

DEL DESCUBRIMIENTO DE LA MORFINA A LA SÍNTESIS DEL FENTANILO



D. en C. María Elena Sánchez Mendoza

D. en C. Yaraset López Lorenzo

D. en C. Jesús Arrieta

Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional

Abstract

The discovery of morphine from *Papaver somniferum* represented a major contribution to the treatment of severe pain and prompted the development of other medications, both semi-synthetic and synthetic, that are capable of effectively controlling pain. However, its addictive potential has generated a major public health crisis. Such is the case with fentanyl, whose growing demand has led to its illegal synthesis, along with various analogues that cause an alarming number of deaths in overdoses. To address this problem, government intervention is not enough; active collaboration across multiple sectors of society is essential to regulate the use of painkillers and ensure that their use is limited to treatments under strict medical supervision.

Keywords: painkillers, fentanyl, morphine, opium.

Resumen

El descubrimiento de la morfina a partir de *Papaver somniferum* representó un gran aporte en la terapéutica del dolor severo e impulsó el desarrollo de otros medicamentos, tanto semisintéticos como sintéticos, que son capaces de controlar el dolor de forma efectiva. Sin embargo, su potencial adictivo ha generado una crisis de salud pública de gran magnitud. Tal es el caso del fentanilo, cuya creciente demanda ha llevado a que se sintetice de manera ilegal, junto con diversos productos análogos que llegan a causar un alarmante número de muertes en caso de sobredosis. Para enfrentar esta problemática, no basta con la intervención gubernamental, es indispensable la colaboración activa de múltiples sectores de la sociedad a fin de regular el uso de los analgésicos y garantizar que su consumo se limite a

tratamientos bajo estricta supervisión médica.

Palabras clave: analgésicos, fentanilo, morfina, opio.

Introducción

Cuando te toca vivir la desafortunada experiencia de tener un familiar en el servicio de urgencias de un hospital público y al dirigirte al lugar donde se encuentra, es imposible no mirar a los enfermos de las camas de alrededor, si bien no puedes saber que enfermedad los ha llevado al hospital, lo más probable es que quizá todos experimentaron dolor en alguna parte de su cuerpo y por ello acudieron al hospital en busca de un diagnóstico y tratamiento, pero ¿qué es el dolor? En este artículo veremos su definición, y algunos sucesos importantes que permitieron el descubrimiento del analgésico natural morfina y como a partir de ella se impulsó el desarrollo de diversos medicamentos hasta llegar al fentanilo y compuestos análogos, cuya producción ilegal se ve favorecida ya que parten de precursores totalmente sintéticos y desafortunadamente su consumo inadecuado los ha convertido en un grave problema de salud.

El dolor

El concepto de dolor ha cambiado en el transcurso de la historia de lo místico a lo científico. Las antiguas civilizaciones consideraban el dolor como algo sobrenatural y lo relacionaban con demonios y espíritus malignos dentro del cuerpo (Vincenot *et al.*, 2025). Con el paso de los años, los conocimientos fueron evolucionando hasta llegar a 1978, año en el que la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) elaboró

una definición de dolor que ha tenido ligeras modificaciones y en el 2020, la versión actualizada lo definió como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial” (Raja *et al.*, 2020). De modo que el dolor es un síntoma, una señal de advertencia que nos indica que existe una enfermedad o un daño que debe ser atendido de forma inmediata y nunca debemos ignorarlo.

Clasificación del dolor

El dolor se puede clasificar en función de diversos criterios, uno de ellos es conforme a su duración, por lo que puede ser agudo o crónico. El dolor agudo aparece súbitamente y puede ser consecuencia de lesiones traumáticas, daño tisular, infarto, alguna cirugía o procesos inflamatorios, entre otros, y generalmente disminuye cuando se trata o comienza a sanar en cuestión de días o semanas, aunque puede persistir hasta 3 meses. Mientras que el dolor crónico a menudo dura más de 6 meses y puede ser resultado de una enfermedad crónica o una afección no tratada (Ellison, 2017).

Descubrimiento de la morfina

El descubrimiento de la morfina representó una enorme aportación en el tratamiento del dolor, esta se obtiene de la amapola cuyo nombre científico es *Papaver somniferum* y su uso se remonta al año 3000 a.C., periodo en que los sumerios la cultivaban en Mesopotamia y del fruto (cápsula) de la amapola extraían el opio (Calixto *et al.*, 2000). El opio contiene diferentes compuestos responsables de sus propiedades farmacológicas (Presley y Lindsley, 2018), sin embargo, en este artículo solo se revisará la morfina. El conocimiento de la planta se extendió

a otras culturas como los asirios, los egipcios, los griegos y los romanos (Presley y Lindsley, 2018). En la Edad Media el médico y filósofo árabe conocido como Avicena escribió el libro llamado “Canon de Medicina”, que incluía los conocimientos adquiridos por médicos griegos, indios, persas y romanos (Pérez *et al.*, 2018) y tiene un capítulo dedicado al “afyum” (nombre que le daban al opio) en el que se describían varios de sus efectos farmacológicos (Presley y Lindsley, 2018). En Europa se popularizó el uso del opio gracias a Paracelso, un médico y alquimista que aplicó el nombre “láudano” a varias medicinas que contenían opio (Presley y Lindsley, 2018). Otro importante acontecimiento en la historia del opio fue cuando el médico británico Thomas Sydenham elaboró su versión del láudano como tintura, que generalmente estaba disuelta en vino o licor (Devereaux *et al.*, 2018).

A principios del siglo XIX se tenía un enorme interés por identificar el principal componente del opio, y un asistente farmacéutico alemán llamado Friedrich Wilhelm Adam Sertürner logró aislar dos compuestos del opio, uno de ellos fue el actualmente conocido como ácido mecónico y al otro compuesto lo nombró “principium somniferum”. Sertürner publicó sus hallazgos en 1806, desafortunadamente sus descubrimientos pasaron desapercibidos, sin embargo, continuó experimentando con el “principium somniferum” y confirmó sus efectos narcóticos al ingerirlo el mismo junto con tres jóvenes, por lo que su trabajo constituyó la primera evidencia de que la morfina era un componente psicoactivo del opio. Sertürner republicó sus hallazgos en 1817 y renombró su “principium somniferum” como “morphium”, en honor a Morfeo, el dios griego de

los sueños. Esta vez la publicación de Sertürner llamó la atención del reconocido químico francés Joseph Louis Gay Lussac, quien cambió el nombre “morphium” a morfina, que es el nombre con el que se le conoce hasta hoy en día (Presley y Lindsley, 2018; Devereaux *et al.*, 2018).

Menos de 20 años después del descubrimiento y aislamiento de la morfina por Sertürner, (Figura 1) un farmacéutico llamado Heinrich Emmanuel Merck logró comercializar la sustancia en 1820 (Devereaux *et al.*, 2018).

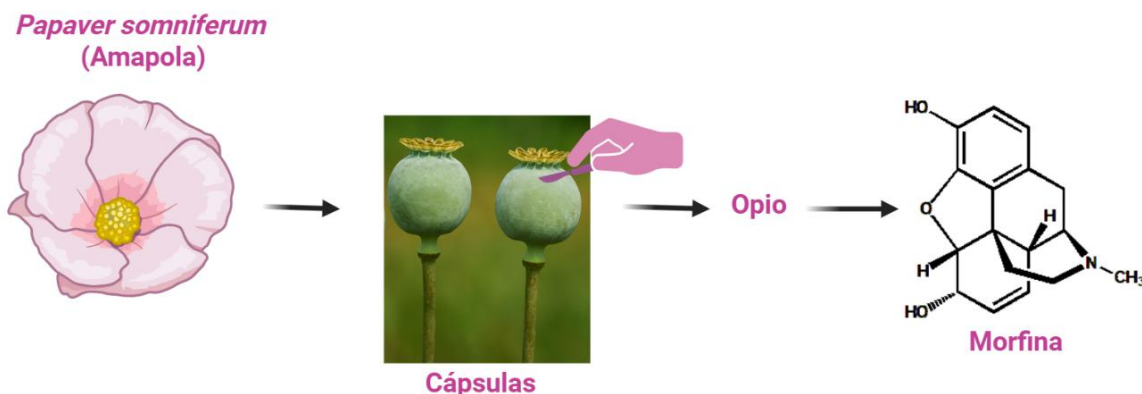


Figura 1: Descubrimiento de la morfina.

Usos y efectos adversos de la morfina

En 1850 la morfina comenzó a utilizarse para el dolor postoperatorio y crónico, en procedimientos quirúrgicos menores y como adyuvante de anestésicos generales (Calixto *et al.*, 2000). A finales de la década de 1860 se promovió la administración hipodérmica de morfina que permitía una dosificación más precisa (Devereaux *et al.*, 2018). En la actualidad se sabe que el consumo crónico de morfina ocasiona graves efectos adversos como la dependencia, disfunción sexual, mayor riesgo de infarto y depresión respiratoria, entre otras (Johnson *et al.*, 2025).

Síntesis de opioides semisintéticos y sintéticos

A partir del opio se diseñaron diversos opioides semisintéticos como la heroína y la oxicodona (Figura 2). La heroína es

un derivado diacetilado de la morfina que fue sintetizado por la compañía Bayer en 1874 y que resultó ser más potente que la morfina, mientras que la oxicodona fue sintetizada en 1916 en Alemania, a partir de la tebaína que es otro alcaloide presente en el opio. Al principio el uso de esta última era muy popular, sin embargo, tras varios años identificaron que conlleva graves riesgos para la salud además de dependencia (Marie y Noble, 2023). Años más tarde, unos científicos descubrieron que la meperidina (Figura 3) poseía propiedades analgésicas similares a las de la morfina, aunque era un compuesto químico que estructuralmente no estaba relacionado con los opiáceos (Suzuki y El-Haddad, 2017). La meperidina se sintetizó por primera vez en 1939, y pronto se convirtió en uno de los analgésicos más utilizados para el tratamiento del dolor moderado a intenso (Latta, 2002), pero actualmente se recomienda que su uso se limite

únicamente a pacientes alérgicos o (Gourlay, 2005).
intolerantes a todos los demás opioides

Cápsulas de *Papaver somniferum*
(Amapola)

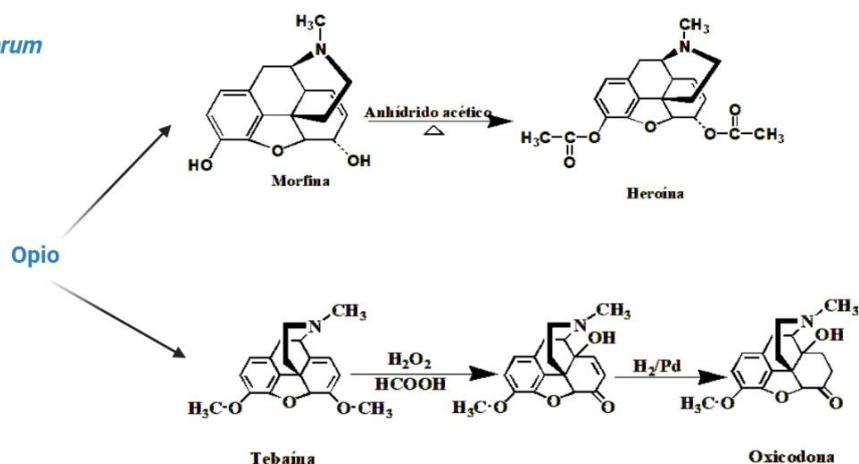


Figura 2: Algunos opioides semisintéticos.

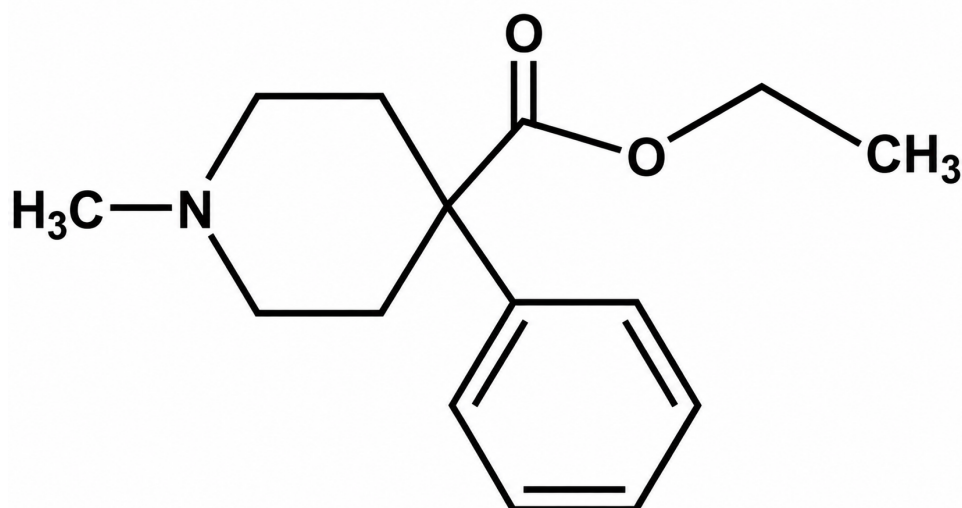


Figura 3: Estructura química de la meperidina.

Síntesis de fentanilo

En 1953 en Bélgica, el Dr. Paul Janssen estaba interesado en encontrar nuevas moléculas analgésicas que fueran más potentes y eficaces que la morfina o la meperidina (Stanley, 2014), pero con menos efectos secundarios. Entre 1953 y 1957, el Dr. Janssen y su equipo de investigadores llevaron a cabo la síntesis de docenas de nuevos analgésicos y en agosto de 1957 sintetizaron fenoperidina, que es un compuesto

totalmente sintético. La fenoperidina resultó ser más potente que la morfina y la meperidina, por lo que su equipo continuó trabajando en la síntesis de moléculas relacionadas y en 1960 sintetizaron el fentanilo (Figura 4) por primera vez. El fentanilo resultó ser más potente que la fenoperidina (más de 10 veces) y que la morfina (100 a 200 veces) en la mayoría de los modelos animales (Stanley, 2014).

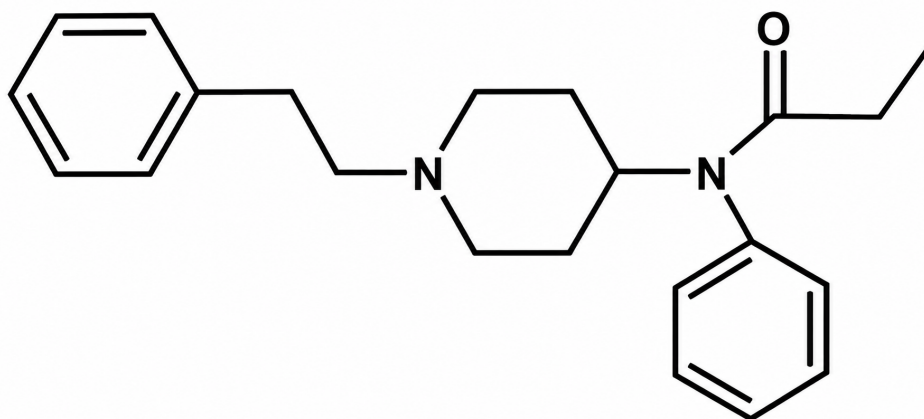


Figura 4: Estructura química del fentanilo.

Aplicaciones farmacológicas del fentanilo

En 1963 el fentanilo se registró en Europa y se empezó a utilizar como analgésico y en anestesia, a menudo en combinación con otros fármacos. Cinco años después empezó su comercialización en Estados Unidos y de igual forma era usado como anestésico intravenoso (Kuczyńska *et al.*, 2018), pero su uso estaba restringido y los médicos solo podían obtenerlo en combinación con el fármaco droperidol. Años después, el fentanilo ya se encontraba disponible

de manera individual (Suzuki y El-Haddad, 2017). Posteriormente, los médicos se percataron de que cuando se administraba en dosis altas en cirugías cardíacas tenía ventajas sobre la morfina, lo que derivó en un incremento en sus ventas, que se multiplicaron cuando el fármaco dejó de estar patentado. Numerosas empresas comenzaron a desarrollar y a vender diferentes formas farmacéuticas de fentanilo como parches, soluciones inyectables, aerosoles nasales, comprimidos bucales y sublinguales (Figura 5), entre otros (Kuczyńska *et al.*, 2018; Stanley, 2014).

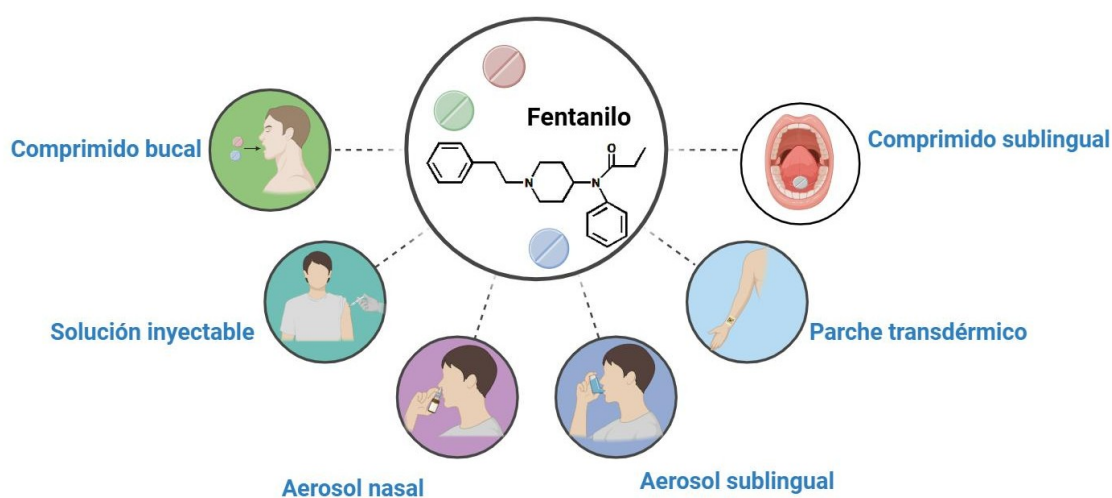


Figura 5: Formas farmacéuticas más comunes del fentanilo.

Análogos de fentanilo farmacéutico y síntesis de fentanilos no farmacéuticos

Muy pronto la producción de fentanilo resultó más conveniente que la obtención de morfina, ya que solo depende de precursores sintéticos (Suzuki y El-Haddad, 2017). Lo que condujo a la síntesis de varios análogos químicos del fentanilo. Los análogos son compuestos en los que se realizan ligeras modificaciones en su estructura, pero preservan o potencian sus efectos farmacológicos. Algunos de esos compuestos fueron registrados para ser utilizados en humanos (alfentanilo, remifentanilo y sufentanilo) y otros en animales (carfentanilo y tiofentanilo) (Kuczyńska *et al.*, 2018; Suzuki y El-Haddad, 2017). Dada la alta demanda de fentanilo, se empezaron a sintetizar de manera clandestina análogos, y estos análogos junto con el fentanilo que se fabrican de manera ilícita se denominan fentanilos no farmacéuticos (Suzuki y El-Haddad, 2017). A principios de la década de 1990 se habían identificado en el mercado negro diez fentanilos no farmacéuticos, lo cual es preocupante ya que algunos llegan a ser más potentes que el fentanilo y en numerosos casos han sido responsables de provocar muerte por sobredosis (Suzuki y El-Haddad, 2017).

Efectos por sobredosis de fentanilo y antídoto en caso de sobredosis

El fentanilo produce numerosos efectos sobre el sistema nervioso central como relajación, euforia, sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, rigidez muscular, dependencia, y depresión respiratoria (CONASAMA, 2024), por lo que la sobredosis puede causar diversas complicaciones médicas que pueden provocar la muerte (Suzuki y

El-Haddad, 2017). Un antídoto eficaz contra la sobredosis es la naloxona. Tras la administración de naloxona, la respuesta puede observarse en dos minutos si se administra por vía intravenosa, y en 10 minutos si se administra por vía intranasal o intramuscular (Suzuki y El-Haddad, 2017).

Grave problema de salud

El consumo de fentanilos no farmacéuticos se ha convertido en un grave problema de salud principalmente en Estados Unidos, Canadá, y en los países europeos (Suzuki y El-Haddad, 2017). En Estados Unidos durante el 2023, se estimó que aproximadamente 7 de cada 10 muertes por sobredosis de drogas se debieron al consumo de fentanilos no farmacéuticos (Tanz *et al.*, 2024). Desde el 2013, los fentanilos no farmacéuticos ingresaron al suministro de drogas ilegales en Estados Unidos, como adulterantes o sustitutos de la heroína, y ahora han remplazado a la heroína como el opioide dominante en ese país. Además de que se está consumiendo carfentanilo, que es un producto de fentanilo destinado al uso veterinario para la inmovilización de animales salvajes (Suzuki y El-Haddad, 2017) y su consumo de igual forma ha sido la causa de muerte por sobredosis (Tanz *et al.*, 2024).

Fentanilo en México

En México, el uso de fentanilo está regulado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y había sido utilizado exclusivamente con fines medicinales, sin embargo, durante las últimas décadas la demanda de consumo en Estados Unidos ha tenido un enorme impacto en México, ya que dejó de ser un

país de paso de drogas (CONASAMA, 2024) a ser un país desde donde se procesan o se envían precursores para su síntesis a personas involucradas o no con cárteles de la droga (Kuczyńska *et al.*, 2018; Suzuki y El-Haddad, 2017). Asimismo, en México comenzó su consumo ilegal, principalmente en los estados de Baja California, Chihuahua, Sinaloa y Sonora. A partir de 2018 el número de casos ha crecido contándose en decenas hasta 2020 y en centenas desde 2021 (CONASAMA, 2024). Algunos estudios en la frontera norte de México han evidenciado que los usuarios desconocían que consumían fentanilo, ellos indicaban el consumo de una sustancia llamada China White, o goma negra de heroína cuyo análisis demostró que varias de esas muestras contenían una combinación de heroína con fentanilo. A mediados de 2023, se comenzaron a monitorear las atenciones de urgencias relacionadas con la intoxicación por fentanilo, y de junio de 2023 a enero de 2024, los estados que reportaron casos fueron Baja California (7), Sinaloa (6), Quintana Roo (2), Sonora (2), Ciudad de México (1), Morelos (1), Jalisco (1), Oaxaca (1), y Tamaulipas (1). Respecto a las defunciones por fentanilo, hasta el momento no existe un monitoreo adecuado a nivel nacional (CONASAMA, 2024).

Conclusión

Durante años los analgésicos de origen natural y los sintéticos han demostrado ser importantes fármacos para el manejo del dolor, lamentablemente ha surgido un incremento en las muertes por sobredosis, por lo que es indispensable que exista una regulación estricta de su uso para garantizar que su consumo se limite a tratamientos bajo supervisión médica.

Literatura citada

- [1] Calixto, J. B., Beirith, A., Ferreira, J., Santos, A. R., Filho, V. C., y Yunes, R. A., Naturally occurring antinociceptive substances from plants, *Phytother Res*, 14[6], pp. 401–418, 2000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10960893/>
- [2] Devereaux, A. L., Mercer, S. L., y Cunningham, C. W., DARK Classics in Chemical Neuroscience: Morphine, *ACS Chem Neurosci*, 9[10], pp. 2395–2407, 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29757600/>
- [3] Ellison D. L., Physiology of Pain, *Crit Care Nurs Clin North Am*, 29[4], pp.397–406, 2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107303/>
- [4] Gourlay G. K., Advances in opioid pharmacology, *Support Care Cancer*, 13[3], pp.153–159, 2005. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15611852/>
- [5] Johnson, B. W., Strand, N. H., Raynak, J. C., Jara, C., Habtegiorgis, K., Hand, B. A., Hong, S., y Maloney, J. A., Cannabinoids in Chronic Pain Management: A Review of the History, Efficacy, Applications, and Risks, *Biomedicines*, 13[3], pp. 530, 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40149508/>
- [6] Kuczyńska, K., Grzonkowski, P., Kacprzak, Ł., y Zawilska, J. B., Abuse of fentanyl: An emerging problem to face, *Forensic Sci Int*, 289, pp. 207–214, 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29902699/>
- [7] Latta, K. S., Ginsberg, B., y Barkin, R. L., Meperidine: a critical

- review, *Am J Ther*, 9[1], pp. 53–68, 2002. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11782820/>
- [8] Marie, N., y Noble, F., Oxycodone, an opioid like the others?, *Front Psychiatry*, 14, 1229439, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38152360/>
- [9] Pérez J.J., Armenteros J.K., y Hernández de Oro L.M., Avicena, the doctors' prince. Life, Works and legacy for the contemporary medicine, *Revista Cubana de Medicina*, 57[1], pp.66-79, 2018. URL: https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Avicena%2Cthe+doctors%E2%80%99prince.+Life%2CWorks+and+legacy+for+the+contemporary+medicine&btnG=
- [10] Presley, C. C., y Lindsley, C. W., DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a Historical Perspective, *ACS Chem Neurosci*, 9[10], pp. 2503–2518. 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247870/>
- [11] Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., y Vader, K., The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises, *Pain*, 161[9], pp.1976–1982. 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694387/>
- [12] Stanley T.H., The fentanyl story, *J. Pain*, 15[12], pp.1215-1226. 2014. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=The+fentanyl+story>
- [13] Suzuki, J., y El-Haddad, S., A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls, *Drug Alcohol Depend*, 171, pp.107–116. 2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068563/>
- [14] Tanz LJ, Stewart A, Gladden RM, Ko JY, Owens L, y O'Donnell J., Detection of Illegally Manufactured Fentanyls and Carfentanil in Drug Overdose Deaths - United States, 2021-2024, *Morb Mortal Wkly Rep*, 73[48], pp.1099-1105. 2024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39636782/>
- [15] Vincenot, M., Poisbeau, P., Morel-Ferland, N., Dumas, G., y Léonard, G., A 5000-year overview of the history of pain through ancient civilizations to modern pain theories, *Pain Rep*, 10[3], e1241. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40190783/>
- [16] CONASAMA. Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones. 2024. Informe de la demanda y oferta de fentanilo en México: generalidades y situación actual. URL: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/910633/Informe_Fentanilo_abril_2024.pdf. Consultado el 12 de septiembre de 2025.