



Impacto toxicológico en muertes asociadas por benzodicepinas, fentanilo y sus análogos

Toxicological impact on deaths associated with benzodiazepines, fentanyl and their analogues



Recibido
06/09/2023

Corregido
15/10/2023

Aceptado
20/10/2023

¹ Dra. Milena Adriana Jimbo Jerez

Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador

 <https://orcid.org/0009-0005-8098-7363>

² Dra. Andrea Fernanda Macías Matamoros

Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador

 <https://orcid.org/0009-0007-0441-0575>

RESUMEN

El abuso de benzodicepinas, fentanilo y sus análogos constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Tanto del fentanilo como de las benzodicepinas se han elaborado derivados fabricados ilícitamente, los cuales son altamente potentes y generan sobredosis a dosis bajas. Esta investigación tuvo como objetivo determinar el impacto toxicológico en muertes asociadas por benzodicepinas, fentanilo y sus análogos mediante una revisión bibliográfica de los últimos cinco años. Para la redacción del presente artículo se utilizaron bases de datos de la Biblioteca de la Universidad Católica de Cuenca, así como manuales de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC).

Varias investigaciones a nivel mundial señalan un incremento en el número de intoxicaciones y muertes cada año, como resultado del uso inadecuado de benzodicepinas, fentanilo y sus análogos, así como la entrada al mercado ilícito de nuevos análogos del fentanilo. Muchas de las muertes como consecuencia del uso indebido de estas sustancias no figuran en las estadísticas, lo cual hace necesario que se realice una pronta actuación por parte de las autoridades sanitarias a nivel mundial para controlar esta epidemia que cada vez toma más fuerza en la sociedad.

PALABRAS CLAVE: toxicología; muerte; benzodicepinas; fentanilo; análogos.

ABSTRACT

Abusing benzodiazepines, fentanyl, and their analogs constitute a global public health issue. Illicit manufacturing of fentanyl and benzodiazepines has led to highly potent derivatives capable of causing overdoses at low doses. This research aims to determine the toxicological impact on deaths associated with benzodiazepines, fentanyl, and their analogs through a bibliographic review of the last ten years. For this article, databases from the Library of the Catholic University



of Cuenca and manuals from the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) were used.

Several investigations worldwide have indicated an increase in the number of poisonings and deaths each year as a result of the improper use of benzodiazepines, fentanyl, and their analogs, as well as the introduction of new fentanyl analogs into the illicit market. Many deaths resulting from the misuse of these substances are not included in statistics, making it necessary for health authorities worldwide to take prompt action to control this epidemic that is gaining strength in society.

KEYWORDS: toxicology; death; benzodiazepines; fentanyl; analogs.

¹ Bioquímica farmacéuta, graduada de la Universidad Católica de Cuenca. Correo: milena.jimbo@est.ucacue.edu.ec

² Bioquímica farmacéuta, Master en microbiología, graduada de la Universidad Católica de Cuenca y Universidad San Francisco de Quito. Correo: andrea.macias@est.ucacue.edu.ec

INTRODUCCIÓN

Los psicofármacos, también llamados medicamentos psicotrópicos, se definen como cualquier medicamento capaz de alterar el estado mental del paciente, es decir, tanto las emociones como el comportamiento. Existen tres grupos principales de psicotrópicos: antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos. No obstante, los anticonvulsivos y los opioides también pueden clasificarse dentro de este grupo, puesto que su acción se centra a nivel cerebral (1). Por otro lado, los estupefacientes se definen como toda sustancia química con gran capacidad de producir una conducta abusiva y dependencia tanto física como psíquica. Su uso se relaciona con el tratamiento y el control del dolor crónico (2).

Las benzodiazepinas son psicofármacos estudiados en toxicología clínica y forense, las cuales se recetan en casos de trastornos neurológicos y psiquiátricos. No obstante, también son objeto de abuso (3). Adjunto, el fentanilo es un opioide de alta potencia, el cual se usa ampliamente como anestésico, sedante y analgésico. Del mismo modo, los análogos del fentanilo son derivados sintéticos que en su mayoría se fabrican de forma ilícita. Estos análogos poseen gran

potencia, debido a que pueden generar sobredosis a dosis bajas, lo cual impide su identificación en análisis toxicológicos (4).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2018, 269 millones de personas entre 15 y 64 años consumieron drogas al menos una vez a nivel mundial, de las cuales cerca de 58 millones consumieron opioides. El mismo año, 35.6 millones de personas sufrieron trastornos debido al consumo de drogas (5).

El uso y abuso de benzodiazepinas ha contribuido significativamente a la epidemia por sobredosis de opioides, puesto que estos fármacos han estado involucrados en un 30% de las muertes por sobredosis de opioides (6), debido a que las benzodiazepinas por sí solas no suelen ser letales en caso de sobredosis, excepto cuando se ingieren junto con otras sustancias de manera especial alcohol y opioides (7).

A pesar de que las benzodiazepinas y el fentanilo fueron descubiertos con fines terapéuticos, la fabricación ilegal de derivados, especialmente del fentanilo, ha provocado varias muertes a nivel mundial que, en muchas ocasiones, no se registran. Con ello, es aún más difícil conocer el impacto verdadero que generan el uso

indebido de estas sustancias en la sociedad (4).

Por tanto, el objetivo de esta investigación es determinar el impacto toxicológico en muertes asociadas al uso de benzodiazepinas, fentanilo y sus análogos, mediante una revisión bibliográfica de los últimos diez años, ya que la escasa información actualizada en el ámbito toxicológico impide realizar una revisión de los últimos cinco años.

MÉTODOS

En la presente revisión bibliográfica se utilizó información recolectada a través de bases de datos de la Biblioteca Virtual de la Universidad Católica de Cuenca, tales como: PubMed, Taylor & Francis, Scopus, SciELO y Google Académico. Del mismo modo, se consideraron manuales de identificación y análisis de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC).

Para la selección de artículos se tomaron en cuenta artículos originales, de revisión, metaanálisis y revisiones sistemáticas, así como libros y manuales que estuvieran relacionados con el tema del presente artículo. El período de tiempo delimitado fue de diez años, debido a la falta de información actualizada de los últimos cinco años.

Los criterios de inclusión empleados fueron: artículos y obras publicadas durante el período 2013-2023, publicaciones tanto en inglés como en español y publicaciones realizadas a nivel nacional e internacional. Los criterios de exclusión empleados fueron: artículos y obras publicadas fuera del período 2013-2023, así como artículos que no se relacionaban con el tema planteado.

Las palabras claves utilizadas durante la búsqueda incluyeron: “toxicología”, “muerte” “benzodiazepinas”, “fentanilo” y “análogos”. Del mismo modo, se utilizaron operadores

booleanos como AND, OR y NOT, para conectar y excluir los términos de búsqueda en las bases de datos.

Inicialmente se recolectaron 40 publicaciones relacionadas con el tema empleado y las palabras clave ya mencionadas. Posteriormente, se seleccionaron 26 publicaciones que, en adición, proporcionaban datos sobre intoxicaciones o muertes relacionadas con benzodiazepinas, fentanilo y sus análogos. Se descartaron 14 publicaciones que no proporcionaban información relevante para la redacción del presente artículo. Finalmente, ocho publicaciones fueron seleccionadas para ser presentadas en una tabla resumen, siendo estas las más destacadas durante la búsqueda de la información.

BENZODIAZEPINAS

Definición: las benzodiazepinas son medicamentos ampliamente recetados que poseen propiedades adictivas, lo cual hace que sea fácil abusar de ellos (8). Su estructura química consta de un anillo aromático fusionado a un anillo de 1,4-diazepina y un grupo arilo en la posición R5. La presencia de halógenos tales como: bromo, cloro, etc., en la posición R8 aumenta la afinidad por el receptor GABA A (3).

Estos fármacos fueron descubiertos a mediados de 1950, e inicialmente se prescribían para la ansiedad, trastornos de sueño, epilepsia y como miorrelajantes en procedimientos quirúrgicos (3). Se estima que más de cincuenta tipos de benzodiazepinas de uso clínico se comercializan a nivel mundial (8).

Mecanismo de acción: las benzodiazepinas, a nivel terapéutico, desempeñan cinco principales acciones:

miorrelajante, ansiolítico, anticonvulsivo, hipnótico y amnésico (9). Las benzodiazepinas actúan sobre los receptores de benzodiazepinas (BZ-R) del sistema nervioso central (SNC). Este receptor es una proteína compuesta por cinco subunidades transmembranales que forman el receptor GABA-A. Estas subunidades constituyen: dos subunidades alfa, dos subunidades beta y una subunidad gamma (10).

Las porciones extracelulares de las proteínas de las subunidades alfa y gamma forman un sitio de unión para las benzodiazepinas. La activación del receptor BZ-R provoca un cambio conformacional que permite la entrada de iones cloruro en la neurona y la entrada del anión cloruro, dando como resultado la hiperpolarización de la neurona, lo que permite la depresión del SNC (10).

El neurotransmisor GABA transmite un mensaje inhibitorio que ordena a las neuronas la reducción de la velocidad, dando como consecuencia una acción tranquilizadora e hipnótica (9). Además, la producción de neurotransmisores excitatorios disminuye y varias funciones del organismo se ven afectadas. Esto se manifiesta principalmente en efectos adversos relacionados con la administración de benzodiazepinas (9).

La potencia de las distintas benzodiazepinas va a variar según la disponibilidad del mercado, puesto que, en el caso del alprazolam, 0.5 mg equivalen a 10 mg de diazepam. Cabe recalcar que pacientes a quienes se les administran benzodiazepinas potentes como alprazolam, lorazepam o clonazepam tienden a utilizar dosis relativamente altas que condicionan su potencia (9).

La velocidad de eliminación también difiere entre benzodiazepinas, donde la vida media

es de 2 a 5 horas en el caso del triazolam con respecto al diazepam, que es de 20 a 100 horas. Por tanto, se presenta una acumulación de las concentraciones del fármaco en el organismo, de manera especial en tejidos grasos (9).

La duración de los efectos de las benzodiazepinas se relaciona en gran medida con la velocidad de eliminación, donde el tiempo de acción suele ser notablemente inferior con respecto a la vida media (9).

Así pues, los efectos de la mayoría de las benzodiazepinas suelen disiparse a las pocas horas posteriores a la administración. No obstante, continúan ejerciendo efectos sutiles en el organismo, que se presentan como síntomas de abstinencia, especialmente cuando se disminuye la dosis o se interrumpe su administración (9).

Toxicología: la mayoría de los efectos adversos que se presentan se relacionan con el uso a largo plazo de estos fármacos; por lo tanto, en 1988, el Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido recomendó el uso de las benzodiazepinas de 2 a 4 semanas como tiempo máximo (9).

Generalmente, la mortalidad por sobredosis de benzodiazepinas es baja. Sin embargo, el alprazolam posee una dosis tóxica LD50 entre 300-2000 mg/kg; y si a esto se suma la adición de alcohol u opioides, el riesgo de muerte aumenta considerablemente (7).

La sobredosificación por benzodiazepinas trae como consecuencias: falta de concentración, somnolencia, falta de coordinación, debilidad muscular, mareos y confusión mental. Por lo cual, el uso de estos fármacos propicia el riesgo de accidentes de tráfico y accidentes laborales (9).

Métodos de detección en cadáveres: los especímenes biológicos más utilizados en la identificación de benzodiazepinas son:

orina, suero y plasma. En el caso de la orina, esta muestra se utiliza mayormente para la detección de estos fármacos por uso indebido y abuso de benzodiazepinas. En cambio, el suero y el plasma se utilizan para vigilar el uso de estos fármacos a nivel clínico y para evaluar la causa de muerte en situaciones relacionadas con las drogas (11).

Inmunoensayos: dentro de los métodos de identificación para benzodiazepinas se encuentran: inmunoensayo enzimático (EIA) e inmunoensayo por fluorescencia. Cabe recalcar que estas técnicas poseen ciertas deficiencias tales como: posibles falsos negativos en presencia de metabolitos conjugados, reactividad cruzada e interferencias, las cuales pueden estar relacionadas con el tipo y calidad del espécimen, el tipo de sustancia a identificar e incluso el reactivo utilizado (11).

Cromatografía de capa delgada: esta técnica es muy utilizada para determinar la presencia tanto de las benzodiazepinas como de sus metabolitos. Este método utiliza hidrólisis de las benzodiazepinas para obtener ciertos derivados que, al extraerse, se procede a separar mediante cromatografía de capa delgada y se detectan por diazotización. No obstante, debido a la fuerte hidrólisis ácida que se presenta, el procedimiento se reserva solamente al uso de orina como muestra biológica (11).

Cromatografía en fase gaseosa: la cromatografía en fase gaseosa es un método de confirmación para el análisis de benzodiazepinas, debido a las dosis bajas de los fármacos pertenecientes a este grupo. Existen dos métodos conocidos: columna rellena y columna capilar. En el caso de la columna rellena, esta posee una limitada sensibilidad, lo cual limita a los

analitos presentes en dosis bajas en muestras de orina (11).

En cambio, el método de columna capilar es el más preferido para la detección de distintos tipos de benzodiazepinas a dosis bajas. Al utilizar la cromatografía en fase gaseosa capilar junto con espectrómetros de masa, se convierte en una de las mejores técnicas de detección gracias a su gran sensibilidad (11).

Cromatografía en fase gaseosa-espectrometría de masas: la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas es un método altamente específico para identificar benzodiazepinas. La identificación del analito resulta de la comparación del tiempo de retención y de al menos tres iones con los estándares de referencia. Con el fin de no perder especificidad, la cuantificación debe ser realizada utilizando cromatogramas de iones generados a partir de datos completos y de la curva de calibración (11).

FENTANILO Y SUS ANÁLOGOS

Definición: el fentanilo es un opioide de alta potencia, el cual se usa ampliamente como anestésico, sedante y analgésico. Es 100 veces más potente que la morfina y 40 veces más potente que la heroína. Esto trae como consecuencia una alta dependencia por parte de los consumidores, sin mencionar que son susceptibles de abuso (4).

Los análogos del fentanilo en su mayoría son fabricados de forma ilícita en China. Estos poseen gran potencia, debido a que pueden ocurrir sobredosis a dosis bajas, lo cual impide que los análogos del fentanilo sean detectados en análisis toxicológicos (4).

Mecanismo de acción: el fentanilo se une a los receptores opiáceos, de manera especial al receptor Mu, que están acoplados a

proteínas G. La activación de los receptores opiáceos provoca el intercambio de GTP por GDP en las proteínas G, lo que a su vez reduce la regulación de la adenilato ciclasa y las concentraciones de AMPc (12).

La reducción del AMPc disminuye la afluencia de iones de calcio a la célula dependiente del AMPc. El intercambio de GTP por GDP provoca la hiperpolarización de la célula y la inhibición de la actividad nerviosa (12).

Las moléculas del fentanilo se dirigen a los receptores opioides del organismo situados en su mayoría en el cerebro, de forma específica en estructuras neuroanatómicas que involucran el control de las emociones. Al ser un agonista opioide selectivo del receptor opiáceo Mu, tiene la capacidad de activar el receptor delta y potencialmente los receptores kappa. Como resultado, la activación de los receptores Mu produce analgesia, la dopamina aumenta y provoca los efectos de euforia y relajación que se asocian con la adicción al fármaco (13).

El fentanilo tiene un alto metabolismo hepático a través del citocromo CYP450, posee una vida media de 3 a 7 horas y su excreción es del 75% a través de la orina y del 9% a través de las heces (13).

Toxicología: la sobredosis mortal por opiáceos se manifiesta en una depresión respiratoria, la cual conlleva la presencia de espuma en las vías respiratorias, así como edema en los pulmones y cerebro. Al existir una depresión respiratoria, se llevan a cabo maniobras de administración de oxígeno y asistencia respiratoria (14).

Los efectos secundarios relacionados con el uso de opiáceos incluyen: constricción pupilar, disminución de la conciencia euforia, sedación, somnolencia, dolor de cabeza, estreñimiento, mareos, vómito, náuseas y depresión respiratoria. Este último depende

de la dosis administrada y puede ocasionar la muerte (13).

Del mismo modo, la interrupción del uso de opiáceos trae como consecuencia síndrome de abstinencia, que se manifiesta por la presencia de disforia, pérdida de apetito, ansiedad, sudoración, insomnio incluso ritmo cardíaco irregular (14).

La naloxona es el único agente aprobado para revertir la toxicidad de los opioides. No obstante, los análogos del fentanilo cada vez son más potentes y peligrosos, por lo cual a menudo se requieren cantidades mayores y múltiples dosis del medicamento para restablecer a los pacientes (15).

Cabe recalcar que es necesaria la administración de varias dosis, puesto que la depresión respiratoria puede superar los efectos de la naloxona de manera especial con opiáceos como el fentanilo (13).

Métodos de detección en cadáveres: las muestras de sangre post mortem varían de acuerdo con calidad y homogeneidad. La sangre femoral o periférica es la que más se utiliza para el análisis con fines toxicoforenses (14).

En el caso de la orina, los analitos diana constituyen los metabolitos de los fármacos que suelen estar inactivos. La presencia de concentraciones altas en la orina permite detectar su uso durante un período de tiempo más prolongado. Cabe recalcar que el fentanilo es estable en el plasma durante 6 horas a temperatura ambiente y durante 6 meses a -20°C (14).

Inmunoensayos: los inmunoensayos son métodos de detección rápidos, asequibles y sensibles. Su detección se basa en la unión de antígeno-anticuerpo a través de una reacción de cambio de color. No obstante, los inmunoensayos poseen una limitada reactividad cruzada con los análogos del fentanilo, por lo cual no es un método

recomendado para detectar estas sustancias en cadáveres (14).

Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC/MS): esta técnica suele tener límites de detección para el fentanilo y sus análogos de entre 1-10 ng/ml. Sin embargo, estos límites suelen ser demasiado altos para detectar concentraciones significativas de los compuestos más potentes. Por lo cual, se recomienda a los laboratorios establecer sus propios límites de detección para garantizar que su uso es adecuado para el análisis (14).

Espectrometría de masas con trampa de iones de cromatografía líquida de ultra alto rendimiento: esta técnica permite identificar sustancias ilícitas, así como fármacos que son detectados en tejidos y fluidos post mortem. El uso de la trampa de iones como método de detección es exclusivo de casos post mortem. En el caso de opioides, los límites de detección son de 0.1 a 5 ng/ml para todos los analitos (14).

EPIDEMIOLOGÍA

Según el Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS), el número de muertes por sobredosis de benzodicepinas en los Estados Unidos desde 1999 hasta 2021 aumentaron de 1135 en 1999 a 11 537 en 2017, disminuyeron a 9711 en 2019 y entre

2019 y 2021 aumentaron nuevamente a 12 499 (16).

Según la Oficina de la Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), en los últimos cinco años más de doce análogos han ingresado al mercado ilícito de los opioides (17). Del mismo modo, el Informe Mundial sobre las Drogas 2022 de la UNODC muestra que, en Estados Unidos, las muertes por sobredosis de fentanilo de uso no médico están en 107 000 muertes para el año 2021 frente a 92 000 muertes en 2020 (18).

Según datos del Gobierno de Canadá, entre enero de 2016 y diciembre de 2022 hubo un total de 36 442 muertes por toxicidad con opioides. Es decir, un promedio de 20 muertes por día, en comparación con el promedio registrado en 2019, de 10 muertes por día (19). Del mismo modo, de las muertes registradas de 2022, el 81% involucró fentanilo y el 79% involucró opioides de origen no farmacéutico. Así pues, la mayor parte de las muertes accidentales por toxicidad con opioides se presentaron en personas entre 20-59 años, donde los hombres constituyeron el grupo con mayor número de muertes (19).

La tabla 1 presenta un resumen sobre algunos estudios realizados a nivel nacional e internacional sobre las intoxicaciones y muertes ocasionadas por benzodicepinas, fentanilo y sus análogos.

Tabla 1. Epidemiología de intoxicaciones y muertes por benzodicepinas, fentanilo y sus análogos

Año	País	Artículo	Datos/cifras	Referencia
2017	Ecuador	Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria de Ecuador.	El 10% de los estudiantes manifestaron al menos en una ocasión haber ingerido tranquilizantes incluido benzodicepinas y el 3.6% declaró haber consumido algún tipo de tranquilizante sin prescripción médica.	(20)

Tabla 1. Epidemiología de intoxicaciones y muertes por benzodiazepinas, fentanilo y sus análogos

Año	País	Artículo	Datos/cifras	Referencia
2018	Ecuador	Estudio sobre características clínicas y epidemiológicas de intoxicaciones presentadas en el Hospital General Docente de Ambato.	De los 58 casos de intoxicación presentados, el 79.31% correspondía a intentos autolíticos donde los medicamentos más utilizados fueron las benzodiazepinas con un 18.18%, de las que se destacan el alprazolam y el diazepam.	(21)
2018	Brasil	Estudio epidemiológico sobre el uso agudo de múltiples sustancias asociadas con lesiones fatales.	Un 55.3% de las muertes registradas se produjeron bajo la influencia de al menos una sustancia de abuso. Las sustancias incluían cocaína, cannabis y benzodiazepinas.	(22)
2019	Alemania	Reporte de casos sobre el uso indebido fatal de parches transdérmicos de fentanilo.	Se identificaron 35 casos entre 2010 y 2018 de personas fallecidas en las que se habían aplicado parches transdérmicos de fentanilo. La dosis osciló entre 12-300 ug/h.	(23)
2020	Finlandia	Estudio de cohorte sobre la incidencia y características asociadas con el uso prolongado de benzodiazepinas.	El 39.4% de los pacientes se convirtieron en usuarios de benzodiazepinas y drogas relacionadas a largo plazo. Los factores asociados incluían: el uso fármacos opioides, comorbilidades como la esquizofrenia e incluso abuso de sustancias.	(24)
2021	Portugal	Estudio transversal sobre el uso de benzodiazepinas en un programa de mantenimiento con opiáceos.	La prevalencia con respecto al consumo de benzodiazepinas fue del 25.4%, de las cuales, el 49.8% se conseguían mediante receta médica y el 42.6% en el mercado negro.	(25)
2021	Suecia	Estudio sobre circunstancias, hallazgos post mortem, concentraciones sanguíneas y metabolismo en una serie de muertes relacionadas con metoxiacetilfentanilo.	De 11 casos de autopsia, siete casos corresponden a una muerte accidental, donde la causa de muerte se relaciona con una intoxicación por metoxiacetilfentanilo solo o en combinación con otros fármacos. Ocho fallecidos tenían antecedentes de abuso de drogas.	(26)
2022	Líbano	Estudio de corte transversal sobre el trastorno por consumo de benzodiazepinas.	De los 244 pacientes incluidos en el análisis, el 63.1% tenían un trastorno por consumo de benzodiazepinas según los	(6)

Tabla 1. Epidemiología de intoxicaciones y muertes por benzodicepinas, fentanilo y sus análogos				
Año	País	Artículo	Datos/cifras	Referencia
			critérios de DSM-V, el alprazolam fue el medicamento más utilizado y el 64% de la población tenía edades entre 18-40 años.	

CONCLUSIONES

Mediante esta revisión bibliográfica se pudo determinar que el impacto toxicológico a nivel nacional es bajo puesto que, en Ecuador, el fentanilo es un medicamento dispensado bajo estrictas medidas de vigilancia. No obstante, quien está en mayor contacto con estos medicamentos es el personal de salud que labora en las distintas instituciones médicas del país, lo cual propicia una inadecuada manipulación de estos.

Por otro lado, a nivel internacional el impacto toxicológico va en constante aumento, puesto que las altas tasas de intoxicaciones y muertes relacionadas con el uso indebido de fentanilo y sus análogos se relacionan con los controles insuficientes por parte de las autoridades sanitarias de cada país. A pesar de que en algunos países estos medicamentos son de uso restringido, los usuarios siempre consiguen la forma de adquirirlos.

A esto se suma que el uso inadecuado de benzodicepinas, especialmente en combinación con opiáceos u otras sustancias ilícitas, potencia sus efectos farmacológicos y conlleva a la sobredosificación y posterior muerte. Por lo cual, es fundamental la educación en materia de salud pública, para que la población conozca los riesgos potenciales y se fomente el correcto uso de estos fármacos.

REFERENCIAS

1. Australian Government Aged Care Quality and Safety Commission. Psychotropic medications used in Australia information for aged care [Internet]. 2020 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2019C00613>
2. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC. Terminología e información sobre drogas [Internet]. 2018 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible a partir de: https://www.unodc.org/documents/scientific/Terminology_and_Information_on_Drugs_S_3rd_Edition.pdf
3. Brunetti P, Giorgetti R, Tagliabracci A, Huestis MA, Busardò FP. Designer benzodiazepines: A review of toxicology and public health risks. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021 [citado el 18 setiembre 2023];14(6). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/6/560>
4. Tabarra I, Soares S, Rosado T, Gonçalves J, Luís Â, Malaca S, et al. Novel synthetic opioids—toxicological aspects and analysis. *Forensic Sci Res* [Internet]. Apr 3, 2019 [citado el 18 setiembre 2023];4(2):111–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609355/>
5. Organización Mundial de la Salud OMS. Sobredosis de opioides [Internet]. 2020 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/opioid-overdose>
6. El Zahran T, Kanaan E, Kobeissi L, Bouassi J, Saredidine A, Carpenter J, et al. Benzodiazepine use disorder: A cross-sectional study at a tertiary care center in

- Lebanon. Medicine [Internet]. 2022 [citado el 18 setiembre 2023];101(38). Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2022/09230/benzodiazepine_use_disorder_a_cross_sectional.86.aspx
7. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice. *Psychother Psychosom* [Internet]. Aug 23, 2022 [citado el 18 setiembre 2023];91(5):307–34. doi: 10.1159/000524400. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000524400>
 8. Kang M, Galuska MA, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity [Internet]. 2023 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>
 9. Heather Ashton C. Benzodiazepines: How they work & How to withdraw The Ashton Manual [Internet]. 2013 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: www.benzoinfo.comwww.benzobookreview.com
 10. Bounds CG, Nelson VL. Benzodiazepines [Internet]. 2023 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/>
 11. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC. Métodos recomendados para la detección y ensayo de barbitúricos y benzodiazepinas en especímenes biológicos [Internet]. 2007 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible a partir de: <https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended-methods-for-the-detection-and-assay-of-barbiturates-and-benzodiazepines-in-biological-specimens-SP.pdf>
 12. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology* [Internet]. Diciembre 2011 [citado el 18 setiembre 2023];115(6):1363–81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698859/pdf/nihms333820.pdf>
 13. Ramos-Matos CF, Bistas KG, Lopez-Ojeda W. Fentanyl [Internet]. 2023 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275/>
 14. United Nations Office on Drugs and Crime UNODC. Recommended methods for the Identification and Analysis of Fentanyl and its Analogues in Biological Specimens [Internet]. 2017 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended_methods_for_the_identification_and_analysis_of_Fentanyl.pdf
 15. Pergolizzi J V, Dahan A, Ann LeQuang J, Raffa RB. Overdoses due to fentanyl and its analogues (F/FAs) push naloxone to the limit. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. Diciembre 2021 [citado el 18 setiembre 2023];46(6):1501–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111307/>
 16. National Institute on Drug Abuse. Índices de muertes por sobredosis [Internet]. 2023 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/las-tendencias-y-estadisticas/indices-de-muertes-por-sobredosis>
 17. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC. El fentanilo y sus análogos, 50 años después [Internet]. 2017 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_spanish_for_web.pdf
 18. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC. El Informe Mundial sobre las Drogas 2022 de la UNODC destaca las tendencias del cannabis posteriores a su legalización, el impacto ambiental de las drogas ilícitas y el consumo de drogas entre las mujeres y las personas jóvenes [Internet]. 2022 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/es/press/releases/2022/June/unodc-world-drug-report-2022-highlights-trends-on-cannabis-post-legalization--environmental-impacts-of-illicit->

- [drugs--and-drug-use-among-women-and-youth.html](#)
19. Federal provincial and territorial Special Advisory Committee on the Epidemic of Opioid Overdoses. Opioid- and Stimulant-related Harms in Canada [Internet]. Ottawa; 2023 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: <https://health-infobase.canada.ca/substance-related-harms/opioids-stimulants/>
 20. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC. III Estudio Epidemiológico Andino Sobre Consumo De Drogas En La Población Universitaria de Ecuador, 2016 [Internet]. 2017 [citado el 18 setiembre 2023]. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/peruandecuator/Publicaciones/Publicaciones2017/Informe_Universitarios_Ecuador.pdf
 21. Rios González CM, Toscano Ponce AG, De Benedictis-Serrano GA, Guerra-Tello MJ. Clinical and epidemiological characteristics of poisonings in the Hospital General Docente Ambato of Ecuador, 2013 to 2014. Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna [Internet]. 30 marzo 2018 [citado el 18 setiembre 2023];5(1):42–8. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v5n1/2312-3893-spmi-5-01-00042.pdf>
 22. Andreuccetti G, Cherpitel CJ, Carvalho HB, Leyton V, Miziara ID, Munoz DR, et al. Alcohol in combination with illicit drugs among fatal injuries in Sao Paulo, Brazil: An epidemiological study on the association between acute substance use and injury. Injury [Internet]. 1 diciembre 2018 [citado el 18 setiembre 2023];49(12):2186–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289625/pdf/nihms-1508284.pdf>
 23. Geile J, Maas A, Kraemer M, Doberentz E, Madea B. Fatal misuse of transdermal fentanyl patches. Forensic Sci Int [Internet]. 2019 [citado el 18 setiembre 2023];302:109858. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073819302646>
 24. Taipale H, Särkilä H, Tanskanen A, Kurko T, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Incidence of and Characteristics Associated with Long-term Benzodiazepine Use in Finland. JAMA Netw Open [Internet]. 29 octubre 2020 [citado el 18 setiembre 2023];3(10). Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2772339>
 25. Oliveira C, Filipe R, Meira J, Sampaio L, Teixeira L, Rodrigues J, et al. Benzodiazepine Use in an Opioid Maintenance Program in Portugal: Risks and Clinical Outcomes. Acta Med Port [Internet]. 01 marzo 2021 [citado el 18 setiembre 2023];34(3):209-16. Disponible en: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13181/6273>
 26. Kronstrand R, Åstrand A, Watanabe S, Gréen H, Vikingsson S. Circumstances, Postmortem Findings, Blood Concentrations and Metabolism in a Series of Methoxyacetylfentanyl-Related Deaths. J Anal Toxicol [Internet]. 01 octubre 2021 [citado el 18 setiembre 2023];45(8):760–71. doi: 10.1093/jat/bkab053. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jat/bkab053>