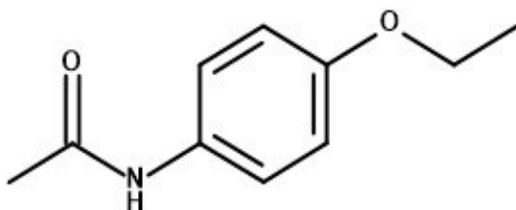


ALERTA EN MATERIA DE SALUD PÚBLICA

Las personas encargadas del tratamiento por abuso de sustancias, quienes ejercen la medicina clínica, los/las extensionistas, las clínicas de salud pública, entre otros, deben conocer la información que se detalla a continuación. La fenacetina se utiliza habitualmente como un adulterante de drogas ilegales, en especial de la cocaína, pero también se ha identificado en muestras que contienen heroína y/o fentanilo, o en diversos componentes de productos incautados. El agregado de fenacetina a las drogas ilegales puede deberse a sus leves efectos eufóricos, su incidencia en algunos de los efectos colaterales de la cocaína debido a su acción analgésica, o para disimular el sabor amargo de la cocaína, sin comprometer las propiedades físicas del producto – y en ambos casos tienen puntos de fusión similares. La fenacetina es un carcinógeno conocido y tiene efectos asociados adversos a nivel cardiovascular, renal y urinario. **La exposición a la fenacetina se asocia con la nefrotoxicidad, la nefropatía, la anemia hemolítica, la metahemoglobinemia y el cáncer de riñón y vejiga.**

Antecedentes: La fenacetina, un fármaco analgésico y antifebril, fue descubierto como analgésico en 1887. Fue uno de los primeros reductores de fiebre sintéticos en el mercado y uno de los primeros analgésicos no opioides sin propiedades antiinflamatorias. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés) ordenó que se retirara del mercado de fármacos en 1983, debido a sus efectos secundarios peligrosos, incluidas las propiedades cancerígenas y dañinas para los riñones. Desde ese momento, la fenacetina se ha convertido en un adulterante habitual de sustancias ilícitas. En un estudio longitudinal de la cocaína en polvo realizado a lo largo de nueve años en los Países Bajos, el porcentaje de muestras que contenían fenacetina aumentó de 1,6 a 40,6, con un pico del 48% en 2006. Además, la fenacetina fue el adulterante identificado con mayor frecuencia en las muestras.

FENACETINA



Recomendaciones para Médicos Clínicos

- Es importante saber que las drogas ilegales podrían contener sustancias adulterantes tóxicas que pueden complicar el cuadro clínico.
- Es necesario familiarizarse con los signos y síntomas asociados con la toxicidad por fenacetina.
- Debe tenerse en cuenta que los análisis de rutina en hospitales para detectar drogas no revelarán la presencia de fenacetina, pues para ello se requiere un análisis específico.

Indicadores frecuentes de la toxicidad de las drogas callejeras que contienen fenacetina:

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Falta de aire
- Cianosis
- Ataxia
- Letargo
- Confusión
- Alucinaciones
- Metahemoglobinemia

Recomendaciones para Peritos y Médicos Forenses

- Realizar análisis para detectar fenacetina, en casos de fallecimiento de personas cuando se sospecha que hubo abuso de estimulantes u opioides.

Recomendaciones para Laboratorios Forenses y Clínicos

- Incluir la detección de fenacetina entre los análisis a realizarse
- Desarrollar procedimientos de análisis sensibles para confirmar la presencia de agentes adulterantes habituales, incluida la fenacetina.
- Considerar la realización de análisis de laboratorio a las muestras de drogas incautadas en investigaciones en las que existe una sospecha de sobredosis de droga.
- Compartir datos sobre la presencia de adulterantes en drogas incautadas en su jurisdicción con los departamentos de salud locales, y peritos y médicos forenses.

Presencia de Fenacetina en el Análisis de Drogas Incautadas en los Estados Unidos

- Un proyecto en curso de la fundación FRFF (2017-hasta la actualidad), apoyado por el Plan Colombo y JMJ Technologies, analiza las muestras de drogas incautadas con el fin de detectar la presencia de adulterantes tóxicos. En el cuadro a continuación aparece un resumen de los hallazgos de fenacetina, por Estado. La fenacetina se identificó habitualmente en muestras que contenían cocaína, pero también en muestras con heroína y/o fentanilo. Los datos recabados de los mismos estados durante los cuatro años del proyecto hallaron un uso generalizado de fenacetina como adulterante y la tendencia a una frecuencia creciente en su detección.

Estado	Presencia de Fenacetina	% de Positividad
Nuevo Hampshire (n=200)	120	60,0%
California (n=174)	88	50,5%
Florida (n=200)	85	42,5%
Pensilvania (n=357)	84	23,5%
Vermont (n=509)	116	22,7%
Maryland (n=32)	4	12,5%
Illinois (n=399)	48	12,0%
Ohio (n=190)	22	11,5%
Texas (n=600)	22	3,7%
Kentucky (n=398)	13	3,3%

Uso de Fenacetina informado a nivel internacional

- Países que informaron la presencia de drogas ilegales adulteradas con fenacetina como parte del programa de la Base de Datos Internacional de Adulterantes Tóxicos (ITAD, por su sigla en inglés) y/o durante el II Simposio Internacional de Directores de Laboratorios Forenses para la Evaluación de Drogas en Singapur.



Impactos en la Salud: El uso concomitante de fenacetina y drogas ilícitas puede aumentar la toxicidad de la droga en cuestión. El uso de fenacetina se ha asociado con una mayor probabilidad de efectos adversos informados en consumidores de drogas, incluidas las arritmias cardíacas y las alucinaciones. Los efectos en el caso de una sobredosis relacionada con el consumo de fenacetina pueden incluir la confusión, la ataxia, el letargo, el dolor de cabeza o la metahemoglobinemia. El uso crónico de la fenacetina se asocia con nefrotoxicidad que conduce a insuficiencia renal y dolor de espalda y en el flanco. La administración intranasal puede resultar en un aumento de la toxicidad debido a la falta de CYP1A2 en la mucosa nasal, una enzima que se sabe que metaboliza la fenacetina in vivo. La fenacetina se metaboliza a paracetamol (acetaminofén), que también es una sustancia farmacológicamente activa y

detectable con pruebas de laboratorio.

En un estudio que analizó los adulterantes de la cocaína en muestras de sangre (n = 97), se identificó fenacetina en el 19% de las muestras. La concentración en sangre *ante mortem* oscila entre 14-166 ng/ml, y entre 28-1151 ng/ml en muestras *post mortem*. En un caso que resultó en la muerte por la ruptura de paquetes de cocaína que contenían fenacetina en una mula que los había tragado, las concentraciones de la fenacetina en sangre alcanzaron los 20.000 ng/ml y, sin embargo, se consideró que la muerte se había debido a una sobredosis de cocaína. Se cuantificó fenacetina en los paquetes a una concentración del 30%, con cocaína en una concentración del 20%. Se sabe que la fenacetina se redistribuye después del fallecimiento de la persona.

Los prestadores de salud deben considerar la posibilidad de exposición a la fenacetina en pacientes en los que se sospecha una toxicidad producida por la cocaína y presenten un cuadro

de cianosis, metahemoglobinemia y/o efectos renales crónicos, que pueden deberse a necrosis papilar o cáncer urotelial.

Referencias y Artículos Conexos:

Brunt TM, Rigter S, Hoek J, Vogels N, van Dijk P, Nieskin, RJM (Enero de 2009). "An analysis of cocaine powder in the Netherlands: Content and health hazards due to adulterants." Society for the Study of Addiction. 104 (5): 798-805. doi:10.1111/j.13600443.2009.02532.x.

Cole C, Jones L, McVeigh J, Kicman A. (Abril de 2010). "CUT: A guide to adulterants, bulking agents and other contaminants found in illicit drug." Liverpool John Moores University. ISBN: 978-1-907441-48-6.

Dubach UC, Rosner B, Pfister E. (Enero de 1983) "Epidemiological study of abuse of analgesics containing phenacetin. Renal morbidity and mortality." New England Journal of Medicine 308 (7): 357-362. doi: 10.1056/NEJM198302173080703.

Dubach UC, Rosner B, Stürmer T. (Enero de 1991) "An epidemiological study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and

salicylate on mortality and cardiovascular morbidity." New England Journal of Medicine 324 (3): 155-160. doi: 10.1056/NEJM199101173240304.

Fiorentin TR, Krotulski AJ, Martin DM, Browne T, Triplet J, Conti T, Logan BK. (Mayo de 2019). "Detection of cutting agents in drug-positive seized exhibits within the United States." Journal of Forensic Science 64 (3): 888-896. doi: 10.1111/1556-4029.13968.

Fucci N (Abril de 2004). "Phenacetin and cocaine in a body packer." Forensic Science International. 141 (1): 59-61. doi.org/10.1016/j.forsciint.2003.12.012.

Gameiro R, Costa S, Barroso M, Franco J, Fonseca S (Junio de 2019). "Toxicological analysis of cocaine adulterants in blood samples." Forensic Science International. 299: 95-102. doi: 10.1016/j.forsciint.2019.03.005.

Jacobs HS. (May 1964). "Phenacetin Abused." British Medical Journal. 1 (5394): 1381. doi: 10.1136/bmj.1.5394.1381-b.

Mihatsch MJ y Knüsli. (Noviembre de 1982). "Phenacetin Abuse and Malignant Tumors: An autopsy study covering 25 years (1953-1977)." Wiener klinische Wochenschrift. 60 (21): 1339-1349. doi: 10.1007/BF01716213.

Pawlik E, Mahler H, Hartung B, Plässer G. (Abril de 2015). "Drug-related death: Adulterants from cocaine preparations in lung tissue and blood." Forensic Science International. 249: 294-303. doi: 10.1016/j.forsciint.2015.02.006.

Prescot LF. (Octubre de 1980) "Kinetics and Metabolism of Paracetamol and Phenacetin." British Journal of Clinical Pharmacology. 10 (suppl 2): 291S-298S. doi: 10.1111/j.1365-2125.1980.tb01812.x.

2nd International Symposium of Forensic Drug Testing Lab Directors, Singapore (II Simposio Internacional de Directores de Laboratorios Forenses para la Evaluación de Drogas en Singapur), 22-25 de julio de 2019. Organizado por la Secretaría del Plan Colombo en nombre y representación de la Oficina Internacional de Asistencia Antinarcóticos y Cumplimiento de la Ley (INL) y el Departamento de Estado de los Estados Unidos, informado el 9 de enero de 2020.

Agradecimientos: Este informe fue preparado por Amanda L.A. Mohr, MS; Thom Browne, MA; Lewis Nelson MD, y Barry K. Logan, PhD. La Fredric Rieders Family Foundation (FRFF) recibió financiamiento para este documento del Plan Colombo a través del Departamento de Estado de EE.UU./INL en el marco de 2019-RG-061 y 2017-RG-61, y otras fuentes de financiamiento del Plan Colombo.

Esta publicación expresa las opiniones, los hallazgos, las recomendaciones y conclusiones de sus autores y no necesariamente refleja aquellos del Departamento de Estado de los EE.UU. Para obtener mayor información sobre la fenacetina contáctese con: mandi.mohr@frffoundation.org.

Sustancia de uso principal identificada:
FENACETINA

Signos y síntomas de INTOXICACIÓN

Fisiológicos (debidos a la metahemoglobinemia)	Comportamentales
Convulsiones	Euforia (debida a la metahemoglobinemia)
Coma	
Depresión respiratoria	
Cianosis	
Cara sonrojada	
Dolor de cabeza	
Paro cardíaco	

Signos y síntomas de SOBREDOSIS

Fisiológicos (debidos a la metahemoglobinemia)	Comportamentales
Depresión respiratoria / paro respiratorio	Euforia (debida a la metahemoglobinemia)
Convulsiones	
Depresión y coma del SNC	
Cianosis	
Cara sonrojada	
Paro cardíaco	

Respuesta del prestador a la INTOXICACIÓN

Fisiológicos	Comportamentales
Medir la concentración de metahemoglobina en sangre.	Sin tratamiento
Medir conteo de células sanguíneas con diferencial	
Medir la creatinina sérica / examen de nitrógeno ureico en la sangre	
Medir INR, ALT, bilirrubina	
Medir los electrolitos séricos.	
Medir bicarbonato sérico y gasometría arterial.	
Proporcionar soporte respiratorio, administrar oxígeno.	
Tratar con agentes antiepilépticos para las convulsiones (diazepam IV + fenitoína o fenobarbital IV)	
Administrar líquidos por vía intravenosa que contengan glucosa para mantener la producción de orina.	
Administrar electrolitos IV	
Administrar bicarbonato de sodio si el paciente es acidótico.	
No administrar paracetamol.	

Respuesta del prestador a la SOBREDOSIS

Fisiológicos	Comportamentales
Medir la concentración de metahemoglobina en sangre.	Sin tratamiento.
Medir conteo de células sanguíneas con diferencial	
Medir la creatinina sérica / examen de nitrógeno ureico en la sangre	
Medir los electrolitos séricos.	
Medida INR, ALT, bilirrubina	
Medir bicarbonato sérico y gasometría arterial.	
Proporcionar soporte respiratorio, administrar oxígeno.	
Tratar con agentes antiepilépticos para las convulsiones (diazepam IV + fenitoína o fenobarbital IV).	
Administrar líquidos por vía intravenosa que contengan glucosa para mantener la producción de orina.	
Administrar electrolitos por vía intravenosa.	
Administrar bicarbonato de sodio si el paciente es acidótico.	

¿TRATAMIENTO ADICIONAL? SÍ / NO

Una vez que el comportamiento y las respuestas físicas del cliente sean estables, determine si se necesita más tratamiento.

SÍ

NO

SÍ
requiere tratamiento para la desintoxicación:

Fisiológicos y comportamentales

1. Si la metahemoglobina > 20% o si el paciente presenta síntomas (incluso con la metahemoglobina <20%) administrar azul de metileno, 1-2 mg / kg IV (dosis máxima de 50 mg). NOTA: este medicamento no es eficaz en pacientes con deficiencia de G6PD y está absolutamente contraindicado. La deficiencia de G6PD es más común en el sudeste asiático y en las poblaciones mediterráneas.
2. Volver a revisar las concentraciones de metahemoglobina en un promedio de 2-4 horas.
3. Continuar administrando oxígeno.
4. Corregir la acidosis con bicarbonato de sodio.
5. Administrar glucosa que contenga soluciones intravenosas con electrolitos.

NO
requiere tratamiento para la desintoxicación:

(En la mayoría de los casos, el tratamiento no es necesario para la desintoxicación).