

REUE | Original

Detección de fentanilo y derivados en pacientes atendidos en urgencias hospitalarias, mediante técnica inmunoenzimática

Rosa María Zumbado Víctor¹, Maira Almeida González¹, Clara Gironés Bredy², M.^a de los Ángeles López-Hernández², Fernando Fernández-Pérez³, Mercedes García-Rodríguez⁴, Nayra Cabrera González⁴, José Pavón Monzó⁵, Luis Alberto Henríquez-Hernández¹, L. D. Boada¹, Guillermo Burillo-Putze^{2,6}

INTRODUCCIÓN. Los opioides y en concreto el fentanilo, se usan como drogas de tipo recreativo y, junto con sus análogos sintéticos, se engloban dentro las drogas conocidas como Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS). Estas sustancias no pueden detectarse con los test de enzimoimmunoensayo usados en los hospitales españoles.

OBJETIVO. El objetivo de este trabajo es detectar el consumo de fentanilo y derivados sintéticos en urgencias, mediante una nueva técnica de detección por enzimoimmunoensayo, así como conocer su sensibilidad y especificidad.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional prospectivo de detección e identificación de fentanilo y derivados sintéticos en 150 muestras de orina de pacientes mayores de 14 años que ingresaban por sospecha de intoxicación o consumo de drogas en los servicios de urgencias hospitalarios de 4 hospitales de Canarias. Se realizó el screening de fentanilo, acetilfentanilo y carfentanilo en las muestras por inmunoensayo Randox[®] y se confirmaron los resultados mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS).

RESULTADOS. Con el test de Randox, fueron positivas a algún derivado fentanílico el 27,3% de las muestras, y específicamente a fentanilo 21 (14%). Mediante LC-MS/MS se confirmaron 24 muestras a fentanilo (16%). Ninguno de los casos positivos a acetilfentanilo y carfentanilo por Randox, se confirmaron por LC-MS/MS. Hubo un mayor porcentaje de positivos dentro de las mujeres ($p < 0,05$), tanto mediante Randox como por LC-MS/MS. El test Randox presentó una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 84,1%, para la detección conjunta de fentanilo y de derivados analizados, y del 87,5% y del 100% respectivamente para el fentanilo.

CONCLUSIONES. Existe un consumo de fentanilo no conocido hasta ahora en pacientes atendidos en urgencias por consumo de drogas. El método de inmunoensayo Randox[®] permite la detección de fentanilo, si bien se precisan estudios con mayor número de casos y la inclusión de la detección de un mayor número de opioides derivados del fentanilo.

Palabras clave: Fentanilo. Servicios de Urgencias. Técnica inmunoenzimática.

Fentanyl and derivatives in patients attended in hospital emergency departments: detection with an enzyme immunoassay technique

BACKGROUND AND OBJECTIVES. Opioids in general and fentanyl in particular are used as recreational drugs. They and their synthetic analogs are considered new psychoactive substances, yet they cannot be detected with the enzyme immunoassays used in Spanish hospitals. This study aimed to detect the use of fentanyl and related synthetics in hospital emergency department patients using a new enzyme immunoassay, and to analyze the test's sensitivity and specificity.

MATERIAL AND METHODS. Prospective observational study to detect and identify fentanyl and its synthetic derivatives in 150 urine samples from patients older than 14 years suspected of drug poisoning or use on admission to 4 hospital emergency departments in the Canary Islands. Patients were screened for fentanyl, acetyl fentanyl, and carfentanil with a Randox biochip immunoassay, and the results were confirmed by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

RESULTS. The Randox assay gave positive results for some fentanyl derivative in 27.3% of the samples and specifically for fentanyl in 21 samples (14%). LC-MS/MS confirmed the positive results for fentanyl in 24 samples (16%), but none of the samples positive for acetyl fentanyl or carfentanil according to the Randox assay were confirmed by LC-MS/MS. Both the Randox assay and LC-MS/MS found higher percentages of positive results in women ($P < .05$). The sensitivity of the Randox assay was 87.5% for detecting the analyzed derivatives; specificity was 84.1%. Sensitivity for detecting fentanyl itself was 87.5% and specificity was 100%.

CONCLUSIONS. There undetected use of fentanyl by patients attended in emergency departments. The Randox immunoassay facilitates the detection of fentanyl, although more cases should be studied for confirmation, and there is a need for detection of more fentanyl-related opioids in these patients.

Keywords: Fentanyl. Emergency department. Enzyme immunoassay techniques.

Filiación de los autores: ¹Unidad de Toxicología, Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España. ²Departamento de Medicina Física y Farmacología, Universidad de La Laguna, Tenerife, España. ³Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Tenerife, España. ⁴Hospital del Sur de Tenerife, Arona, Tenerife, España. ⁵Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España. ⁶Red de Investigación de Atención Primaria en Adicciones (RIAPAD), España.

Correspondencia: Maira Almeida González. Departamento de Ciencias Clínicas. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Juan de Quesada, 30. 35001 Las Palmas de Gran Canaria, España.

E-mail: maira.almeida@ulpgc.es

Información del artículo: Recibido:21-5-2023. Aceptado: 22-5-2023. Online: 30-5-2023.

Editor responsable: Fernando Rosell Ortiz.

Introducción

Los opioides son sustancias ampliamente utilizadas en medicina como analgésicos. El fentanilo, un opioide sintético, y sus análogos de fabricación clandestina, están incluidos en el grupo de drogas conocidas como Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS)^{1,2}. Ninguna de ellas se detecta por los sistemas de inmunoensayo clásicos utilizados hasta ahora en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH)^{3,4}.

En 2021, en EE.UU., los opioides causaron 80.411 muertes, de las que en el 87,8% estaban implicados los opioides sintéticos (fentanilo y análogos, y tramadol)⁵⁻⁸. Su consumo en España y otros países sólo se conoce a través de encuestas de uso, y por las incautaciones notificadas al Sistema de Alerta Temprana de la Unión Europea^{3,9}.

Están apareciendo herramientas analíticas de detección de NPS mediante inmunoensayos de muestras biológicas, similares a las que se emplean para detectar drogas tradicionales en los SUH, si bien aún son muy limitadas en el número de sustancias que pueden detectar y además su uso no está extendido en los SUH¹⁰. Estos test, además, sirven sólo para la detección inicial de la sustancia, ya que únicamente obtenemos el análisis confirmatorio de su identificación cuando empleamos técnicas de laboratorio más complejas como la cromatografía de gases o de líquidos acoplada a espectrometría de masas^{3,11-14}.

El objetivo de este trabajo es detectar el posible consumo de fentanilo y sus derivados sintéticos en los SUH de las Islas Canarias, mediante una técnica cualitativa de enzimoanálisis, en muestras de orina de pacientes atendidos por posible consumo de drogas, así como hallar la sensibilidad y especificidad de dicho test en condiciones de vida real.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo, de detección e identificación de fentanilo y derivados sintéticos del mismo, en muestras de orina de pacientes mayores de 14 años que ingresaron por sospecha de intoxicación o consumo de drogas en 4 SUH de Canarias: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (Gran Canaria), Hospital Universitario de Canarias (Tenerife), Hospital del Sur de Tenerife y Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (Tenerife). El periodo de estudio comprendió desde el 1 de octubre de 2019 al 31 de mayo de 2021.

Se obtuvo una muestra de conveniencia de pacientes atendidos por posible consumo de drogas NPS, considerando como tal lo informado en la anamnesis por el paciente o acompañantes, la presencia de síntomas compatibles y la sospecha clínica por el médico responsable, independientemente del resultado positivo o negativo del test de drogas convencionales en orina. Se registraron de cada paciente edad, sexo, hora, día y mes de la asistencia.

Para el análisis en orina de las drogas NPS, las muestras se almacenaron en cada SUH a -21°C , hasta que fueron enviadas al Servicio de Toxicología del Instituto de Medicina Legal de Las Palmas de Gran Canaria. En este

laboratorio, las muestras se descongelaron, homogenizaron y centrifugaron a 10.000 rpm. Se utilizaron 200 μl del sobrenadante para su análisis mediante la determinación de NPS a través de inmunoensayos que se realizan automáticamente en un biochip autónomo y sellado (Randox Biochip Assay, Randox Laboratories Ltd, UK). Se detectó la presencia de fentanilo y dos derivados sintéticos, el acetilfentanilo y el carfentanilo. El valor *cut off* de esta técnica es de 1 ng/mL para el acetilfentanilo y el fentanilo, y de 1,5 ng/mL para el carfentanilo.

La confirmación de los resultados del biochip se hizo mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de triple cuadrupolo (LC-MS/MS), utilizando un cromatógrafo de líquidos (UHPLC), modelo 1290 de Agilent Technologies (Santa Clara, CA), equipado con una columna de fase reversa. La separación de los distintos fentanilos de la matriz se llevó a cabo utilizando una columna analítica (2,1 \times 100 mm y 2,7 μm de tamaño de partícula) de Agilent. Se utilizaron dos fases móviles, fase A compuesta por agua, 0,1% de ácido fórmico y 2 mM de formiato amónico y fase B, compuesta por metanol, 0,1% de ácido fórmico y 2 mM de formiato amónico. El flujo de las fases fue de 0,4 mL/min. Para hacer esta confirmación, se adquirieron los 3 patrones certificados de fentanilo que se habían analizado con el biochip de Randox (acetilfentanilo, carfentanilo y fentanilo) (LGC Standards, Barcelona). Como los patrones estaban muy concentrados (1.000 ppm en metanol), se llevó a cabo una dilución 1:100 de cada uno de ellos, hasta una concentración final de 10 ppm en metanol, para hacer la mezcla de fortificación. Para ello, añadimos a un vial 10 μl de cada patrón de 1.000 ppm y añadimos 990 μl de metanol. Con los tres patrones se realizó una recta de calibrado para orina desde 100 hasta 0,1 ppb. El valor *cut off* para los tres compuestos fue de 0,1 ppb. Se utilizó agua como matriz en la recta de calibrado en vez de orina, debido a que todas las muestras de orina analizadas fueron diluidas en proporción 1:10 con agua, antes de ser inyectadas en el cromatógrafo, con lo que el efecto matriz es casi nulo tras esta dilución, siendo similar la matriz de la muestra pinchada, al agua usada como recta.

Para las variables cuantitativas, los datos se presentan como medias y desviación estándar y como proporciones para las variables cualitativas. La comparación de proporciones se realizó con el test de la Chi-cuadrado. Las comparaciones entre pares de grupos independientes se realizaron con el test U de Mann-Whitney. La normalidad de la distribución de las variables continuas se llevó a cabo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los valores de probabilidad inferiores a 0,05 se consideraron significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS v.21.0.0.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Código CHUC_2018_84). Se observó en todo momento el cumplimiento de la Declaración de Helsinki para estudios en humanos. El trabajo fue financiado por la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias, convocatoria de 2018 (referencia PIFUN 51/18).

Tabla 1. Resultados analíticos de Randox vs LC-MS/MS y su distribución por sexo

	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	P
VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Sexo	150 (100)	96 (64,43)	53 (35,57)	
Edad media (años) [media (DE)]	36,75 (13,75)	36,11 (13,01)	37,9 (13,08)	0,6
Casos positivos según método analítico				
Algún DF (Randox)	41 (27,33)	23 (23,96)	18 (33,96)	0,250
Algún DF (LC-MS/MS)	24 (16)	10 (10,42)	14 (26,42)	0,018
Fentanilo, Randox	21 (14)	9 (9,38)	12 (22,64)	0,047
Fentanilo, LC-MS/MS	24 (16)	10 (10,42)	14 (26,42)	0,018
Acetilfentanilo, Randox	21 (14)	10 (10,42)	11 (20,75)	0,091
Acetilfentanilo, LC-MS/MS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Carfentanilo, Randox	25 (16,67)	16 (16,67)	9 (16,98)	0,565
Carfentanilo, LC-MS/MS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA

DF: derivado fentanílico; DE: desviación estándar; NA: no aplicable; LC-MS/MS: cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas.

Resultados

Se analizaron 150 muestras de orina, de las que 96 correspondieron a hombres (64%) y 53 a mujeres (36%). En una de las muestras no se registró el sexo, por lo que no se incluye en las proporciones por sexo. La edad media de los pacientes fue de $36 \pm 13,75$ años, sin diferencias entre hombres y mujeres ($36 \pm 13,01$ vs $37 \pm 13,08$, $p = 0,6$).

En la **Tabla 1**, se presentan los resultados de detección con el ensayo de inmunoenzima y su confirmación con LC-MS/MS. Con el test de Randox, fueron positivas a algún derivado fentanílico 41 muestras (27,33%), 23 de hombres (23,96%) y 18 de mujeres (33,96%), ($p = 0,25$). El fentanilo se detectó en el 21% de las muestras, con diferencias según el sexo a favor de las mujeres (9,38% vs 22,64%, $p = 0,047$). El acetilfentanilo se detectó en el 14% de las muestras y el carfentanilo en el 16,67%, ambos sin diferencias significativas entre los sexos.

En el análisis confirmatorio, disminuyeron a 24 muestras (16%), los casos positivos a algún derivado fentanílico, siendo 10 (10,42%) de hombres y 14 (26,42%) de mujeres, $p = 0,018$. Todos los casos confirmados correspondieron a fentanilo, siendo por tanto negativa la detección por LC-MS/MS de los dos derivados fentanílicos analizados.

Para la detección de cualquier derivado fentanílico de los analizados con el test Randox, la sensibilidad fue del 87,5%, y la especificidad del 84,13%, con un valor predictivo negativo de 97,25%, mientras que para el fentanilo de forma individual, la sensibilidad fue del 87,5%, y la especificidad del 100%, con un valor predictivo positivo del 100% (**Tabla 2**).

Discusión

Este trabajo, que sepamos, es el primero en España que detecta la presencia de fentanilo y sus derivados en pacientes atendidos en urgencias hospitalarias por sospecha de consumo de drogas recreativas. Esta cifra alcanza el 16% de las muestras estudiadas. Teniendo en cuenta que sólo se buscó fentanilo y dos de sus derivados, el porcentaje de positivos a fentanilo y derivados podría ser incluso mayor.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de Randox para fentanilo y para cualquier derivado

	LC-MS/MS					
	Fentanilo			Cualquier derivado		
	+	-	Total	+	-	Total
Randox						
+	21	0	21	21	20	41
-	3	126	129	3	106	109
Total	24	126	150	24	126	150
Sensibilidad (%)	87,5			87,5		
Especificidad (%)	100			84,1		
Valor predictivo positivo (%)	100			51,2		
Valor predictivo negativo (%)	84			97,2		

LC-MS/MS: cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas.

No obstante, nuestro estudio se basa en una muestra de conveniencia, no siendo un trabajo de base poblacional, con lo que sus datos no pueden interpretarse desde el punto de vista epidemiológico como incidencia. Otro estudio en España, en el que analizaron por métodos cromatográficos la presencia de nuevos opioides sintéticos en 154 muestras de orina de pacientes en tratamiento por uso de opioides, halló la presencia de fentanilo en el 6,1% de las muestras, con un consumo reconocido de fentanilo del 21,3%. Además, de las muestras positivas a fentanilo, la mitad no habían realizado este consumo de forma voluntaria¹¹.

Los analgésicos opioides con mayor prevalencia de consumo en España entre la población de 15 a 64 años son la codeína y el tramadol. Sin embargo, su consumo ha disminuido en beneficio incrementándose el de fentanilo y otros opioides. En el año 2022, de la población que había consumido opioides alguna vez en la vida, un 14% había consumido fentanilo en alguna ocasión, frente al 1,9% en 2018^{15,16}. Según el estudio REDUrHE, realizado en 11 SUH de 6 CC.AA. españolas, entre 2017 y 2019, en el que se registraron las visitas a urgencias por consumo de drogas, el 7,3% de éstas se debieron al consumo de opiáceos¹⁷. El indicador "Urgencias Hospitalarias relacionadas con el consumo no médico de sustancias psicoactivas (1978-2020)", muestra que en 2020 en España, los opioides estaban implicados en un 14,3% de las urgencias relacionadas con el consumo de drogas. Dentro de ese porcentaje, un 6,7% se relacionaron con la heroína y un 8,9% con otros opioides (metadona, fentanilo, tramadol y morfina)¹⁸.

En España, según la encuesta EDADES 2022, el 15,8% de la población de 15 a 64 años ha consumido alguna vez opioides con o sin receta. Cabe destacar que el consumo de analgésicos opioides con o sin receta está más extendido entre las mujeres (16,9%) que entre los hombres (14,7%). La edad media de inicio del consumo de opioides con o sin receta es de 34,8 años en los hombres y 35,7 años en las mujeres. Sin embargo, el consumo de opioides sin receta tiene lugar a edades más tempranas (26,3 años en hombres y 24,5 años en mujeres)¹⁵. Nuestra serie coincide con estos datos, tanto en el mayor porcentaje de positivos dentro de las mujeres, como en las edades de la muestra.

El mayor porcentaje de detección de fentanilo con el cromatógrafo se debe probablemente al valor cut off del

Specificity/Cross-reactivity (CR≥20%)

Acetylfentanyl Assay	
Compound (CR%)	
Ocfentanyl (100.0)	Ortho-Fluorofentanyl (59.1)
Furanylfentanyl (65.4)	Cyclopentylfentanyl (129.2)
Acetylfentanyl (84.9)	Para Fluoroisobutyrylfentanyl (FIBF) (132.3)
Thiofentanyl (69.0)	Acrylfentanyl (89.8)
Methoxyacetyl Fentanyl (163.9)	Isobutyrylfentanyl (83.5)
Fentanyl (99.3)	Valerylfentanyl (191.1)
Butyrylfentanyl (124.8)	(±)-cis-3-methylfentanyl (27.7)
Alpha-Methylfentanyl (31.4)	Cis-Mefentanyl (23.7)
Furanylethylfentanyl (23.6)	Ω-Hydroxyfentanyl (84.7)
Parafluorofentanyl (118.2)	(±)-trans-3-methylfentanyl (32.8)
Tetrahydrofuran Fentanyl (221.8)	Para methoxy-Butyryl fentanyl (HCl) (116.9)
4-Fluoro-isobutyrylfentanyl (80.4)	

Specificity/Cross-reactivity (CR≥20%)

Carfentanyl Assay	
Compound (CR%)	
Carfentanyl (100.0)	
Remifentanyl Acid (60.2)	
Alfentanyl (48.5)	
Norcarfentanyl (31.4)	

Figura 1. Reacciones cruzadas entre los derivados del fentanilo en la técnica Randox.

LC-MS/MS, que considera un resultado positivo valores por encima de 0,1 ng/ml frente a 1 ng/ml de Randox. En cuanto al mayor número de positivos a algún fentanilo con el test de Randox, debemos tener en cuenta detecta con una alta sensibilidad, la presencia de fentanilo. Los falsos positivos a los derivados del fentanilo (acetilfentanilo y carfentanilo) pueden deberse a varias razones. Las muestras positivas a fentanilo pueden dar resultados falsos positivos en acetilfentanilo, como se indica en la Figura 1 por reacciones cruzadas de la técnica de Randox para el acetilfentanilo y el fentanilo. Por otro lado, el acetilfentanilo se metaboliza en su mayoría a noracetilfentanilo¹⁸, molécula cuyo patrón no tuvimos, para poder analizar su presencia en orina mediante LC-MS/MS. No obstante, trazas de acetilfentanilo sin metabolizar, por encima de 0,1 ppb, habrían sido detectadas mediante LC-MS/MS al igual que ocurrió con el fentanilo (menos del 10% es excretado en forma de principio activo inalterado), ya que el metabolismo de ambos es muy similar¹⁹.

La Figura 1 recoge también que estas reacciones cruzadas podrían darse entre el carfentanilo y el remifentanilo, es decir, muestras que contengan remifentanilo (otro derivado sintético del fentanilo), podrían dar falsos positivos a carfentanilo. Así, los resultados positivos a carfentanilo en las muestras analizadas por Randox y no confirmadas por LC-MS/MS, podrían deberse también a reacciones cruzadas con el remifentanilo, patrón que tampoco disponíamos poder confirmar su presencia en las muestras mediante LC-MS/MS. Otra posible explicación para la no confirmación mediante LC-MS/MS de ningún resultado positivo a carfentanilo obtenido mediante Randox, podría ser que durante el proceso de metabolismo y eliminación del carfentanilo, éste se biotransforme por completo en moléculas distintas y que no sea detectado mediante la técnica espectrométrica. No existen datos en humanos acerca del metabolismo *in vivo* del carfentanilo. Sin embargo, tras el incidente del Teatro de Dubrovka en Moscú en 2002, en donde se liberó un gas por el sistema de aire acondicionado que contenía carfentanilo y remifentanilo²⁰, se vio que en la orina de los individuos que habían sobrevivido esta-

ba presente un metabolito, el metil-4-((propionil) fenilamino) piperidina-4-carboxilato, también llamado norcarfentanilo (que es el producto N-desalquilado del carfentanilo y remifentanilo)²¹ (Figura 2). Tampoco disponíamos de este patrón para poder detectar su presencia en las muestras analizadas.

Deville *et al.*, también evaluaron la especificidad del inmunoensayo Randox Evidence Investigator® mediante la detección de NPS (incluyendo derivados del fentanilo) en 41 muestras de orina pacientes atendidos en urgencias. De las muestras que analizaron, 10 fueron positivas a derivados del fentanilo mediante Randox. Posteriormente, se confirmaron sólo en 4 casos mediante LC-MS/MS. De las muestras con resultados falsos positivos, 4 fueron positivas en el inmunoensayo a carfentanilo y 2 a acetilfentanilo, sin embargo, en la confirmación en LC-MS/MS no se detectaron estos derivados del fentanilo. La sensibilidad hallada fue del 100%, y la especificidad del 83,7%, de forma similar a nuestro estudio¹⁰.

Si bien no se estudió el origen del fentanilo detectado, esto es, si era usado por prescripción médica o bien por consumo ilegal o recreativo (bien de manera voluntaria, o, por el contrario, de manera involuntaria, al ser usado éste como adulterante de otras drogas), se abre una vía de estudio y una llamada de atención acerca de su posible incidencia en los pacientes que atendemos en los SUH españoles. Cabe destacar el consumo no voluntario de fentanilo, esto es, a través del consumo de otras sustancias psicoactivas adulteradas con fentanilo y análogos. Esto contribuye en cierta medida al aumento en las muertes por sobredosis de opioides, ya que los consumidores no son conscientes de que lo están consumiendo. En 2020, se registraron en España 974 defunciones por reacción aguda tras el consumo de sustancias psicoactivas, principalmente por hipnosedantes (63,3%) de los casos y opioides (59,5%). Se observó con respecto a los años previos un ligero aumento de los opioides y cierto descenso de los hipnosedantes. Se detectaron opioides en 519 fallecidos, en el 51,8% de los casos junto a cocaína. Dentro del grupo de opioides, destaca la detección de metadona en

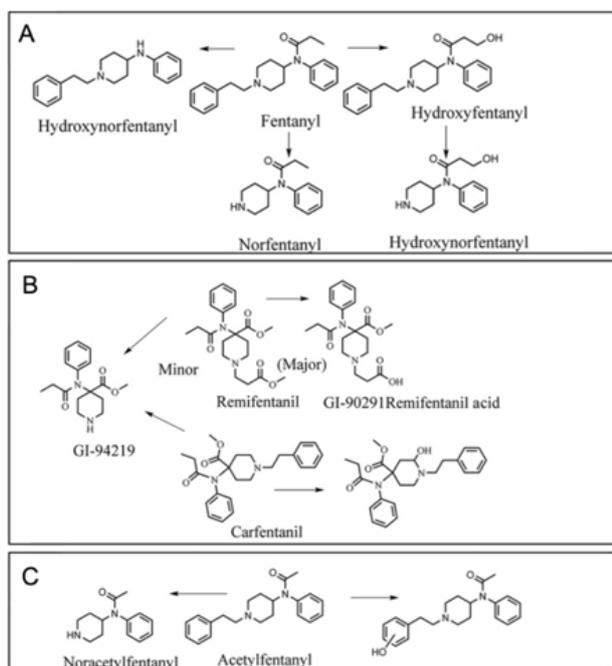


Figura 2. Principales metabolitos del fentanilo (A), carfentanilo (B) y acetilfentanilo (C).

el 28,8% de los fallecidos en 2020, siendo el único opioide en el 13,3% de los casos. Con respecto a otros opioides, se notificaron 20 defunciones con detección de fentanilo y 80 con presencia de tramadol¹⁸. Recientemente se ha publicado el primer caso de muerte en España por uso de un derivado fentanílico¹⁴.

En EE.UU., se ha caracterizado la denominada cuarta ola en la crisis de opioides, consistente en la combinación de estimulantes (cocaína y anfetaminas) junto con fentanilo y análogos. Esto se ha visto tras el aumento el número de sobredosis relacionadas con el consumo de estimulantes²². Nolan *et al.*, llevaron cabo un estudio en Nueva York para determinar la contribución del fentanilo en las muertes por sobredosis de cocaína de 2015 a 2016. Según los datos que obtuvieron, la presencia de fentanilo en la droga distribuida en Nueva York había llevado al incremento en las tasas de sobredosis relacionadas con cocaína en 2016. El riesgo que conlleva la adulteración de la cocaína con fentanilo es mucho mayor que la adulteración de la heroína con fentanilo, dado que los consumidores de cocaína no tienen la tolerancia a opioides que pueden tener los consumidores de heroína¹².

Limitaciones

Este estudio tiene una serie de limitaciones, además de

la ya mencionada muestra de conveniencia, que impide extrapolar los datos obtenidos como incidencia de uso de fentanilo en pacientes intoxicados atendidos en los SUH españoles. El estudio además se circunscribe a hospitales de las Islas Canarias. También debe tenerse en cuenta que se trata de casos atendidos en urgencias, por lo tanto circunscrito a aquellos usuarios que han tenido algún efecto secundario grave, que los llevó a solicitar asistencia en estos SUH. En segundo lugar, la detección de drogas no se contrastó con la medicación prescrita al paciente o con el momento de su administración o consumo, aspecto este último importante a la hora de valorar los casos positivos, en relación con el *cut-off* de detección²³. Por otro lado, se buscaron mediante Randox sólo 2 de los más de 30 derivados de fentanilo que se conocen, dejando esto fuera del análisis a los consumidores de esos derivados de fentanilo comunicados por el Sistema de Alerta Temprana^{3,16}. Tampoco se disponía de los patrones de los metabolitos de los derivados del fentanilo para su análisis mediante LC-MS/MS, lo que limita la detección sólo al compuesto parental y por tanto, excluye a aquellos derivados del fentanilo que son metabolizados por completo a moléculas distintas, lo que podría ser el caso del acetilfentanilo y el carfentanilo.

Las muestras de orina positivas nos informan del consumo de fentanilo, pero no indican necesariamente un consumo el mismo día del episodio, ya que en el transcurso de 72 horas, el 75% del fentanilo se excreta por la orina. Desconocemos en nuestro trabajo las dosis consumidas y si los pacientes acudieron a urgencias por síntomas derivados del consumo de fentanilo o de otras drogas, dada el habitual policonsumo, en los casos atendidos en los SUH²⁴ y en la población en general¹⁵.

Conclusiones

El método de inmunoensayo Randox[®] parece ser válido para la detección de fentanilo en muestras de orina, aunque se detectaron un número importante de falsos positivos para derivados del fentanilo, probablemente debidos a reacciones cruzadas con el fentanilo. Son necesarios estudios con un mayor tamaño muestral y la detección de más derivados del fentanilo (ocfentanilo, ciclopropilfentanilo, remifentanilo o furanilfentanilo) y de sus metabolitos mediante LC-MS/MS para su correcta caracterización en términos de sensibilidad y especificidad en vida real, y establecer así la eficiencia de este método diagnóstico en los SUH, y secundariamente el perfil de riesgo de consumo de estas sustancias en la población. Finalmente, a tenor de la discrepancia entre las encuestas y nuestros datos, es preciso incorporar la perspectiva de género en el consumo de opiáceos en España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Trabajo financiado por la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias, convocatoria 2018 (referencia PIFUN 51/18).

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations Office on Drugs and Crime Division for Treaty Affairs. World Drug Report 2022. United Nations 2022. (Consultado 1 Mayo 2023). Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html>

2. United Nations Office on Drugs and Crime Division for Treaty Affairs. UNODC. Early warning advisory on new psychoactive substances. (Consultado 1 Mayo 2023). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>
3. González J. Las Nuevas sustancias psicoactivas. Un reto para la salud pública. El Sistema Español de Alerta Temprana. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. (Consultado 1 Mayo 2023). Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/Nuevas_sustancias_espanol.pdf.
4. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:1-21.
5. Cook JL. The opioid epidemic. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;85(Pt B):53-8.
6. Bedene A, Dahan A, Rosendaal FR, van Dorp ELA. Opioid epidemic: lessons learned and updated recommendations for misuse involving prescription versus non-prescription opioids. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15:1081-94.
7. Spencer MR, Miniño AM, Warner M. Drug Overdose Deaths in the United States, 2001-2021. (Consultado 1 Mayo 2023). Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
8. National Center for Health Statistics (NCHS), National Vital Statistics System, Mortality File. Data Brief, Number 457. 2022.
9. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2022), Informe Europeo sobre Drogas 2022: Tendencias y novedades, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo. (Consultado 1 Mayo 2023). Disponible en: www.emcdda.europa.eu
10. Deville M, Bailly R, Gauthier N, Pitti P, Wachteleaer A, Charlier C. Biochip array technology for new psychoactive substances detection in biological samples: Evaluation of the specificity of the Randox Evidence Investigator®. *Ann Clin Biochem.* 2022;59:357-362
11. Alias-Ferri M, Marchei E, Pacifici R, Pichini S, Pellegrini M, Pérez-Mañá C, et al. New Synthetic Opioids Use among Patients in Treatment for an Opioid Use Disorder in Barcelona. *Eur Addict Res.* 2022;28:323-30.
12. Nolan ML, Shamasunder S, Colon-Berezin C, Kunins HV, Paone D. Increased Presence of Fentanyl in Cocaine-Involved Fatal Overdoses: Implications for Prevention. *J Urban Health.* 2019;96:49-54.
13. Berengüé MR, Guardia MG, Gil IG, Valenzuela JFF, Frings MP, Ventura M, et al. Analysing heroin samples as harm reduction intervention - prevalence of adulteration with fentanyl derivatives. *European Neuropsychopharmacology.* 2019;29:S474-5.
14. Matey JM, García-Ruiz C, Montalvo G, Gómez-Soro JC, Gutiérrez-Delgado D, Rodríguez-Gallardo J, et al. Ultraviolet-visible and high-resolution mass spectrometry for the identification of cyclopropyl-fentanyl in the first fatal case in Spain. *J Anal Toxicol.* 2020;44:927-35.
15. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe EDADES 2022. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2022.
16. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2022. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2022.
17. Ibrahim-Achi D, Miró Ó, Galicia M, Supervía A, Puiguiriguer Ferrando J, Ortega Pérez J, et al. Red de Estudio de Drogas en Urgencias Hospitalarias en España (Registro REDUrHE): análisis general y comparación según asistencia en día laborable o festivo. *Emergencias.* 2021;33:335-44.
18. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2021. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2021. (Consultado 1 Mayo 2023). Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/>
19. Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:613-24.
20. Wax PM, Becker CE, Curry SC. Unexpected "gas" casualties in Moscow: a medical toxicology perspective. *Ann Emerg Med.* 2003;41:700-5. Erratum in: *Ann Emerg Med.* 2003;42:265.
21. Feasel MG, Wohlfarth A, Nilles JM, Pang S, Kristovich RL, Huestis MA. Metabolism of Carfentanyl, an Ultra-Potent Opioid, in Human Liver Microsomes and Human Hepatocytes by High-Resolution Mass Spectrometry. *AAPS J.* 2016;18:1489-99.
22. Ciccarone D. The rise of illicit fentanyls, stimulants and the fourth wave of the opioid overdose crisis. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34:344-50.
23. Gomila Muñiz I, Lendoiro E, de-Castro-Ríos A, Elorza Guerrero MA, Puiguiriguer Ferrando J, Sahuquillo Frías L, et al. Detección no sospechada de catinonas y piperacinas en pacientes consumidores de metanfetamina y anfetamina atendidos en servicios de urgencias hospitalarias. *Emergencias.* 2022;34:174-80.
24. Burillo-Putze G, Ibrahim-Ach D, Galicia M, Supervía A, Martínez-Sánchez L, Ortega Pérez J, et al. Manifestaciones clínicas y eventos adversos graves tras consumo de cannabis: efecto de la edad y análisis diferenciado en función del sexo y la coingesta de etanol. *Emergencias.* 2022;34:275-81.