



Desafíos en torno al fentanilo: Sobredosis y Enfoques Terapéuticos

Challenges surrounding fentanyl: Overdose and Therapeutic Approaches

Alfonso Martínez-Visbal¹, Jeniffer González-Hernández^{1,2}, Chelsea Toloza-Salina^{1,3}

¹ Departamento Quirúrgico, Sección de Anestesiología y reanimación, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

² Grupo de Investigación en Cuidado Intensivo y Obstetricia (GRICIO), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

³ Grupo de Investigación en Neurociencias y Salud Global, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.



RESUMEN

Introducción: el fentanilo, un potente analgésico opiáceo, ha emergido como un desafío crítico en el ámbito de la salud pública debido a su alta potencia y peligrosidad. Este compuesto sintético ha desencadenado una alarmante epidemia de sobredosis en muchas partes del mundo. La dificultad radica en su capacidad para provocar sobredosis letales con cantidades mínimas, a menudo involucrado en mezclas ilegales con otras drogas. En este contexto, es esencial explorar enfoques terapéuticos innovadores que aborden tanto la prevención de sobredosis como la rehabilitación de individuos afectados por el abuso de fentanilo. Este desafío exige una respuesta integral y multidisciplinaria que involucre a la comunidad médica, científica y gubernamental. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura con el fin de abordar los problemas y complicaciones asociadas al fentanilo, incluyendo las sobredosis, así como explorar estrategias terapéuticas para hacer frente a esta problemática.

Métodos: se realizó una revisión en la literatura médica a través de búsquedas electrónicas en las bases de datos como PubMed, MedLine, y SciELO. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis tanto en español e inglés que contenían información relevante sobre uso y abuso del fentanilo y posible enfoque terapéutico.

Conclusión: enfrentar los desafíos asociados al fentanilo requiere una respuesta coordinada y multifacética que abarque desde la prevención y educación pública hasta la innovación en terapias de rehabilitación. Es crucial que la comunidad médica, científica y gubernamental colabore para mitigar la devastadora epidemia de sobredosis y trabajar en conjunto hacia soluciones efectivas y sostenibles para este grave problema de salud pública.

Palabras Clave: fentanilo; analgésicos opiáceos; narcóticos.

Para citaciones: Martínez Visbal, A., González Hernández, J., & Toloza Salina, C. (2023). Desafíos en torno al fentanilo: Sobredosis y Enfoques Terapéuticos. *Revista Ciencias Biomédicas*, 12(1), 23-31.
<https://doi.org/10.32997/rcb-2023-4389>

Recibido: 12 de octubre de 2022
Aprobado: 13 de diciembre de 2022

Autor de correspondencia:
Jeniffer González-Hernández
jgonzalesh@unicartagena.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2023. Martínez Visbal, A., González Hernández, J., & Toloza Salina, C. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



ABSTRACT

Introduction: Fentanyl, a powerful opioid analgesic, has emerged as a critical public health challenge due to its high potency and danger. This synthetic compound has triggered an alarming epidemic of overdoses in many parts of the world. The difficulty lies in its ability to cause lethal overdoses with minimal quantities, often involved in illegal mixtures with other drugs. In this context, it is essential to explore innovative therapeutic approaches that address both overdose prevention and rehabilitation of individuals affected by fentanyl abuse. This challenge requires a comprehensive and multidisciplinary response that involves the medical, scientific and government community. We conducted a review of the literature in order to address the problems and complications associated with fentanyl, including overdoses, as well as explore therapeutic strategies to address this problem.

Methods: A review of the medical literature was carried out through electronic searches in databases such as PubMed, MedLine, and SciELO. Original articles, systematic reviews, and meta-analyses in both Spanish and English that contained relevant information on the use and abuse of fentanyl and possible therapeutic approach were included.

Conclusions: Addressing the challenges associated with fentanyl requires a coordinated, multifaceted response that ranges from prevention and public education to innovation in rehabilitation therapies. It is crucial that the medical, scientific, and government communities collaborate to mitigate the devastating overdose epidemic and work together toward effective and sustainable solutions to this serious public health problem.

Keywords: fentanyl; Analgesics Opioid; narcotics.

INTRODUCCIÓN

Los opioides son sustancias, tanto endógenas como exógenas, que interactúan con los receptores opioides en el organismo, inhibiendo la percepción del dolor. Sin embargo, su función no se limita a esto, ya que también tienen una amplia variedad de efectos fisiológicos. Entre los opioides exógenos, se destacan por su potente efecto analgésico los naturales, extraídos de la cápsula de la adormidera (*papaver somniferum*), conocidos como opiáceos, así como los sintéticos o semisintéticos (1,2).

El fentanilo es un potente opioide sintético de la familia de las fenilpiperidinas que se utilizó por primera vez en Europa en 1963 con fines analgésicos y fue aprobado para uso médico en Estados Unidos en 1968 para el tratamiento de

dolor intenso. Su uso como droga recreativa se presentó después de 1968 (1,2,3). El fentanilo y sus análogos se ha venido comercializando como sustituto de la heroína o mezclados con otro tipo de drogas de manera ilegal desde años posteriores al inicio del comercio ilícito, alrededor de 1979, aumentando de esta forma las muertes relacionadas con sobredosis de fentanilo. En el año 2020 se registraron 68.630 muertes relacionadas con opioides, en las que 56.516 muertes se trataban de opioides sintéticos, de los cuales, el fentanilo era el opioide sintético más utilizado. Una nueva problemática que ha venido surgiendo es el desarrollo exponencial de nuevos análogos del fentanilo, con estructuras químicas novedosas que a menudo dificultan la detección. (4). Por estas razones, el uso de opioides sintéticos se considera un problema de salud pública. (4,5). Los opioides

sintéticos están conformados a grandes rasgos por los análogos del fentanilo y los fármacos opioides distintos del fentanilo. El 65% de los nuevos opioides reportados lo conforman los análogos del fentanilo, algunos ejemplos son carfentanilo, butirilfentanilo, acetilfentanilo, fluorofentanilo, bromofentanilo y furanilfentanilo. Los cuales se han venido utilizando de forma ilícita (6).

Existe una epidemia norteamericana que se ha ido extendiendo alrededor de todo el mundo. En varios países de Latinoamérica se han hecho incautaciones de fentanilo, en países como México que hace parte de la frontera con estados unidos se han incautado grandes cantidades de fentanilo, pero no es el único país de Latinoamérica, en Colombia se han incautado cerca de mil quinientas unidades, las cuales estaban siendo transportadas para su uso ilegal (7, 8).

Esto tiene gran importancia puesto que con el aumento de su uso ilegal también aumentan los casos de sobredosis lo cual puede llevar a efectos secundarios graves y en casos más severos a la muerte. Es por esto por lo que el objetivo de esta revisión es realizar una revisión narrativa de la literatura con el fin de abordar los problemas y complicaciones asociadas al fentanilo, incluyendo las sobredosis, así como explorar estrategias terapéuticas para hacer frente a esta problemática.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura, para identificar información relevante con respecto a los problemas y complicaciones asociadas al fentanilo, incluyendo las sobredosis, así como las estrategias terapéuticas. Se utilizaron las siguientes fuentes de información: MEDLINE, PubMed y SciELO. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, publicados en español e inglés, que contenían información relevante. Se excluyeron algunos estudios que no tenían suficiente evidencia. La

búsqueda se realizó utilizando los términos: fentanil, analgésicos opioides, narcóticos, mediante una búsqueda manual en las referencias de artículos seleccionados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Historia del fentanilo

En 1953, la morfina y la meperidina eran conocidas y se utilizaban con fines terapéuticos (6). El doctor Paul identificó que la meperidina, al igual que la morfina, tenía un anillo de piperidina dentro de su estructura y creía que este anillo era la estructura química más importante de estos dos medicamentos, encargada de la analgesia (2,6), se interesó en la elaboración de compuestos novedosos, centrado en crear nuevas moléculas más potentes y con menos efectos adversos que la morfina y la meperidina. Para la creación de nuevos compuestos tomó como referencia la meperidina en lugar de la morfina por ser una molécula más fácil de manipular, debido a su menor complejidad (6). El equipo de investigación observó que la meperidina era un analgésico poco eficiente y de acción lenta debido a su poca liposolubilidad, lo cual no le permite penetrar fácilmente en el sistema nervioso central. Para crear un compuesto con mejores resultados terapéuticos necesitaban crear un derivado de la meperidina más liposoluble, desarrollaron las modificaciones necesarias hasta lograr mayor solubilidad en lípidos, y como resultado se observaron mejores efectos analgésicos. No obstante, para llegar a una mejor analgesia la molécula debía unirse a un receptor del dolor (6), por lo que fue necesario realizar cambios en la molécula con nuevos componentes hasta mejorar su unión con los receptores del dolor y de esta forma, aumentar su eficacia.

Entre 1953 y 1957, Janssen y colaboradores crearon diversos analgésicos liposolubles y más potentes, hasta que en agosto de 1957 se sintetizó la fenoperidina. La fenoperidina fue el precursor del fentanilo y se comercializó en diversos países

Europeos como un analgésico potente, de inicio rápido de acción y de corta duración para uso anestésico. Se encontró que es 25 veces más potente que la morfina y 50 veces más potente que la meperidina, al ser probado en ensayos con animales (2).

El equipo de Janssen siguió trabajando y experimentando a finales de la década de 1950 con moléculas relacionadas con la fenoperidina y hasta 1960 se sintetizó por primera vez el fentanilo, este era más de 10 veces más potente que la fenoperidina y entre 100 y 200 veces más potente que la morfina en la mayoría de los modelos animales. (2) Tres años después de sus síntesis se lanzó al mercado europeo como un analgésico de uso intravenoso. En 1968 estuvo disponible en Estados Unidos, pero sólo en combinación con droperidol, sin embargo, no tuvo éxito y solo estuvo en esta combinación durante cuatro años, hasta que la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) finalmente aprobó el fentanilo, se lanzó solo como un único vial de 50 µg en 1 ml, y su uso se mantuvo bajo estas estrictas restricciones durante otros seis años (2,7).

Evolución del consumo ilícito del fentanilo

El consumo ilícito del fentanilo viene desde los primeros años de su comercialización. Después de adentrarse al mercado estadounidense en 1972, se empezó a utilizar el fentanilo transdérmico en la década de 1990 con el objetivo de tratar el dolor crónico en los pacientes con cáncer los cuales necesitaban niveles sanguíneos constantes y sostenidos de un opioide potente, sin embargo, esto llevó a un aumento de casos de sobredosis causada por el uso no médico de parches transdérmicos a principios de la década de 2000 (8). A partir del año 2010 surgieron nuevas presentaciones de fentanilo no farmacéutico, como tabletas o en polvo, así como mezclas de fentanilo con heroína, cocaína y benzodiacepinas (2,9). En el año 2013, aumento a gran escala la producción ilícita y el abuso de opioides sintéticos provocando

una grave epidemia que llevó consecuentemente al incremento de la mortalidad por opioides sintéticos, principalmente fentanilo, con más de 31.000 muertes, esto dado a la disminución en el precio y mayor oferta en el mercado de este (10, 11). La nueva ola de propagación de fentanilo no farmacéutico está relacionada con la mayor presencia de píldoras falsificadas y el desvío de medicamentos (12). Las píldoras falsificadas son productos falsos que se fabrican ilegalmente en laboratorios clandestinos, desde el año 2020 (9). Según la Agencia Antidroga de EE. UU, el 67 % de todas las sobredosis de drogas en 2021 fueron atribuibles a drogas sintéticas como el fentanilo (7).

Debido a esta epidemia norteamericana se ha generado una alerta mundial por el uso ilegal de fentanilo no farmacéutico y sus análogos. Los mercados de drogas sintéticas en América Latina y el Caribe se han mantenido en pequeña escala, debido a la falta de un mercado establecido de consumo de opioides. No obstante, el alto consumo de otro tipo de drogas podría llevar a un mayor consumo de drogas sintéticas.

Si bien, el consumo ilícito de fentanilo ha causado cientos de miles de sobredosis en Estados Unidos, y aunque en América Latina no se ha presentado de la misma forma (13), se han producido pequeñas incautaciones en algunos países, varias de los cuales han sido de fentanilo producido en el mismo país. En México, por ejemplo, según datos de la fiscalía general de la República, del 1 de enero de 2019 al 30 de junio de 2022, han asegurado cerca de 1,694 kilogramos de fentanilo en nueve estados, así como 16 millones 307,692 unidades o pastillas de la misma droga (14). Por otro lado, en Brasil, que es un país donde existe mayor control de las drogas opiáceas sintéticas, se han reportado casos de intoxicación por fentanilo ilícito el cual está siendo producido de forma ilegal en el país, el centro de análisis Atlántico confirmó por medio de Infobae que desde hace tiempo monitorea la producción y el mercado ilegal de fentanilo en América Latina.

Según estos análisis, el cártel mexicano de Sinaloa se ha introducido en el mercado brasileño. La presencia del cártel de Sinaloa fuera de México ya se ha registrado en Chile, Ecuador, Argentina, Colombia, Paraguay, Bolivia y Surinam, lo que evidencia su estrategia para ampliar el mercado. Junto con el Cártel Jalisco Nueva Generación (CJNG) los narcotraficantes de Sinaloa manejan la producción y tráfico de fentanilo a Estados Unidos (28). En Colombia, entre los años 2018 y 2023, según cifras del Observatorio de Drogas de Colombia (ODC), ha habido 78 casos de incautación de fentanilo realizados por la Policía en al menos seis ciudades (14).

¿Qué ocasiona el fentanilo en el organismo?

Las moléculas de fentanilo se dirigen a receptores de opioides en el cuerpo, de estos, muchos están localizados en el cerebro dentro de estructuras neuroanatómicas especializadas, particularmente relacionadas con el control de las emociones, el dolor y la recompensa (15). El fentanilo es un agonista completo de los receptores opioides μ , también puede unirse a los subtipos de receptores δ y κ (10). Al ser altamente liposoluble, penetra fácilmente a través de membranas, incluida la barrera hematoencefálica y los compartimentos ricos en lípidos (11). Siendo estas las principales causas de su variedad de efectos en el organismo.

Además de sus efectos analgésicos y anestésicos beneficiosos del fentanilo, el uso frecuente afecta principalmente al sistema nervioso central y a los sistemas gastrointestinal, cardiovascular y pulmonar y puede provocar varios efectos secundarios (5). El fentanilo, como otros opioides, produce somnolencia, sensación de relajación, euforia, sedación, fatiga, mareos, ansiedad, alucinaciones, depresión del sistema respiratorio, disminución de la conciencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, retención urinaria y bradicardia, pero también síncope postural y rigidez repentina de la pared torácica, especialmente con el uso intravenoso (10,11). Uno de los grandes problemas

del uso inadecuado del fentanilo es que este posee efectos gratificantes y, por tanto, genera un alto potencial de abuso (5). Su uso repetido conduce al desarrollo de tolerancia y drogodependencia, esto está dado por un aumento de la cantidad del neurotransmisor dopamina en las áreas de recompensa del cerebro, lo que provoca los efectos estereotipados de euforia y relajación (15). El abuso de fentanilo también puede ocasionar trastornos mentales tales como depresión, insomnio y tendencias suicidas, lo que contribuye a la recaída y a un mayor riesgo de depresión respiratoria o muerte por sobredosis (5).

Una de las principales complicaciones está dada por la activación del receptor opioide μ , al activarse puede llevar a una depresión del sistema nervioso central a través de acciones en el tronco del encéfalo, incluido el puente dorsolateral el cual es importante para mantener la frecuencia respiratoria y producir un patrón respiratorio normal, con una consecuente depresión respiratoria, siendo este el efecto adverso más alarmante dado a que es potencialmente mortal, sin embargo, estos efectos neuro respiratorios relacionados con el fentanilo dependen de la dosis (12,13,14). Estudios en ratones han demostrado que cuando se exponen a dosis bajas de fentanilo en aerosol se recuperan rápidamente sin muerte, mientras que a dosis más altas, mueren (12).

Además de la depresión del sistema nervioso central, también se sabe que el fentanilo causa rigidez de la pared torácica y apnea, lo que contribuye a un aumento en el riesgo de muerte en ausencia de soporte vital inmediato, particularmente con la administración intravenosa rápida (11,12).

Muchos estudios han informado signos y síntomas cardiovasculares luego de la administración de fentanilo como uso analgésico, entre estos destacan la isquemia miocárdica, prolongación del intervalo QT y bradicardia (5).

Manifestaciones de la intoxicación

Teniendo claras las principales complicaciones de la sobredosis por fentanilo, es importante conocer otras manifestaciones que puede presentar el paciente intoxicado para un mejor acercamiento al diagnóstico y manejo adecuado, pues existe una amplia variedad de efectos asociados a la intoxicación por opioides. Dentro de las manifestaciones que pueden presentar los pacientes con sobredosis se encuentra el toxíndrome clásico de apnea, estupor y miosis, aunque no todos estos hallazgos están presentes de manera precisa en los pacientes (11,16). En la intoxicación por fentanilo pueden presentarse manifestaciones como edema pulmonar, una probable causa es que el intento de inspiración contra una glotis cerrada produce una disminución de la presión intratorácica, lo que provoca extravasación de líquido (17); otras manifestaciones son hipertermia, rabdomiólisis, insuficiencia renal, síndrome compartimental, neumonía por aspiración y leucoencefalopatías posthipóxicas (11). Es importante conocer que las sobredosis no mortales pueden producir resultados debilitantes variables, con efectos que alteran la vida, como parkinsonismo permanente o psicosis secundaria a una lesión cerebral hipóxica (4).

Alternativas terapéuticas

Si bien los opioides como el fentanilo son fármacos indispensables, eficaces y seguros cuando se utilizan de manera adecuada y por médicos competentes, para el tratamiento del dolor moderado e intenso (18), al igual que otros fármacos, tienen una variedad de efectos adversos que pueden limitar su uso, por lo que toman relevancia nuevas alternativas terapéuticas que ofrezcan un mejor perfil de seguridad sin reducir la eficacia (19).

Es por esta razón que las nuevas generaciones de analgésicos opioides se han obtenido bajo el estudio y la investigación del sistema opioide endógeno con el principal objetivo de separar la

acción analgésica de los efectos adversos que se dan como consecuencia de la activación del mismo receptor (20). La oliceridina hace parte de estos nuevos fármacos, pertenece a una nueva clase de opioides que se dirigen al receptor acoplado a la proteína G. Este opioide fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos para uso clínico el 8 de agosto de 2020, y, a diferencia de otros opioides como el fentanilo, presenta menos efectos adversos lo que lo hace un fármaco con un mejor perfil de seguridad (21).

Manejo de la sobredosis de fentanilo

El objetivo principal del manejo del paciente intoxicado con fentanilo es sacarlo de la depresión respiratoria en la que se encuentra y en consecuencia prevenir la muerte. Es importante reconocer el entorno en el que se encuentra y el estado clínico del paciente para un manejo pertinente. En entornos comunitarios, así como en hospitales, la atención inicial debe centrarse en proteger las vías respiratorias y mantener la respiración y la circulación (22). Si los pacientes tienen puntuaciones en la escala de coma de Glasgow (GCS) inferiores a 15 y frecuencias respiratorias inferiores a 10 respiraciones/min, se debe administrar oxígeno suplementario y, si es necesario, colocar vías respiratorias orales. Si esto falla, se administra naloxona, independientemente de la vía de ingestión sospechada (23), el cual sigue siendo la primera opción de tratamiento de la depresión respiratoria por sobredosis de opioides, principalmente debido a su eficacia.

La naloxona es un derivado N-alil de oximorfona, actúa como un antagonista opioide competitivo no selectivo en los receptores opioides μ , δ y κ , al unirse a estos revierte y bloquea todos los efectos farmacológicos de los opioides y, de acuerdo con la teoría clásica de los receptores, produce un desplazamiento paralelo a la derecha en las curvas dosis-respuesta de los opioides (24). Se debe administrar en dosis de 0,4 mg por vía intravenosa

o 0,8 mg por vía intramuscular, hasta 3 dosis (25,26). Este fármaco está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para uso terapéutico en la reversión de la actividad inducida por opioides como el fentanilo (27). No obstante, es pertinente recordar que, si bien la naloxona es eficaz contra todos los opioides, el fentanilo es una molécula muy potente con un rápido inicio de acción y duración aproximadamente tres veces mayor que la de la naloxona, por lo que se pueden requerir múltiples dosis de esta (28,29), lo cual en algunas circunstancias puede ser perjudicial para el paciente, pues puede aumentar la posibilidad de precipitar la abstinencia aguda de opioides. Las complicaciones que se han informado, que se supone que se deben a la liberación de catecolaminas, incluyen paro cardíaco y muerte, arritmias, hipertensión, vómitos y aspiración, confusión, agitación, dolor de cabeza, taquicardia y convulsiones. Sin embargo, no se debe suspender la administración de naloxona a pesar del riesgo de estas complicaciones (28).

Por estos posibles riesgos y dado al aumento progresivo de muertes por intoxicación, se ha convertido en objeto de estudio el desarrollo de nuevas estrategias de reversión destinadas a proporcionar una eficacia cercana a la de la naloxona, pero sin sus inconvenientes (29).

CONCLUSIÓN

Esta revisión de la literatura sobre los desafíos en torno al fentanilo revela una crisis de salud pública urgente y compleja. La epidemia de sobredosis de fentanilo exige respuestas integrales que aborden tanto la prevención como la intervención terapéutica. La combinación de educación pública, regulación rigurosa y enfoques innovadores en rehabilitación se presenta como un camino prometedor, sin embargo, es imperativo que la comunidad médica, científica y gubernamental colabore de manera estrecha y continuada para

afrontar este problema de manera efectiva y mitigar el impacto devastador de esta sustancia en la sociedad.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: AV: Diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos, redacción del borrador del artículo y responsable de la veracidad del artículo. JG y CHS: concepción del estudio, revisión crítica, aprobación de versión final y responsable de la veracidad e integridad del artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES: los autores declaran no tener conflictos de interés.

FINANCIACIÓN: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Brunetti P, Pirani F, Carlier J, Giorgetti R, Busardò FP, Lo Faro AF. A 2017–2019 update on acute intoxications and fatalities from illicit fentanyl and analogs. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2021;45(6):537–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jat/bkaa115>
2. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain* [Internet]. 2014;15(12):1215–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>
3. Hasegawa K, Minakata K, Suzuki M, Suzuki O. Non-fentanyl-derived synthetic opioids emerging during recent years. *Forensic Toxicol* [Internet]. 2022;40(2):234–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11419-022-00624-y>
4. Edinoff AN, Martinez Garza D, Vining SP, Vasterling ME, Jackson ED, Murnane KS, et al. New synthetic opioids: Clinical considerations and dangers. *Pain Ther* [Internet]. 2023;12(2):399–421. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40122-023-00481-6>
5. Han Y, Yan W, Zheng Y, Khan MZ, Yuan K, Lu L. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2019;9(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0625-0>
6. Albores-García D, Cruz SL. Fentanilo y otros nuevos opioides sintéticos psicoactivos. Retos para la

- prevención y el tratamiento. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2023 [citado el 24 de septiembre de 2023];75(3):093–104. Disponible en: https://clinicalandtranslationalinvestigation.com/frame_esp.php?id=461
7. Goudra B. Oliceridine- opioid of the 21st century. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2022;16(1):69. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/sja.sja_510_21Insightcrime.org. [citado el 17 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://es.insightcrime.org/noticias/drogas-sinteticas-pequenos-mercados-auge-mundial/>
 8. Zuppello M. La sombra del Cártel de Sinaloa sobre el fentanilo descubierto en Brasil, donde crece el uso de las drogas sintéticas [Internet]. *infobae*. 2023 [citado el 17 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.infobae.com/america/america-latina/2023/03/09/la-sombra-del-cartel-de-sinaloa-sobre-el-fentanilo-descubierto-en-brasil-donde-crece-el-uso-de-las-drogas-sinteticas/>
 9. Stanley TH, Egan TD, Van Aken H. A tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: Entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesth Analg* [Internet]. 2008;106(2):451–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181605add>
 10. Boysen PG, Patel JH, King AN. Brief history of opioids in perioperative and periprocedural medicine to inform the future. *Ochsner J* [Internet]. 2023;23(1):43–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31486/toj.22.0065>
 11. Velagapudi V, Sethi R. Illicit non-pharmaceutical fentanyl and its analogs: A short review of literature. *Kans J Med* [Internet]. 2023;16(1):25–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17161/kjm.vol16.18555>
 12. Daniulaityte R, Sweeney K, Ki S, Doebbeling BN, Mendoza N. "They say it's fentanyl, but they honestly look like Perc 30s": Initiation and use of counterfeit fentanyl pills. *Harm Reduct J* [Internet]. 2022;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12954-022-00634-4>
 13. Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak Ł, Zawilska JB. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2018;289:207–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.05.042>
 14. Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2017;171:107–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.033>
 15. Chamoun K, Chevillard L, Hajj A, Callebert J, Mégarbane B. Mechanisms of neurorespiratory toxicity induced by fentanyl analogs—lessons from animal studies. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2023;16(3):382. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph16030382>
 16. Varshneya NB, Hassanien SH, Holt MC, Stevens DL, Layle NK, Bassman JR, et al. Respiratory depressant effects of fentanyl analogs are opioid receptor-mediated. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2022;195(114805):114805. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114805>
 17. Saunders SE, Baekey DM, Levitt ES. Fentanyl effects on respiratory neuron activity in the dorsolateral pons. *J Neurophysiol* [Internet]. 2022;128(5):1117–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00113.2022>
 18. Chatterton CN, Handy RP. Fentanyl concentrations in ligated femoral blood in the presence and absence of NPS benzodiazepine drugs. A review of over 1250 benzo-dope / fentanyl toxicity cases in Alberta, Canada. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2023;350(111777):111777. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2023.111777>
 19. van der Schrier R, Dahan JDC, Boon M, Sarton E, van Velzen M, Niesters M, et al. Advances in reversal strategies of opioid-induced respiratory toxicity. *Anesthesiology* [Internet]. 2022 [citado el 22 de septiembre de 2023];136(4):618–32. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/136/4/618/118216/Advances-in-Reversal-Strategies-of-Opioid-induced>
 20. Yeung DT, Bough KJ, Harper JR, Platoff GE. Resumen de la reunión ejecutiva de los Institutos Nacionales de Salud (NIH): Desarrollo de contramedidas médicas para rescatar la depresión respiratoria inducida por opioides (una reunión científica entre agencias), 6 y 7 de agosto de 2019. *J Med Toxicol*. 2020;16(1):87–105.

21. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidencia, reversión y prevención de la depresión respiratoria inducida por opioides. *Anestesiología* [Internet]. 2010 [citado el 15 de septiembre de 2023];112(1):226–38. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/112/1/226/10219/Incidence-Reversal-and-Prevention-of-Opioid>
22. Scheuermeyer FX, DeWitt C, Christenson J, Grunau B, Kestler A, Grafstein E, et al. Safety of a brief emergency department observation protocol for patients with presumed fentanyl overdose. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2018;72(1):1-8.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.01.054>
23. Fairbairn N, Coffin PO, Walley AY. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: Challenges and innovations responding to a dynamic epidemic. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2017;46:172–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955395917301688>
24. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(2):146–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1202561>
25. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain* [Internet]. 2017;21(1):3–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.970>
26. Regueras E, Torres LM, Velazquez I. Nuevas estrategias y generaciones de analgésicos opioides: ¿qué se está investigando? *Revista Multidisciplinaria del Dolor* [Internet]. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20986/mpj.2022.1030/2022>
27. Economista E. Fentanilo, entre crisis de salud y seguridad [Internet]. *El Economista*. 2023 [citado el 16 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.economista.com.mx/politica/Fentanilo-entre-crisis-de-salud-y-seguridad-20230724-0146.html>
28. Colprensa. Fentanilo: una amenaza emergente en Colombia y sus implicaciones para la salud [Internet]. *Radionacional.co*. Radio Nacional de Colombia; [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.radionacional.co/actualidad/salud/fentanilo-una-amenaza-emergente-en-colombia-y-sus-implicaciones-para-la-salud>
29. Neira S. El fentanilo es legal en Colombia: estas son las estrategias de las autoridades para evitar su tráfico [Internet]. *infobae*. 2023 [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.infobae.com/colombia/2023/08/16/por-que-es-legal-el-fentanilo-en-colombia-y-que-estrategias-idean-las-autoridades-para-evitar-su-trafico/>