

Terapéutica para el síndrome de abstinencia por fentanilo en adultos: revisión sistemática

Therapeutics for fentanyl withdrawal syndrome in adults: systematic review

Ronald Eduardo Vidal Freire¹, Ligia Paulina Villamagua Montoya², Roberto Eduardo Aguirre Fernández³.

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Técnica de Machala. Machala, Ecuador.
<https://orcid.org/0009-0005-0289-1251> rvidal@utmachala.edu.ec

² Estudiante de Medicina, Universidad Técnica de Machala. Machala, Ecuador.
<https://orcid.org/0009-0008-9339-4614> lvillamag1@utmachala.edu.ec

³ Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de la Universidad Técnica de Machala. Machala, Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0001-5289-6687> reaguirre@utmachala.edu.ec

Resumen

Introducción: El fentanilo, un opioide sintético utilizado durante décadas en entornos clínicos, ha desencadenado una crisis de salud pública debido a su uso ilícito y a la creciente dependencia que provoca, lo que ha resultado en un incremento significativo en la mortalidad. En América del Norte, las muertes por fentanilo han aumentado drásticamente, y su impacto comienza a notarse en América del Sur, incluyendo al Ecuador. El mal uso del fentanilo provoca síndrome de abstinencia, que se caracteriza por síntomas físicos y psicológicos severos, representando un desafío sanitario debido a la alta potencia y rápida metabolización del fármaco, complicando su manejo clínico. **Objetivo:** Esta revisión sistemática desarrolla un algoritmo de tratamiento basado en la compilación de literatura científica actual, para guiar la terapéutica del síndrome de abstinencia por fentanilo en adultos, con el fin de optimizar el manejo clínico. **Métodos:** Se llevó a cabo la revisión sistemática, guiándose en la pregunta PICO. Se han utilizado las bases de datos PUBMED y LILACS. Se inició con 543 estudios y se terminó incluyendo seis estudios, una revisión sistemática, tres reportes de casos y dos revisiones de literatura. **Resultados:** Las características de los resultados fueron específicas porque se consideró el tratamiento farmacológico y no farmacológico, para buscar un tratamiento integral para los pacientes con síndrome de abstinencia por fentanilo. **Conclusiones:** Este estudio subraya la necesidad de un enfoque estandarizado para el manejo del síndrome de abstinencia por fentanilo, consolidando las mejores prácticas actuales en un algoritmo terapéutico. El algoritmo propuesto ofrece una herramienta adaptable para profesionales de la salud, mejorando la eficacia del tratamiento, además de apoyar futuras investigaciones y políticas de salud pública sobre la crisis del fentanilo.

Palabras clave: Fentanilo, Síndrome de abstinencia a sustancias, Dependencia de opioides. Enfoques terapéuticos pronóstico.

Abstract

Introduction: Fentanyl, a synthetic opioid long utilized in clinical settings, has sparked a public health crisis due to its illicit use and the escalating dependence it induces, leading to a significant rise in mortality rates. In North America, fentanyl-related deaths have surged dramatically, and its impact is beginning to be felt in South America, including Ecuador.

The misuse of fentanyl precipitate withdrawal syndrome, characterized by severe physical and psychological symptoms, posing a substantial healthcare challenge due to the drug's high potency and rapid metabolism, which complicates clinical management. Objective: This systematic review aims to develop a treatment algorithm based on the synthesis of current scientific literature to guide the therapeutic management of fentanyl withdrawal syndrome in adults, with the goal of optimizing clinical care. Methods: A systematic review was conducted, guided by the PICO framework. Databases such as PUBMED and LILACS were utilized. The initial search yielded 543 studies, from which six studies were ultimately included: one systematic review, three case reports, and two literature reviews. Results: The findings were particularly detailed as they focused on both pharmacological and non-pharmacological treatments, aligning with the study's objective to identify a comprehensive treatment approach for patients experiencing fentanyl withdrawal syndrome. Conclusions: This study highlights the urgent need for a standardized approach to managing fentanyl withdrawal syndrome, consolidating current best practices into a therapeutic algorithm. The proposed algorithm provides a flexible tool for healthcare professionals, enhancing treatment efficacy while also supporting future research and public health policy initiatives addressing the fentanyl crisis.

Keywords: Fentanyl, Substance Withdrawal Syndrome, Opiate Dependence, Therapeutic Approaches, Prognosis.

Introducción

El fentanilo es un potente opioide sintético que se ha utilizado de forma segura durante varias décadas en entornos clínicos, con o sin receta (Comer & Cahill, 2019). No obstante, el uso desmedido ha fomentado cada vez más el consumo de fentanilo ilícito llegando al punto en que algunos individuos desarrollan dependencia debido a la facilidad con la que puede ser mal utilizado (Gryczynski et al., 2019), de tal manera que el uso incorrecto de este opioide es letal para la salud cuando se utiliza sin prescripción facultativa conllevando a la muerte (Althoff et al., 2020).

Actualmente, las defunciones ocasionadas por el consumo de fentanilo ilícito son consideradas una emergencia de salud pública. Esto debido a que se trafica en pequeñas cantidades causando dificultades para su detección (Gryczynski et al., 2019). El fentanilo es uno de los opioides sintéticos que mayor impacto ha causado en América del Norte constatándose tasas de mortalidad de fentanilo ilícito de 1.0 por 100.000 habitantes en 2013 a 9.0 por 100.000 en 2017, incrementando la tasa de mortalidad en el mismo año 2017 de 9.0 por 100.000 a 9.9 por 100.000 (Althoff et al., 2020).

En América del Sur, un boletín de la SE-CICAD (Secretaría Ejecutiva de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas), indicó un nivel preocupante de fentanilo ilícito mezclado con otras sustancias en Argentina, República Dominicana, Perú y Uruguay. Además, se observó que en países como Uruguay y Argentina hay abuso de fentanilo en trabajadores del área de la salud. Sin embargo, el consumo en estos grupos es mucho menor que en América del Norte (Almagro et al., 2021).

A nivel nacional, en Ecuador, no se han llevado a cabo investigaciones rigurosas sobre el uso del fentanilo ilícito. No obstante, medios de comunicación informan sobre la mezcla del fentanilo ilícito con otras sustancias adulteradas como cocaína, heroína, metanfetamina o pastillas falsificadas, siendo aún un misterio las cantidades usadas del fentanilo en estas

mezclas, además de ser relevante que se han detectado situaciones en las que los individuos consumidores de estas mezclas muestran síntomas vinculados al fentanilo (Loaiza, 2023).

El síndrome de abstinencia por fentanilo es una condición clínica compleja y bien documentada que surge tras la interrupción o reducción abrupta del consumo de este opioide. Este síndrome se caracteriza por un conjunto de síntomas tanto fisiológicos como psicológicos, que reflejan la adaptación neurobiológica del sistema nervioso central al opioide y su posterior desajuste tras la supresión del mismo (Najafi et al., 2021).

Este síndrome ha sido reconocido desde hace siglos, inicialmente en el contexto de la dependencia a opioides naturales como la morfina y el opio, con el desarrollo y expansión de los opioides sintéticos y semisintéticos, como la heroína, la metadona, y, más recientemente, el fentanilo y sus análogos. El síndrome de abstinencia ha ganado relevancia clínica debido a la creciente incidencia de adicción y sobredosis asociadas a estas sustancias (Luba et al., 2023).

El manejo del síndrome de abstinencia por fentanilo conlleva un enfoque terapéutico holístico, pues genera la necesidad de entender los efectos farmacológicos y no farmacológicos que este opioide presenta, resultando en síntomas de abstinencia más intensos y de aparición temprana debido a su alta potencia y rápida metabolización. Este fenómeno, combinado con la alteración o adulteración del fentanilo con otras sustancias, puede resultar de alta complejidad y un gran desafío para el manejo clínico (Luba et al., 2023). Esta revisión sistemática desarrolla un algoritmo de tratamiento basado en la compilación de literatura científica actual, para guiar la terapéutica del síndrome de abstinencia por fentanilo en adultos, con el fin de optimizar el manejo clínico.

Materiales y método

Se llevó a cabo la revisión sistemática, guiándose en la pregunta PICO, en una población de adultos a partir de 19 años en adelante, consumidores de fentanilo, en intervención. El estudio se centra sobre todo en la unificación de protocolos actualizados y previamente publicados, con el objetivo de compilar y sintetizar las diversas estrategias terapéuticas aplicadas para el síndrome de abstinencia por fentanilo; en comparación de diferentes enfoques terapéuticos, tanto farmacológicos como no farmacológicos para cada etapa de la retirada, y, finalmente, en resultados, para la creación de un algoritmo terapéutico integral que guíe el tratamiento del síndrome de abstinencia por fentanilo estructurado en etapas específicas, con el propósito de ofrecer un enfoque coherente y basado en la mejor evidencia disponible.

El presente artículo forma parte de las líneas de investigación "Salud y Bienestar Humano" aprobadas por la Universidad Técnica de Machala, y de manera particular por la carrera de Medicina.

Se han utilizado las bases de datos PUBMED y LILACS, reconocidos buscadores de libre acceso especializados en contenido literario sobre las ciencias de la salud. Para la búsqueda se emplearon términos específicos vinculados al síndrome de abstinencia por fentanilo y su terapéutica, garantizando así una búsqueda exhaustiva y centrada en la temática propuesta.

Se incluyeron los criterios de elegibilidad, estudios en humanos y adultos mayores a 19 años; el uso de palabras claves como "fentanyl, withdrawal y treatment" y el uso del operador booleano "and", concretando la búsqueda de la siguiente manera "Fentanyl and

Withdrawal and Treatment". De igual manera, se procedió a la evaluación de los títulos y resúmenes de los artículos, donde se descarta la posibilidad de existencia de duplicados a través del uso del gestor gráfico Mendeley; además de resolver algún desacuerdo mediante la discusión o consulta entre los autores involucrados.

Con el uso de la aplicación Rayyan, se procedió a recopilar los artículos que posteriormente fueron sometidos a evaluación por parte de los autores, como se muestra en la Figura 1. El tamizaje final se hizo con la lectura de resumen (Abstract) de cada uno de los artículos incluyendo los criterios de exclusión, tratamiento de dolor crónico, tratamiento de dolor neuropático y pacientes con cáncer. La extracción de datos del estudio a evaluar se hizo en una matriz de Excel.

Los resultados se consolidaron en la Tabla 1, y se centran en el tratamiento integral del síndrome de abstinencia por fentanilo, que fue el objeto de estudio propuesto, presentando un enfoque que abarca tanto aspectos farmacológicos como no farmacológicos. Dado que se analizó un único estudio, de naturaleza no cuantitativa, no se evaluó el sesgo de publicación, pero se utilizó la herramienta AMSTAR 2, para evaluar la calidad de la investigación (Guerrero et al., 2019), dando alta confiabilidad a la misma.

Se diseñó un algoritmo en el cual se busca integrar diversas modalidades, tanto farmacológicas como no farmacológicas, con el propósito de ofrecer una guía para abordar un enfoque multifacético sobre el tratamiento del síndrome de abstinencia por fentanilo. Cabe destacar que este instrumento busca proporcionar flexibilidad y adaptabilidad, como una guía orientativa que permita a los profesionales de la salud personalizar el tratamiento, según las necesidades individuales de cada paciente.

Se establecieron roles investigativos para los miembros del equipo, definiendo quién llevaría a cabo la búsqueda, la selección de estudios, la extracción de datos y otros aspectos claves del trabajo, programando reuniones regulares entre todos los autores a cargo para discutir y abordar cualquier desafío o pregunta metodológica. Se proporcionó, así, un enfoque periódico de cómo llevar a cabo la revisión sobre el síndrome de abstinencia por fentanilo, asegurando la exhaustividad y la transparencia en cada etapa del proceso.

Tabla 1.

Artículo incluido en la revisión según las palabras clave utilizadas

Autor / Año	Título	País	Diseño metodológico	Objetivo	Tratamiento farmacológico	Tratamiento no farmacológico	AMSTA R 2	Patrocinadores
(Coish & Hardial, 2023)	Successful Buprenorphine/Naloxone Low-dose Induction in Pregnancy: A Case Report	British Columbia	Reporte de caso	-	Buprenorfina/naloxona, hasta 12mg/día (2mg/2h)	Admisiones a un centro de desintoxicación, 3 programas de tratamiento residencial y múltiples hogares de recuperación.	Bajo	Vancouver Coastal Health
(Ciccarone & Shoptaw, 2022)	Understanding Stimulant Use and Use Disorders in a New Era.	Los Ángeles, Estados Unidos	Revisión	Revisión de la literatura publicada sobre estimulantes que incluye epidemiología, farmacología, neurobiología, consecuencias médicas y psiquiátricas, manejo de la retirada y tratamientos médicos y conductuales.	En entornos hospitalarios y de urgencias, los pacientes con agitación relacionada con estimulantes suelen recibir tratamiento con antipsicóticos, aunque estos medicamentos no muestran eficacia para mantener la abstinencia después del alta	Terapias cognitivo-conductuales, activación conductual, facilitación de los 12 pasos y manejo de contingencias	Alta	-
(Calcaterra et al., 2022)	Management of opioid use disorder, opioid withdrawal, and opioid overdose prevention in hospitalized adults: A systematic review of existing guidelines.	Hospital Medicine, Estados Unidos	Revisión Sistemática	Evaluar la calidad y el contenido de las pautas existentes para el tratamiento y manejo del síndrome de abstinencia a opioides	Metadona: Dosis inicial de 10-30mg Buprenorfina Acceso a la naloxona para la reversión de la sobredosis de opioides	*Tratamiento psicosocial *Terapia cognitivo-conductual *Prevención de recaídas *Manejo de contingencias *Mejora motivacional/entrevistas motivacionales *Intervenciones breves	Alta	Declarados en el estudio
(Antoine et al., 2021)	Method for Successfully Inducing Individuals Who Use Illicit Fentanyl Onto	Baltimore, Maryland	Apoyo a la Investigación	Esta serie de casos describe inducciones con buprenorfina/naloxona de cuatro	Dosis pequeñas (2mg, sublingual) de buprenorfina/naloxona y modificó el	-	Alta	-

	Buprenorphine/Naloxone			individuos que dieron positivo en la prueba de fentanilo	intervalo entre dosis a 60 – 90 minutos fue más efectivo para mantener las clasificaciones escala de síntomas clínicos de opioides bajas			
(Laks et al., 2021)	Methadone initiation in a bridge clinic for opioid withdrawal and opioid treatment program linkage: a case report	Boston, MA, Estados Unidos	Reporte de caso	Describir el caso de un paciente con OUD (trastorno de dependencia a opioides) que recibió metadona por abstinencia de opioides en una clínica puente y se vinculó a una OTP dentro de las 72 h.	Durante las primeras 72 horas de la aparición del síndrome de abstinencia, dosis oral única observada de metadona 20 mg	-	Medio	Administración de Servicios de Recursos de Salud
(Santiago et al., 2021)	Brand-to-Generic Substitution of Buprenorphine/Naloxone Sublingual Film in Puerto Rico: A Case Study	San Juan, Pittsburgh, Estados Unidos	Reporte de caso	-	Buprenorfina/naloxona dosis inicial de 16/4 mg una vez al día. Después de 6 meses, 18/4,5 mg, una vez al día. Finalmente, luego de 3 meses, último ajuste, 24/6 mg.	-	Medio	Institutos Nacionales de Salud

Fuente: Elaboración propia de los autores

Resultados

El flujograma PRISMA incluye tres fases que se encuentran en la Figura 1, identificación, escaneo e inclusión de la revisión. Se incluyeron 6 estudios, 3 estudios de casos, 1 revisión sistémica y 2 revisiones de la literatura. Los estudios incluidos, al mantener una calidad alta, según la herramienta AMSTAR 2, la revisión sistémica y las revisiones literarias, obtuvieron un puntaje alto. Solo 3 de 16 preguntas, 11, 12 y 15, no tuvieron una puntuación buena, puesto que no era metaanálisis, mientras que los estudios de casos, mantuvieron una puntuación baja, debido a la poca información brindada en los mismos.

Las características de los resultados fueron específicas porque se consideró el tratamiento farmacológico y no farmacológico, para buscar un tratamiento integral para los pacientes con síndrome de abstinencia por fentanilo. Dentro del tratamiento no farmacológico se mencionan componentes personales, familiares y sociales; dentro del tratamiento farmacológico se menciona el opioide a considerar de acuerdo a la etapa del síndrome de abstinencia en el cual se encuentra el individuo. En caso de no empezar con la primera opción terapéutica se menciona la alternativa a tomar.

En Calcaterra et al. (2022) se destacan varias directrices que resaltan con creces los beneficios para la salud asociados al uso de buprenorfina y metadona, en comparación con otros fármacos utilizados para tratar los síntomas de abstinencia por fentanilo. Este tratamiento es crucial para preservar la vida al mantener la tolerancia al opioide. Sin embargo, se deben utilizar dosis mínimas de la buprenorfina, debido a que su uso constante también puede causar síndrome de abstinencia; en otros casos sí puede resultar efectivo para disminuir el uso del opioide (Calcaterra et al., 2022).

En literatura científica reciente se menciona que existen pautas que sugieren comenzar con la buprenorfina cuando los síntomas de abstinencia por fentanilo son moderados. No obstante, a futuro, podría ser útil considerar protocolos de inicio más personalizados teniendo en cuenta la dosis de fentanilo previamente consumida o la urgencia de alcanzar una dosis terapéutica efectiva (Edinoff et al., 2023). Otro de los aspectos a considerar también es el inicio del tratamiento con metadona que al igual que la buprenorfina destaca su eficacia para facilitar la desintoxicación del fentanilo (Laks et al., 2021).

Una de las recomendaciones mencionadas en estas pautas es la combinación de buprenorfina/naloxona, como parte de programas de mantenimiento con opioides que busca no solo mitigar los síntomas físicos de abstinencia, sino también proporcionar apoyo integral a través de asesoramiento y seguimiento médico (Coish & Hardial, 2023). La combinación de buprenorfina y naloxona ofrece una herramienta valiosa en la lucha contra la dependencia de fentanilo al facilitar la transición hacia una recuperación sostenible, pues ayuda a superar la dependencia de opioides, reducir los síntomas de abstinencia y disminuir los riesgos asociados con el abuso de opioides (Santiago et al., 2021).

Las recomendaciones y directrices respaldadas por sólidas evidencias científicas de ensayos controlados aleatorios o no aleatorios, estudios observacionales, consenso de expertos u otras pautas, no solo aportan un claro beneficio en la salud humana, sino que actúan también revelando una perspectiva valiosa en el manejo de los síntomas, que deriva a un enfoque integrador en el ámbito clínico pues proporciona información sustancial para la toma de decisiones por parte de los profesionales de la salud.

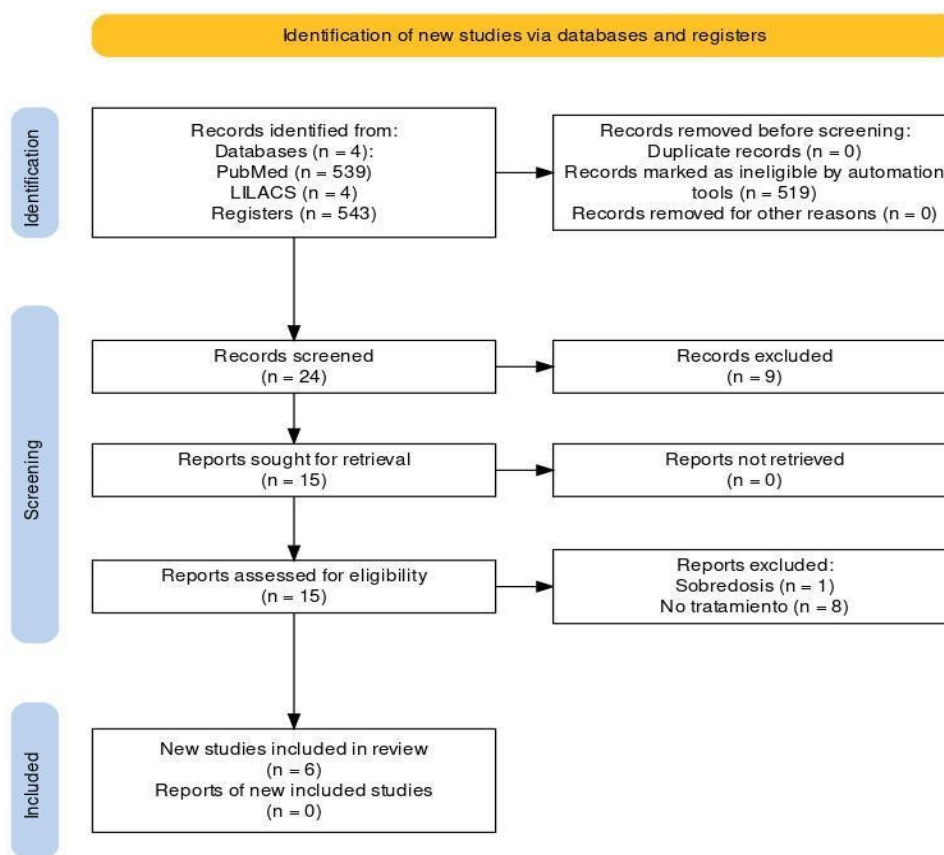


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda de estudios y proceso de selección.
Fuente: Elaboración propia.

Discusión

El fentanilo es un opioide sintético empleado como analgésico debido a su potente efecto al aliviar el dolor severo. En diversas pruebas se ha demostrado que es 50 veces más fuerte que la heroína y 100 veces más fuerte que la morfina. En dosis bajas es relativamente seguro; no obstante, su consumo recreativo se asocia a un número preocupante de muertes por fentanilo de forma anual (Degenhardt et al., 2023). Actualmente hay dos categorías de fentanilo: el fentanilo farmacéutico, recetado por los médicos y el fentanilo ilícito, fabricado ilegalmente (Lipiński & Matalińska, 2022).

El fentanilo farmacéutico abarca varias formas de administración con el objetivo de adaptarse a las necesidades terapéuticas de cada persona. Este analgésico puede administrarse por vía oral, aerosol, parche cutáneo o vía parenteral, utilizándose en dependencia de la condición médica del paciente bajo estricta supervisión profesional (Walter, 2023); mientras que la forma no farmacéutica se encuentra en el bajo mundo en forma de líquido o polvo y tiene similitudes con muchas otras drogas, por lo que es mezclada frecuentemente (Giner García & López-Briz, 2023).

Los riesgos del uso inadecuado del fentanilo se asocian no sólo al desconocimiento de las dosis proporcionadas, sino también a la falta de control de la calidad de las sustancias que contiene este potente opioide y a la combinación no controlada con otros fármacos. En

consecuencia, el fentanilo ilícito se ha convertido actualmente en un problema de salud muy significativo (Han et al., 2019).

El fentanilo es un fármaco con propiedades analgésicas y anestésicas, por lo cual es ampliamente reconocido y empleado. Este compuesto exhibe una marcada afinidad por los receptores opioides mu (MOR), actuando como un potente agonista en dichos receptores, de manera que controlan y reducen el dolor y las emociones (Bergh et al., 2021); además de su elevada lipofilicidad que facilita la rápida distribución en el sistema nervioso central (SNC), lo que resulta en una pronta manifestación de los efectos opioides del fentanilo (Lipiński et al., 2019). A continuación, se describirán las características farmacológicas del fentanilo en la Tabla 2 (Medscape, 2023):

Tabla 2.
Farmacología del fentanilo

Absorción	Distribución	Metabolismo	Eliminación
Biodisponibilidad: 50% Inicio: IV, inmediato; IM, 7-15 minutos Duración: IV, 0,5-1 h; IM, 1-2 h Tiempo pico de plasma: IV (≤ 100 mcg), 30-60 min; IM, 1-2 h Concentración: 0,2-2 ng/ml (los efectos adversos ocurren a >2 ng/ml)	Unión a proteínas: 80-85% Vd: 4-6 L/kg	Metabolizado en el hígado por CYP3A4.	Vida media: 2-4 h Aclaramiento plasmático total: 8,3 ml/min/kg Excreción: Orina (75%), heces (9%)

Fuente: Medscape. Sublimaze (fentanyl) [Internet]. 2023. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/sublimaze-fentanyl-343311#1016>

La abstinencia al fentanilo se produce tras una exposición repetida a este opioide, lo que desencadena adaptaciones neurobiológicas en la vía mesolímbica y el locus coeruleus en el tronco encefálico. Estos cambios alteran la función normal de los neurotransmisores, dando lugar a los síntomas característicos de la abstinencia (Šegan et al., 2022).

La intensidad de los síntomas en el síndrome de abstinencia por fentanilo depende de la dosis, la duración y la frecuencia del consumo. De manera tal, que el síndrome se manifiesta en distintas etapas, cada una con síntomas y signos específicos, como se evidencia en la Tabla 3 (Winiker et al., 2020).

Tabla 3.
Síntomas del síndrome de abstinencia por fentanilo según la etapa

Etapas Tempranas (8-16 horas)	Etapas Intermedias (36 a 72 horas)	Etapas Tardías (5 a 8 días)
Craving (antojo) Agitación Mialgias Cólicos gástricos Epífora Insomnio Secreción nasal Diaforesis excesiva Midriasis Bostezos	Taquicardia Hipertensión Midriasis Piloerección generalizada Escalofríos Anorexia Náuseas Diarrea Vómitos	Síntomas afectivos: - Alexitimia - Ansiedad - Disforia - Melancolía - Irritabilidad - Estrés - Craving (antojo)

Fuente: Elaboración propia.

Para evaluar la gravedad del síndrome de abstinencia por fentanilo en un individuo, debe se incluir una historia clínica y un examen físico completos y detallados que se centren en los signos y síntomas asociados a la abstinencia por fentanilo por lo que se recomienda utilizar la Escala Clínica de Abstinencia de Opiáceos (COWS, por sus siglas en inglés), la cual permite al profesional de la salud medir de manera objetiva los síntomas. Adicionalmente, se puede emplear la Escala Subjetiva de Abstinencia de Opiáceos (SOWS), que refleja la percepción del paciente sobre la intensidad de su abstinencia. Los detalles de ambas escalas se presentan a continuación en la “Tabla 4”, (Henningfield et al., 2020).

Tabla 4.
COWS y SOWS elementos y puntuaciones

COWS Elementos puntuados de forma variable entre 0 y 5 Rango de Puntuación: 0-48	SOWS Elementos puntuados de forma variable entre 0 y 4 Rango de Puntuación: 0-64
1. Frecuencia del pulso en reposo (0-4) 2. Diaforesis (0-4) 3. Inquietud (0-5) 4. Tamaño de la pupila (0-5) 5. Mialgias o artralgias (0-4) 6. Secreción nasal o epífora (0-4) 7. Malestar gastrointestinal (0-5) 8. Temblor (0-4) 9. Bostezos (0-4) 10. Ansiedad o irritabilidad (0-4) 11. Piloerección generalizada (0-5)	1. Me siento ansioso (0-4) 2. Tengo ganas de bostezar (0-4) 3. Estoy transpirando (0-4) 4. Mis ojos están llorosos (0-4) 5. Me moquea la nariz (0-4) 6. Tengo la piel de gallina (0-4) 7. Estoy temblando (0-4) 8. Tengo sofocos (0-4) 9. Tengo escalofríos (0-4) 10. Me duelen los músculos y los huesos (0-4) 11. Me siento inquieto (0-4) 12. Siento náuseas (0-4) 13. Tengo ganas de vomitar (0-4) 14. Mis músculos se contraen (0-4) 15. Tengo cólicos estomacales (0-4) 16. Tengo ganas de consumir (0-4)

Fuente: Henningfield, et al. (2020). Measuring Opioid Withdrawal in a Phase 3 Study of a New Analgesic, NKTR-181 (Oxycodol), in Patients with Moderate to Severe Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine*, 21(8), 1553–1561. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz326>

Una vez que se ha evaluado los signos y síntomas utilizando las escalas COWS y SOWS, se procede a determinar la gravedad del síndrome de abstinencia por fentanilo y

orientar el inicio del tratamiento de acuerdo con la puntuación obtenida, que se presenta en la "Tabla 5", (Henningfield et al., 2020). Estos niveles de gravedad son fundamentales para guiar el tratamiento a seguir, permitiendo que la intervención sea ajustada a la intensidad de los síntomas optimizando así el manejo clínico del paciente.

Tabla 5.

COWS puntuaciones y gravedad del retiro

Puntuación COWS	Gravedad del retiro	Tratamiento
5 – 12	Leve	Sintomático
13 – 24	Moderado	Sintomático u opioides
25 – 36	Moderadamente Grave	Opioides
>36	Grave	Opioides

Fuente: Henningfield, et al. (2020). Measuring Opioid Withdrawal in a Phase 3 Study of a New Analgesic, NKTR-181 (Oxycodolol), in Patients with Moderate to Severe Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine*, 21(8), 1553–1561. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz326>

Para el tratamiento de la abstinencia por fentanilo, han evolucionado dos estrategias principales. La primera implica el suministro de dosis menores de agonistas opioides donde normalmente se usa metadona o buprenorfina. La segunda estrategia implica el uso de agonistas adrenérgicos alfa 2 como es el caso de la lofexidina (aprobada por la FDA para su uso en el síndrome de abstinencia por fentanilo) y la clonidina (de uso no autorizado por la FDA en el tratamiento del síndrome de abstinencia por fentanilo), (ASAM, 2020). Estas estrategias se acompañan de un tratamiento complementario sintomático, destacando el uso de AINES (analgésicos no esteroideos), antieméticos, benzodiacepinas, antihistamínicos antidiarreicos y antiespasmódicos (Pergolizzi et al., 2020).

Una vez que se haya determinado los signos y síntomas, y obtenido el puntaje mediante el uso de las escalas, se procederá a determinar el tratamiento adecuado para el individuo con síndrome de abstinencia por fentanilo. Si presenta una puntuación menor de 4 se procede a la aplicación del tratamiento no farmacológico, proceso que cuenta con dos componentes principales el componente personal y el componente familiar y social, tal y como se evidencia en la Figura 2.

El componente personal cuenta con terapia física y rehabilitación que permite mejorar la movilidad, la fuerza muscular y la flexibilidad, contribuyendo a una reducción en el dolor del individuo; terapia ocupacional que son actividades diarias que realiza el individuo para minimizar el dolor y mejorar la funcionalidad física y emocional; terapia cognitivo-conductual que ayuda en el manejo del dolor crónico y proporciona estrategias para afrontar el estrés asociado con la condición médica que afecta al individuo y terapia psicológica que es una terapia de apoyo para manejar el impacto emocional del dolor crónico y las implicaciones asociadas con el uso de fentanilo (Calcaterra et al., 2022).

El componente familiar y social cuenta con terapia conductual familiar que es focalizada en el núcleo familiar, está aborda la participación activa de la familia para proporcionar apoyo emocional necesario para la recuperación del paciente, además, se centra en modificar comportamientos problemáticos y establecer patrones saludables en el entorno familiar; terapia comunicacional familiar esta intervención se centra en mejorar la comunicación efectiva entre los miembros de la familia para reducir el estrés emocional, la

comprensión y el apoyo continuo de la familia pueden ser fundamentales para mantener la motivación del paciente durante el proceso de tratamiento (ASAM, 2020).

Del componente familiar social también se desprende la terapia comunicacional colectiva, que tiene como propósito incentivar al individuo a la participación en grupos de apoyo comunitarios que ofrezcan un espacio para compartir experiencias, obtener orientación y establecer conexiones con personas que enfrentan desafíos similares (ASAM, 2020). En caso de que la puntuación obtenida en las escalas supere el 4, se procederá a la aplicación del tratamiento farmacológico, dependiendo de la gravedad de los síntomas del síndrome de abstinencia que padezca el paciente.

Si el paciente presenta una valoración de gravedad leve, el tratamiento farmacológico es sintomático, de manera que se administran fármacos para disminuir o mitigar los síntomas en esta etapa. Si el tratamiento farmacológico es efectivo se procederá a continuación con el tratamiento no farmacológico.

Si la valoración de gravedad del individuo obtiene un puntaje que lo ubique en la etapa moderada, se procederá al tratamiento farmacológico opioide en conjunto con el tratamiento complementario sintomático. La pauta de desintoxicación aplicada en esta etapa es el tratamiento con agonistas opioides que consiste en sustituir el fentanilo por un opioide de vida media prolongada y fácil de manejar (Srivastava et al., 2020) y con agonistas adrenérgicos alfa 2 que estimulan los receptores alfa 2 presinápticos en el locus cerebeloso, lo que permite bloquear los síntomas neurovegetativos del síndrome de abstinencia por fentanilo (Kosten & Baxter, 2019).

El tratamiento farmacológico con agonistas opioides incluye el uso de metadona o buprenorfina, para la gravedad moderada de los síntomas de abstinencia por fentanilo, fármacos cuya administración se realiza en dosis específicas, siendo crucial gestionar con precisión la dosificación del fármaco para asegurar una respuesta efectiva a los síntomas del paciente. En estos aspectos este enfoque integral busca optimizar los beneficios terapéuticos y proporcionar un cuidado adecuado en el tratamiento del individuo (Wakeman et al., 2020).

La buprenorfina también puede causar síndrome de abstinencia, por lo que una vez que se alcanza el objetivo terapéutico debe suprimirse la administración del fármaco. La dosificación de la buprenorfina se hace mediante dos regímenes; el primer régimen que es ambulatorio en el cual si los individuos no logran el objetivo terapéutico mediante dosis mínimas se pasa al siguiente régimen que es el de hospitalización (Srivastava et al., 2020).

La metadona opioide agonista de acción prolongada, es utilizada principalmente en programas de mantenimiento, aliviando los síntomas del síndrome de abstinencia al reemplazar al fentanilo, ayudando a estabilizar a los individuos además de reducir considerablemente el riesgo de recaídas (Wakeman et al., 2020).

El tratamiento farmacológico con agonistas adrenérgicos alfa 2 incluye el uso de clonidina y lofexidina. En ambos casos no se recomienda el uso rutinario para el tratamiento de desintoxicación por fentanilo. Aunque estos fármacos no son opioides, son efectivos en aliviar los síntomas ocasionados en el síndrome de abstinencia por fentanilo como la ansiedad, agitación y sudoración, facilitando el proceso de desintoxicación (Winiker et al., 2020).

Si la valoración de gravedad del individuo obtiene un puntaje que lo ubique en la etapa moderadamente grave o grave, se considera un tratamiento similar al tratamiento de la

etapa moderada. Por lo tanto, se utiliza tratamiento farmacológico con agonistas opioides y agonistas adrenérgicos alfa 2, en combinación con el tratamiento farmacológico sintomático para controlar los síntomas físicos y psicológicos del individuo. Este enfoque integral busca estabilizar al individuo, reducir la intensidad de los síntomas y facilitar la transición hacia una recuperación más segura y controlada.

Una vez alcanzada la meta del tratamiento farmacológico, el individuo pasa al tratamiento no farmacológico. Considerando que haya mejoría en el cuadro clínico se debe realizar un control de 3, 6 y 12 meses observando la evolución del paciente, para evitar las recaídas y verificar que logre mitigar los síntomas de la abstinencia por fentanilo, mejorando así su calidad de vida.

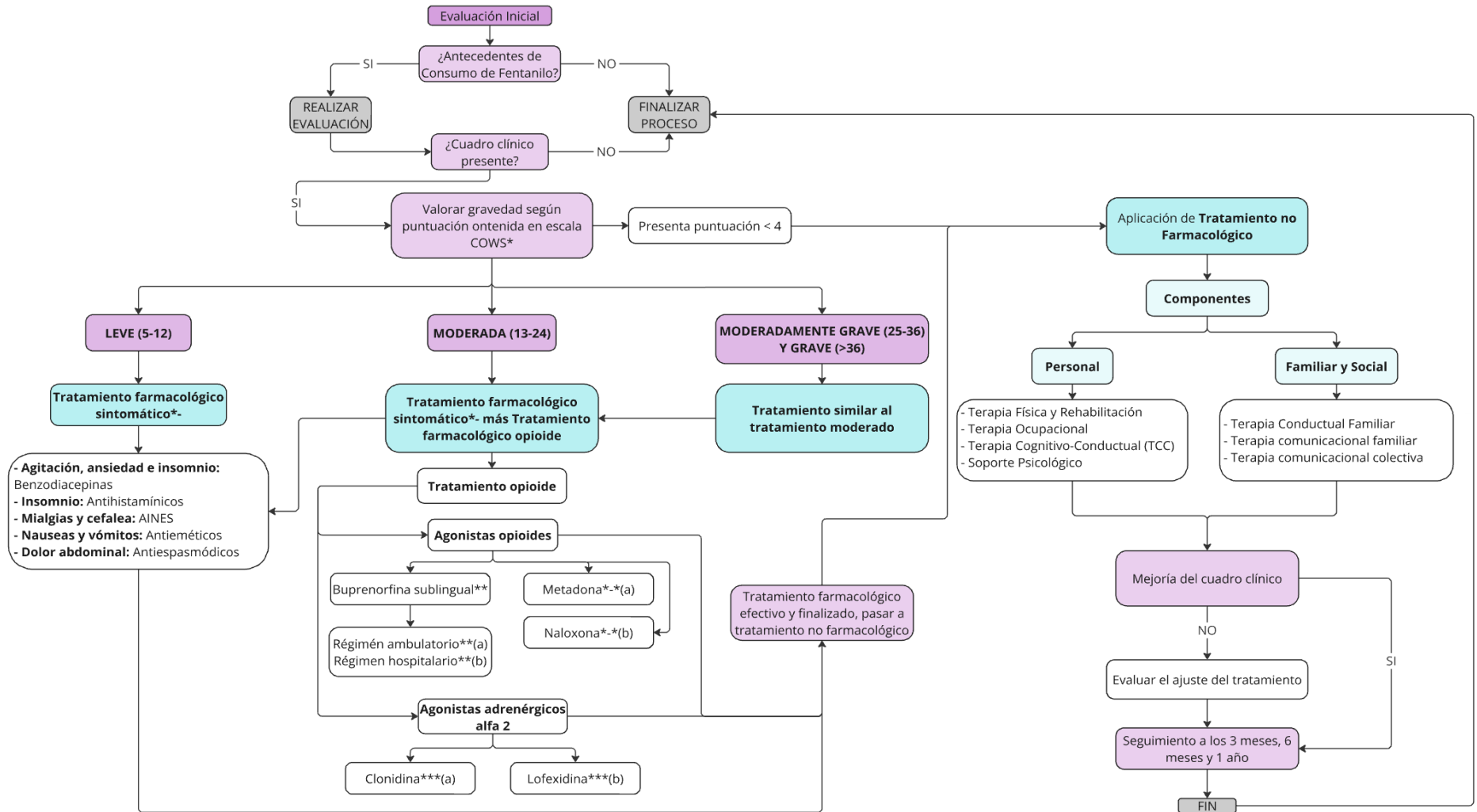


Figura 2. Algoritmo de tratamiento.
Fuente: Elaboración propia.

*Escala COWS + Valoración de gravedad (puntuación obtenida)

COWS	
Elementos puntuados de forma variable entre 0 y 5	Gravedad del Retiro - Puntuación COWS
Rango de Puntuación: 0-48	
1. Frecuencia del pulso en reposo (0-4)	
2. Diaforesis (0-4)	
3. Inquietud (0-5)	
4. Tamaño de la pupila (0-5)	Leve: 5 – 12
5. Mialgias o artralgias (0-4)	Moderado: 13 – 24
6. Secreción nasal o epífora (0-4)	
7. Malestar gastrointestinal (0-5)	Moderadamente grave: 25 – 36
8. Temblor (0-4)	Grave: > 36
9. Bostezos (0-4)	
10. Ansiedad o irritabilidad (0-4)	
11. Piloerección generalizada (0-5)	

Fuente: Henningfield, et al. (2020). Measuring Opioid Withdrawal in a Phase 3 Study of a New Analgesic, NKTR-181 (Oxycodol), in Patients with Moderate to Severe Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine*, 21(8), 1553–1561. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz326>

*-Tratamiento farmacológico sintomático

- Tratamiento para la ansiedad:

Benzodiacepinas: Diazepam; para trastornos de ansiedad leves 2-10 mg VO cada 6-12 horas, máximo 10 días; para trastornos de ansiedad moderados 2-5 mg IV/IM cada 3 a 4 horas si es necesario; para trastornos de ansiedad graves 5-10mg IV/IM cada 3-4 horas.

- Tratamiento para el insomnio:

Antihistamínicos: Prometazina 25mg VO cada 24 horas durante 7 a 10 días máximo.

- Tratamiento para las mialgias y cefaleas:

Analgésico antipirético: Paracetamol: 500 mg – 1g VO cada 6-8 horas no exceder los 4g al día y/o
AINES: Ibuprofeno 400 mg VO cada 6 horas, o Diclofenaco 50mg VO cada 8 horas.

- Tratamiento para las náuseas y vómitos:

Antieméticos: Metoclopramida 10mg VO cada 8 horas

- Tratamiento para el dolor abdominal:

Antiespasmódicos: Butilescopolamina 20mg IV/IM, no exceder los 100 mg al día.

- Tratamiento para la diarrea:

Antidiarreicos: Loperamida, inicio del tratamiento con 4 mg VO, seguido de 2 mg después de cada deposición blanda hasta llegar a un máximo de 16 mg por 10 días.

Fuente: Medscape; (Drug and Alcohol Services South Australia (DASSA), 2020). (SA Health, 2024).

Tratamiento farmacológico opioide

- Agonistas opioides:

****Buprenorfina sublingual (sólido oral)** concentración 2mg, 8mg: Únicamente utilizar cuando aparezcan los primeros síntomas de abstinencia.

****^(a) Día 1:** 6 mg VO una dosis al día.
Día 2: 8 mg VO una dosis al día.
Día 3: 10 mg VO una dosis al día.
Día 4: 8 mg VO una dosis al día.
Día 5: 4 mg VO una dosis al día.

****^(b) Día 1:** 4 mg inicio + 2 o 4 mg por la tarde.
Día 2: 4 mg en la mañana + 2 o 4 mg por la tarde.
Día 3: 4 mg en la mañana + 2 mg por la tarde.
Día 4: 2 mg en la mañana + 2 mg por la tarde.
Día 5: 2 mg por la tarde.

Desintoxicación con buprenorfina en dosis mínimas.

Dosis de mantenimiento:

Tratamiento hospitalario a pacientes no aptos para desintoxicación ambulatoria.

- **Dosis de inicio:** 2-8 mg/día, aumentar dosis 2-4 mg/día alcanzando una dosis óptima mínimo 3, máximo 7 días.
- No exceder los 320mg/día.

Fuente: Medscape; (Drug and Alcohol Services South Australia (DASSA), 2020). (SA Health, 2024).

-^(a) **Metadona (sólido oral)** concentraciones: 10, 40 mg.

Estabilizar al paciente con una dosis adecuada que prevenga el síndrome de abstinencia:

- **Dosis de inicio para estabilización:** 10-30 mg/día VO, dependiendo de la tolerancia del individuo se inicia con 10 mg en un rango de 7 a 14 días. No exceder los 40mg/día.
- **A corto plazo** para la desintoxicación se disminuye la dosis a 2-5 mg/día durante 14-21 días.
- **A largo plazo** para deshabituarse al individuo se usan dosis de 10 mg a la semana proceso que dura de 3 a 6 meses, aproximadamente.
- **Mantenimiento:** 20-50 mg/día VO incrementando la dosis a 5-20mg/día por 7 a 10 días.
- No exceder los 120 mg/día.

Suspender de manera gradual, disminuyendo la dosis en 5 a 10 mg.

Fuente: Medscape; (Calcaterra et al., 2022).

- Agonistas adrenérgicos alfa 2:

***^(a) **Clonidina (sólido oral)** concentraciones: 0,17 mg.

No se recomienda el uso rutinario para el tratamiento de desintoxicación por fentanilo.

Mejoramiento del cuadro clínico del individuo aliviando su sintomatología como diaforesis, ansiedad, temblores, dolor abdominal tipo cólico, escalofríos.

Es estrictamente necesario controlar la tensión arterial ya que puede presentarse un descenso de la presión arterial.

Día 1: 0,15 mg VO cada 8 horas
Día 2 y 3: 0,15 – 0,3 mg VO cada 8 horas
Día 4: 0,075 mg VO cada 8 horas

-^(b) **Naloxona**

No usado en el tratamiento para el síndrome de abstinencia, se lo abarca mayoritariamente en intoxicación por sobredosis de opioides.

Sin embargo, se emplean dosis de buprenorfina + naloxona (sólido oral) concentraciones (2mg/0,5mg), (8mg/2mg) respectivamente:

La inducción con este tratamiento únicamente se hace a corto plazo:

Día 1: 2mg/0,5mg VO aumentando la dosis de 2 a 4 mg en intervalos de 2 horas. No exceder los 8 mg/2mg.

Día 2: Hasta 16 mg/4mg como dosis única diaria.

- **Mantenimiento:** 12-16 mg/4 mg dosis única.
- No exceder los 32 mg/día
- Se debe ajustar la dosis en incrementos o disminuciones de 2 mg/0,5 mg hasta un nivel que mantenga al paciente en tratamiento y suprima los signos y síntomas de abstinencia por fentanilo

***^(b) **Lofexidina (sólido oral)** concentraciones: 0,18 mg.

No se recomienda el uso rutinario para el tratamiento de desintoxicación por fentanilo.

Únicamente considerada para los individuos que rechazan el tratamiento con buprenorfina o metadona.

- **Dosis de inicio:** Tres comprimidos de 0,18 mg (0,54 mg) VO cada 5-6 horas
- No exceder una dosis diaria total de 2,88 mg (16 comprimidos)
- Ninguna dosis única debe exceder los 0,72 mg (4 comprimidos)

Día 5: 0,075 mg VO cada 12 horas (en la mañana y por la tarde)
No exceder los 2,4 mg/día

- El tratamiento puede continuarse hasta un máximo de 14 días con la dosificación guiada por los síntomas.

Dosis más bajas pueden ser apropiadas a medida que disminuyen los síntomas de abstinencia del fentanilo.

Fuente: Medscape; (Winiker et al., 2020). (ASAM, 2020).

Conclusiones

El presente estudio ha demostrado la necesidad urgente de desarrollar un enfoque integral y estandarizado para el manejo del síndrome de abstinencia por fentanilo, dada la complejidad clínica y la gravedad de sus síntomas. A través de una revisión sistemática y el desarrollo de un algoritmo terapéutico, se han consolidado las mejores prácticas actuales, integrando tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas. La buprenorfina y la metadona, en combinación con el tratamiento farmacológico sintomático, emergen como pilares del tratamiento, destacando la necesidad de un manejo personalizado que considere la dosis previa de fentanilo y la urgencia clínica y subrayando la importancia de un enfoque seguro y efectivo que mitigue los riesgos de abuso y optimice la recuperación del individuo.

El algoritmo propuesto proporciona a los profesionales de la salud una herramienta flexible y adaptable, que puede ser ajustada a las necesidades individuales de cada paciente, garantizando así un manejo más eficaz y coherente del síndrome de abstinencia por fentanilo. Estos hallazgos no sólo enriquecen el conocimiento clínico existente, sino que también ofrecen una base sólida para futuras investigaciones y la implementación de políticas de salud pública enfocadas en la crisis del mal uso del fentanilo. Este trabajo tiene la finalidad de contribuir significativamente a la discusión global sobre el tratamiento de la dependencia al fentanilo y sus desafíos asociados, promoviendo un enfoque terapéutico que salve vidas y mejore la calidad de atención a los pacientes afectados por esta condición crítica.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Referencias

- Almagro, L. et al. (2021). Informe sobre la oferta de drogas en las Américas 2022. Organización de Los Estados Americanos (OEA), Comisión Interamericana Para El Control Del Abuso de Drogas (CICAD), 2, 1–33. https://www.oas.org/es/sms/cicad/docs/CICAD_Informe_sobre_la_Oferta_de_Drogas_en_las_Americas_2022.pdf
- Althoff, K. et al. (2020). Opioid-related overdose mortality in the era of fentanyl: Monitoring a shifting epidemic by person, place, and time. *Drug and Alcohol Dependence*, 216. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108321>
- Antoine, D. et al. (2021). Method for Successfully Inducting Individuals Who Use Illicit Fentanyl Onto Buprenorphine/Naloxone. *The American Journal on Addictions*, 30(1), 83–87. <https://doi.org/10.1111/ajad.13069>

- ASAM. (2020). The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update (Vol. 14).
<https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000633>
- Bergh, M. S.-S., Øiestad, Å. M. L., Baumann, M. H., & Bogen, I. L. (2021). Selectivity and sensitivity of urine fentanyl test strips to detect fentanyl analogues in illicit drugs. *International Journal of Drug Policy*, 90, 103065.
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.103065>
- Calcaterra, S. et al. (2022). Management of opioid use disorder, opioid withdrawal, and opioid overdose prevention in hospitalized adults: A systematic review of existing guidelines. *Journal of Hospital Medicine*, 17(9), 679–692.
<https://doi.org/10.1002/jhm.12908>
- Ciccarone, D., & Shoptaw, S. (2022). Understanding Stimulant Use and Use Disorders in a New Era. *Medical Clinics of North America*, 106(1), 81–97.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.08.010>
- Coish, R., & Hardial, J. (2023). Successful Buprenorphine/Naloxone Low-dose Induction in Pregnancy: A Case Report. *Journal of Addiction Medicine*, 17(1), 114–116.
<https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000001042>
- Comer, S., & Cahill, C. (2019). Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 106, 49–57.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2018.12.005>
- Degenhardt, et al. (2023). Buprenorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *The Lancet Psychiatry*, 10(6), 386–402.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00095-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00095-0)
- Drug and Alcohol Services South Australia (DASSA). (2020). Medical management of patients at risk of opioid withdrawal Clinical Guideline.
https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/d32c50804c93b22c8aa38e6fd538dbf3/Clinical_Guideline_Medical_Management_of_Patients_at+Risk+of_Opioid_Wit+hdrawing_v1.2_040520.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPAC+E-d32c50804c93b22c8aa38e6fd538dbf3-p4c2iYn
- Edinoff, A. et al. (2023). Low-Dose Initiation of Buprenorphine: A Narrative Review. *Current Pain and Headache Reports*, 27(7), 175–181.
<https://doi.org/10.1007/s11916-023-01116-3>
- Giner, R., & López, E. (2023). El fentanilo como punto de partida en la crisis de opioides. Situación actual y visión retrospectiva en Europa y EEUU. *Revista Española de Drogodependencias*, 48(1), 81–93. <https://doi.org/10.54108/10040>
- Gryczynski, J. et al. (2019). Fentanyl exposure and preferences among individuals starting treatment for opioid use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 204, 107515.
<https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2019.06.017>
- Guerrero, C., De la Hoz, F., & Alvis, N. (2019). Calidad en revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas de tecnologías en salud. *Panorama Económico*.
<https://doi.org/10.32997/2463-0470-vol.27-num.3-2019>
- Han, Y. et al. (2019). The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Translational Psychiatry*, 9(1), 282.
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0625-0>

- Henningfield, J. et al. (2020). Measuring Opioid Withdrawal in a Phase 3 Study of a New Analgesic, NKTR-181 (Oxycodone), in Patients with Moderate to Severe Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine*, 21(8), 1553–1561. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz326>
- Kosten, T. & Baxter, L. (2019). Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *The American Journal on Addictions*, 28(2), 55–62. <https://doi.org/10.1111/ajad.12862>
- Laks, J. et al (2021). Methadone initiation in a bridge clinic for opioid withdrawal and opioid treatment program linkage: a case report applying the 72-hour rule. *Addiction Science & Clinical Practice*, 16(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13722-021-00279-x>
- Lipiński, P. et al. (2019). Molecular dynamics of fentanyl bound to μ -opioid receptor. *Journal of Molecular Modeling*, 25(5), 144. <https://doi.org/10.1007/s00894-019-3999-2>
- Lipiński, P., & Matalińska, J. (2022). Fentanyl Structure as a Scaffold for Opioid/Non-Opioid Multitarget Analgesics. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2766. <https://doi.org/10.3390/ijms23052766>
- Loaiza, Y. (2023). Alerta en Ecuador: temen que el fentanilo chino ya esté circulando en el país. INFOBAE. <https://www.infobae.com/america/america-latina/2023/09/03/alerta-en-ecuador-temen-que-el-fentanilo-chino-ya-este-circulando-en-el-pais/>
- Luba, R. et al.(2023). Fentanyl withdrawal: Understanding symptom severity and exploring the role of body mass index on withdrawal symptoms and clearance. *Addiction*, 118(4), 719–726. <https://doi.org/10.1111/add.16100>
- Medscape. (2023). Sublimaze (fentanyl). <https://reference.medscape.com/drug/sublimaze-fentanyl-343311#10>
- Najafi, B. et al. (2021). Fentanyl versus Methadone in Management of Withdrawal Syndrome in Opioid Addicted Patients; a Pilot Clinical Trial. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 9(1), e62. <https://doi.org/10.22037/aaem.v9i1.1384>
- Pergolizzi, J. , Raffa, R. B., & Rosenblatt, M. (2020). Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45(5), 892–903. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13114>
- SA Health. (2024). Opioid withdrawal management. <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/clinical+resources/clinical+programs+and+practice+guidelines/substance+misuse+and+dependence/substance+withdrawal+management/opioid+withdrawal+management>
- Santiago, D.et al. (2021). Brand-to-Generic Substitution of Buprenorphine/Naloxone Sublingual Film in Puerto Rico: A Case Study. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 40(4), 192–194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9252576/>
- Šegan, S. Et al. (2022). Determination of lipophilicity and ionization of fentanyl and its 3-substituted analogs by reversed-phase thin-layer chromatography. *Journal of Chromatography B*, 1211, 123481. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123481>
- Srivastava, A., Mariani, J., & Levin, F.. (2020). New directions in the treatment of opioid withdrawal. *Lancet* (London, England), 395(10241), 1938. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30852-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30852-7)

- Wakeman, S. et al.(2020). Comparative Effectiveness of Different Treatment Pathways for Opioid Use Disorder. JAMA Network Open, 3(2), e1920622. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20622>
- Walter, K. (2023). Fentanyl Overdose. JAMA, 329(2), 184. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22462>
- Winiker, A. et al. (2020). "When you're getting high... you just don't want to be around anybody." A qualitative exploration of reasons for injecting alone: perspectives from young people who inject drugs. Substance Use & Misuse, 55(13), 2079. <https://doi.org/10.1080/10826084.2020.1790008>