

Actualización de epidemia por opioides, y fentanilo: consecuencias y soluciones en salud pública .

Opioid and fentanyl epidemic update: consequences and solutions in public health.

Carlos Mario Sequeira Quesada¹, Edwin Lin Wu², Allan Lin Wu³

1 Médico Residente del Posgrado de Neurología, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

2 Médico General, Universidad de Ciencias Médicas UCIMED, San José, Costa Rica.

3 Bachiller en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Edwin Lin Wu edwinlinwu22@gmail.com

RESUMEN

Desde 1999, las prescripciones inadecuadas y las escasas regulaciones de los opioides en los Estados Unidos han originado una epidemia de opioides que hasta la fecha actual afecta la salud pública. Tal es el grado que hoy, del 95% del consumo de opioides en Europa Occidental, Oceanía y América del Norte, Estados Unidos representa el 80%. Con el pasar del tiempo, se ha vuelto imposible negar los costos y las repercusiones negativas que esto ha tenido en la salud pública, entre ellos las sobredosis acompañadas de complicaciones y morbilidades, que requieren de una intervención temprana. Actualmente, la epidemia se ha exacerbado aún más con una nueva crisis, en la cual mercados negros producen a bajos costos el fentanilo y sus análogos, realizando mezclas con otras drogas sin el conocimiento de los usuarios, a tal magnitud que el 70% de las sobredosis incluyen un opiode. Otros costos adicionales a la salud pública han sido el incremento en enfermedades infecciosas. A raíz de lo anterior, surgen nuevas estrategias a corto y largo plazo que involucran tanto a las comunidades como al personal de salud. Desde el reconocimiento y tratamiento de sobredosis, hasta la disponibilidad de medicamentos sustitutivos. Además, se busca reforzar la educación y disminuir las enfermedades infecciosas en las comunidades. Por lo tanto, es indispensable conocer algunas propiedades farmacológicas de los medicamentos involucrados en estas estrategias, con el fin de eliminar estigmas y creencias erróneas. Por ende, es imprescindible implementar estas medidas en las comunidades para afrontar la actual epidemia.

Palabras Clave: fentanilo, análogos de fentanilo, naloxona, sobredosis de opioides

ABSTRACT

Since 1999, inappropriate prescriptions and lax opioid regulations in the United States have led to an opioid epidemic that continues to affect public health. To such an extent that today, of the 95% of opioid consumption in Western Europe, Oceania, and North America, the United States represents 80%. Over time, it has become impossible to deny the costs and negative repercussions this has had on public health, including overdoses accompanied by complications and morbidities, which require early intervention. Currently, the epidemic has been exacerbated even further with

Cómo citar:

Sequeira Quesada, C. M., Lin Wu, E., & Lin Wu, A. Actualización de epidemia por opioides, y fentanilo: consecuencias y soluciones en salud pública. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(2). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i2.628>

Recibido: 04/Feb/2023

Aceptado: 31/May/2023

Publicado: 15/Jun/2023



a new crisis, in which black markets produce fentanyl and its analogs at low costs, making mixtures with other drugs without the users' knowledge. To such a magnitude that 70% of overdoses involve an opioid. Other additional costs to public health have been an increase in infectious diseases. As a result, new short and long-term strategies emerge, involving both communities and health personnel. From the recognition and treatment of overdoses to the availability of substitute medications. In addition, the aim is to reinforce education and reduce infectious diseases in communities. Therefore, it is essential to know some pharmacological properties of the drugs involved in these strategies, to eliminate stigmas and erroneous beliefs. Hence, it is essential to implement these measures in communities to confront the current epidemic.

Keywords: fentanyl, fentanyl analogs, naloxone, opioid overdose.

INTRODUCCIÓN

Es importante destacar que, en los Estados Unidos desde 1999, el uso inadecuado de opioides ha aumentado por medio de prescripciones indebidas, sobredosis, falta de regulación y producción a bajos costos de análogos, lo cual ha evolucionado a una epidemia y amenaza a la salud pública (1-4). A raíz de lo anterior, las cifras de 2016 resultaron en 197,970 consultas al servicio de emergencias por sobredosis, 91,840 admisiones hospitalarias y 47,600 muertes por sobredosis (19,547 por análogos de fentanilo) (1,5,6).

Durante 2010, la disminución de prescripciones generó la búsqueda de otras alternativas y, hasta de menor costo, como la heroína pura, lo cual se reflejó en un aumento en la tasa de muertes por sobredosis (1,3,5,7,8). En general, la tasa de muertes por prescripción de opioides y heroína ha disminuido durante 2017 y 2018, pero las muertes por opioides sintéticos aumentaron en un 10%, entre ellos fentanilo y sus análogos (1,4,9)

Aunado a esto, el cambio de heroína por fentanilo y sus análogos inició en el 2013, principalmente por un incentivo económico, ya que la producción de fentanilo es menos costosa que la de heroína (5,9). Cabe mencionar que el aumento también se da por las mezclas de fentanilo con metanfetaminas y cocaína (1,2,5,9,10)

De manera similar, la polifarmacia es frecuente y se presenta hasta en el 80% de las sobredosis por fentanilo y otros opioides sintéticos. Algunos de ellos son benzodiazepinas en un 21% y etanol en un 15% (1,3). En 2018, el 70% de los casos por sobredosis de medicamentos involucraban al menos un opioide, por lo que es fundamental conocer las propiedades farmacológicas que poseen (11).

Basándonos en lo anterior, es de relevancia para la salud pública de las comunidades y del personal de salud reconocer los signos y síntomas sugestivos de una sobredosis por opioides, debido a que inicia con una depresión respiratoria que evoluciona a un paro cardíaco, acompañado de varias morbilidades si se retrasa el tratamiento y el abordaje inicial (12-14).

Actualmente, la naloxona es el único medicamento disponible para la prevención y el tratamiento de sobredosis. Varios reportes indican que ante sobredosis por opioides sintéticos se requieren dosis más altas y con mayor frecuencia que en los casos de heroína (3,6,15). Como resultado, en las últimas décadas la salud pública ha introducido el concepto de "naloxona para llevar a casa", consistiendo en la provisión de naloxona a familiares o personas cercanas de la persona para revertir la depresión respiratoria (3,6).

Cabe mencionar que hoy en día hay tratamiento para la adicción de opioides (metadona, buprenorfina), pero los estigmas y las creencias que son substitutos y drogas adictivas, han limitado la oportunidad de rehabilitaciones completas (2,4,8,16).

Al mismo tiempo, otras complicaciones médicas secundarias que surgen por el uso parenteral de los opioides son las infecciones por hepatitis B, hepatitis C y HIV, las cuales se vuelven en un costo adicional para la salud pública a largo plazo (3,9).

MATERIALES Y MÉTODOS

En la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de referencias actualizadas en inglés y español acerca de la sobredosis de fentanilo, los análogos de fentanilo y opioides con un máximo de cinco años de antigüedad. Para ello se consultó como principal base de datos Google scholar, Pubmed, Clinical Key y se utilizaron como palabras claves: fentanyl, fentanilo, fentanyl analogs, análogos de fentanilo, naloxone, naloxona, opioid overdose, sobredosis de opioides. También se consultaron revistas de American Heart Association Journal y Nature Outlook. Se obtuvieron referencias sobre historia, epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamientos. Además, se consultaron con textos digitales por las mismas palabras claves con las ediciones más recientes de: Anesthesiology Third Edition por Longnecker DE, Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology 7th edition por Butterworth JF y Millers Anesthesia Ninth Edition por Cohen NH.

Desarrollo

La historia de la naloxona y el fentanilo

En 1950, se desarrollaron los primeros antagonistas del receptor opioide, nalorfina y levallorfanol, pero causaban depresión respiratoria (6,13,17). No fue hasta 1960, el mismo año en que se sintetizó el fentanilo, que los doctores Jack Fishman y Mozes J. Lewenstein desarrollaron la naloxona. Este fue el primer antagonista del receptor opioide capaz de revertir la depresión respiratoria sin producir efectos agonistas en el receptor opioide (6,11,17).

A raíz de esto, la naloxona era administrada exclusivamente en los hospitales hasta el año 2000, cuando se crearon programas como el Chicago Recovery Alliance, donde se distribuyó naloxona en kits a las comunidades vulnerables (16,17). Hoy en día, la implementación de estos programas es cuestionada debido a estigmas, costos y legalidad, aunque existen países pioneros como Canadá, Italia, Reino Unido y Australia (6,8).

Actualmente, la naloxona es considerada segura y eficiente, aunque uno de sus riesgos más comunes tras administración es la precipitación abrupta de abstinencia de opioides, en personas que son físicamente dependientes de ellos (6,17). Otra limitación es la efectividad de la naloxona para tratar las sobredosis por múltiples sustancias, como benzodiazepinas y alcohol (3,17).

Con base en estas limitaciones, se han desarrollado investigaciones para desarrollar nuevas intervenciones, entre ellas vacunas anti-fentanilo, vacunas conjugadas anti-fentanilo/heroína y anticuerpos monoclonales contra fentanilo para reducir la depresión respiratoria, que aun requieren de estudios y ensayos clínicos (18).

A pesar de estos avances en tratamiento, la educación continua siendo importante como medida preventiva en salud pública de las comunidades y aún más cuando existen barreras económicas para adquirir estos tratamientos (8,11,16).

Respecto a la historia del fentanilo, esta comienza en 1960 cuando Paul Janssen lo sintetizó. Este tenía en cuenta su alta potencia (50-100 veces más que la morfina y 30-50 veces más que la heroína) y su gran especificidad por el receptor, todo con el objetivo de obtener un perfil de seguridad mejor que el de la morfina (3,5,10,19).

Inicialmente es aprobado y complementado con droperidol, como precaución por su tendencia a causar mayor rigidez muscular que los otros opioides; aun así se convirtió en el pilar de anestesia cardiaca, ya que a altas dosis proporciona estabilidad cardiovascular y bloquea la respuesta del estrés quirúrgico (10,16,19).

A partir de estas deseables propiedades se han elaborado otros análogos con estructura química similar al fentanilo como carfentanil, alfentanil y sulfentanil (3,5,10).

Desde entonces, se han desarrollado varias presentaciones para tratar dolor crónico o paliativo, desde transbucal, tabletas efervescentes bucales, aerosoles sublinguales o nasales, parches transdérmicos e inyectables (5,10).

Epidemiología

Retomando el contexto actual, una encuesta realizada en 2016 por el National Survey on Drug Use and Health en Estados Unidos, reportó un uso inadecuado de opioides sin prescripción en 11.8 millones de personas de 12 años o más durante el último año (2,8). A partir de esto, se determinó que la mayoría de las muertes son causadas por heroína, fentanilo ilícito y análogos de fentanilo, lo cual ha llegado a influir en la expectativa de vida (2,6,8,20).

A nivel global, el 95% del consumo de opioides se da en países del oeste de Europa, Oceanía y América del Norte (Estados Unidos 80%) que consisten en solo el 15% de la población mundial (6,14). Las nuevas regulaciones han resultado en reducción de opioides prescritos, pero el acceso restringido ha culminado en una alta demanda en el mercado negro por los bajos precios; la mayoría de estos opioides son producidos en laboratorios clandestinos en China y México (6,7,16). Otro aspecto a considerar es la distribución y adulteración del fentanilo y sus análogos con otras drogas, lo que resulta en más casos de sobredosis por desconocimiento del usuario (6,16).

En cuanto a la tendencia, históricamente los hombres son más afectados que las mujeres por la mayor tasa de muertes por sobredosis y dependencia, aunque hoy en día la tasa de dependencia está en aumento en mujeres, reflejado en la mayor tasa de hospitalizaciones que en hombres (2,8).

A esto se añade que otra población afectada son las mujeres embarazadas, donde la demanda de opioides durante el embarazo ha aumentado de manera significativa, lo que ha llevado a un aumento en los casos de síndrome de abstinencia fetal, hasta en un 400% desde el 2000 al 2012, generando costos adicionales estimados en \$316 millones solo en 2012 (2,8).

Es importante considerar que el uso intravenoso de estas drogas tiene un impacto en las poblaciones con enfermedades infecciosas de transmisión sanguínea, como el VIH (9.1% de los nuevos casos en 2015) y la hepatitis C (2.9 veces más desde 2010 a 2015) (1,3,8,9). Al mismo tiempo, aumentan las tasas de hospitalización por infecciones de piel, tejidos blandos y endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* en válvula tricúspide (1,8,9).

Farmacología

De forma general, es importante reconocer algunas propiedades farmacológicas del fentanilo en comparación a la morfina como el opioide estándar y de la naloxona como antídoto, para entender mejor los efectos que tienen sobre la salud de los pacientes (6,11).

Morfina

No podemos pasar por alto algunas propiedades farmacológicas de la morfina, las cuales lo convierten en el opioide estándar en comparación con otros; es un alcaloide extraído de la amapola del opio, es el opioide menos soluble en lípidos, por lo que tiene pobre capacidad para cruzar membranas y poca acumulación en tejido adiposo (6,10,12,14).

Dado lo anterior, las concentraciones a nivel del sistema nervioso central son bajas y existe un retraso para elevarlas, por lo tanto, el inicio y el final de la acción son lentos (10,12,13). También, tiene una rápida absorción por vía oral, subcutáneo e intravenoso, complementado por una rápida redistribución y eliminación del plasma (12,14).

Asimismo, casi el 70% de la morfina es eliminado en el primer paso hepático por medio de biotransformación formando morfina 3-glucurónido y morfina 6-glucurónido; mientras que el 15% es eliminado sin cambios por la orina. De esta manera, los factores que disminuyan el flujo sanguíneo hepático prolongarán la vida media de la morfina (12-14).

Adicionalmente, en pacientes con insuficiencia renal, los metabolitos pueden acumularse y se han asociado con depresión respiratoria y narcosis prolongada, en particular la morfina 6-glucurónido, con mayor potencia y duración (13,14).

Por su parte, la morfina interactúa principalmente en las regiones de transmembrana 3 y 5, mientras que el fentanilo se acopla con preferencia a los residuos de aminoácidos en las regiones 6 y 7, esenciales para activar la proteína G de los receptores Q (3,6,10,21). Ello justifica parcialmente la alta potencia y afinidad del fentanilo por el receptor (3,6,21).

Un aspecto peculiar de los opioides, pero más común en la morfina, es la liberación no inmunológica de histamina por basófilos y mastocitos, resultando en urticaria y prurito cerca de la zona de aplicación, por lo que suele confundirse con alergia verdadera (3,12,13).

Fentanilo

Cabe destacar que el fentanilo es un agonista opioide sintético de fenilpiperidina, a diferencia de la morfina que es un extracto alcaloide de adormidera (10,12,13,19,21). Los efectos farmacológicos se producen por la vía de activación del receptor opioide mu (Q) con poca afinidad por los receptores opioides delta (δ) y kappa (κ) (5,10,14,21). La vida media de eliminación y aclaramiento es similar entre el fentanilo (2-4 horas) y la morfina (2 horas), pero el fentanilo tiene un comienzo rápido, menor duración de acción analgesia y mayor potencia analgésica (10,12,18,21).

Incluso, es aceptado que el fentanilo es aproximadamente 100 veces más potente que la morfina, lo cual varía de acuerdo con la vía de administración (intramuscular, subcutáneo, intravenoso, y epidural) (10,19,21). La redistribución a otros tejidos y la rápida secuestro por el tejido adiposo disminuyen rápidamente los niveles de fentanilo, resultando en una corta duración de acción, atribuido parcialmente a la actividad de glicoproteínas-P dentro de la barrera hematoencefálica que expulsa el fentanilo fuera del sistema nervioso central (10,12,19).

Sin embargo, la afinidad de unión y la corta vida media no explican por completo la potencia y el rápido inicio del fentanilo, hasta que se considera la solubilidad (fentanilo es más lipofílico y la morfina es más hidrofílica) (10,12,21). Esta misma propiedad del fentanilo le permite cruzar la barrera hematoencefálica rápidamente, aumentando más su potencia analgésica, reflejado en una vida media de casi 5 minutos para lograr equilibrio entre el plasma y el líquido cefalorraquídeo (10,14,16,19).

A raíz de lo anterior, el metabolismo y la eliminación también se alteran, lo cual se tiene en cuenta al momento de optimizar las vías de administración (10,21). Algunas presentaciones que se han desarrollado son para dolor oncológico por vía nasal al tener acceso directo al cerebro, hasta parches transdérmicos para dolor crónico, aunque tiene una baja biodisponibilidad oral por el metabolismo de primer paso (10,14,16).

Además, el fentanilo interactúa con receptores y transportadores de neurotransmisores no opioides recombinantes humanos, como los adrenoreceptores subtipos $\alpha 1A$ y $\alpha 1B$ y los subtipos de receptores de dopamina D1 y D4(13,18,21).

Adicionalmente, la depresión respiratoria es dosis-dependiente al interactuar con los receptores Q2, $\kappa 3$, los cuales deprimen la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono, con un pico de acción a los 5 minutos tras administración y requiere hasta 4 horas para la recuperación, efectivamente prolonga la apnea y muerte súbita (5,12,14).

Naloxona

En contraste, la naloxona es lipofílica y un potente competidor no selectivo antagonista de todos los receptores opioides, con mayor afinidad por el receptor Q, a dosis adecuadas revierte la mayoría de los efectos por intoxicación de opioides (1-3,5,14,17). La naloxona también se metaboliza rápida y extensamente en el hígado, mediante glucuronidación a un metabolito inactivo (Naloxone-3-glucuronide) (6,12).

Además, la naloxona tiene un período de acción de 20 a 90 minutos y una vida media corta, que es menor que la de ciertos opioides; debido a esta limitación se recomienda que tras revertir la depresión respiratoria se mantenga el paciente en observación, ya que en altas sobredosis puede recurrir la depresión respiratoria tras el metabolismo completo de la naloxona (1,3,6,10,11,13,14).

Por otra parte, la naloxona tiene diversas vías de administración: intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal o en aerosol, la presentación intranasal requiere mayores dosis iniciales dependiendo de la situación (1,3,6). Las dosis iniciales de naloxona recomendadas son 0.04-0.4mg/mL intravenoso o intramuscular, o 2mg vía nasal, se repite la dosis según la respuesta clínica (1,6,10,14,16,17).

Es importante recordar que la mayoría de las sobredosis por opioides ocurren en el contexto de polifarmacia y otras sustancias (benzodiazepinas, alcohol, estimulantes), y/o múltiples condiciones médicas, por ende, la respuesta tras administrar naloxona puede ser incompleta o parcial, aun así no dejar de ser el antídoto principal ante sospecha de depresión respiratoria por sobredosis de opioides (1,5,6,10,12,16,17).

Ahora bien, al titular hasta alcanzar dosis adecuadas, se revierte la depresión respiratoria, restaurando la conciencia, los reflejos protectores de la vía aérea y la ventilación minuto normal (1,6,13,14), sin embargo, ante sobredosis por fentanilo y análogos de fentanilo es posible requerir de mayores dosis de naloxona con más frecuencia, en comparación a otros opioides (1,10,16,21).

Cabe mencionar que la naloxona no es perfecta, ya que a altas dosis puede causar síntomas de abstinencia aguda o estimulación simpática en personas que son físicamente dependientes de opioides, lo que puede llevar a agitación y agresión por parte del paciente; además, puede precipitar edema pulmonar no cardiogénico. (1,5,6,10,11,13,14,17). Simultáneamente, el precio y los costos de la naloxona siguen siendo una barrera económica para el acceso del público general (6,11,16).

Presentación clínica y complicaciones

Al considerar las características farmacológicas del fentanilo y sus análogos, es posible entender mejor por qué la presentación clínica es variable y también dependiente de varios factores, como la cantidad administrada, el uso concomitante de otras drogas y otros (5,8,10). De forma general, estas manifestaciones clínicas por sobredosis de opioides se resumen en el Cuadro 1 (22). Las más letales son la depresión respiratoria y del sistema nervioso central, con abolición de reflejos de protección de

vía aérea y tos, junto a un deterioro de la sensibilidad a la hipoxemia e hipercapnia y con pérdida del impulso respiratorio, en particular, la frecuencia respiratoria (1,3,5,12-14).

Adicionalmente, la mecánica respiratoria puede deteriorarse severamente en los primeros 90-120 segundos de la sobredosis, por el inusual aumento del tono y de la rigidez muscular, especialmente en la pared torácica, diafragma y hasta con cierre de las cuerdas vocales (3,5,14,19).

Como consecuencia de los eventos anteriores, el paro respiratorio aumenta el riesgo de broncoaspiración y puede progresar a un paro cardíaco (1,3,13). Por lo que a nivel cardiovascular, causa disminución de la presión arterial al inducir bradicardia, vasodilatación y disminución de reflejos simpáticos (12-14).

Sumado a esto, el paro cardíaco es de gran morbilidad al causar daño celular por la hipoxia e hipercapnia, desencadenando una encefalopatía isquémica hipóxica mayor en el hipocampo, los ganglios basales, y el globo pálido (1,5,18).

Manifestaciones clínicas por sobredosis de opioides	
Agudo	Crónico
<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia • Bradicardia • Depresión ventilatoria • Espasmo del músculo liso <ul style="list-style-type: none"> • Constipación • Espasmo biliar • Retención urinaria • Euforia • Miosis • Náuseas y vómitos • Rigidez del músculo esquelético • Sedación • Supresión de la tos • Vasodilatación 	<ul style="list-style-type: none"> • Tolerancia • Dependencia física

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas por sobredosis de opioides (22). Fuente: Rosow C, Dershwitz M. Adaptado de Opioid Analgesics. Acute and Chronic Effects of Opioids. En: Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WM, editores. Anesthesiology, 3e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado el 25 de enero de 2023]. Disponible en: accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1144118652

Otro efecto cardiovascular es la prolongación del QT y torsades de pointes por bloqueo de la corriente rectificadora de potasio, con ciertos opioides como la metadona, loperamida, y tramadol (1,3,5). En el mismo contexto, ciertos opioides tienen mayor riesgo de convulsiones, entre ellos meperidina (por metabolito normeperidina), morfina, y tramadol (disminuye el umbral de convulsiones) (3,12,14).

No obstante, algunos pacientes desarrollan edema pulmonar no cardiogénico, el cual se desarrolla rápidamente en cuestión de minutos, a pesar de aplicar la naloxona, acompañado de hipoxemia, crépitos y distrés respiratorio (1,3,5). La fisiopatología es incierta, pero podría relacionarse con un origen neurogénico, por liberación de histamina, respuesta simpática acelerada, mayor permeabilidad capilar y presión negativa al inspirar con glotis cerrada; todos estos se reflejan en una radiografía con infiltrados pulmonares bilaterales mullidos (1).

Al mismo tiempo, a nivel gastrointestinal, los opioides estimulan quimiorreceptores en las zonas gatillo de la médula espinal, causando náuseas y vómitos, extrañamente más comunes a menores dosis (12-14). Además, disminuyen la motilidad y peristalsis gastrointestinal al unirse a receptores opioides en el tracto digestivo; a largo plazo, esto desencadena constipación (3,12-14).

Concomitantemente, el uso prolongado de opioides resulta en hiperalgesia, aumentando la sensibilidad ante estímulos dolorosos, lo cual representa un desafío en situaciones perioperatorias y en el manejo de dolores crónicos(5,13,14).

También es necesario considerar que en usuarios de opioides intravenosos, hay mayor riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana, especialmente en la válvula tricúspide, debido a *Staphylococcus aureus* y también infecciones de piel y tejidos blandos (1,6,9). Otras infecciones asociadas incluyen el VIH, hepatitis B y C, las cuales presentan síntomas propios que incrementan la morbimortalidad. (1,6,8,9).

Tratamiento y manejo

En consideración a lo expuesto anteriormente, es evidente que el desenlace y la evolución clínica dependen de intervenciones tempranas y las secuelas de un manejo inadecuado pueden perpetuarse en la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, es relevante para la salud pública facilitar las medidas y conocimientos necesarios para tratar un cuadro agudo, así como desarrollar estrategias a largo plazo para fomentar la recuperación y prevención en las comunidades vulnerables (1,2,5).

Cuadro agudo

Ante la sospecha de sobredosis por opioides, se debe verificar brevemente la presencia de reflejos protectores de la vía aérea y la presencia de impulso respiratorio (1,3,23). La recuperación de estos tras la aplicación de naloxona es altamente sugestiva, aunque la respuesta puede ser parcial considerando el consumo concomitante de otras drogas (1,23).

Al mismo tiempo, es vital monitorear la recuperación de los reflejos de protección de vía aérea y la ventilación espontánea, y titular la naloxona, ya que se requieren mayores dosis cuando se administra por vía nasal y en casos de intoxicación por fentanilo y análogos de fentanilo (1,23,24).

Ahora bien, si no se dispone de naloxona, será indispensable iniciar ventilación con bolsa-mascarilla hasta poder aplicar naloxona y lograr una respiración espontánea (1,24). Añadido a esto, la American Heart Association recomienda verificar constantemente el pulso, porque en caso de progresar hacia un paro cardíaco será necesario comenzar maniobras de resucitación cardiopulmonar, sobre todo compresiones torácicas. Debido a que el beneficio de solo aplicar naloxona como medida de intervención es limitado, las compresiones torácicas de alta calidad se vuelven la prioridad para disminuir las secuelas mencionadas en el apartado de presentación clínica y complicaciones (1,23).

A continuación, tras la resolución inmediata de todos los síntomas, se recomienda un periodo de observación de 2-4 horas y mayor si se trata de opioides de larga vida media, debido a la posibilidad de recaída a causa de la corta duración de la naloxona (1,24). Incluso existe la opción de iniciar un tratamiento a largo plazo en este punto, siempre y cuando el paciente lo desee (24).

Estrategias a largo plazo

Siguiendo esta línea de pensamiento, es fundamental establecer objetivos claros como disminuir las cifras de los actuales y futuros usuarios de opioides, reducir la morbimortalidad por sobredosis de opioides y facilitar el acceso a tratamientos agudos y crónicos (6,8,24). En la actualidad, existen varias propuestas y estrategias para afrontar estos desafíos, los cuales se desarrollarán más en detalle (6,8,24).

En general, los usuarios crónicos de opioides requieren tratamiento farmacológico sustituto, el apoyo y la colaboración de la comunidad (6,16,24). Los tratamientos principales son metadona y buprenorfina, agonistas de opioides para la prevención y la reducción de mortalidad por sobredosis (1,4,11,13,18,24).

La elección de estos se basa en la disponibilidad y preferencia del paciente, cabe recalcar que la metadona (agonista opioide completo) es mejor para evitar recaídas que la buprenorfina (agonista parcial) (2,4,8,24). Mientras que la buprenorfina disminuye más el riesgo de depresión respiratoria (8,24).

Otro medicamento disponible es la naltrexona que bloquea los receptores Q con una liberación prolongada, se aplica mensualmente, pero requiere un periodo prolongado de abstinencia (7-10 días) para evitar precipitar la abstinencia (8,18,24).

Al mismo tiempo, es crucial entender que los usuarios, que inicialmente cesan el uso de opioides, pierden la tolerancia previamente establecida, por eso existe alta mortalidad si vuelven a consumir el opioide a las dosis altas anteriores. Esto resalta la importancia de facilitar los medicamentos sustitutivos y más cuando se sabe que periodos largos sin tratamiento y sin uso de opioides son un factor de riesgo para sobredosis fatal (6,24).

Otra manera de prevención durante las sobredosis, son los programas de distribución de naloxona, acompañados de educación acerca de la aplicación correcta de la naloxona y manejo agudo, para disminuir la morbimortalidad por sobredosis (1,11,16,24).

Por otra parte, las reformas políticas y la educación son clave para la prevención y disminución de casos (1,2,16,24). Una de las estrategias es crear sitios seguros para el uso seguro y supervisado de las drogas, al contar con el personal y la naloxona disponible. Además de facilitar agujas limpias para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas (HIV, hepatitis B, hepatitis C y otras)(1,3,8,9,24). Con solo estas simples medidas se logra reducir los costos en salud pública, uso de personal médico e inadecuado desecho de punzocortantes (4,6,24).

En conjunto, todas estas medidas abordan la sobredosis por opioides como un problema de salud pública y no como un crimen, lo cual permite a las comunidades participar sin preocuparse de repercusiones legales (2,8,16,24). La educación es fundamental para eliminar los estigmas hacia los tratamientos actuales, y para reforzar la reducción y prevención de futuros casos, al informar acerca de las consecuencias y los efectos que tienen las sobredosis de opioides en las comunidades vulnerables (4,6,16,24).

CONCLUSIÓN

En última instancia, es importante considerar que desde los años 90, el abuso de opioides se ha catalizado en una epidemia que amenaza la actual salud pública. La disminución de prescripciones médicas no ha logrado reducir la incidencia y la tasa de muerte con el tiempo. La mayoría de estos casos ocurren en países occidentales o en continentes como Europa, Oceanía, y América del Norte, donde se consume el 95% de los opioides.

Además, en los últimos años, la producción a bajo costo de fentanilo ilícito y su mezcla con otras drogas se ha evidenciado por el aumento de casos de sobredosis de opioides. Por lo tanto, es indispensable reconocer las propiedades farmacológicas del fentanilo que potencian la mortalidad por depresión respiratoria y paro cardiorrespiratorio.

Asimismo, es relevante la importancia para las comunidades de reconocer de forma temprana los signos y síntomas por sobredosis de opioides; al igual que el manejo inicial que puede disminuir las morbilidades de un abordaje inadecuado y tardío.

Hoy en día, la naloxona es el antídoto de elección para las sobredosis de opioides, pero es dependiente de la dosis para revertir los efectos adversos e incluso más en el caso de opioides de larga duración y análogos de fentanilo, que superan la vida media de la naloxona. Otro punto por considerar es que en comunidades vulnerables existen barreras económicas para adquirir la naloxona.

Por lo tanto, las estrategias integrales son clave a largo plazo y no deberían limitarse solo a la resolución de las sobredosis, sino a promover medidas de prevención con la participación de las comunidades, por medio de la educación, sitios seguros para abordar sobredosis con personal capacitado, facilitar a las comunidades el acceso a la naloxona y tratamientos sustitutos. Dicho sea de paso, las políticas de salud y gubernamentales deben afrontar esta epidemia no como un crimen lleno de estigmas, sino como un problema de salud pública que amenaza la productividad social y económica.

Declaración de Conflictos de Interés

Los autores no tienen conflictos de intereses financieros ni personales que puedan influir en la investigación.

Declaración de Financiamiento

Este trabajo no presentó ningún tipo de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavonas EJ, Dezfulian C. Impact of the Opioid Epidemic. *Crit Care Clin* [Internet]. octubre de 2020 [citado el 24 de enero de 2023];36(4):753-69. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070420300488>
2. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic. *Semin Perinatol* [Internet]. abril de 2019 [citado el 23 de enero de 2023];43(3):123-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000519300011>
3. Vearrier D, Grundmann O. Clinical Pharmacology, Toxicity, and Abuse Potential of Opioids. *J Clin Pharmacol* [Internet]. agosto de 2021 [citado el 23 de enero de 2023];61(S2). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1923>
4. Hoffman KA, Ponce Terashima J, McCarty D. Opioid use disorder and treatment: challenges and opportunities. *BMC Health Serv Res* [Internet]. diciembre de 2019 [citado el 23 de enero de 2023];19(1):884. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-019-4751-4>
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]. el 11 de noviembre de 2019 [citado el 23 de enero de 2023];9(1):282. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0625-0>
6. Strang J, McDonald R, Campbell G, Degenhardt L, Nielsen S, Ritter A, et al. Take-Home Naloxone for the Emergency Interim Management of Opioid Overdose: The Public Health Application of an Emergency Medicine. *Drugs* [Internet]. septiembre de 2019 [citado el 23 de enero de 2023];79(13):1395-418. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-019-01154-5>
7. Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese SD. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: A comprehensive literature review. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. mayo de 2019 [citado el 24 de enero de 2023];98(20):e15425. Disponible en: <https://journals.lww.com/00005792-201905170-00010>

8. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. *JAMA Psychiatry* [Internet]. el 1 de febrero de 2019 [citado el 23 de enero de 2023];76(2):208. Disponible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2018.3126>
9. Ciccarone D. The rise of illicit fentanyl, stimulants and the fourth wave of the opioid overdose crisis. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. julio de 2021 [citado el 23 de enero de 2023];34(4):344-50. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/YCO.0000000000000717>
10. Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. noviembre de 2019 [citado el 23 de enero de 2023];106:49-57. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763418302070>
11. Foglia R, Kline A, Cooperman NA. New and Emerging Opioid Overdose Risk Factors. *Curr Addict Rep* [Internet]. junio de 2021 [citado el 23 de enero de 2023];8(2):319-29. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40429-021-00368-6>
12. Rosow C, Dershwitz M. Opioid Analgesics. En: Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WM, editores. *Anesthesiology*, 3e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado el 25 de enero de 2023]. Disponible en: <accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1144118652>
13. Cohen NH, Fleisher LA, Leslie K, Wiener-Kronish JP. *Miller's Anesthesia, 2-Volume Set 9th Edition*. 9a ed. Gropper MA, editor. 2019:680-741.
14. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 7th Edition*. 7th edition. New York: McGraw Hill Medical; 2022.
15. France CP, Ahern GP, Averick S, Disney A, Enright HA, Esmaeli Azad B, et al. Countermeasures for Preventing and Treating Opioid Overdose. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. marzo de 2021 [citado el 23 de enero de 2023];109(3):578-90. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2098>
16. Kim HK, Connors NJ, Mazer-Amirshahi ME. The role of take-home naloxone in the epidemic of opioid overdose involving illicitly manufactured fentanyl and its analogs. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. el 3 de junio de 2019 [citado el 23 de enero de 2023];18(6):465-75. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2019.1613372>
17. Britch SC, Walsh SL. Treatment of opioid overdose: current approaches and recent advances. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. julio de 2022 [citado el 23 de enero de 2023];239(7):2063-81. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00213-022-06125-5>
18. Han Y, Cao L, Yuan K, Shi J, Yan W, Lu L. Unique Pharmacology, Brain Dysfunction, and Therapeutic Advancements for Fentanyl Misuse and Abuse. *Neurosci Bull* [Internet]. noviembre de 2022 [citado el 23 de enero de 2023];38(11):1365-82. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12264-022-00872-3>
19. Burns SM, Cunningham CW, Mercer SL. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Fentanyl. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. el 17 de octubre de 2018 [citado el 23 de enero de 2023];9(10):2428-37. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.8b00174>
20. Deweerdt S. The natural history of an epidemic. *Nat Outlook* [Internet]. el 11 de septiembre de 2019;573:S10-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-02686-2>

21. Kelly E, Sutcliffe K, Cavallo D, Ramos-Gonzalez N, Alhosan N, Henderson G. The anomalous pharmacology of fentanyl. *Br J Pharmacol* [Internet]. el 2 de julio de 2021 [citado el 24 de enero de 2023];bph.15573. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.15573>
22. Rosow C, Dershwitz M. Opioid Analgesics. Acute and Chronic Effects of Opioids. En: Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WM, editores. *Anesthesiology*, 3e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado el 25 de enero de 2023]. Disponible en: accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1144118652
23. Dezfulian C, Orkin AM, Maron BA, Elmer J, Girotra S, Gladwin MT, et al. Opioid-Associated Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Distinctive Clinical Features and Implications for Health Care and Public Responses: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. el 20 de abril de 2021 [citado el 26 de enero de 2023];143(16). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000958>
24. Babu KM, Brent J, Juurlink DN. Prevention of Opioid Overdose. *Campion EW*, editor. *N Engl J Med* [Internet]. el 6 de junio de 2019 [citado el 26 de enero de 2023];380(23):2246-55. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1807054>