



La crisis de opioides en México⁺

Opioid crisis in Mexico

Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez,^{*,‡} Dr. Héctor M Esquer-Guzmán,[‡]
Dr. Orlando Carrillo-Torres,^{‡,§} Dr. José L Carmona-Rodríguez,^{‡,¶}
Dr. Jorge A Ramos-Guerrero,^{||} Dr. Enrique Soto-Pérez de Celis,^{**,}
Dr. Jorge García-Andreu,^{‡‡} Dr. Juan L Vega-Blancas,^{‡,§§}
Dra. Claudia Gutiérrez-Salmerón^{‡,¶¶}

Citar como: Covarrubias-Gómez A, Esquer-Guzmán HM, Carrillo-Torres O, Carmona-Rodríguez JL, Ramos-Guerrero JA, Soto-Pérez de Celis E, et al. La crisis de opioides en México. Rev Mex Anestesiología. 2023; 46 (3): 161-165. <https://dx.doi.org/10.35366/111069>

Estimados colegas,

A la luz de las declaraciones del presidente de los Estados Unidos Mexicanos, el C. Andrés M. López Obrador acerca del uso de los opioides en la República Mexicana, diversas agrupaciones médicas de la nación, incluyendo la Federación Mexicana de Colegios de Anestesiología y la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD) han hecho declaraciones destacando su postura sobre esta propuesta que impacta en forma considerable a la ciudadanía. Sobre dicho posicionamiento gubernamental es conveniente realizar algunas consideraciones:

1. LA CRISIS GENERAL DE OPIOIDES EN MÉXICO

La crisis de opioides en México difiere de la que ocurre en los países «desarrollados». Mientras que el consumo de opioides en Norteamérica (EE. UU. y Canadá) tuvo un promedio de 800 miligramos equivalentes a la morfina per cápita; en México, el consumo de opioides tuvo un promedio de 6 miligramos equivalentes a morfina per cápita^(1,2). Es destacado señalar que el promedio del consumo de opioides para todo América Latina es de 12 miligramos equivalentes a la morfina per cápita⁽¹⁾. Lo anterior exhibe las inequidades que existen con respecto al consumo de opioides en América del Norte y Latinoamérica.

Se ha postulado que el derecho a la salud es uno de los derechos humanos fundamentales; por ello, el acceso a los medicamentos que alivian dolor y sufrimiento es un derecho elemental. Sobre lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido que existen inequidades respecto al consumo de opioides en el planeta⁽³⁾.

La OMS ha propuesto como medicamentos esenciales a la codeína, morfina, fentanilo, metadona y loperamida⁽³⁾. Se ha documentado a nivel internacional que en México no existe disponibilidad de opioides⁽¹⁾. De hecho, las asambleas nacionales de delegados y vocales realizadas por la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD), publicadas en 2014 y 2021, se han pronunciado sobre la carencia de esos medicamentos esenciales y su desabasto en la nación^(4,5). Por lo anterior, es necesario señalar que, de acuerdo con la agrupación *Human Rights Watch*, en México no se respetan los derechos elementales básicos en materia de salud al final de la vida y se favorece el sufrimiento de esos enfermos en forma innecesaria⁽⁶⁾.

* Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.

‡ Departamento de Investigación y Educación del Centro Algia para la Educación en Salud. Culiacán, Sinaloa, México.

§ Dirección General del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Ciudad de México, México.

¶ Departamento de Anestesiología del Hospital General de la Zona No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Tlaxcala, Tlaxcala, México.

|| Servicio de Medicina Paliativa y del Dolor del Hospital General de Occidente. Guadalajara, Jalisco, México.

** Departamento de Geriátrica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.

‡‡ Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa en el Hospital Star Médica. Querétaro, Querétaro, México.

§§ Departamento de Medicina Familiar de la Unidad de Medicina Familiar No. 28 «Gabriel Mancera» del IMSS. Ciudad de México, México.

¶¶ Departamento de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 4 «Dr. Luis Castelazo Ayala» del IMSS. Ciudad de México, México.

+ Material desarrollado de forma colaborativa por el Centro Algia para la Educación en Salud, A.C.; el Colegio de Anestesiólogos del Estado de Tlaxcala, A.C.; el Colegio Mexicano de Cuidados Paliativos y Soporte Sintomático, A.C. con la participación de médicos generales, familiares, oncólogos geriatras, pediatras, anestesiólogos, algólogos, paliativistas de la Ciudad de México, Jalisco, Querétaro, Sinaloa y Tlaxcala en México.

Correspondencia:

Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez

E-mail: alfredo.covarrubias@algia.org.mx



La crisis respecto al consumo ilegal de opioides con fines no-médicos que se vive en EE. UU. y Canadá es real y evidente, y se ha relacionado a un incremento sin precedentes en la mortalidad de esas naciones⁽⁷⁾. Sin embargo, se ha documentado que las políticas restrictivas no disminuyen el consumo de opioides con fines recreativos^(7,8); por el contrario, incrementan su costo en las calles⁽⁹⁾. Esto favorece la presencia y el desarrollo del crimen organizado. El desabasto de opioides en el país y la propuesta de penalizar al fentanilo de uso médico no disminuirá el problema de los EE. UU. o de Canadá, más bien pondrá en riesgo a la población en general. Por ello, es necesario puntualizar que la crisis de opioides de los vecinos del norte es por abuso y la nuestra por desabasto.

La OMS ha considerado que el manejo del dolor por cáncer toma en cuenta su intensidad, puntualizando que el alivio del dolor moderado a severo requiere fármacos del grupo opioide⁽¹⁰⁾. De igual forma, se ha sugerido que la presencia o ausencia de dolor puede ser documentada como el quinto signo vital⁽¹¹⁾. Sin embargo, se ha identificado que en las «barreras para la disponibilidad mundial de opioides» existen interacciones complejas entre las decisiones históricas, sociales, culturales, económicas y políticas. Dichas interacciones limitan el acceso médico al uso de los opioides⁽¹²⁾. El desabasto de opioides medicinales en México promueve el sufrimiento de todos los mexicanos que presentan dolor moderado a severo en intensidad, en especial en aquéllos con dolor por cáncer o al final de sus días.

Entre 2015 y 2017, se documentó que el consumo mundial de opioides medicinales controlados se aproximaba a las 700 toneladas; es decir, un promedio anual de 32 mg por persona. Sin embargo, se encontraron variaciones importantes en el consumo por región (al comparar América, Europa, África, Asia, Oceanía)⁽³⁾ y entre naciones (América consumió 144 mg por persona y tan solo en América del Norte se consume 90% del total para el continente)^(1,3). Las inequidades son evidentes y señalan nuevamente que la crisis observada en EE. UU. y Canadá ha sido motivada por el abuso; al tiempo que apuntan hacia un gran desabasto para las naciones por debajo del Río Bravo.

El proceso por el cual la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) registra el tránsito de opioides medicinales ha sido documentado internacionalmente. Éste es uno de los más meticulosos de América Latina e identifica el ingreso de los opioides medicinales al país, su distribución a los laboratorios, su procesamiento en planta, su distribución a farmacias de resguardo y su venta final^(1,6). Es necesario destacar que la compra de un fármaco opioide de uso medicinal requiere que el médico que lo prescribe tenga un recetario especial para la venta de tales fármacos, en esa receta se registra el nombre y dirección de quien compra dicho fármaco⁽⁶⁾.

Los controles establecidos por COFEPRIS suponen que los opioides medicinales cumplen con estándares de producción,

calidad y de buenas prácticas de manufactura; así como, el seguimiento desde su ingreso al país hasta el consumidor final. Los opioides de uso recreativo se producen en laboratorios clandestinos y no existe ningún tipo de control, registro o seguimiento. Los opioides medicinales, que son empleados con fines distintos al alivio del dolor, son obtenidos mediante actos delictivos y pueden identificarse el sitio de compra y usuario que realizó tal compra.

Actualmente, en México los laboratorios que se dedican a la producción de las presentaciones orales y endovenosas de morfina, fentanilo, metadona, oxycodona, así como de buprenorfina endovenosa, han frenado el abastecimiento de esos medicamentos a aquéllos que requieren alivio del dolor por cáncer o al final de la vida. Los opioides que aún se encuentran disponibles son tapentadol y tramadol orales, y buprenorfina transdérmica. Si bien es cierto que pueden aliviar el dolor en cierta medida, también es cierto que nos son para todos los pacientes, ya que presentan techos farmacológicos entre otras situaciones propias de cada uno de ellos en forma individual^(13,14).

México es una gran nación que tiene áreas rurales y urbanas. En el medio rural y fuera de las capitales estatales, no se cuenta con un abastecimiento de opioides, por lo que su obtención requiere que el enfermo o su familia recorran largas distancias. El recurso económico que se requiere para la compra de los medicamentos impacta en las familias. En este momento el desabasto y la inaccesibilidad a los opioides medicinales impacta fuertemente el bolsillo de las familias mexicanas que cuentan con enfermos con dolor por cáncer o al final de sus días^(4,5).

2. EL FENTANILO DE USO MÉDICO CONTRA EL DE USO RECREATIVO

El fentanilo es un opioide sintético que fue obtenido por primera vez en 1960 por Paul Jensen. Su formulación endovenosa, fue aprobada para su uso médico entre 1968 y 1972 por la *Food and Drugs Administration* (FDA) de los EE. UU. para el manejo del dolor severo en intensidad. En los 70, en enfermos con adicción opioide, tanto el fentanilo como sus análogos (de bajo costo) fueron desplazando gradualmente al uso de heroína. De tal forma que las sobredosis con este fármaco no son algo desconocido; en la década de los 80, se describió el primer caso de intoxicación con ese fármaco⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

De igual forma, en la década de los 80, se empezaron a manufacturar análogos del fentanilo, principalmente en China, 90% de todo el fentanilo producido en China se exportaba a los EE. UU. para su empleo en la investigación y el tratamiento del dolor⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. De tal forma que no obstante a que Asia es un continente con pobre utilización de opioides⁽¹⁾, China exporta la mayor parte de su producción de fentanilo médico a la Unión Americana⁽¹⁷⁾. Consecuentemente, no son desconocidas las rutas por las cuales estas sustancias ingresan a las Américas.

En la década de los 90, la FDA aprobó su empleo transdérmico en forma de parche. Su uso se centra en el manejo del dolor crónico por cáncer o al final de la vida^(15,16). En esa época el fentanilo transdérmico contaba con una matriz de gel que contenía una gran concentración del opioide; por ello, en la década de los 2000, los usuarios de heroína extrañan la matriz de gel para su inyección endovenosa (u otras vías de administración descritas en casos reporte; por ejemplo: rectal, nasal, oral). Este uso ilícito motivó a que se hiciera una reingeniería del parche, sustituyendo el gel por celdas de liberación controlada en una formulación disuasora del abuso⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, desde 2013, se empezaron a diseñar en laboratorios clandestinos nuevas formulaciones de análogos del fentanilo. Estas formulaciones incursionaron exitosamente en el mercado de drogas con fines recreativos y eludieron las leyes aplicables para la producción legal de ese grupo de medicamentos. A la fecha se identifican 1,400 análogos del fentanilo de venta ilícita^(16,17). Por ello, no obstante que el fentanilo es un fármaco aprobado por diversas agencias nacionales e internacionales para su uso médico, existen laboratorios clandestinos que producen fentanilo y sus análogos, consecuentemente es mandatorio precisar que el fentanilo legal de uso médico es diferente al fentanilo ilegal de uso recreativo.

A la fecha, el fentanilo de uso médico está aprobado para su empleo en la práctica de la anestesia, en terapia intensiva, en el tratamiento del dolor intercurrente (denominado en inglés *breakthrough pain*) y en dolor severo en intensidad⁽¹⁸⁻²¹⁾. Lamentablemente, en fechas recientes, la manufactura ilícita de fentanilo y sus análogos con fines recreativos ha plagado el mercado con presentaciones adulteradas y mezclas con psicofármacos no seguras (por ejemplo; alucinógenos del tipo de la ketamina o cocaína y metanfetaminas)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Su bajo costo es un gancho ideal, que ha favorecido el incremento en las muertes por sobredosis⁽¹⁵⁾.

Aunado a ello, el fentanilo de uso recreativo y sus análogos que son manufacturados ilícitamente en laboratorios clandestinos tienen una excelente biodisponibilidad farmacológica por vía oral. Esta propiedad es incluso mayor a la biodisponibilidad identificada con el fentanilo de uso médico de administración transmucosa (presentación farmacéutica en forma de izonges). Su bajo costo, accesibilidad y presentación en forma de tabletas son elementos que favorecen la discreción en su transporte y consumo (en comparación con la administración endovenosa o inhalada). Esto popularizó su uso, al grado de desatar una guerra entre los cárteles que fabricaban heroína y los que manufacturan fentanilo ilícito⁽¹⁶⁾.

3. EL IMPACTO DEL FENTANILO DE USO RECREATIVO EN LA CRISIS DE OPIOIDES

Tanto China como los EE. UU. han establecido mecanismos regulatorios y legales que limitan el contrabando y

producción del fentanilo, sus análogos y otros derivados de esos opioides sintéticos⁽¹⁷⁾. Esto ha mudado la producción de opioides ilegales a otras regiones (por ejemplo, hacia India)⁽²²⁾. No obstante a los esfuerzos internacionales para evitar su comercio ilegal, la crisis de opioides de la Unión Americana deriva del incremento en la mortalidad asociada al empleo de opioides de uso recreativo (entre ellos, el fentanilo y sus análogos)^(15,16).

Durante el período de 2020 a 2021 se registraron 100,306 muertes por sobredosis farmacológica (cifra que sobrepasa al número de muertos de la guerra de Vietnam). En comparación con el año anterior, las muertes por sobredosis farmacológica se incrementaron en 28%⁽¹⁵⁾.

Un análisis más profundo indica que de todas las muertes por sobredosis farmacológica, 75% fue asociado a los opioides de uso recreativo (80% de estas muertes fue relacionada a opioides sintéticos como el fentanilo, sus análogos y formulaciones a base de fentanilo)^(15,16). En forma más específica, de 2013 a 2016, las muertes por sobredosis farmacológica asociada a fentanilo y sus análogos se incrementaron 88% anual⁽²³⁾.

El fentanilo es de 50 a 100 veces más potente que la morfina y de 30 a 50 veces más potente que la heroína^(15,16,23). Esto representa que con una menor cantidad de dicha sustancia se obtienen resultados similares a los observados con los otros opioides. Esa cualidad disminuye los costos asociados a su producción ilícita haciéndolo atractivo para los cárteles del crimen organizado⁽²³⁾.

Es evidente y obvio que el crimen organizado no cuenta con las regulaciones sanitarias necesarias para la venta y control de estupefacientes. Resulta inocente pensar que la sobre regulación del fentanilo de uso médico en México pueda modificar las tendencias del mercado negro. Sabemos que el cruce del fentanilo y sus análogos producidos en laboratorios clandestinos hacia los EE. UU. ocurre en la frontera norte. En esa región del país, se ha identificado que los angloparlantes con adicciones obtienen tabletas de fentanilo y sus análogos en lugar de heroína u oxycodona en las compras con el narcomenudeo⁽²⁴⁻²⁶⁾.

4. EL IMPACTO NEGATIVO DEL DESABASTO DE OPIOIDES Y FENTANILO DE USO MÉDICO EN LOS MEXICANOS

A la fecha, el fentanilo de uso médico está aprobado para su empleo en la práctica de la anestesia, en terapia intensiva, en el tratamiento del dolor intercurrente (denominado en inglés *breakthrough pain*) y en dolor severo en intensidad⁽¹⁸⁻²¹⁾. De tal forma que este medicamento es indispensable en la atención de enfermos que se encuentran en áreas críticas (quirófano, terapia intensiva, urgencias). Si abordamos el uso del fentanilo en dichos espacios, identificamos su utilidad en

el manejo de dolor durante la cirugía, el dolor postoperatorio, las sedaciones y manejo del dolor en los pacientes intubados de las terapias intensivas, el manejo del dolor agudo severo en intensidad en los servicios de urgencias⁽²⁷⁾.

Sin embargo, derivado de la crisis de opioides de la Unión Americana, se han intensificado las medidas tendientes a disminuir o evitar el uso de opioides⁽²⁸⁾; en la actualidad, existen grupos poblacionales que requieren de dicha intervención farmacológica⁽²⁷⁾. Negar un medicamento que ha demostrado ser seguro en indicaciones precisas resulta un acto inhumano⁽⁶⁾.

Limitar o prohibir el uso de fentanilo con fines médicos y favorecer el desabasto de opioides, implica un retroceso en la seguridad del paciente en áreas críticas (quirófano, terapia intensiva, urgencias) y de aquéllos con cáncer o al final de la vida, impacta negativamente en la calidad de la atención de los mexicanos, prolonga potencialmente la estancia hospitalaria, incide desfavorablemente en la mortalidad del enfermo y favorece el decremento de otros indicadores de calidad relacionados con la atención en salud⁽²⁹⁾.

CONCLUSIONES

Todos los mexicanos tienen derecho a la vida (capítulo primero, artículo primero de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos [CPEUM]). Este derecho hace implícito el poder gozar de una vida digna donde se garanticen los derechos humanos fundamentales. Entre ellos se encuentra el derecho a la salud (capítulo primero, artículo cuarto de la CPEUM).

De tal forma, que la Ley General de Salud (LGS) establece como materia de salubridad general la atención médica, el alivio del dolor y la atención en salud al final de la vida (capítulo primero, artículo tercero, numeral II y XXVII bis de la Ley General de Salud). Sabemos que el dolor es una eventualidad frecuentemente asociada a las áreas críticas de los hospitales, áreas de hospitalización y en el contexto ambulatorio en situaciones del final de la vida.

Asimismo, la propia LGS establece que «el médico podrá suministrar fármacos paliativos a un enfermo en situación terminal, aun cuando con ello se pierda estado de alerta o se acorte la vida del paciente, siempre y cuando se suministren dichos fármacos paliativos con el objeto de aliviar el dolor del paciente» (capítulo octavo bis, artículo 166 B16, numeral II y XXVII bis de la Ley General de Salud).

Consecuentemente, los mexicanos tienen derecho a recibir alivio de sus dolores físicos, el no hacerlo representa una transgresión a los derechos humanos fundamentales. Para aliviar el dolor de los mexicanos, es necesario contar con personal especializado y con los medicamentos pertinentes para lograr ese objetivo.

Los opioides son el pilar para el alivio de los dolores moderados a severos en intensidad en diferentes contextos y de acuerdo con guías de manejo y parámetros de prácticas

nacionales e internacionales. En el ámbito de la analgesia transoperatoria, en áreas de cuidados intensivos y en el manejo de dolor postquirúrgico, el fentanilo es un fármaco indispensable, ya que sus características farmacológicas lo hacen un medicamento seguro en las manos especializadas.

Es evidente que en EE. UU. y en Canadá existe una crisis de opioides con una elevada mortalidad asociada a adicciones, una gran disponibilidad y el desarrollo exponencial de su venta ilícita. La crisis de opioides en México es de otra naturaleza, nuestra problemática se relaciona con un profundo desabasto. Esta brecha de inequidad en la disponibilidad de opioides es un problema severo para los pacientes que requieren del consumo de estos medicamentos, por encontrarse en situaciones de gravedad clínica o al final de la vida.

La prescripción de los fármacos opioides se circunscribe al abordaje terapéutico integral y basado en evidencia del dolor de los enfermos. Prohibir y limitar su disponibilidad favorece un sufrimiento innecesario para aquéllos en áreas críticas y en cuidados paliativos. Por ello, es preocupante el planteamiento de altas esferas gubernamentales de limitar o prohibir el fentanilo para uso médico como una solución para enfrentar la crisis de abuso de opioides en los países del norte.

La producción ilícita de opioides, en especial del fentanilo, no depende de las regulaciones sanitarias. Las prohibiciones a los opioides con fines medicinales no pondrán freno a su producción, distribución y comercialización. Las autoridades deben entender que los opioides medicinales son diferentes de los que se emplean con fines recreativos. Los opioides medicinales tienen un ingreso legal, regulado y documentado. Pensar en que la sobrerregulación frenará los opioides ilegales resulta infantil y absurdo.

Una política restrictiva en este sentido no frenaría el tráfico ilegal causante de este problema de salud pública; por el contrario, generaría un impacto profundamente negativo en la calidad de vida de las personas que se encuentran en áreas críticas como quirófanos, terapia intensiva o urgencias. Así como de quienes experimentan dolor severo o se encuentran en el final de la vida, una conducta restrictiva respecto a la disponibilidad de opioides privaría de una herramienta insustituible para el cuidado de los mexicanos.

La necesidad de atención algológica en México supera con creces la problemática de adicción por fentanilo; y el retiro de éste sólo intensificaría la crisis, por lo que no se justifica tomando en cuenta los riesgos y beneficios. El desabasto de opioides orales económicos como morfina y metadona está obligando a los pacientes a consumir opioides más caros o, en el peor de los casos, buscando opciones en el «mercado negro», por tanto, estimulando el uso de opioides ilegales.

Por tanto, se requiere un compromiso serio del Estado, sus instituciones y funcionarios para generar acciones de política pública fundamentadas y soportadas por evidencia que permitan un equilibrio entre la regulación (no prohibición) y la

garantía de acceso universal a los insumos necesarios para la atención óptima de las personas que los requieran.

Trabajar en las políticas existentes dentro del marco jurídico relativo a la salud existente sobre el control estricto legal para el fentanilo y otros opioides en tratamiento contra

el dolor y cuidados paliativos obedecerían a que el abasto de opioides de uso médico pueda solventar las necesidades de salud, y demanda de la población. No hacerlo es limitar el ejercicio médico, vulnerar el derecho a la protección de la salud y contribuir con tratos crueles al sufrimiento humano.

REFERENCIAS

1. Cleary J, De Lima L, Eisenchlas J, Radbruch L, Torode J, Cherny NI. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Latin America and the Caribbean: a report from the Global Opioid Policy Initiative (GOPI). *Ann Oncol*. 2013;24:xi41-xi50. doi: 10.1093/annonc/mdt502.
2. Covarrubias-Gómez A, Templos-Estebán LA, Esquer-Guzmán HM, Carrillo-Torres O, Pavón-Sánchez RA, Arriaga-Morales E, et al. Reflexiones sobre el uso de opioides para el tratamiento del dolor crónico no-oncológico en México. *Rev Mex Anest*. 2019;42:312-314. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89627>
3. Richards GC, Aronson JK, Mahtani KR, Heneghan C. Global, regional, and national consumption of controlled opioids: a cross-sectional study of 214 countries and non-metropolitan territories. *Br J Pain*. 2022;16:34-40. doi: 10.1177/20494637211013052.
4. Covarrubias-Gómez A, Guevara-López U, De Lille-Fuentes R, Ayón-Villanueva H, Gaspar-Carrillo SP, Nucho-Cabrera E, et al. Primera cumbre nacional de delegados de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor. *Rev Mex Anest*. 2014;37:142-147. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=50154>
5. Covarrubias-Gómez A, Gaspar-Carrillo SP, Domínguez-Ocadio G, Reyes-Chiquete D, González-Cázares AI, De los Reyes-Pacheco VA, et al. Tercera Cumbre Nacional de Delegados y Vocales de la Asociación Mexicana para Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD). *Rev Mex Anest*. 2021;44:110-116. doi: 10.35366/99014.
6. Human Rights Watch. Care when there is no cure: ensuring the right to palliative care in Mexico. USA: Human Rights Watch Press; 2014. Available in: <https://www.hrw.org/news/2014/10/24/mexico-needless-suffering-end-life>
7. Fischer B, Pang M, Jones W. The opioid mortality epidemic in North America: do we understand the supply side dynamics of this unprecedented crisis? *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2020;15:14. doi: 10.1186/s13011-020-0256-8.
8. Fischer B, Varatharajan T, Shield K, Rehm J, Jones W. Crude estimates of prescription opioid-related misuse and use disorder populations towards informing intervention system need in Canada. *Drug Alcohol Depend*. 2018;189:76-79. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.04.024.
9. Surratt H, Kurtz S, Cicero T, Dart R, Baker G, Vorsanger G. Street prices of prescription opioids diverted to the illicit market: data from a national surveillance program. *J Pain*. 2013;14:S40. doi: 10.1016/j.jpain.2013.01.455.
10. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7:93-96.
11. Levy N, Sturgess J, Mills P. 'Pain as the fifth vital sign' and dependence on the 'numerical pain scale' is being abandoned in the US: why? *Br J Anaesth*. 2018;120:435-438.
12. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2018;391:1391-1454. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32513-8.
13. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM, Droney J, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:60-78. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04317.x.
14. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012;6:11-16. doi: 10.1177/2049463712438493.
15. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*. 2018;134:121-132. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.016.
16. Velagapudi V, Sethi R. Illicit non-pharmaceutical fentanyl and its analogs: a short review of literature. *Kans J Med*. 2023;16:25-27. doi: 10.17161/kjm.vol16.18555.
17. Hasegawa K, Minakata K, Suzuki M, Suzuki O. Non-fentanyl-derived synthetic opioids emerging during recent years. *Forensic Toxicol*. 2022;40:234-243. doi: 10.1007/s11419-022-00624-y.
18. Aoki Y, Kato H, Fujimura N, Suzuki Y, Sakuraya M, Doi M. Effects of fentanyl administration in mechanically ventilated patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022;22:323. doi: 10.1186/s12871-022-01871-7.
19. Wang DD, Ma TT, Zhu HD, Peng CB. Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. *J Cancer Res Ther*. 2018;14:S14-S21. doi: 10.4103/0973-1482.171368.
20. Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen PJ, Knaggs R, Aldington D, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD011605. doi: 10.1002/14651858.CD011605.pub2.
21. Rogriguez D, Urrutia G, Escobar Y, Moya J, Murillo M. Efficacy and safety of oral or nasal fentanyl for treatment of breakthrough pain in cancer patients: a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29:228-246. doi: 10.3109/15360288.2015.1047554.
22. Wang C, Lassi N. Combating illicit fentanyl: will increased Chinese regulation generate a public health crisis in India? *Front Public Health*. 2022;10:969395. doi: 10.3389/fpubh.2022.969395.
23. 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*. 2019;9(1):282. doi: 10.1038/s41398-019-0625-0.
24. Friedman J, Godvin M, Molina C, Romero R, Borquez A, Avra T, et al. Fentanyl, heroin, and methamphetamine-based counterfeit pills sold at tourist-oriented pharmacies in Mexico: an ethnographic and drug checking study. *medRxiv [Preprint]*. 2023;2023.01.27.23285123. doi: 10.1101/2023.01.27.23285123.
25. Friedman J, Bourgeois P, Godvin M, Chavez A, Pacheco L, Segovia LA, et al. The introduction of fentanyl on the US-Mexico border: An ethnographic account triangulated with drug checking data from Tijuana. *Int J Drug Policy*. 2022;104:103678. doi: 10.1016/j.drugpo.2022.103678.
26. Fleiz C, Arredondo J, Chavez A, Pacheco L, Segovia LA, Villatoro JA, et al. Fentanyl is used in Mexico's northern border: current challenges for drug health policies. *Addiction*. 2020;115:778-781. doi: 10.1111/add.14934.
27. Pasternak GW. Mu opioid pharmacology: 40 years to the promised land. *Adv Pharmacol*. 2018;82:261-291. doi: 10.1016/bs.apha.2017.09.006.
28. Carcamo-Cavazos V, Cannesson M. Opioid-free anesthesia: the pros and cons. *Adv Anesth*. 2022;40:149-166. doi: 10.1016/j.aan.2022.07.003.
29. Covarrubias-Gómez A. Indicadores de calidad en la práctica de la anestesiología. *Rev Mex Anest* 2018;41:79-82. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79472>