuesto químico que se produce por descarboxilación de la DOPA. Activa los receptores dopaminérgicos de los ganglios basales y está relacionado con las funciones de motricidad y recompensa.

Opioides. Medicamentos utilizados para reducir el dolor. Incluyen analgésicos disponibles legalmente a través de una receta médica, así como drogas ilegales tales como la heroína.

Serotonina (5-HT). Químicamente conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), es un neurotransmisor presente en el cerebro, los intestinos y las plaquetas sanguíneas y contribuye a regular funciones como el estado de ánimo, la digestión, el sueño, la función sexual y la temperatura corporal y más. En el sistema nervioso central, la interrupción del equilibrio de la serotonina en el cerebro se ha relacionado con una variedad de trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo la depresión.

Área tegmental ventral (VTA). Región cerebral compuesta de neuronas que se encuentra en el *mesencéfalo* y que es importante en el sistema de recompensa cerebral, debido a la gran cantidad de neuronas dopaminérgicas que posee y que conectan con otras partes del cerebro.

Núcleo accumbens (NAc). Estructura que se considera una interfase neural entre motivación y acción motora. Participa de modo decisivo en la ingesta, conducta sexual, recompensa, respuesta al estrés, autoadministración de drogas, etc.

Corteza prefrontal (PFC). Se encuentra situada en la parte del cerebro más cercana al rostro. Es considerada un área de asociación multimodal puesto que en ella se coordina la información proveniente de otras áreas cerebrales. Se trata de un área cerebral de gran tamaño con una gran importancia para explicar el control conductual, la personalidad y las capacidades cognitivas.

Epigenética. Es el estudio de los cambios en la función de los genes que son hereditarias y que no se pueden atribuir a alteraciones de la secuencia de ADN.

Histonas. Son proteínas críticas en el empaquetamiento del ADN en la célula en forma de cromatina y cromosomas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Butelman ER, Huang Y, Epstein DH, Shaham Y, Goldstein RZ, Volkow ND, et al. Overdose mortality rates for opioids and stimulant drugs are substantially higher in men than in women: state-level analysis. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2023 Jun 15; 1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01601-8>
2. Organización Mundial de la Salud. Sobredosis de opioides [Internet]. www.who.int. 2023. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>
3. Vega Cardulis E, Cardulis Cárdenas O, Rojas Santana O, Ojeda González JJ, Díaz de la Rosa C, Vega Cardulis E, et al. Analgesedación con propofol y fentanilo en las colonoscopia. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Mar 27];21(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182022000300003
4. Bernat Silvestre S. Neurobiología de la adicción a drogas de abuso. *dspaceumhes* [Internet]. 2020 May 27 [cited 2024 Mar 27]; Available from: <http://dspace.umh.es/handle/11000/7979>
5. Cruz-López MB, Pinzón-Gómez C. La importancia de un Sistema de Alerta Temprana para la Política de Drogas en México. *Revista Internacional de Investigación en Adicciones* [Internet]. 2023 Oct 3 [cited 2024 Mar 27];9(2):125–7. Available from: <https://www.riiad.org/index.php/riiad/article/view/riiad-2023-2-01>
6. Lam D, Sebastian A, Bogguri C, Hum NR, Ladd A, Cadena J, et al. Dose-dependent consequences of sub-chronic fentanyl exposure on neuron and glial co-cultures. *Frontiers in Toxicology*. 2022 Aug 11;4.
7. Browne CJ, Godino A, Salery M, Nestler EJ. Epigenetic Mechanisms of Opioid Addiction. *Biological Psychiatry*. 2019 Jul;87(1).
8. Acuña JP. Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019 Nov;30(6):466–79.
9. Han Y, Cao L, Yuan K, Shi J, Yan W, Lu L. Unique Pharmacology, Brain Dysfunction, and Therapeutic Advancements for Fentanyl Misuse and Abuse. *Neuroscience Bulletin*. 2022 May 15;38.

10. Diego SL, García CH, Herrero SG. El fentanilo desde el punto de vista criminológico. *Quadernos de Criminología* [Internet]. 2024 Jan 31 [cited 2024 Mar 27];1(1):46–55. Available from: <https://ojs.revistaqdc.es/index.php/qdc/article/view/>
11. Plata Illescas V, Aguilar Alonso V. Perfil de pacientes grandes consumidores de fentanilo de liberación rápida en un área sanitaria de Córdoba. *Revista de la OFIL* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 27];33(1):53–5. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-714X2023000100010&script=sci_arttext&tlng=pt
12. Puerro-Vicente M. Fentanilo: droga de abuso. Utilización en conflictos bélicos. *Sanidad Militar* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 27];79(2):70–1. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1887-85712023000200001&script=sci_arttext
13. Uusküla A, Talu A, Vorobjov S, Salekešin M, Rannap J, Lemsalu L, et al. The fentanyl epidemic in Estonia: factors in its evolution and opportunities for a comprehensive public health response, a scoping review. *International Journal of Drug Policy*. 2020 Jul;81:102757.
14. Vivian, James S.H. Wong, Westenberg JN, Ramadhan NH, Hasti Fadakar, Mohammadali Nikoo, et al. Systematic review on intentional non-medical fentanyl use among people who use drugs. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2024 Feb 13 [cited 2024 Mar 27];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10896833/>
15. Vega Cardulis E, Cardulis Cárdenas O, Rojas Santana O, Ojeda González JJ, Díaz de la Rosa C, Vega Cardulis E, et al. Analgesedación con propofol y fentanilo en las colonoscopia. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Mar 27];21(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182022000300003
16. Falconi Ayón PM, Briones García SS, Falconí Ayón PM, Menéndez Macías FG. Análisis de las políticas sobre el consumo de drogas en el mundo y Ecuador. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS* [Internet]. 2024 Jan 6 [cited 2024 Mar 27];6(1):32–50. Available from: <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/954/1323>

17. Vargas X. Revisión sobre el tratamiento del consumo de sustancias. *Revista Cúpula* [Internet]. 2023;37(1):9–20. Available from: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v37n1/02.pdf>
18. Lipiński PFJ, Matalińska J. Fentanyl Structure as a Scaffold for Opioid/Non-Opioid Mltitarget Analgesics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Mar 2;23(5):2766.
19. Han Y, Cao L, Yuan K, Shi J, Yan W, Lu L. Unique Pharmacology, Brain Dysfunction, and Therapeutic Advancements for Fentanyl Misuse and Abuse. *Neuroscience Bulletin*. 2022 May 15;38.
20. E. Andrew Townsend, R. Kijoon Kim, Robinson H, Marsh SA, Banks ML, Hamilton PW. Opioid Withdrawal Produces Sex-Specific Effects on Fentanyl-Versus-Food Choice and Mesolimbic Transcription. *Biol Psiquiatría Glob Open*. 2021 Aug 1;1(2):112–22.
21. Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [Internet]. 2019 Nov; 106:49–57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233332/>
22. Blackwood CA, Cadet JL. The molecular neurobiology and neuropathology of opioid use disorder. *Current Research in Neurobiology* [Internet]. 2021 Jan 1;2:100023. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665945X2100019X>
23. Olusakin J, Kumar G, Basu M, Calarco CA, Fox ME, Alipio JB, et al. Transcriptomic profiling of reward and sensory brain areas in perinatal fentanyl exposed juvenile mice. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Mar 27];48(12):1724–34. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01639-8>
24. Blum K, Mclaughlin T, Gold MS, Gondre-Lewis MC, Thanos PK, Elman I, et al. Are We Getting High Cause the Thrill is Gone? *Journal of Addiction Psychiatry* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 27];7(1):5–516. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38164471/>
25. Lefevre EM, Pisansky MT, Toddes C, Baruffaldi F, Pravetoni M, Tian L, et al. Interruption of continuous opioid exposure exacerbates drug-evoked adaptations in the mesolimbic dopamine system. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2022 Apr 19];45(11):1781–92. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7608117/pdf/41386_2020_Article_643.pdf

26. Salinsky LM, Merritt CR, Zamora JC, Giacomini JL, Anastasio NC, Cunningham KA. μ -opioid receptor agonists and psychedelics: pharmacological opportunities and challenges. *Frontiers in Pharmacology*. 2023 Oct 11;14.
27. Santos PA. La epidemia de opioides en Estados Unidos. *bie3: Boletín IEEE* [Internet]. 2021;22(22):405–20. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8153038>
28. Santos de Pascual A. Evaluación de la eficacia de un programa de tratamiento en adicciones. Proyecto de investigación [Internet]. 2022 Nov 8 [cited 2024 Mar 27]; Available from: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/125306>
29. Gamez TB. Intervención neuropsicológica y psicoafectiva en jóvenes adultos con TDAH toxicómanos, con apoyo de la arteterapia. *riaauaemmx* [Internet]. 2023 Jun 15 [cited 2024 Mar 27]; Available from: <http://riaa.uaem.mx/handle/20.500.12055/3921>
30. Pérez T, Natàlia Riera Nadal, Rosa Madrideo Mora. Actualización farmacológica de los analgésicos opioides. *FMC Formación médica continuada en atención primaria/FMC Formación médica continuada en atención primaria*. 2024 Jun 1;31(6):19–31.

10. ANEXOS

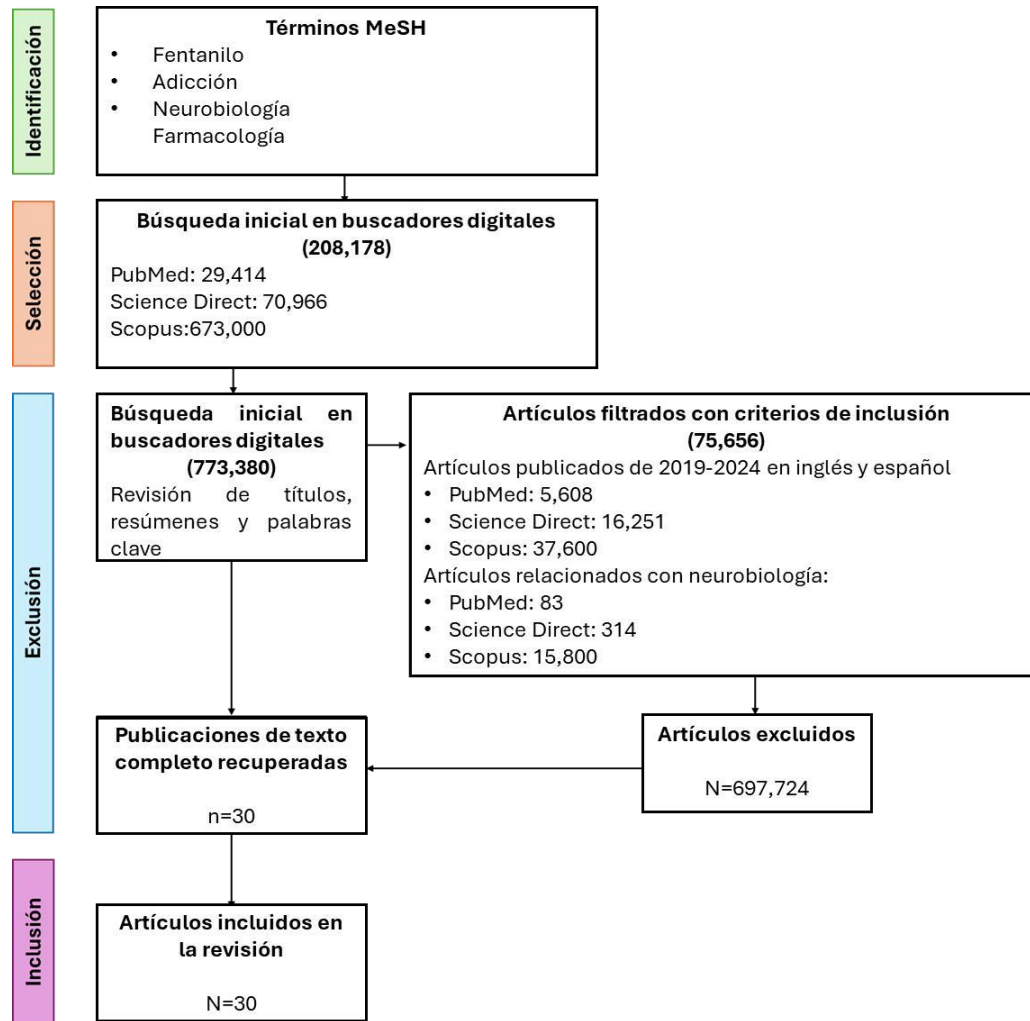
ANEXO A. Recursos materiales empleados durante la revisión bibliográfica

Recurso Material	Descripción
Ordenador	Será utilizado para acceder a bases de datos en línea, buscar y recopilar la literatura relevante.
Conexión a Internet	Necesaria para acceder a recursos en línea y bases de datos.
Software de referencia (opcional)	Software de gestión bibliográfica para organizar y administrar las referencias bibliográficas. Se puede hacer de forma manual también.
Papelería	Incluye papel, bolígrafos, y otros suministros de oficina para la toma de notas y organización.

ANEXO B. Cronograma de trabajo por objetivos

Actividades	enero	febrero	marzo 3	abril 4
Revisar la literatura científica sobre los circuitos neuronales y las regiones cerebrales involucradas en la adicción al fentanilo.	X			
Analizar y sintetizar la información obtenida para describir con detalle los circuitos neuronales y regiones cerebrales relacionados con la adicción al fentanilo.		X		
Investigar estudios que aborden los cambios en la expresión génica y la plasticidad sináptica en el cerebro de individuos adictos al fentanilo.			X	
Analizar los hallazgos encontrados para detallar los cambios en la expresión génica y la plasticidad sináptica asociados a la adicción al fentanilo.				X
Sintetizar la información recopilada en un documento que aborde de manera clara y concisa los mecanismos neurobiológicos de la adicción al fentanilo.				X
Revisar y editar el documento final para asegurar la coherencia, precisión y claridad del contenido.				X
Preparar la presentación del trabajo para su exposición ante el equipo investigador y otros interesados.				X
Realizar la presentación del trabajo y discutir los hallazgos obtenidos, así como posibles implicaciones y recomendaciones.				X

ANEXO C. Flujograma de la metodología



ANEXO D. Lista de instituciones participantes en la investigación

NOMBRE DE LA INSTITUCION	PUBLICA O PRIVADA	DIRECION POSTAL	PERSONA DE CONTACTO	CORREO PERSONAL DE CONTACTO	TELEFONO PERSONA DE CONTACTO
UNIVERSIDD CATOLICA DE CUENCA	PRIVADA	Calle Principal, Número, Ciudad, País	Av. de las Américas y Humboldt, Cuenca, Ecuador	info@ucacue.edu.ec	2-824-3065

ANEXO E. Comparativa de los estudios empleados en la revisión bibliográfica

Autor	Año	Título	Tipo de estudios	Resultados
-------	-----	--------	------------------	------------

Butelman ER, Huang Y, Epstein DH, Shaham Y, Goldstein RZ, Volkow ND	2023	Overdose mortality rates for opioids and stimulant drugs are substantially higher in men than in women: state-level analysis.	Transversal	Los hombres tienen una tasa de mortalidad por sobredosis de opioides (como el fentanilo y la heroína) y psicoestimulantes (como la metanfetamina y la cocaína) entre 2 y 3 veces mayor con relación a las mujeres.
Vega-Cardulis E, Cardulis-Cárdenas O, Rojas-Santana O, Ojeda-González J, Díaz-de-la-Rosa C.	2022	Analgosedación con propofol y fentanilo en la colonoscopia.	Observacional, descriptivo, longitudinal	La analgosedación con propofol y fentanilo resultó una alternativa anestésica de utilidad en los pacientes a los que se les realizó colonoscopia ambulatoria con gran estabilidad hemodinámica en la serie estudiada.
Bernat Silvestre	2020	Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso	Revisión	La vía dopaminérgica mesolímbica, cuya conexión principal es el área tegmental ventral-núcleo accumbens, también interactúa con otras regiones límbicas, como la amígdala, hipotálamo, hipocampo y corteza prefrontal. Implicando a otros neurotransmisores aparte de la dopamina, como son el glutamato, acetilcolina, serotonina y noradrenalina.
Lam y colaboradores	2022	Dose-dependent consequences of sub-chronic fentanyl exposure on neuron and glial co-cultures	Experimental	Los cultivos expuestos a la dosis alta de fentanilo (pero no baja) mostraron una disminución en sus propiedades de red. Sin embargo, la actividad transcriptómica fue sensible al fentanilo tanto en concentraciones bajas como altas, lo que muestra cambios en la expresión genética en los procesos implicados en la transmisión sináptica, la matriz extracelular y la respuesta inflamatoria en los complejos cultivos neurogliales.

Browne, Godino, Sallery y Nestler	2019	Epigenetic Mechanisms of Opioid Addiction	Revisión	Los opioides promueven niveles altos de acetilación de histonas y niveles bajos de metilación represiva de histonas, así como alteraciones en los patrones de metilación del ADN y la expresión de ARN no codificante en todo el circuito de recompensa del cerebro.
Acuña	2019	Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico	Revisión	La exposición repetida a opioides produce neuroadaptación que disminuye el efecto analgésico, produce anhedonia, aparición síntomas de abstinencia y cambios conductuales que pueden gatillar abuso y dependencia.
Han Y, Cao L, Yuan K, Shi J, Yan W, Lu L.	2022	Unique Pharmacology, Brain Dysfunction, and Therapeutic Advancements for Fentanyl Misuse and Abuse	Revisión	El fentanilo y sus análogos tienen una farmacología de receptores compleja y producen efectos conductuales y características clínicas multifacéticos, que incluyen analgesia, anestesia, sedación y efectos secundarios respiratorios y cardiorácicos.
Plata Illescas V, Aguilar Alonso V	2023	Perfil de pacientes grandes consumidores de	Observacional, descriptivo	El uso inadecuado o posible abuso de fentanilo de liberación inmediata se da en mayor proporción
		fentanilo de liberación rápida en un área sanitaria de Córdoba		en pacientes con DCNO, y en la mayoría de los casos la primera prescripción se realizó en atención primaria. No se observó relación clara con patología psiquiátrica ni otras adicciones.
Puerro-Vicente M.	2023	Fentanilo: droga de abuso. Utilización en conflictos bélicos. Sanidad Militar	Anecdótico	El fentanilo se ha unido a drogas más tradicionales, y son varias las razones que facilitan su utilización por los combatientes. Sin embargo, parte de esa provisión puede ser desviada a fines no asistenciales, además, existe una importante fabricación y distribución ilegal que hace que su acceso sea posible sin excesivo esfuerzo para los interesados.

Uusküla A, Talu A, Vorobjov S, Salekešin M, Rannap J, Lemsalu L, et al.	2020	The fentanyl epidemic in Estonia: factors in its evolution and opportunities for a comprehensive public health response, a scoping review	Revisión	Abordar el fentanilo fabricado ilícitamente puede servir como una experiencia de aprendizaje en salud pública para desarrollar programas de detección temprana y respuesta rápida en entornos de consumo de drogas que cambian rápidamente.
Vivian, James S.H. Wong, Westenberg JN, Ramadhan NH, Hasti Fadakar, Mohammadali Nikoo, et al.	2024	Systematic review on intentional non-medical fentanyl use among people who use drugs	Revisión	Se descubrió que las personas que usaban fentanilo intencionalmente tenían más probabilidades de ser jóvenes, hombres y blancos. También tenían más probabilidades de haber experimentado sobredosis y de informar el uso de drogas inyectables. Existe evidencia de que los comportamientos de búsqueda de fentanilo están motivados por una mayor potencia, un retraso en la retirada, un menor coste y una mayor disponibilidad.
Falconi Ayón PM, Briones García SS, Falconí Ayón	2024	Análisis de las políticas sobre el consumo de	Revisión	Se logró obtener una comprensión detallada de las diversas medidas implementadas por los países
PM, Menéndez Macías FG.		drogas en el mundo y Ecuador.		examinados, estableciendo una comparación que destaca las disparidades en los resultados, considerando factores influyentes como la situación geográfica, las orientaciones políticas y el contexto social. Se evidencia que, a pesar de las diferencias entre los países analizados, existen similitudes compartidas.

Lipiński PFJ, Matalińska J.	2022	Fentanyl Structure as a Scaffold for Opioid/Non-Opioid Multitarget Analgesics	Revisión	Se resumen los intentos en los que se utilizó fentanilo o sus subestructuras como un fragmento farmacofórico del receptor μ -opioides y un andamio al que se unieron fragmentos relacionados con receptores no opioides. Los 'segundos' objetivos no opioides incluían proteínas tan diversas como sitios de unión de imidazolina (I_2), receptor de cannabinoides (CB_1), receptor de taquiquinina (NK_1), receptor de dopamina (D_2), ciclooxigenasas, amida hidrolasa de ácidos grasos y monoacilglicerol lipasa y receptor opiáceo sigma (σ_1).
Han Y, Cao L, Yuan K, Shi J, Yan W, Lu L.	2022	Unique Pharmacology, Brain Dysfunction, and Therapeutic Advancements for Fentanyl Misuse and Abuse	Revisión	Se discuten los avances recientes en el desarrollo de intervenciones farmacológicas, vacunas antifentanilo, vacunas conjugadas antifentanilo/heroína y anticuerpos monoclonales para atenuar la búsqueda de fentanilo y prevenir la depresión respiratoria inducida por fentanilo.
E. Andrew Townsend, R. Kijoon Kim, Robinson H, Marsh SA, Banks ML, Hamilton PW.	2021	Opioid Withdrawal Produces Sex-Specific Effects on Fentanyl-Versus-Food Choice and	Experimental	Antes de la dependencia de opioides, las ratas macho y hembra asignaron de manera similar la respuesta entre fentanilo y comida. La abstinencia del acceso prolongado al fentanilo

		Mesolimbic Transcription		<p>provocó aumentos similares en los signos de abstinencia somática en ambos sexos. A pesar de signos de abstinencia similares y de la ingesta de fentanilo de acceso extendido, la abstinencia de opioides estuvo acompañada de un aumento desadaptativo en la elección de fentanilo en los machos, pero no en las hembras. Las diferencias de comportamiento entre sexos se correspondieron con un mayor número de genes expresados diferencialmente en NAc y VTA de hembras sin opioides en comparación con los machos. La metadona bloqueó los aumentos asociados a la abstinencia en la elección de fentanilo en los machos, pero no logró disminuir aún más la elección de fentanilo en las hembras.</p>
Comer SD, Cahill CM. Fentanyl:	2019	Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment	Revisión	<p>El fentanilo ilícito se vende como adulterante de la heroína y otras drogas. No está claro hasta qué punto los consumidores de drogas venden o buscan el fentanilo solo.</p> <p>El fentanilo es un potente agonista opioide mu con alta eficacia. En comparación con la morfina, puede producir una mayor activación de los complejos de beta-arrestina.</p> <p>La naloxona y la naltrexona antagonizan los efectos de los opioides de los que se abusa con más frecuencia, incluido el fentanilo, mediante una interacción competitiva.</p> <p>La tolerancia cruzada de opioides es menor entre los opioides con eficacia alta que con baja eficacia.</p>

				Se necesita con urgencia investigación sobre las dosis y regímenes óptimos de naltrexona, metadona y buprenorfina para tratar el uso ilícito de fentanilo.
Blackwood CA, Cadet JL.	2021	The molecular neurobiology and neuropathology of opioid use disorder.	Revisión	La evidencia acumulada respalda la noción de daño neuropatológico potencial inducido por opioides en regiones cerebrales discretas que sirven como sustratos para el ciclo del trastorno por consumo de opioides. La identificación adicional de regiones cerebrales potencialmente vulnerables en estos pacientes podría servir como guía para los sitios de implantación óptimos para la tecnología de estimulación cerebral profunda, una de las últimas herramientas que se están explorando para tratar la adicción a los opioides.
Olusakin J, Kumar G, Basu M, Calarco CA, Fox ME, Alipio JB, et al.	2023	Transcriptomic profiling of reward and sensory brain areas in perinatal fentanyl exposed juvenile mice.	Experimental	El análisis del transcriptoma reveló DEG y módulos genéticos significativamente asociados con la exposición al fentanilo perinatal en función del sexo. El VTA tenía la mayor cantidad de DEG, mientras que en NAc se produjo un fuerte enriquecimiento genético. Los genes enriquecidos en la respiración mitocondrial fueron pronunciados en NAc y VTA de machos expuestos a fentanilo perinatal, la matriz extracelular (ECM) y el enriquecimiento de la migración neuronal fueron pronunciados en NAc y VTA de machos expuestos a fentanilo perinatal, mientras que los genes asociados con el ciclo vesicular y la señalización sináptica estaban marcadamente alterados. en

				NAc de ratones hembra expuestos a fentanilo perinatal. En áreas sensoriales de hembras expuestas perinatalmente a fentanilo, se encontraron alteraciones en la respiración mitocondrial, procesos de organización sináptica y ciliar.
Blum K, Mclaughlin T, Gold MS, Gondre-Lewis MC, Thanos PK, Elman I, et al.	2023	Are We Getting High Cause the Thrill is Gone?	Revisión	Investigaciones recientes identifican la conectividad funcional en estado de reposo en los circuitos de recompensa del cerebro como un factor crucial. De manera análoga, es importante reconocer que la descarga acumulativa de dopamina, gobernada por el núcleo accumbens (NAc) y modulada por una serie de neurotransmisores adicionales, constituye una piedra angular del bienestar general de un individuo. Las neuroimágenes revelan que los individuos de alto riesgo exhiben una respuesta embotada a los estímulos, potencialmente debido a polimorfismos del ADN o alteraciones epigenéticas. Este descubrimiento ha dado lugar a la idea de una "emoción" disminuida.
Lefevre EM, Pisansky MT, Toddes C, Baruffaldi F, Pravetoni M, Tian L, et al.	2023	Interruption of continuous opioid exposure exacerbates drug-evoked adaptations in the mesolimbic dopamine system	Experimental	La interrupción de la exposición continua a la morfina exacerbó los cambios transcripcionales provocados por las drogas tanto en el núcleo accumbens como en el cuerpo estriado dorsal, aumentando dramáticamente la expresión genética diferencial y activando vías de señalización únicas.
Salinsky LM, Merritt CR, Zamora JC, Giacomini JL, Anastasio NC,	2023	μ -opioid receptor agonists and psychedelics: pharmacological opportunities and challenges.	Revisión	Los datos emergentes sugieren que MOR y 5-HT _{2A} R interactúan a nivel celular y dentro de nodos clave de los circuitos del trastorno por uso de opioides (OUD), lo que

Cunningham KA.				destaca una gran oportunidad para una nueva intervención farmacológica para OUD
Santos PA.	2021	La epidemia de opioides en Estados Unidos.	Opinión	La epidemia de opioides se ha cobrado numerosas víctimas y tiene importantes repercusiones económicas y en materia de seguridad. Se manifiesta como un fenómeno que afecta a la población de manera desigual, discriminando según su estatus socioeconómico y demográfico. Su multidimensionalidad hace que este problema necesite ser abordado a nivel federal y estatal si se pretende conseguir resultados eficientes y efectivos.
Santos de Pascual A.	2022	Evaluación de la eficacia de un programa de tratamiento en adicciones.	Transversal	El primer estudio constó de una evaluación del perfil psicopatológico por género de las personas usuarias del programa a través de una metodología transversal, mientras que el segundo consistió en un estudio longitudinal comparando la severidad de los problemas adictivos de una muestra de personas tratadas a lo largo de 12 meses en tratamiento. Los resultados evidenciaron una alta influencia del tiempo en tratamiento sobre el impacto del programa en los procesos adictivos, así como diversos efectos de perfiles psicosociales sobre la retención y otros problemas de salud mental. Lo que señala la importancia de realizar procesos de tratamiento acordes a las necesidades específicas que puedan necesitar.
Gamez TB.	2023	Intervención neuropsicológica y psicoafectiva en jóvenes adultos	Transversal	La estimulación cognitiva en jóvenes adultos con TDAH toxicómanos, con el apoyo de la arteterapia, son una

		con TDAH toxicómanos, con apoyo de la arteterapia		alternativa de atención integral, para facilitar la adherencia al tratamiento, que favorezca la motivación para el trabajo neuropsicológico, sin descuidar las necesidades afectivas, contribuyendo en la reinserción social y en una mejor calidad de vida.
Pérez MT, Riera N, Madridejos R.	2024	Actualización farmacológica de los analgésicos opioides	Revisión	Los opioides son valiosos en el manejo del dolor agudo, dolor oncológico y en el final de vida, pero no hay evidencia consistente del beneficio de los opioides en otros contextos. La tolerancia cruzada incompleta ocurre cuando un paciente se cambia de un opioide a otro, lo que implica reducir las dosis de opioides equivalentes para evitar sobredosis. La comprensión de las diferencias farmacológicas entre los opioides puede ayudar a seleccionar el fármaco adecuado para el entorno clínico relevante y minimizar los efectos secundarios.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Luis Alfonso Tandazo Muñiz portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1106010489**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Exploración de los mecanismos neurobiológicos de la adicción al fentanilo** ” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 04 de septiembre del 2024

F:

Luis Alfonso Tandazo Muñiz
C.I. 1106010489