



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Factores de riesgo asociados a la dependencia y sobredosis por fentanilo desde una perspectiva multidimensional

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2025

Autor: Marta Balart Torró

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Javier Muriel Serrano

Resumen

El fentanilo, un opioide sintético de alta potencia, se ha convertido en uno de los principales agentes implicados en la actual crisis de opioides en Estados Unidos, con importantes repercusiones en términos de salud pública. Este trabajo tiene como objetivo general identificar, desde un enfoque multidimensional, los factores de riesgo asociados al desarrollo de dependencia y sobredosis por fentanilo, prestando atención a las dimensiones sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y genéticas. Además, se comparan los patrones de consumo en Estados Unidos y España, para analizar similitudes y diferencias contextuales.

Para ello, se realizó una revisión narrativa a partir de literatura científica recuperada principalmente de MEDLINE vía PubMed, seleccionando estudios recientes y relevantes que abordaran el consumo de fentanilo desde distintas perspectivas.

Los resultados revelan un perfil de alta vulnerabilidad concentrado en varones jóvenes, blancos y en situación de exclusión social, con antecedentes de trauma o trastornos mentales. Se identificaron factores clínicos y farmacológicos agravantes, como el policonsumo, el uso de vías de administración de alto riesgo como la inyectada e inhalada, y la prescripción sin supervisión adecuada. A nivel genético, polimorfismos en los genes *OPRM1*, *CYP3A5* y *DRD2* podrían modular la respuesta al fármaco, aunque la evidencia sigue siendo incipiente. En España, el patrón de consumo sigue siendo clínico, aunque se observa un preocupante aumento de prescripciones fuera de indicación.

Se concluye que el riesgo de dependencia al fentanilo resulta de una compleja interacción de factores individuales y estructurales, lo que exige respuestas integrales y adaptadas a cada contexto.

Palabras clave: fentanilo, trastorno por uso de opioides, sobredosis, factores de riesgo, farmacogenética, crisis de opioides.

Abstract

Fentanyl, a potent synthetic opioid, is one of the main drivers of the current opioid crisis in the United States, with significant public health implications. This study aims to identify the risk factors associated with the development of fentanyl dependence and overdose through a multidimensional approach that considers sociodemographic, clinical, pharmacological and genetic dimensions. The study also compares consumption patterns in the United States and Spain to analyse contextual similarities and differences.

To this end, a narrative review was conducted using scientific literature primarily retrieved from MEDLINE via PubMed, with recent and relevant studies addressing fentanyl use from various perspectives being selected.

The findings reveal that individuals at high risk are typically young, white, socially excluded males with a history of trauma or mental health issues. Aggravating clinical and pharmacological factors were identified, including polydrug use, high-risk routes of administration, such as injection and inhalation, and unsupervised medical prescriptions. Genetically, polymorphisms in genes such as *OPRM1*, *CYP3A5* and *DRD2* may modulate individual responses to fentanyl, although the current evidence is preliminary. In Spain, fentanyl consumption remains primarily clinical, though a concerning increase in off-label prescriptions has been observed.

It can be concluded that fentanyl dependence arises from a complex interplay between individual vulnerabilities and structural determinants, necessitating comprehensive, context-specific responses.

Keywords: fentanyl, Opioid Use Disorder, overdose, risk factors, pharmacogenetics, opioid crisis

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. El fentanilo	7
1.2. La crisis de opioides como problema de salud pública: panorama global y el caso de EE.UU.....	7
1.3. Mecanismos neurobiológicos de la dependencia al fentanilo.....	10
1.4. Factores de riesgo para la dependencia al fentanilo	11
1.4.1. Factores sociodemográficos y psicosociales	12
1.4.2. Factores farmacológicos.....	12
1.4.3. Factores genéticos	12
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo general	14
2.2. Objetivos secundarios	14
3. METODOLOGÍA.....	15
3.1. Diseño del trabajo	15
3.2. Fuentes de obtención de datos	15
3.3. Estrategia de búsqueda	15
3.4. Criterios de selección de artículos	16
3.5. Diagrama de flujo	18
4. RESULTADOS	20
4.1. Factores sociodemográficos y psicosociales	22
4.2. Factores farmacológicos y clínicos.....	25
4.3. Factores genéticos	28
5. DISCUSIÓN	31
5.1. Factores sociodemográficos y ambientales	31

5.2. Factores farmacológicos y clínicos.....	33
5.3. Factores genéticos	35
5.4. Situación y patrones de consumo del fentanilo en España	36
6. CONCLUSIONES	39
7. BILIOGRAFÍA.....	40
8. ANEXO.....	42



LISTADO DE ABREVIATURAS

<u>Abreviatura</u>	<u>Inglés</u>	<u>Español</u>
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette sub-family B member 1	Miembro 1 subfamilia B del transportador ABC
ACC	Anterior Cingulate Cortex	Corteza Cingulada Anterior
AMPc	Cyclic Adenosine Monophosphate	Monofosfato de Adenosina Cíclico
AUC	Area Under the Curve	Área Bajo la Curva
BNST	Bed Nucleus of the Stria Terminalis	Núcleo de la Estría Terminal
<i>COMT</i>	Catechol-O-Methyltransferase	Catecol-O-Metiltransferasa
<i>CYP3A4</i>	Cytochrome P450 3A4	Citocromo P450 3A4
<i>CYP3A5</i>	Cytochrome P450 3A5	Citocromo P450 3A5
<i>DRD2</i>	Dopamine Receptor D2	Receptor de Dopamina D2
EPOC	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid	Ácido Gamma-Aminobutírico
GWAS	Genome-Wide Association Study	Estudio de Asociación del Genoma Completo
MME	Morphine Milligram Equivalent	Miligramos Equivalentes de Morfina
MOUD	Medications for Opioid Use Disorder	Medicación para el Trastorno por Uso de Opioides
MTAG	Multi-Trait Analysis of GWAS	Análisis Multitrasgo de GWAS
NAc	Nucleus Accumbens	Núcleo Accumbens
<i>NK1R</i>	Neurokinin 1 Receptor	Receptor de Neuroquinina 1
<i>OPRM1</i>	Mu-Opioid Receptor 1	Receptor Mu-Opioide 1
<i>OUD</i>	Opioid Use Disorder	Trastorno por Uso de Opioides
PRS	Polygenic Risk Score	Puntuación de Riesgo Poligénico
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder	Trastorno por Estrés Postraumático
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms	Polimorfismos de Nucleótido Único
<i>VIH</i>	Human Immunodeficiency Virus	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VTA	Ventral Tegmental Area	Área Tegmental Ventral

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético de alta potencia, desarrollado por Paul Janssen en 1960 como parte de una búsqueda de analgésicos más eficaces y rápidos que la morfina (1). Su uso clínico se ha extendido ampliamente, especialmente en el tratamiento del dolor agudo y crónico, en contextos como la oncología y la anestesia quirúrgica. Actualmente se ha convertido en una alternativa destacada frente a opioides tradicionales como la morfina o la meperidina.

Es aproximadamente 50 veces más potente que la heroína (2) y 100 veces más que la morfina (3), gracias a su elevada lipofilia, que facilita su rápido paso al sistema nervioso central y un inicio de acción casi inmediato. Este perfil resulta útil en procedimientos médicos, pero también implica un elevado riesgo de sobredosis, sobre todo si no se controla adecuadamente su administración.

Se puede administrar por varias vías (intravenosa, transdérmica, transmucosa o nasal), lo que amplía su versatilidad terapéutica. Su metabolismo ocurre principalmente en el hígado a través de la enzima CYP3A4, generando metabolitos inactivos como el norfentanilo, que se excretan por vía renal (4).

Aunque su uso médico es seguro bajo supervisión, su creciente fabricación ilícita y abuso han generado un aumento alarmante en las muertes por sobredosis, especialmente en EE. UU. Esta dualidad entre medicamento y sustancia de abuso, plantea importantes desafíos para la salud pública que se abordarán más adelante (5).

1.2. La crisis de opioides como problema de salud pública: panorama global y el caso de EE.UU.

En las últimas décadas, el aumento en el consumo de opioides ha derivado en una crisis de salud pública de alcance global, inicialmente impulsada por la

necesidad de mejorar el tratamiento del dolor. Sin embargo, ha evolucionado hacia una emergencia sanitaria compleja, determinada por factores médicos, sociales, económicos y políticos. Aunque países como Canadá, Australia y algunos estados europeos han registrado problemas relacionados con el uso de opiodes, la situación ha adquirido un carácter epidémico especialmente en Estados Unidos. (6, 7).

La crisis de opiodes en EE.UU. ha seguido una evolución en cuatro olas epidemiológicas. La primera, en la década de 1990, se caracterizó por el aumento masivo en la prescripción de opiodes como la oxicodona, promovida bajo la errónea premisa de su bajo potencial adictivo. La segunda ola, a partir de 2010, estuvo marcada por el auge del consumo de heroína, debido a su mayor disponibilidad y menor coste frente a los analgésicos recetados. Desde 2013, la tercera ola se centró en la irrupción del fentanilo ilícito y sus análogos, sustancias extremadamente potentes y letales, responsables de un incremento sustancial en las muertes por sobredosis (del 14 % al 60 % entre 2010 y 2017) (7). En la actualidad, la cuarta ola se caracteriza por un patrón de policonsumo que combina opiodes con estimulantes y depresores del sistema nervioso central, lo que agrava el riesgo clínico y eleva notablemente la mortalidad asociada.

Los estudios recientes evidencian que, a pesar de las campañas para reducir la prescripción de opiodes, las muertes por sobredosis continúan en aumento.

Esta aparente contradicción puede explicarse por dos factores clave (7):

- La gran cantidad de medicamentos opiodes que se distribuyeron durante décadas generó un excedente que alimentó el mercado ilegal, incluso después de implementar controles más estrictos.
- La mayor disponibilidad, pureza y bajo coste de la heroína primero, y del fentanilo posteriormente, facilitaron la transición hacia formas de consumo más letales.

En los últimos años, se ha observado un aumento significativo del uso de fentanilo y su mezcla con otras sustancias, lo que ha intensificado la crisis de sobredosis en EE.UU. Según datos de análisis toxicológicos, entre 2013 y 2018,

la positividad de fentanilo no prescrito en muestras de orina aumentó un 1850% en consumidores de cocaína y un 798% en consumidores de metanfetamina (3). Esta tendencia refleja no solo una mayor disponibilidad del fentanilo en el mercado ilícito, sino también una creciente presencia de policonsumo de alto riesgo, lo que ha contribuido al incremento de las muertes por sobredosis y a otras consecuencias médicas asociadas, como las infecciones por VIH y hepatitis C.

La Figura 1, tomada de Salmond et al. (2019) (6) y basada en la original de Hedegaard et al. (2017) (8), muestra la evolución de las muertes por sobredosis de opioides entre 1999 y 2016, evidenciando las cuatro olas epidemiológicas previamente descritas.

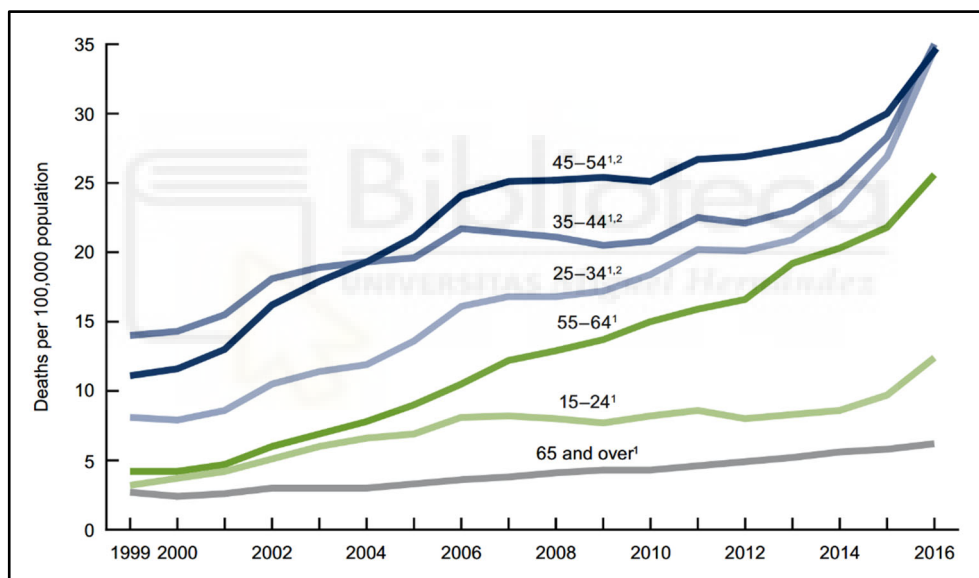


Figura 1: Tasas de mortalidad por sobredosis de drogas según grupo de edad, EE.UU. 1999-2016.

¹ Tendencia creciente significativa de 1999 a 2016, con diferentes tasas de cambio a lo largo del tiempo, $p < 0.005$.

² La tasa de 2016 fue significativamente más alta en los grupos de edad de 25-34, 35-44 y 45-54, $p < 0.05$.

Factores sociales y estructurales como el acceso limitado a tratamientos para el trastorno por uso de opioides (OUD), el estigma, la criminalización y la marginación socioeconómica han obstaculizado una respuesta sanitaria eficaz. Como destacan Salmond et al. (2019) y otros autores, la crisis no solo ha elevado las muertes por sobredosis, sino también el sufrimiento, la enfermedad y el deterioro social asociados al consumo problemático de opioides(6, 7).

En definitiva, la crisis de opioides en EE.UU. es un fenómeno complejo y multifactorial que requiere un enfoque integral desde la salud pública y la justicia social. El fentanilo ilícito, por su elevada potencia, bajo coste y amplia disponibilidad, se ha posicionado como el protagonista de la actual epidemia (3, 5).

1.3. Mecanismos neurobiológicos de la dependencia al fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético que actúa principalmente sobre los receptores μ -opioides (OPRM) del sistema nervioso central, provocando un efecto analgésico rápido y potente gracias a su alta lipofilia. Su unión a estos receptores inhibe la liberación de neurotransmisores, reduce el AMPc y favorece la vía de señalización de β -arrestina 2, lo que se asocia con efectos adversos como la depresión respiratoria. Además, su efecto intenso pero breve potencia la aparición de tolerancia y dependencia.

A nivel del sistema de recompensa, el fentanilo estimula la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (NAc) al inhibir interneuronas GABA en el área tegmental ventral (VTA), generando una fuerte sensación de euforia. Este refuerzo positivo contribuye al aprendizaje asociativo droga-recompensa, lo que incrementa el riesgo de recaídas. El uso repetido provoca adaptaciones neuroplásticas duraderas en estructuras clave como la corteza prefrontal, la amígdala y el locus coeruleus, alterando el control inhibitorio y exacerbando la impulsividad y el craving.

En conjunto, estas alteraciones reflejan la complejidad de los circuitos neuronales implicados en la adicción al fentanilo, donde se integran mecanismos relacionados con el dolor, la recompensa, el estrés y la toma de decisiones (3).

A continuación, se presenta la Figura 2, que ilustra los principales circuitos neuronales implicados en la búsqueda, el consumo y la recaída inducida por esta sustancia (3).

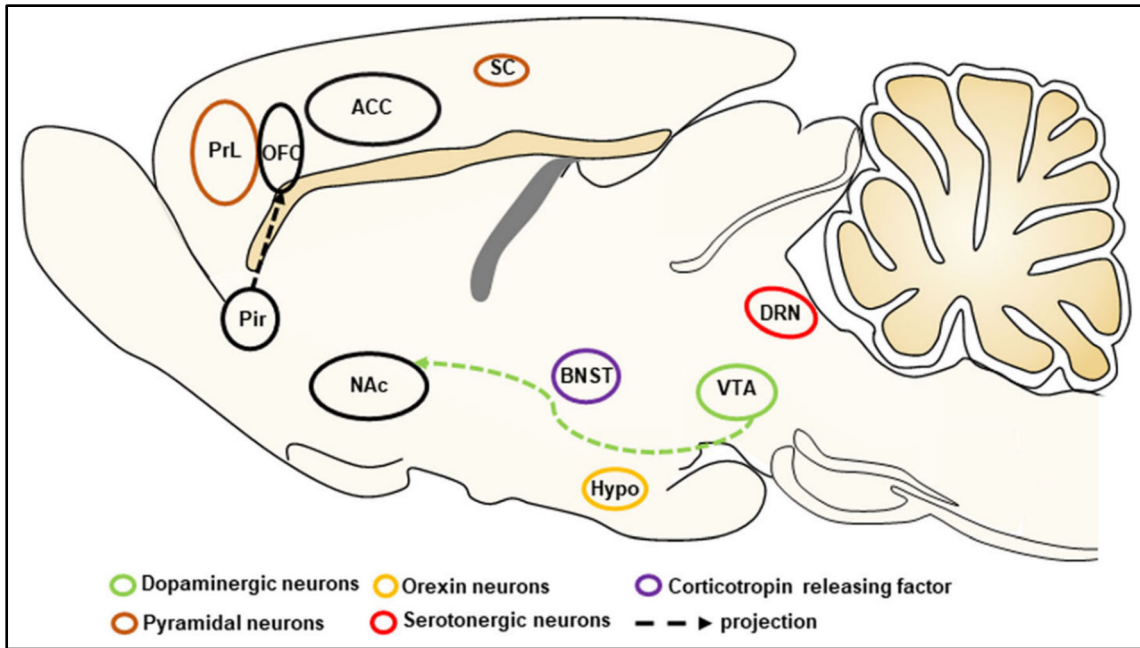


Figura 2: Esquema de los posibles mecanismos neuronales implicados en el abuso de fentanilo.

Se destacan regiones clave de los circuitos de recompensa y estrés, como la corteza cingulada anterior (ACC), el VTA, el NAc, el hipotálamo (Hypo) y el núcleo de la estría terminal (BNST). Asimismo, se muestran distintos tipos neuronales y sus proyecciones, reflejando la complejidad de las vías neurobiológicas implicadas en la adicción al fentanilo.

1.4. Factores de riesgo para la dependencia al fentanilo

La susceptibilidad a desarrollar dependencia al fentanilo podría explicarse por la interacción entre factores individuales y contextuales. Con base en la literatura actual, es posible plantear una serie de mecanismos a través de los cuales ciertos elementos genéticos, farmacológicos y psicosociales contribuirían al aumento de dicha vulnerabilidad.

1.4.1. Factores sociodemográficos y psicosociales

A nivel psicosocial, se plantea que factores como la juventud, la presencia de trastornos mentales graves o el uso de opioides en entornos no controlados podrían aumentar el riesgo de desarrollar dependencia (9, 10). Por ejemplo, se ha observado que las personas con historial de consumo de múltiples sustancias o con menor acceso a servicios sanitarios tienden a mostrar una mayor preferencia por el fentanilo y una peor evolución clínica (11, 12). En poblaciones especialmente vulnerables, como aquellas bajo libertad condicional, se ha identificado un riesgo significativamente superior de muerte por sobredosis, en gran parte atribuible al uso de fentanilo (11).

1.4.2. Factores farmacológicos

El perfil farmacodinámico del fentanilo, especialmente su elevada lipofilia y rapidez de acción, podría favorecer mecanismos de refuerzo positivo intensos, acelerando así la transición hacia un uso compulsivo. Esta hipótesis se sostiene en su capacidad para inducir tolerancia de forma rápida, lo que requeriría un aumento progresivo de la dosis para alcanzar el mismo efecto (13). Asimismo, se ha observado que estas características dificultan la estabilización con tratamientos sustitutivos como la buprenorfina (9), lo que podría complicar el abandono del consumo.

1.4.3. Factores genéticos

Una posible vía de riesgo para el desarrollo de dependencia a esta sustancia podría residir en la genética individual. Por ejemplo, se ha sugerido que polimorfismos en el gen *OPRM1*, que codifica el receptor μ -opioide, podrían modificar la respuesta a los efectos reforzantes del fentanilo. Asimismo, variantes en enzimas metabolizadoras como *CYP3A4* y *CYP3A5* podrían influir en la velocidad de metabolización del fármaco, afectando su acumulación y la

potencia percibida (13). Otro estudio identificó asociaciones entre el polimorfismo *rs776746* de *CYP3A5* y un mayor riesgo de sobredosis, así como variantes en *DRD2*, relacionadas con la vía dopaminérgica, que podrían aumentar la sensibilidad a la recompensa opioide (14). También se ha planteado que la predisposición genética, combinada con factores ambientales adversos como el trastorno de estrés postraumático (PTSD), podría potenciar el riesgo de desarrollar dependencia (15).

La identificación temprana de todos estos factores de riesgo resulta fundamental no solo para prevenir la aparición del trastorno por uso de opioides, sino también para orientar intervenciones más eficaces en poblaciones vulnerables. Comprender qué perfiles presentan mayor susceptibilidad permite optimizar el abordaje clínico, promover estrategias de reducción de daños y diseñar políticas de salud pública más ajustadas a las necesidades reales.



2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Determinar, desde una perspectiva multidimensional (sociodemográfica, clínica, farmacológica y genética), los factores de riesgo implicados en los desenlaces clínicos negativos asociados al consumo de fentanilo, con especial atención a la dependencia y la sobredosis en el contexto de la crisis de opioides en Estados Unidos.

2.2. Objetivos secundarios

- I. Analizar el patrón de consumo de fentanilo en Estados Unidos y los factores sociodemográficos y psicosociales asociados al riesgo de dependencia y sobredosis, prestando atención a variables como edad, sexo, nivel educativo, situación económica, sinhogarismo, y trastornos psiquiátricos.
- II. Examinar los factores clínicos y farmacológicos que incrementan el riesgo de dependencia y sobredosis por fentanilo, incluyendo el policonsumo, las vías de administración, el contexto terapéutico (prescripción médica y su interrupción), así como las comorbilidades médicas y psiquiátricas.
- III. Analizar cómo ciertas variantes genéticas y polimorfismos influyen en la respuesta individual al fentanilo y su posible relación con un mayor riesgo de toxicidad, dependencia, sobredosis y efectos adversos.
- IV. Comparar el impacto del fentanilo en Estados Unidos y España, analizando las diferencias en patrones de uso (clínico frente a extraclínico), perfil de personas usuarias y riesgos asociados, con especial atención a la prescripción fuera de indicación y las implicaciones para la salud pública.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del trabajo

Se llevó a cabo un estudio de revisión bibliográfica con un enfoque narrativo, descriptivo y sistematizado, orientado al análisis crítico de la literatura científica reciente sobre el uso de fentanilo, así como los factores de riesgo asociados al desarrollo de dependencia y sobredosis.

3.2. Fuentes de obtención de datos

Para delimitar la selección bibliográfica, se empleó una estrategia de búsqueda sistemática en la base de datos PubMed, al tratarse de una de las fuentes más completas y especializadas en literatura biomédica y de salud pública a nivel internacional.

De forma complementaria a la búsqueda principal, se aplicó una estrategia secundaria mediante la herramienta “Similar articles”, disponible en cada página de resultados de PubMed. Esta funcionalidad permite identificar publicaciones relacionadas a través de algoritmos que combinan coincidencias léxicas, términos MeSH y estructuras textuales, lo que favorece la detección de estudios relevantes que podrían no haber sido identificados en la búsqueda inicial.

3.3. Estrategia de búsqueda

Como paso inicial, se estableció un protocolo de búsqueda orientado a recuperar literatura científica relevante sobre el uso de fentanilo y sus implicaciones en salud pública. Dicho protocolo fue formulado siguiendo criterios de precisión temática y control del volumen de resultados, con el objetivo de garantizar un análisis riguroso y viable.

Durante la fase inicial de diseño de la estrategia de búsqueda, se evaluaron combinaciones de términos generales como *“fentanyl”*, *“risk factors”*, *“addiction”*

y “*overdose*” en la base de datos PubMed. Esta búsqueda arrojó un volumen superior a 50.000 resultados, lo que evidenció una baja especificidad y una magnitud no adecuada para su análisis sistemático.

Con el objetivo de optimizar la relevancia de los registros y garantizar la factibilidad del proceso de revisión, se reformuló la estrategia mediante una ecuación de búsqueda más acotada, centrada en la recuperación de estudios que incluyeran simultáneamente referencias al uso de fentanilo, factores de riesgo y consecuencias clínicas o conductuales asociadas, tales como dependencia, adicción, abuso o sobredosis.

La búsqueda se restringió a los campos de título y resumen ([Title/Abstract]) para focalizar los resultados en publicaciones cuya temática principal estuviera claramente vinculada a los conceptos de interés. La ecuación de búsqueda utilizada fue la siguiente:

(fentanyl[Title/Abstract]) AND (risk factors[Title/Abstract]) AND
((dependence[Title/Abstract]) OR (addiction[Title/Abstract]) OR
(abuse[Title/Abstract]) OR (overdose[Title/Abstract]))

Esta estrategia inicial arrojó un total de 64 resultados. Posteriormente, se aplicaron filtros automáticos disponibles en PubMed para limitar los estudios a los últimos 10 años, en idioma inglés o español, y realizados en población humana. Tras esta depuración, el número de artículos se redujo a 44, constituyendo un conjunto adecuado para su revisión cualitativa conforme a los objetivos del presente trabajo.

3.4. Criterios de selección de artículos

Cada uno de los 44 artículos fue revisado de manera exhaustiva, aplicando los siguientes criterios de inclusión:

- El estudio debía estar centrado explícitamente en el fentanilo o compararlo con otros opioides.

- Debían abordarse factores de riesgo desde una perspectiva biológica, clínica, social o conductual.
- Era necesario que se discutieran fenómenos como dependencia, adicción, abuso o sobredosis sobre una base empírica o clínica.
- El enfoque debía enmarcarse en los ámbitos de la salud pública, farmacología, medicina clínica o ciencias sociales aplicadas.

De acuerdo con estos criterios, 8 artículos fueron seleccionados para su inclusión en la revisión, por alinearse con los ejes fundamentales definidos en el Trabajo Final de Grado.

Gracias a la estrategia secundaria descrita anteriormente, se identificaron 5 artículos adicionales que, aunque no aparecían en la búsqueda principal, cumplían los criterios de inclusión y aportaban información complementaria en torno a:

- Las preferencias de uso de fentanilo frente a otros opioides.
- Los comportamientos de riesgo en entornos comunitarios.
- Los factores sociales y psicológicos relacionados con el consumo persistente de opioides sintéticos.

Esta fase de ampliación se llevó a cabo de forma manual, revisando títulos y resúmenes, y seleccionando únicamente aquellos estudios con una aportación sustantiva al objetivo general del trabajo.

Como resultado de todo el proceso, la selección final quedó compuesta por 13 artículos científicos, todos ellos publicados en revistas revisadas por pares entre los años 2017 y 2024.

Finalmente, en relación con el Objetivo IV, se constató la escasez de literatura específica sobre el contexto español en los resultados de la búsqueda sistemática. Por este motivo, se llevó a cabo una búsqueda complementaria de carácter no estructurado en la base de datos Web of Science y en los volúmenes de la Revista Española de Salud Pública, editada por el Ministerio de Sanidad, con el propósito de identificar estudios recientes desarrollados en España. A través de este procedimiento se localizaron 3 artículos adicionales que, si bien

no fueron incluidos en el conjunto de estudios seleccionados, se consideraron en el apartado de discusión por su relevancia contextual y su contribución al análisis del fenómeno en el entorno nacional.

3.5. Diagrama de flujo

A modo de resumen, la Figura 3 representa el proceso metodológico seguido para alcanzar la muestra final de artículos incluidos en la revisión.



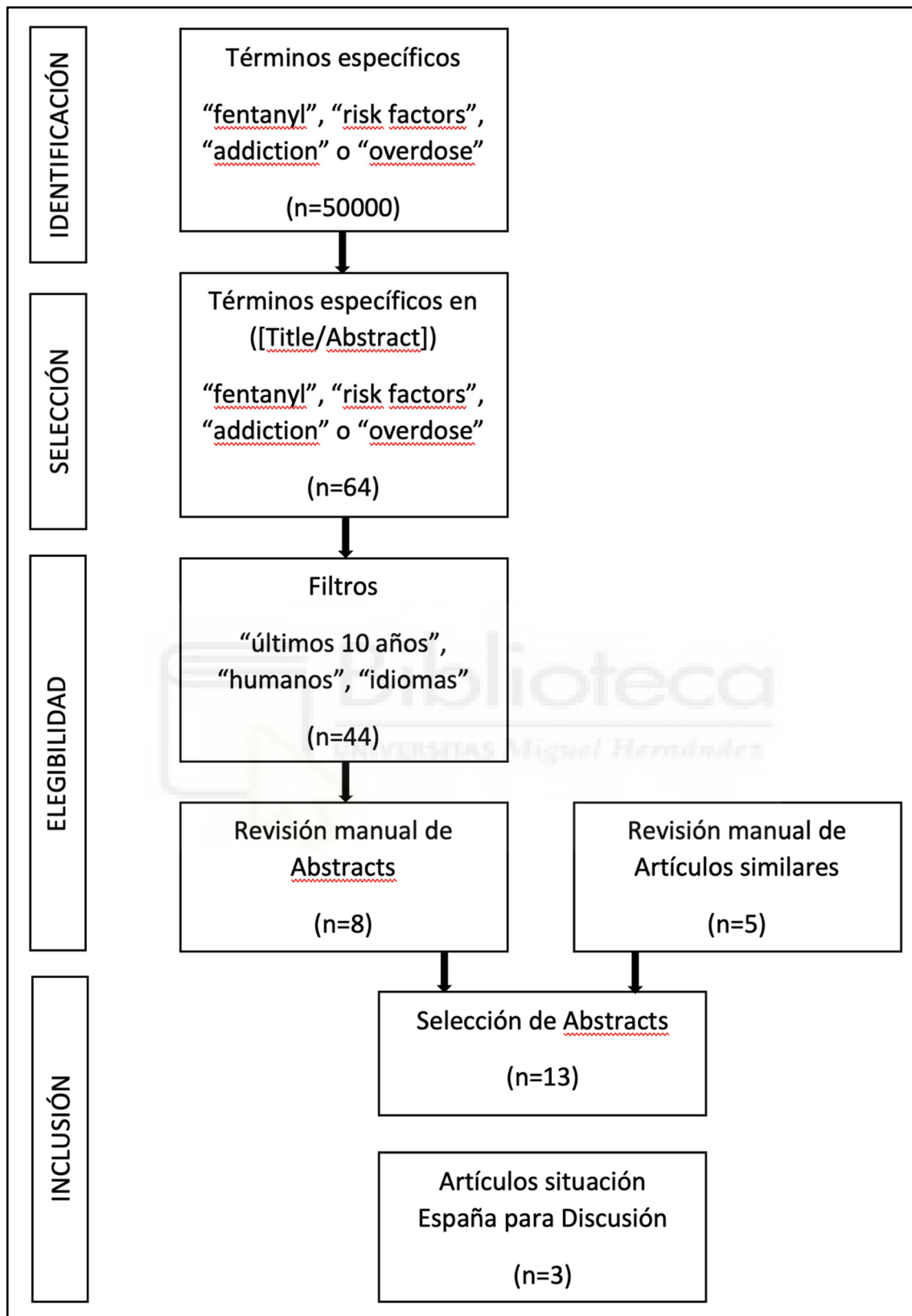


Figura 3: Diagrama de flujo del proceso metodológico seguido para la selección de artículos.

4. RESULTADOS

Los resultados de esta revisión, basada en la selección y análisis de 13 artículos científicos, se presentan organizados en tres grandes apartados: factores sociodemográficos y psicosociales; factores farmacológicos y clínicos y factores genéticos. Esta clasificación permite sintetizar la evidencia disponible desde una perspectiva multidimensional, abarcando desde la vulnerabilidad biológica hasta las condiciones sociales y los patrones de consumo que modulan el riesgo de dependencia a opioides y sobredosis, con especial atención al fentanilo.

La siguiente tabla (Tabla 1) resume las principales características de los 13 artículos incluidos en la revisión bibliográfica.



Tabla 1: Esquema de las principales características de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica.

PMID (ref. biblio.)	Autor año	País	n	Edad (años)	Sexo=n(%)	Diseño	Factores riesgos	Outcome clínico	Resultados
38317430 (15)	Na et al. 2024	EE.UU.	1958	41 ±15	M=1018(52) H=940(48)	Observacional Transversal	1, 2	Sobredosis	Sobredosis asociada a menor edad, ser hombre, baja educación, trauma infantil y trastornos MDD/PTSD
39265714 (14)	Lambert et al. 2024	EE.UU.	1301 95 OD	42 ±12	M=44(46) H=51(54)	Observacional Transversal	1	Sobredosis	SNPs en <i>CYP3A5</i> , <i>DRD2</i> y <i>NK1R</i> asociados significativamente con el riesgo de sobredosis por opioides.
30281924 (13)	Saiz-Rodríguez et al. 2019	España	35	18-55	M=16 (46) H=19(54)	Ensayo clínico controlado	1	Farmacocinética Farmacodinámica	<i>CYP3A4</i> *22 y <i>ABCB1</i> influyen en la exposición al fentanilo; <i>OPRM1</i> y <i>COMT</i> se asocian con mayor somnolencia.
35819683 (16)	Powell et al. 2022	EE.UU.	483	51 ±14	M=44 (9) H=439 (91)	Observacional Retrospectivo Longitudinal	2, 3	Mortalidad Sobredosis	El grupo con OUD probable presentó mayores tasas de hospitalización y mortalidad por cualquier causa, sin diferencias significativas en sobredosis no fatal entre los grupos.
36152404 (09)	Hochstatter et al., 2023	EE.UU.	250	38	M=65 (26) H=185 (74)	Observacional Transversal	2, 3	Dependencia Preferencia por fentanilo	La preferencia por fentanilo se asoció con mayor impulsividad, enfermedades mentales graves, uso de múltiples drogas y menor exposición a buprenorfina no prescrita.
35067401 (11)	Boulger et al. 2022	EE.UU.	46308	33 ±11	M=8911(19) H=37284(81)	Observacional Retrospectivo Transversal	2, 3	Mortalidad	Alta mortalidad por sobredosis por fentanilo en personas en libertad condicional. El riesgo aumentó con consumo reciente de opioides, policonsumo y edad avanzada
35704785 (19)	Palamar et al. 2022	EE.UU.	15391	—	—	Observacional Retrospectivo	3	Exposición adversa Mortalidad	Las exposiciones aumentaron más del triple, especialmente por co-uso con metanfetamina, cocaína y heroína. Inhalación fue la vía más asociada a eventos graves o muerte
33321284 (10)	Kline et al. 2020	EE.UU.	432	40	M=207(48) H=225(52)	Observacional Transversal	2, 3	Sobredosis	La inyección y el policonsumo (cocaína, benzodiacepinas, metanfetamina) se asociaron con mayor riesgo de sobredosis con uso de cocaína
34283705 (20)	Ickowicz et al. 2022	Canadá	732	47	H=425 (58)	Observacional Prospectivo Longitudinal	2	Preferencia fentanilo Sobredosis	La preferencia por fentanilo aumentó. Se asoció significativamente con menor edad y consumo diario de metanfetamina. "Mejor colocón" y "dura más que la heroína".
34391586 (12)	Crystal et al. 2021	EE.UU.	> 4000000	18 - 64	M= (38) H= (62)	Retrospectivo de cohorte	2, 3	Sobredosis Mortalidad	Aumento significativo de sobredosis entre 2014 y 2019, entre 25 - 65 años, con mayor riesgo en personas con trastornos psiquiátricos, enfermedades crónicas y policonsumo.
38456483 (17)	Chang et al. 2024	EE.UU.	268	43 ±10	M=100(37) H=165(22)	Observacional Transversal	2, 3	Sobredosis	La percepción de alto riesgo de sobredosis fue baja. Se asociaron significativamente con sinhogarismo reciente y el uso en entornos desconocidos.
32441588 (21)	Smolina et al. 2022	Canadá	8831	37	H= (65)	Observacional Retrospectivo	3	Sobredosis	El riesgo de sobredosis aumentó especialmente tras interrumpir el tratamiento con MOUD, así como con el uso activo de opioides, benzodiacepinas y sedantes.
28340233 (18)	Mercado-Crespo et al. 2018	EE.UU.	536	26 - 35	H= (61)	Observacional Retrospectivo	2, 3	Sobredosis Mortalidad	Las muertes por fentanilo ilícito ocurrieron en personas jóvenes, hombres y blancos, con frecuencia de policonsumo y antecedentes de tratamiento con opioides o buprenorfina.

n: tamaño muestral; M: mujeres; H: hombres; Factores de riesgo: 1- Genéticos, 2- Sociodemográficos y psicosociales, 3- Farmacológicos y clínicos; SNPs: Polimorfismos de un Solo Nucleótido; *COMT*:

Catecol-O-metiltransferasa; OD: sobredosis; OUD: trastorno por uso de opioides; MOUD: Tratamiento farmacológico para el trastorno por uso de opioides

4.1. Factores sociodemográficos y psicosociales

En cuanto a los determinantes sociales, se han considerado estudios que analizan variables como la edad, el sexo, la raza, el nivel educativo, los trastornos psiquiátricos, y la situación laboral y económica, entre otras.

En el estudio de Na et al. (2024) (15), se observó que las personas con dependencia a opioides eran, en promedio, más jóvenes (36 años), predominantemente hombres (64 %) y presentaban menores niveles educativos (solo el 8 % tenía estudios universitarios). Mostraban además tasas elevadas de pobreza (92 % con ingresos < 50.000 dólares) y una alta prevalencia de experiencias adversas en la infancia, como consumo de sustancias en el hogar antes de los 13 años (60 %), abuso físico (10 %), abuso sexual infantil (16 %), PTSD (20 %) y depresión mayor (46 %).

El estudio de Powell et al. (2023) (16) ofrece un enfoque interesante mediante un diseño longitudinal observacional en una muestra de 483 veteranos, categorizados en tres grupos según el patrón de uso de opioides: OUD probable (62 %), uso limitado aberrante (18 %) y uso prescrito no aberrante (20 %). Los veteranos con OUD probable presentaron una mayor prevalencia de trastornos de ansiedad (37 %), otros trastornos por uso de sustancias (64 %) y situación de calle en el año previo al diagnóstico (29 %). También eran más jóvenes en comparación con aquellos con uso prescrito no aberrante (49 vs. 60, p -valor < 0.001).

Uno de los aspectos más destacables en la actual crisis de opioides es la creciente preferencia por el fentanilo frente a otros opioides. El estudio de Hochstatter et al. (2022) (9), realizado con 250 pacientes con OUD, identificó una serie de variables psicosociales y clínicas asociadas a dicha preferencia. Los individuos que preferían fentanilo, solo o combinado con heroína, presentaban una edad significativamente inferior respecto a quienes preferían heroína u otros opioides. Además, esta preferencia se asoció con una mayor probabilidad de ser personas blancas, padecer una enfermedad mental grave y exhibir niveles más

elevados de impulsividad, hostilidad y toma de riesgos. También se observó una mayor implicación en conductas delictivas recientes.

Respecto a los factores altamente determinantes en el riesgo de sobredosis de fentanilo, el estudio de Boulger et al. (2022) (11) analizó la mortalidad relacionada con opioides en una cohorte de personas en libertad condicional en el condado de Cook (Chicago). Los resultados mostraron que este colectivo presentaba una tasa de mortalidad por sobredosis 15 veces superior a la de la población general del mismo entorno geográfico (361 frente a 23 por cada 100.000 habitantes).

Dentro de este grupo, se identificaron patrones específicos según variables demográficas. En primer lugar, la edad avanzada se asoció con un mayor riesgo: los individuos de entre 46 y 55 años registraron la tasa más alta de mortalidad (930 por 100.000), siendo casi siete veces más propensos a morir por sobredosis que los adultos jóvenes de 18 a 25 años. En cuanto a la variable étnica, aunque el mayor número de muertes se produjo entre personas afroamericanas, la tasa específica más elevada correspondió a personas blancas (775 frente a 288 por 100.000). Por sexo, los hombres representaron el 75 % de los fallecimientos; sin embargo, las mujeres presentaron tasas de sobredosis más elevadas (516 frente a 322 por 100.000), aunque esta diferencia perdió significación estadística tras el ajuste por covariables.

En el estudio de Kline et al. (2023) (10), que incluyó a 432 personas en programas de tratamiento con metadona debido al consumo reciente de opioides, el 52 % de los participantes eran hombres y la edad media fue de 40 años. La mayoría pertenecía a la etnia blanca (53 %), seguidos por afroamericanos (29 %) e hispanos (18 %); además, un 13 % se encontraba en situación de sinhogarismo.

Los trastornos mentales presentaban una alta prevalencia: el 63 % reportó un diagnóstico de depresión, el 64 % de ansiedad, el 22 % de PTSD, y el 38 % manifestó pensamientos suicidas recientes.

En el contexto del creciente ingreso del fentanilo en el mercado ilícito de Estados Unidos, el estudio de Crystal et al. (2021) (12) analizó a más de cuatro millones

de beneficiarios de Medicaid en Nueva Jersey entre 2014 y 2019. Durante ese período, la tasa de sobredosis aumentó considerablemente, pasando de 121 a 427 por cada 100.000 personas.

El riesgo fue mayor en hombres (62 % de los casos en 2019) y en el rango de edad de 25 a 55 años. Aunque los pacientes blancos presentaron las tasas absolutas más elevadas, el incremento relativo fue más pronunciado entre personas negras (RR = 4,81) e hispanas (RR = 3,19). Las sobredosis se asociaron con una alta prevalencia de trastornos psiquiátricos, como depresión mayor (51 %), trastorno bipolar (28 %) y esquizofrenia (12 %), así como con comorbilidades médicas frecuentes, entre ellas hepatitis C (30 %) y diabetes (30 %).

Resaltando la importancia del uso de fentanilo ilícito en Estados Unidos, el estudio de Chang et al. (2024) (17) incluyó a 268 personas usuarias de opioides no prescritos, procedentes principalmente de San Francisco (59 %) y Boston (41 %). La edad media fue de 43 años y el 62 % se identificó como hombre. Un 63 % había experimentado situación de sinhogarismo en los cuatro meses previos al estudio, factor que se asoció con una mayor percepción del riesgo de sobredosis (AOR = 2,41; IC 95 %: 1,10–5,30).

Por último, el estudio de Mercado-Crespo et al. (2018) (18) analizó 536 muertes por sobredosis ocurridas en Rhode Island entre 2012 y 2014, de las cuales el 13 % estuvieron relacionadas con fentanilo ilícito. Las personas fallecidas por esta sustancia eran significativamente más jóvenes que aquellas que murieron por otras drogas, concentrándose un 35 % en el grupo de edad de 26 a 35 años.

La mayoría de los casos correspondía a hombres (61 %), personas blancas no hispanas (89 %) y solteros (58 %). Además, se observó una mayor proporción de consumo reciente de drogas ilícitas (62 %), especialmente heroína (49 %), en comparación con los fallecidos por otras sustancias.

4.2. Factores farmacológicos y clínicos

A continuación, se abordan los factores farmacológicos y clínicos que influyen en el riesgo de sobredosis por opioides. Esta revisión examina variables como las vías de administración, el policonsumo, las comorbilidades médicas y psiquiátricas, así como el impacto del uso terapéutico o no prescrito de opioides y de otros depresores del sistema nervioso central, en un contexto marcado por la creciente presencia del fentanilo en el suministro de drogas ilícitas.

En el trabajo previamente citado de Powell et al. (2023) (16), también se analizó el patrón de uso de opioides. Se observó que el 68 % de los veteranos con un diagnóstico probable de OUD habían consumido opioides no prescritos, incluida la heroína, en contraste con solo un 2 % en el grupo con uso prescrito no aberrante.

Asimismo, las tasas de hospitalización y mortalidad por cualquier causa fueron notablemente más elevadas en el grupo con OUD probable (832 hospitalizaciones y 47 muertes por cada 1000 persona-años), seguidas por el grupo con uso limitado aberrante, y siendo considerablemente menores en el grupo con uso prescrito no aberrante.

En el estudio de Hochstatter et al. (2022) (9), en el cual se analizaron las preferencias por el fentanilo frente a otros opioides, se recogió la experiencia subjetiva de los participantes respecto a los efectos percibidos del fentanilo en comparación con la heroína. Esta información permitió identificar factores farmacodinámicos que influyen en la preferencia por esta sustancia.

Entre los individuos con experiencia suficiente con ambas drogas, el 93 % consideró que la euforia y la sensación placentera inducidas por el fentanilo eran más intensas que las provocadas por la heroína, y el 47 % lo describió globalmente como mejor. Asimismo, el 71 % indicó que los efectos del fentanilo se perciben más rápidamente, y el 42 % consideró que dichos efectos tienen una mayor duración que los de la heroína, aunque esta percepción no es percibida por la mayoría del grupo.

El análisis de Boulger et al. (2022) (11) revela que la mayoría de las muertes por sobredosis examinadas en su muestra estaban asociadas al fentanilo y a sus análogos, posicionándolos como los principales responsables de la mortalidad relacionada con opioides. Además, se identificó un patrón frecuente de policonsumo, en el que otras sustancias como benzodiacepinas, cocaína y alcohol coexistían con el fentanilo en los informes toxicológicos post mortem. Esta combinación potencia los efectos depresores sobre el sistema nervioso central, incrementando de forma considerable el riesgo de sobredosis fatal.

Destacando la relevancia del consumo concomitante de fentanilo con otras sustancias, el estudio de Palamar et al. (2023) (19) analizó más de 15.000 exposiciones relacionadas con fentanilo registradas en Estados Unidos entre 2015 y 2021, observando un incremento del 283 % en los casos notificados durante ese período. El estudio reveló un patrón creciente de policonsumo con sustancias estimulantes, destacando especialmente el aumento del co-uso con metanfetamina (+669 %), cocaína (+374 %) y heroína (+160 %).

Asimismo, se documentaron cambios significativos en las vías de administración, con un aumento de la inhalación y la inyección. La inhalación, en particular, se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos graves o muerte (razón de prevalencia ajustada, aPR = 1,14).

Profundizando en las vías de administración del fentanilo, el estudio de Kline et al. (2021) (10) evidenció que el uso por vía inyectada se asoció con un riesgo significativamente mayor de sobredosis tanto reciente (AOR = 3,51) como anterior (AOR = 2,89).

Asimismo, el policonsumo de opioides con otras sustancias como cocaína (41 %), benzodiacepinas (28 %) y metanfetamina (11 %) fue especialmente frecuente entre quienes habían experimentado una sobredosis reciente, duplicando el riesgo en comparación con quienes no presentaban ese patrón de consumo (AOR = 2,27).

En el estudio de Ickowicz et al. (2022) (20), realizado con personas usuarias de opioides inyectables en Canadá, se observó un aumento en la preferencia por el

fentanilo, motivada principalmente por su mayor potencia euforizante (45 %) y por la percepción de una mayor duración de sus efectos en comparación con la heroína (27 %).

Además, el consumo diario de metanfetamina se asoció de forma significativa con la preferencia por el fentanilo (AOR = 1,68; IC 95 %: 1,01–2,78), lo que refuerza la evidencia de un patrón de policonsumo como factor clave en la elección de esta sustancia.

En particular, el trastorno por uso de benzodiacepinas se asoció con un riesgo de sobredosis casi tres veces mayor (RR = 2,93), mientras que el trastorno por uso de alcohol duplicó aproximadamente dicho riesgo (RR = 1,88), según se refleja en el estudio de Crystal et al. (2021) (12).

Asimismo, los pacientes con dolor crónico (RR = 1,11), enfermedades respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (RR = 1,10) y el asma (RR = 1,09), así como con afecciones infecciosas como la hepatitis C (RR = 1,71), presentaron también un riesgo significativamente mayor de sobredosis.

Este mismo patrón de riesgo se observa en el estudio de Chang et al. (2022) (17), en el cual el 88 % de las personas usuarias reportó haber incurrido en al menos una conducta de riesgo de sobredosis durante los cuatro meses previos. Entre las prácticas más frecuentes se destacaron el uso combinado de opioides con alcohol o benzodiacepinas, así como el consumo en entornos desconocidos o nuevos.

Haciendo referencia al riesgo de dependencia y sobredosis de opioides incluso en contextos de prescripción médica, el estudio de Smolina et al. (2022) (21) evidenció que el uso activo de opioides para el tratamiento del dolor se asociaba con un riesgo elevado de sobredosis (OR = 8,5), especialmente en las etapas iniciales del tratamiento.

El factor de riesgo más crítico identificado fue la interrupción reciente del MOUD, con una OR de 25,6. Incluso el uso activo de estos fármacos duplicaba el riesgo (OR = 2).

Asimismo, el consumo concomitante de benzodiacepinas (OR = 2,6) y de otros sedantes (OR = 1,8) incrementaba significativamente la probabilidad de sobredosis, subrayando el papel del policonsumo y de la discontinuidad terapéutica como factores de riesgo clínico relevantes.

Finalmente, como se ha señalado previamente, el estudio de Mercado-Crespo et al. (2018) (18), que analizó las muertes por sobredosis en Rhode Island entre 2012 y 2014, identificó dos picos en la mortalidad asociada al fentanilo ilícito durante los años 2013 y 2014. Entre las personas fallecidas por esta sustancia, el policonsumo fue frecuente, destacando la presencia de cocaína en el 39 % de los casos y de heroína en el 19 %, una proporción significativamente menor que la observada en otras muertes relacionadas con drogas.

Además, el 29 % de los fallecidos había recibido tratamiento con buprenorfina y el 35 % contaba con recetas activas de opioides en los 90 días previos al fallecimiento. En el grupo de edad de 26 a 35 años se observó una elevada proporción de personas expuestas a dosis elevadas (≥ 100 MME/día), lo que refuerza la importancia del contexto terapéutico previo como factor de riesgo.

4.3. Factores genéticos

Para el estudio de los factores genéticos se han analizado tres trabajos centrados en variantes genéticas y polimorfismos asociados a la dependencia y sobredosis de opioides, y específicamente del fentanilo.

El estudio de Na et al. (2024) (15) evaluó la asociación entre la predisposición genética y el riesgo de desarrollar dependencia a opioides mediante el uso de polygenic risk scores (PRS) derivados de un análisis multirasgo (MTAG) de estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Se encontró que el PRS para el OUD se asociaba de forma significativa con un mayor riesgo de dependencia (OR = 1,42; IC 95%: 1,21–1,66; $p < 0,001$), explicando aproximadamente el 8 % de la varianza total en el modelo multivariable ajustado.

Además, se identificaron efectos de interacción significativos entre el PRS y dos factores psicosociales: el nivel educativo ($p = 0,003$) y el PTSD ($p = 0,045$). En ambos casos, la vulnerabilidad genética se amplificaba en presencia de factores ambientales adversos. Por ejemplo, entre los participantes en el cuartil superior del PRS, aquellos con educación inferior a secundaria presentaban una probabilidad cinco veces mayor de desarrollar dependencia en comparación con quienes tenían estudios universitarios (62 % frente a 12 %). De manera similar, en individuos con alta carga genética, la presencia de PTSD aumentaba el riesgo de dependencia en un 48 % respecto a quienes no lo presentaban (46 % frente a 31 %).

En otro estudio, Lambert et al. (2024) (14) analizaron 180 SNPs candidatos en 1301 pacientes atendidos en servicios de urgencias en Ohio. De ellos, 95 habían experimentado una sobredosis no fatal por opioides. Tras corrección por comparaciones múltiples, se identificaron tres variantes genéticas significativamente asociadas con el riesgo de sobredosis:

- *CYP3A5* (*rs776746*): Este polimorfismo mostró la asociación más fuerte, con una OR ajustada de 6,96 (IC 95%: 2,45–29,23) en individuos homocigotos para el alelo de riesgo.
- *DRD2* (*rs4436578*): También se asoció con un mayor riesgo de sobredosis (OR ajustada: 5,58; IC 95%: 1,93–23,67).
- *NK1R* (*rs6715729*): Este polimorfismo se asoció con un riesgo significativamente menor de sobredosis (OR ajustada: 0,28; IC 95%: 0,14–0,54).

Por último, con un enfoque más específico sobre el fentanilo, el estudio de Saiz-Rodríguez et al. (2019) (13) analizó la influencia de polimorfismos genéticos sobre la farmacocinética, la farmacodinámica y los efectos adversos del fentanilo en pacientes sometidos a cirugía. Se estudiaron variantes en genes relacionados con el metabolismo hepático (*CYP3A4**22, *CYP3A**53), el transporte (*ABCB1*), la respuesta opioide (*OPRM1*) y la neurotransmisión dopaminérgica (*COMT*).

Se observó que los individuos portadores del alelo 22 de *CYP3A4* presentaban una mayor exposición sistémica al fármaco (AUC aumentada) y menor

depuración, lo que indica un metabolismo más lento. Aunque *CYP3A*53* no mostró una asociación significativa, los polimorfismos *ABCB1 C1236T* se relacionaron con una menor vida media y una mayor depuración del fármaco en individuos heterocigotos, lo que sugiere una alteración en su transporte a nivel del sistema nervioso central.

En cuanto a los efectos adversos, se encontró una mayor incidencia de somnolencia en portadores del alelo G del polimorfismo *OPRM1 A118G*, así como en individuos con el alelo A del *COMT G472A*, ambos implicados en la modulación de la sensibilidad a los opioides.



5. DISCUSIÓN

El análisis de los estudios revisados permite identificar múltiples dimensiones de riesgo asociadas al consumo de fentanilo y otros opioides, cuya interacción compleja contribuye al desarrollo del OUD. En los siguientes apartados se detallan los principales factores implicados, así como la situación actual del consumo en el contexto español. Este enfoque analiza la susceptibilidad al uso problemático de fentanilo considerando factores individuales y estructurales.

5.1. Factores sociodemográficos y ambientales

Los factores sociodemográficos y psicosociales emergen como elementos determinantes en la vulnerabilidad al OUD, especialmente en el contexto del consumo de fentanilo. A diferencia de los factores genéticos o farmacológicos, estos componentes no sólo actúan de forma independiente, sino que amplifican o moderan los efectos del resto de variables de riesgo.

Diversos estudios coinciden en señalar una fuerte asociación entre juventud, precariedad socioeconómica y riesgo elevado de dependencia al fentanilo. En el trabajo de Na et al. (2024) (15), las personas con OUD eran más jóvenes, con menor nivel educativo y altos índices de pobreza. Además, factores como el abuso infantil y la exposición temprana a sustancias aumentaban considerablemente el riesgo, especialmente en presencia de trastornos como el PTSD o la depresión. Estos hallazgos respaldan la hipótesis del “cúmulo de vulnerabilidades”, donde las adversidades tempranas configuran trayectorias de riesgo hacia el consumo problemático.

Por otra parte, el estudio longitudinal de Powell et al. (2023) (16) evidencia que el sinhogarismo o comorbilidades psiquiátricas se asocian con una mayor vulnerabilidad al OUD y a la sobredosis. En concreto, las personas sin hogar mostraron tasas significativamente más altas de dependencia, hallazgo que se refuerza con el estudio de Chang et al. (2024) (17), donde el sinhogarismo reciente se relacionó con una mayor percepción del riesgo de sobredosis. Así,

más allá de su valor como indicador de exclusión social, el sinhogarismo actúa como un contexto que intensifica los factores de riesgo asociados al consumo problemático de opioides.

Los factores étnicos y de género también revelaron patrones diferenciales. Aunque los hombres concentran la mayoría de las muertes por sobredosis (10, 12, 18, 19, 21), estudios como el de Boulger et al. (2022) (11) señalaron tasas proporcionalmente más altas en mujeres, lo que sugiere una posible vulnerabilidad específica mediada por factores como la estigmatización, el menor acceso a tratamiento o diferencias biológicas en la respuesta a opioides. Paralelamente, el estudio de Crystal et al. (2021) (12) evidenció un aumento más acelerado de las sobredosis entre personas negras e hispanas, reflejando un agravamiento de las desigualdades estructurales en salud.

También se identificaron variables conductuales y de salud mental altamente asociadas al consumo de fentanilo en comparación con otros opioides. El trabajo de Hochstatter et al. (2022) (9) mostró que las personas que preferían esta sustancia presentaban mayores niveles de impulsividad, hostilidad y trastornos mentales graves, así como una mayor participación en conductas delictivas. Esto sugiere que el fentanilo no solo se introduce en contextos de vulnerabilidad estructural, sino también allí donde hay una elevada desregulación emocional y conductual.

Finalmente, el análisis de las muertes por sobredosis en contextos como el descrito por Mercado-Crespo et al. (2018) (18) muestra que los fallecimientos asociados al fentanilo se concentran en personas más jóvenes, varones, blancos no hispanos y solteros, con alta prevalencia de consumo reciente de heroína. Este perfil sugiere una transición desde otros opioides hacia un patrón de consumo especialmente letal.

Los estudios revisados permiten identificar un perfil de alta vulnerabilidad a la dependencia al fentanilo, caracterizado por hombres jóvenes, en situación de precariedad social, con antecedentes de adversidad infantil, bajo nivel educativo y comorbilidades psiquiátricas como ansiedad o PTSD. Factores como el

sinhogarismo, el policonsumo y la exposición previa a opioides, especialmente heroína, agravan el riesgo. Si bien predominan los individuos blancos no hispanos, el aumento de casos en poblaciones racializadas apunta a una extensión del fenómeno. Este patrón responde a la convergencia de factores estructurales e individuales, lo que exige respuestas integrales que prioricen la equidad, el acceso a tratamiento y la reducción de daños en contextos vulnerables.

5.2. Factores farmacológicos y clínicos

La preferencia creciente por el fentanilo respecto a otros opioides parece estar impulsada por sus propiedades farmacológicas: una acción rápida, elevada potencia euforizante y corta duración. Estas características refuerzan intensamente los mecanismos de recompensa, favoreciendo un consumo más compulsivo. Según Hochstatter et al. (2022) (9), más del 90 % de los usuarios con experiencia en heroína y fentanilo describieron una euforia más intensa y de inicio más rápido con este último, lo que podría explicar su elevado potencial adictivo, especialmente en contextos de uso reiterado y sin supervisión clínica.

El policonsumo se consolida como uno de los factores clínicos más determinantes en la letalidad asociada al fentanilo, no solo por la interacción farmacológica entre sustancias, sino también por las condiciones contextuales en las que se produce el consumo. El trabajo de Crystal et al. (2023) (12) documenta cómo la combinación con depresores del sistema nervioso central, como benzodicepinas o alcohol, potencia de forma crítica la depresión respiratoria, principal mecanismo fisiopatológico de la sobredosis. A su vez, Palamar et al. (2022) (19) señalan un aumento preocupante del uso combinado con estimulantes como metanfetamina o cocaína, lo que introduce una mayor imprevisibilidad clínica y dificulta tanto el diagnóstico como las intervenciones de urgencia. Más allá de la interacción entre sustancias, Chang et al. (2024) (17) advierten que estas prácticas suelen tener lugar en entornos no controlados y acompañadas de otras conductas de riesgo, lo que refuerza la vulnerabilidad

clínica y social de las personas usuarias. En conjunto, estos hallazgos subrayan la necesidad de que las estrategias de intervención vayan más allá de la sustancia en sí, y se orienten hacia modelos que contemplen también las dinámicas de uso.

Las vías de administración del fentanilo parecen desempeñar un papel decisivo en la configuración del riesgo clínico asociado a su uso. La vía inyectada, como señala Kline et al. (2021) (10), se asocia a una elevada incidencia de sobredosis, lo que puede explicarse por la intensidad y rapidez con que induce efectos farmacológicos. Asimismo, el trabajo de Palamar et al. (2022) (19) identifica la vía inhalada como una alternativa en expansión, que, pese a su apariencia menos invasiva, también se vincula a desenlaces clínicos graves. Lejos de tratarse de simples elecciones individuales, estas modalidades de consumo responden a dinámicas contextuales que inciden en la vulnerabilidad de las personas usuarias.

El riesgo de sobredosis y dependencia a opioides no se limita al consumo ilícito, sino que también se manifiesta de forma preocupante en contextos clínicos regulados por prescripción médica. El estudio de Smolina et al. (2022) (21) señala que este riesgo puede estar presente incluso en pacientes tratados con opioides para el dolor, especialmente durante las fases iniciales del tratamiento. Un hallazgo particularmente relevante es la asociación entre la interrupción reciente de terapias de mantenimiento para el trastorno por uso de opioides, como la buprenorfina o la metadona, y un riesgo elevado de sobredosis, probablemente debido a la pérdida de tolerancia farmacológica y la reexposición a dosis previamente toleradas. Esta discontinuidad terapéutica desestabiliza el umbral de seguridad fisiológica, dejando al individuo en una situación de marcada vulnerabilidad clínica. Por su parte, los hallazgos de Mercado-Crespo et al. (2018) (18) muestran que muchas de las muertes por fentanilo en Rhode Island correspondían a personas que habían recibido recetas recientes de opioides a dosis elevadas (≥ 100 MME/día), lo que plantea serias dudas sobre la seguridad de ciertos esquemas de prescripción en ausencia de un seguimiento adecuado. En conjunto, estas evidencias apuntan a la necesidad de revisar con

mayor rigor las prácticas clínicas, reconociendo que el riesgo no solo depende de la sustancia, sino también del contexto terapéutico en el que se administra.

5.3. Factores genéticos

En los últimos años, la literatura científica ha comenzado a señalar con mayor claridad el papel de la genética en la vulnerabilidad al OUD, especialmente en relación con el fentanilo. La evidencia recopilada en esta revisión sugiere la existencia de una base genética relevante, aunque compleja y multifactorial, que podría explicar parte de la variabilidad en la respuesta a esta sustancia.

Además, el estudio de Na et al. (2024) (15) refuerza esta perspectiva al mostrar que los PRS explican cerca del 8 % de la varianza en el riesgo de dependencia a opioides. Sin embargo, su efecto no actúa de forma aislada: variables como el nivel educativo o la presencia de PTSD incrementan significativamente el riesgo en individuos con alta carga genética. Esto subraya la importancia de los modelos epigenéticos, donde la interacción entre predisposición heredada y factores contextuales resulta clave para comprender la vulnerabilidad clínica.

Por otro lado, el trabajo de Lambert et al. (2024) (14) señala asociaciones específicas entre polimorfismos concretos y sobredosis por opioides. La variante *rs776746* del gen *CYP3A5*, implicada en la metabolización hepática del fentanilo, mostró la asociación más fuerte con riesgo de sobredosis, lo que resulta clínicamente coherente dado que este alelo conlleva una menor capacidad metabólica y, por tanto, mayor acumulación del fármaco en plasma. Asimismo, el polimorfismo *rs4436578* del gen *DRD2*, relacionado con la vía dopaminérgica, sugiere que la sensibilidad a los efectos reforzantes del fentanilo podría estar mediada por diferencias en la señalización dopaminérgica. Finalmente, la variante protectora *rs6715729* de *NK1R* resulta especialmente interesante, dado su vínculo con la regulación de la respiración, asociada a una menor vulnerabilidad a la depresión respiratoria inducida por opioides, principal causa de mortalidad en casos de sobredosis.

Desde una perspectiva farmacocinética, el estudio de Saiz-Rodríguez et al. (2019) (13) subraya cómo ciertos polimorfismos genéticos, como *CYP3A422* y *ABCB1 C1236T*, se asocian a variaciones en la exposición sistémica y en la depuración del fentanilo, influyendo así en su eficacia y toxicidad. Asimismo, variantes en *OPRM1* y *COMT*, vinculadas respectivamente a la sensibilidad a opioides y a la modulación dopaminérgica, mostraron una mayor asociación con efectos adversos como la somnolencia, lo que sugiere diferencias individuales en la respuesta clínica al fármaco.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la variabilidad genética podría influir tanto en el perfil farmacológico como en el riesgo asociado al uso de fentanilo, modulando la respuesta terapéutica y el potencial adictivo. No obstante, la aplicación clínica de estos marcadores aún requiere estudios de validación en muestras más amplias y diversas. Futuras investigaciones deberían adoptar modelos integrativos que contemplen tanto la carga poligénica como los factores ambientales, con el fin de mejorar la predicción del riesgo individual y optimizar las estrategias terapéuticas.

5.4. Situación y patrones de consumo del fentanilo en España

A pesar de que la crisis de opioides ha adquirido una magnitud alarmante en Estados Unidos, con un protagonismo indiscutible del fentanilo como principal agente de mortalidad, en España el escenario actual difiere notablemente tanto en escala como en características del consumo. El uso del fentanilo continúa restringido, en su mayoría, al ámbito clínico, principalmente en el tratamiento del dolor agudo o irruptivo, y aún no se ha consolidado como una droga de uso extendido en contextos ilícitos. No obstante, empiezan a detectarse desviaciones preocupantes dentro del propio sistema sanitario. Un estudio realizado en el Hospital Universitario 12 de Octubre (22) identificó un incremento significativo del uso intrahospitalario de fentanilo de liberación inmediata entre 2014 y 2017, especialmente en indicaciones no autorizadas como el dolor postquirúrgico o no oncológico. Este desvío del uso estrictamente oncológico,

unido a la prescripción sin una analgesia de base adecuada, señala posibles fallos en los protocolos de uso y sugiere un riesgo latente de iatrogenia y dependencia que, si bien aún limitado por el momento, requiere especial vigilancia.

A diferencia de la situación en Estados Unidos, donde el uso de fentanilo se concentra mayoritariamente en contextos ilícitos y afecta principalmente a hombres jóvenes, blancos y en situación de exclusión, en España el perfil de consumo muestra particularidades muy distintas. En el ámbito extrahospitalario, el fentanilo continúa prescribiéndose fundamentalmente dentro del sistema sanitario, aunque cada vez con mayor frecuencia en contextos alejados de su indicación principal. El estudio de Machin et al. (2022) (23) evidenció que una proporción importante de las prescripciones emitidas desde atención primaria se dirigía a pacientes sin diagnóstico oncológico ni criterios de tolerancia a opioides. La mayoría correspondía a mujeres de edad avanzada con dolor crónico no oncológico de origen musculoesquelético. Esta prescripción fuera de sus indicaciones y sin supervisión especializada representa un riesgo clínico significativo, tanto por los efectos adversos como por el potencial de dependencia en poblaciones vulnerables. Este contraste con el modelo estadounidense subraya la necesidad de políticas adaptadas al contexto nacional, que refuercen los criterios de prescripción, seguimiento clínico y formación a los profesionales sanitarios sobre el uso seguro de opioides.

En consonancia con estos hallazgos, el estudio nacional de Salazar et al. (2023) (24) documenta un aumento sostenido y generalizado en la prescripción de opioides en España entre 2000 y 2019, con un crecimiento particularmente acusado en moléculas como fentanilo, tapentadol y oxicodona. Aunque las tasas de mortalidad siguen siendo bajas en comparación con países como Estados Unidos, el estudio identifica una correlación significativa entre el volumen de prescripción y las muertes por opioides, incluso en fármacos como el tramadol, habitualmente considerado de bajo riesgo. Resulta especialmente preocupante que la mayoría de estas prescripciones no respondan a las indicaciones terapéuticas adecuadas, lo cual podría comprometer la seguridad de los

pacientes tratados. Desde una perspectiva de salud pública, el progresivo aumento en la prescripción podría actuar como indicador precoz de un riesgo emergente, y refuerza la necesidad de implementar estrategias sólidas de farmacovigilancia y regulación que eviten una evolución semejante a la vivida en EEUU.



6. CONCLUSIONES

- El análisis integrado de factores sociodemográficos, clínicos, farmacológicos y genéticos revela que el riesgo de dependencia y sobredosis por fentanilo surge de una compleja interacción entre vulnerabilidades individuales y determinantes estructurales. Comprender esta multidimensionalidad resulta clave para diseñar respuestas clínicas, políticas y estrategias de fortalecimiento de las competencias del personal sanitario más eficaces frente a la crisis de opioides.
- El consumo de fentanilo en Estados Unidos se produce mayoritariamente en contextos ilícitos y afecta especialmente a varones jóvenes, blancos, con ingresos reducidos, en contextos de sinhogarismo y trastornos psiquiátricos, conformando un perfil de alta vulnerabilidad a la dependencia y sobredosis.
- El riesgo de dependencia y sobredosis por fentanilo se ve potenciado por sus propiedades farmacológicas, el patrón de policonsumo, el uso de la inyección e inhalación como vías de administración, y la presencia de comorbilidades y discontinuación terapéutica.
- Determinados polimorfismos en genes como *CYP3A5*, *ABCB1*, *OPRM1*, *COMT*, *DRD2* o *NK1R* influyen en la respuesta individual al fentanilo, modulando su eficacia, toxicidad, riesgo de dependencia y sobredosis.
- Mientras que en Estados Unidos el uso de fentanilo se concentra en contextos ilícitos, con alta mortalidad y predominio de hombres jóvenes en situación de exclusión, en España su uso destaca especialmente en mujeres mayores con dolor crónico y permanece mayoritariamente en un ámbito clínico y controlado, aunque empiezan a observarse prescripciones fuera de indicación que requieren vigilancia estrecha.

7. BILIOGRAFÍA

1. Juli A, Juli G, Juli R, Juli L. Fentanyl: new wave, new age, new addiction? *Psychiatria Danubina*. 2024;36(Suppl 2):254-6.
2. Volkow ND, Collins FS. The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):391-4.
3. 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;38(11):1365-82.
4. Bird HE, Huhn AS, Dunn KE. Fentanyl Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion: Narrative Review and Clinical Significance Related to Illicitly Manufactured Fentanyl. *Journal of Addiction Medicine*. 2023;17(5):503-8.
5. Ciccarone D. The rise of illicit fentanyls, stimulants and the fourth wave of the opioid overdose crisis. *Current Opinion in Psychiatry*. 2021;34(4):344-50.
6. Salmond S, Allread V. A Population Health Approach to America's Opioid Epidemic. *Orthopaedic Nursing*. 2019;38(2):95-108.
7. Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Molecular Psychiatry*. 2021;26(1):218-33.
8. Hedegaard H, Warner M, Minino AM. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999-2016. NCHS data brief. 2017(294):1-8.
9. Hochstatter KR, Terplan M, Mitchell SG, Schwartz RP, Dusek K, Wireman K, et al. Characteristics and correlates of fentanyl preferences among people with opioid use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*. 2022;240:e109630.
10. Kline A, Mattern D, Cooperman N, Williams JM, Dooley-Budsock P, Foglia R, et al. Opioid overdose in the age of fentanyl: Risk factor differences among subpopulations of overdose survivors. *International Journal of Drug Policy*. 2021;90:e103051.
11. Boulger JK, Hinami K, Lyons T, Konchak JN. Prevalence and risk factors for opioid related mortality among probation clients in an American city. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2022;137:e108712.
12. Crystal S, Nowels M, Olfson M, Samples H, Williams AR, Treitler P. Medically treated opioid overdoses among New Jersey Medicaid beneficiaries: Rapid growth and complex comorbidity amid growing fentanyl penetration. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2021;131:e108546.
13. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Herrador C, Belmonte LC, Román M, Alday E, et al. Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2019;124(3):321-9.
14. Lambert J, Petrovitch D, Himes KP, Freiermuth CE, Braun RS, Brown JL, et al. Association of genetic variants in CYP3A5, DRD2 and NK1R with opioid overdose. *Chemico-Biological Interactions*. 2024;403:e111242.

15. Na PJ, Deak JD, Kranzler HR, Pietrzak RH, Gelernter J. Genetic and non-genetic predictors of risk for opioid dependence. *Psychological Medicine*. 2024;54(8):1779-86.
16. Powell VD, Macleod C, Sussman J, Lin LWA, Bohnert ASB, Lagisetty P. Variation in Clinical Characteristics and Longitudinal Outcomes in Individuals with Opioid Use Disorder Diagnosis Codes. *Journal of General Internal Medicine*. 2023;38(3):699-706.
17. Chang YSG, McMahan VM, Marti XL, Pope E, Wolfe S, Majeski A, et al. Perception and Correlates of Opioid Overdose Risk Among Overdose Survivors Who Use Nonprescribed Opioids in San Francisco and Boston. *Substance Use & Addiction Journal*. 2024;45(4):559-67.
18. Mercado MC, Sumner SA, Spelke MB, Bohm MK, Sugerman DE, Stanley C. Increase in Drug Overdose Deaths Involving Fentanyl-Rhode Island, January 2012-March 2014. *Pain Medicine*. 2018;19(3):511-23.
19. Palamar JJ, Cottler LB, Goldberger BA, Severtson SG, Grundy DJ, Iwanicki JL, et al. Trends in characteristics of fentanyl-related poisonings in the United States, 2015-2021. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2022;48(4):471-80.
20. Ickowicz S, Kerr T, Grant C, Milloy MJ, Wood E, Hayashi K. Increasing preference for fentanyl among a cohort of people who use opioids in Vancouver, Canada, 2017-2018. *Substance Abuse*. 2022;43(1):458-64.
21. Smolina K, Crabtree A, Chong M, Park M, Mill C, Zhao B, et al. Prescription-related risk factors for opioid-related overdoses in the era of fentanyl contamination of illicit drug supply: A retrospective case-control study. *Substance Abuse*. 2022;43(1):92-8.
22. Arrieta Loitegui MCT, J.M.; Rosas Espinoza, C; Ferrari Piquero, J.M. Comparación del consumo intrahospitalario de fentanilo de liberación inmediata en 2014 y 2017: ¿uso o abuso? *Rev Esp Salud Pública*. 2020;94: e202007071.
23. Machin RG, González D, Rodríguez A, Rayón P, Monreal M, Montero D, et al. Immediate release fentanyl: Real world data on abuse and dependence in Spain. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2022;31:513-4.
24. Salazar A, Moreno-Pulido S, Prego-Meleiro P, Henares-Montiel J, Pulido J, Donat M, et al. Correlation Between Opioid Drug Prescription and Opioid-Related Mortality in Spain as a Surveillance Tool: Ecological Study. *Jmir Public Health and Surveillance*. 2023;9:e43776.