




Nivel de aprendizaje: 1

Tipo de actividad:
Conocimiento

Perfil a impactar:
Farmacéuticos y Técnicos
de Farmacia

Declaración de no conflicto de interés: El recurso que desarrolló este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de interés, ni ninguna relación económica, personal, interés financiero ni académico que pueda influir en la discusión del tema.

LA CRISIS DE LOS OPIOIDES Y EL ROL DEL FARMACÉUTICO

 Mitchell Nazario, Pharm.D.

Objetivos

1. *Conocer los datos poblacionales de los Estados Unidos y Puerto Rico referentes a la crisis de los opiáceos. (F y T)*
2. *Describir algunas iniciativas nacionales e institucionales dirigidas a mitigar la crisis de los opiáceos (F y T)*
3. *Describir las estrategias de mitigación de riesgo para el uso de los opiáceos que el farmacéutico puede implementar (F y T)*
4. *Describir el rol del farmacéutico en la crisis de los opiáceos. (F y T)*

En octubre 26 de 2017, el Presidente Donald Trump declaró que “Actualmente estamos enfrentando la peor crisis de drogas en la historia Americana”. La crisis de los opioides ha costado la vida a cientos de miles de personas en los Estados Unidos durante las últimas décadas. Esto ha llevado al desarrollo e implementación de múltiples iniciativas y guías para el uso racional de opioides en el manejo del dolor crónico. Tanto el Centro de Control de Enfermedades (CDC) y la Administración de Veteranos junto al Departamento de Defensa han creado guías clínicas para el uso de opioides para el dolor crónico. Además, se han desarrollado estrategias para la reducción de riesgo que incluyen la educación y distribución de naloxona, un antídoto para rescatar a las víctimas de una sobredosis, y los Programas de Monitoreo de Recetas de Medicamentos Controlados (PDMP) que permiten revisar las recetas por sustancias controladas de los pacientes

a nivel de estatal. El farmacéutico como miembro del equipo de salud juega un papel importante en vigilar por el uso adecuado de los opioides para el manejo del dolor, la educación de los profesionales de la salud y el público sobre el uso racional de los opioides y las estrategias para la mitigación de riesgos.

DATOS POBLACIONALES DE LA CRISIS DE LOS OPIOIDES

Entre 1999 y 2017, sobre 700,000 personas han muerto por sobredosis a drogas, de los cuales los opioides, prescritos o ilícitos, fueron responsables de 400,000 casos.¹ En el 2017 hubo más de 70,200 casos de muertes por sobredosis siendo los opioides responsables del 68% o aproximadamente 48,000 casos. En promedio, cerca de 130 norteamericanos mueren todos los días por sobredosis de opiáceos. Algunos datos de la Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental y del Centro de Control de Enfermedades

(SAMHSA y CDC por sus siglas en inglés, respectivamente) señalan que más de 1,000 personas son tratadas en las salas de emergencia diariamente por el mal uso de opioides.^{2,3} La edad promedio de los primeros usuarios de los analgésicos de prescripción es 21.² años y la tasa de sobredosis es mayor entre las edades de 25 a 54 años. Uno de cada 4 personas recibiendo opioides a largo plazo para el manejo del dolor crónico no maligno lucha con problemas de adicción. Desde el 2014, ha habido un aumento significativo en los casos de sobredosis por opioides sintéticos siendo fentanilo y su derivado, el carfentanilo, los opioides más implicados. El fentanilo es un opioide sintético que es de 50 a 100 veces más potente que morfina. El carfentanilo es 10,000 veces más potente que morfina y 100 veces más potente que fentanilo. Entre el 2014 y el 2016 hubo un aumento de 264% en los casos de muertes por sobre dosis a estos opioides sintéticos.

1
DE CADA
4
PERSONAS
RECIBIENDO
OPIOIDES
A LARGO PLAZO
PARA EL MANEJO
DEL DOLOR CRÓNICO
NO MALIGNO
LUCHA CON
PROBLEMAS DE
ADICCIÓN



Los datos de Puerto Rico son menos precisos y más escasos limitándose mayormente a reportes periodísticos.^{4,5} Estos reportes señalan que en el 2017, el Negociado de Emergencias Médicas reportó 612 intervenciones con sobredosis por opioides, mientras que el Registro Demográfico certificó 118 muertes por intoxicación a medicamentos, aunque no se detalló cuántos están relacionados a los narcóticos. En el 2018, Ciencias Forenses reportó 13 fatalidades por intoxicación con opioides y tres intoxicaciones no específicas. Además, el Cuerpo de Emergencias Médicas reportó 598 intervenciones por sobredosis con opioides. A marzo de 2019, registraron 96 intervenciones con sobredosis, que aunque representan 70 menos que las reportadas el año pasado para la misma fecha (166), solo incluyen los casos auxiliados por el sistema de ambulancias del Cuerpo de Emergencias.



► *De sobre 70,000 personas fallecidas en el 2017 por sobredosis a drogas, 68% (aproximadamente 48,000 casos) fueron a causa de opioides.*

ESTRATEGIAS NACIONALES E INSTITUCIONALES PARA MINIMIZAR RIESGOS

La magnitud de la crisis ha llevado al desarrollo de iniciativas nacionales, estatales e institucionales dirigidas a atender la crisis de los opiáceos. A nivel nacional el Comité para la Coordinación Interagencial para la Investigación del Dolor (IPRCC, por sus siglas en inglés) busca coordinar los esfuerzos de las agencias e instituciones federales en la promoción del uso apropiado de los opioides.⁶ Los objetivos de la IPRCC incluyen desarrollar

las competencias y facilitar la educación de los profesionales de la salud en el manejo del dolor, educar a la población en el manejo apropiado del dolor y el uso de los opioides, facilitar la comunicación entre proveedores y pacientes, desarrollar una campaña nacional de prevención y facilitar la investigación poblacional sobre la prevalencia del dolor y su impacto.

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) y la Administración de Veteranos junto al Departamento de Defensa han creado unas

guías clínicas para el uso de opioides para el Dolor Crónico.^{7,8} Estas guías recomiendan que los opioides no se utilizan como primera línea de terapia, se deben de maximizar el uso de los analgésicos no narcóticos y el uso de modalidades no farmacológicas antes de prescribir opioides. De requerirse el uso de opioides, dosis bajas de opioides de liberación inmediata y corta duración deben usarse por cantidad limitada de tiempo (3-5 días). La dosis de los opioides no debe excederlos 50mg a 90mg de equivalente de morfina al día y se deben implementar estrategias de reducción de riesgos incluyendo el monitoreo del uso de opioides a través del Programa de Monitoreo de Recetas de Medicamentos Controlados (PDMP), la distribución de naloxona para revertir sobredosis y el monitoreo de toxicología urinaria. También debe evitarse la prescripción combinada de opioides con benzodiazepinas. Las tres áreas principales de enfoque de la guía del CDC son:

A Determinar cuando iniciar o continuar opioides para el dolor crónico.

- a. Terapia no farmacológica y terapia farmacológica que no incluya opioides es preferida para el dolor crónico.
- b. Antes de iniciar terapia con opioides, el proveedor debe establecer las metas de tratamiento con el paciente incluyendo metas para el alivio del dolor y aumento en la función.
- c. Antes de iniciar y periódicamente durante la terapia, discutir los riesgos y beneficios de la terapia con los pacientes.

B Selección de opioides, dosis, duración, seguimiento y discontinuación.

- a. Cuando iniciando terapia con opioides para el dolor crónico, los proveedores deben prescribir opioides de liberación inmediata en vez de liberación sostenida o larga duración.

b. Cuando se inicie terapia con opioides se debe usar la dosis mas baja efectiva. Los proveedores deben ejercer precaución a cualquier dosis y evaluar cuidadosamente los riesgos versus beneficios al aumentar la dosis por encima de 50mg de equivalente de morfina al día (MEDD) y evitar aumentar la dosis por encima de 90mg MEDD o justificar cuidadosamente la decisión de aumentar la dosis por encima de 90mg MEDD.

c. Para el manejo del dolor agudo, los proveedores deben prescribir la dosis mas baja efectiva de opioides de liberación inmediata y debe prescribir cantidades limitadas a la expectativa de duración de la severidad del dolor que requiera opioides. Tres días o menos deben ser suficientes, raras veces se necesitarán opioides por mas de siete días.

d. Los proveedores deben evaluar los beneficios y riesgos de la terapia con

opioides dentro de 1-4 semanas de haber iniciado terapia y cada 3 meses o mas frecuentemente si ésta se continúa. Si el beneficio no supera los riesgos de continuar terapia, se debe optimizar otras terapias y trabajar con el paciente para reducir la dosis de los opioides o disminuir la dosis paulatinamente hasta discontinuar.

C Evaluación de riesgos y abordando los daños asociados al uso de opioides.

a. Antes de empezar y periódicamente durante la terapia con opioides, los proveedores deben evaluar los factores de riesgo para daños relacionados al uso de opioides. Se deben incorporar estrategias de mitigación de riesgos incluyendo la provisión de naloxona cuando factores que aumenten el riesgo de sobredosis como historial de sobredosis, historial de abuso de sustancias, dosis altas de opioides

(> 50mg MEDD), o uso concurrente de benzodicepinas estén presente.

b. Proveedores deben evaluar el historial de uso de sustancias controladas a través de los programas de Monitoreo de Recetas de Medicamentos Controlados (PDMP) estatales para determinar si el paciente esta recibiendo dosis de opioides o combinaciones riesgosas que lo pongan a riesgo de sobredosis. El PDMP debe ser revisado cuando se inicia terapia con opioides y periódicamente durante uso crónico ya sea con cada prescripción o cada tres meses.

c. Cuando prescribiendo opioides para el dolor crónico, los proveedores deben usar las pruebas de toxicología urinaria antes de iniciar terapia y al menos anualmente para evaluar los medicamentos prescritos y otras sustancias controladas o ilícitas.

d. Proveedores deben evitar el uso combinado de opioides con benzodicepinas.

e. Proveedores deben ofrecer una variedad de tratamientos comprobados por la evidencia clínica (buprenorfina o metadona combinado con terapias de comportamiento) para el tratamiento de pacientes con desorden de abuso de opioides.

El farmacéutico puede usar estas guías para velar por el uso racional de los opioides y para educar a los proveedores de salud y el publico en general en el uso apropiado de los opioides.

Factores de Riesgo para Sobredosis con Opioides

Los factores de riesgo para sobredosis relacionado al uso médico o no médico de opioides incluye edad, desordenes mentales o físicos concomitantes, historial de abuso de sustancias y aflicción psicológica o social.⁹ Estos factores de riesgo incluyen los siguientes:

- Edad mediana
- Historial de abuso de sustancias, incluyendo medicamentos prescritos, drogas ilícitas y alcohol
- Desorden mental y/o médico concomitante
- Dosis altas de opioides (> 50mg MEDD, particularmente si combinado con benzodicepinas))
- Uso de metadona
- Prescripción concomitante de benzodicepinas y antidepresivos
- Desempleo
- Abuso de múltiples sustancias
- Apnea de sueño
- Liberación reciente de prisión
- Alta reciente de programa de adicción basado en la abstinencia
- Complicaciones cardiacas o pulmonares
- Intensidad del dolor

La presencia de estos factores deben provocar un aumento en la vigilancia, la evaluación de riesgos y

beneficios relacionados al inicio o continuación de la terapia con opioides, y la implementación de estrategias para la reducción de riesgos. En la mayoría de los casos, la mejor estrategia es trabajar con el paciente para reducir la dosis, discontinuar el opioides mediante reducción paulatina de la dosis, o referir al paciente a tratamiento médico asistido con buprenorfina para tratar la dependencia a opioides o la adicción.

Programa de Monitoreo de Recetas de Medicamentos Controlados (PDMP)

El 5 de agosto de 2017 se aprueba la “Ley de Vigilancia de Medicamentos Controlados” para implementar el Programa de Monitoreo de Recetas de Medicamentos Controlados en la Administración de Servicios de Salud Mental y Contra la Adicción y crear la Comisión Asesora del Programa. Toda farmacia o dispensador deberá someter electrónicamente al programa la información requerida por la Administración rela-

5 DE AGOSTO 2017

Aprobación de la “Ley de Vigilancia de Medicamentos Controlados” para implementar el Programa de Monitoreo de Recetas de Medicamentos Controlados en la Administración de Servicios de Salud Mental y Contra la Adicción y crear la Comisión Asesora del Programa.



cionada a cada receta o prescripción de una sustancia o medicamento controlado. La información deberá incluir, sin que se entienda como una limitación, lo siguiente:

1. Número de identificación de farmacia o dispensador.
2. Fecha de dispensación o despacho.
3. Número de receta;
4. Indicar si es una receta nueva o una repetición.
5. Código nacional de la droga (NDC) o sustancia dispensada o despachada.
6. Dosis y cantidad dispensada o despachada.
7. Número de días para los cuales se suministró el medicamento;
8. Número de identificación del paciente.
9. Nombre del paciente.
10. Dirección del paciente.
11. Fecha de Nacimiento del paciente.
12. Fecha de la prescripción o receta.
13. Numero de identificación del prescribiente.

14. Forma de pago de la prescripción o receta.

Al momento de procesar una receta por sustancia controlada, el farmacéutico puede acceder al sistema para verificar las recetas por sustancias controladas despachadas al paciente e identificar los casos de potencial abuso ya sea por multiplicidad de recetas o de proveedores recetando opioides.

Educación y Distribución de Naloxona

Personas a riesgo de sufrir una sobredosis con opiáceos deben recibir educación

sobre el uso de naloxona para revertir una sobredosis. Naloxona es un antagonista de opioides seguro y efectivo que desplaza a los opioides de sus receptores revirtiendo así la depresión respiratoria y del sistema nervioso central e hipotensión causado por una sobredosis.¹⁰⁻¹² El efecto farmacológico de naloxona es específico a los opioides y no revierte los efectos del alcohol, las benzodiazepinas, u otros depresores del sistema nervioso central. El efecto de la naloxona es temporero y pudiera disiparse antes de que el opioide sea eliminado del cuerpo cau-

sando un retorno de los síntomas de sobredosis. El CDC señala que se pudieran requerir múltiples dosis de naloxona para revertir una sobredosis por fentanilo o sus derivados sintéticos.¹³⁻¹⁴ Naloxona esta disponible en atomizador nasal y auto inyector.^{11,12} El atomizador nasal esta disponible en concentraciones de 2mg/0.1ml y 4mg/0.1ml, el empaque trae dos unidades cada una. El autoinyector esta disponible en concentración de 2.0mg/0.4ml y el empaque trae 2 autoinyectores.

Es imprescindible educar tanto al paciente como a un familiar o allegado sobre el uso adecuado de la naloxona. La educación incluye como reconocer los síntomas de una sobredosis y la secuencia de eventos que incluyen administrar lo primera dosis, llamar al 911, y administrar una segunda dosis si la persona no vuelve a respirar al cabo de 2-3 minutos. Es altamente recomendable que el familiar o allegado se certifique en resucitación cardiopulmonar para administrarlo si fuera



► *El monitoreo de la toxicología urinaria es una herramienta útil para vigilar el cumplimiento con la terapia de opioides y para identificar aquellos pacientes que estén usando sustancia ilícitas o no prescritas.*

necesario. También hay que informarle al paciente que lleve su naloxona consigo a todo lugar y en todo momento.

La Administración de Veteranos ha publicado videos educativos sobre el uso apropiado de la naloxona ya sea por auto inyector o atomizador nasal. Estos están disponibles en <https://youtu.be/-DQBCnrAPBY> para el auto inyector y <https://youtu.be/0w-us7fQE3s> para el atomizador nasal.

Toxicología Urinaria

El monitoreo de la toxicología urinaria es una herramienta útil para vigilar el cumpli-

miento con la terapia de opioides y para identificar aquellos pacientes que estén usando sustancia ilícitas o no prescritas. El riesgo a sobredosis con opioides aumenta si estos se combinan con otros estupefacientes, narcóticos o depresores del sistema nervioso central. Es indispensable una clara interpretación de los resultados de la toxicología para que este sea de utilidad clínica en la toma de decisiones terapéuticas y para evitar acusar falsamente a una persona de comportamiento inapropiado. Hay dos tipos de pruebas que se usan comúnmente en la práctica

clínica, la prueba de detección inicial por inmunoensayo, y la prueba confirmatoria por espectrometría de masa ya sea por cromatografía líquida o de gas (LCMS, GCMS).¹⁵⁻¹⁷

La prueba de detección inicial es rápida, de bajo costo y ampliamente utilizada. Es una prueba de sensibilidad alta y especificidad baja con alto potencial de producir falsos positivos. La Tabla 1 provee una lista de sustancias con el potencial de causar falsos positivos. Es importante saber que el inmunoensayo no es sensitivo a la detección de opioides semisintéticos como la oxycodona o el fentanilo, por

SUSTANCIA	AGENTES CON POTENCIAL DE CAUSAR FALSOS POSITIVOS
Metabolitos de Marihuana	Dronabinol, efavirenz, AINES*, inhibidores de la bomba de protones, comidas que contengan hemp: té, aceites**, THC/CBD tópicos
Metabolitos de Cocaína	Hojas de te de coca, anestésicos tópicos que contengan cocaína
Metabolitos de los opiáceos	Dextrometorfano, fluoroquinolonas, levofloxacina, ofloxacina, semillas y aceites de poppy, rifampin, quinina
Anfetaminas/ Metanfetamina (Alta tasa de falsos positivos)	Amantadina, benzphetamine, brompheniramina, bupropion, chlorpromazine, desipramine, dextroamfetamina, doxepin, ephedrine, fluoxetine, isometheptene, isoxsuprine, labetalol, l-metanfetamina (inhalador nasal OTC), methylphenidato, fentermina, fenylephrine, fenylpropranolamina, promethazine, pseudoephedrine, anitidine, selegiline, thioridazine, trazodone, trimethobenzamide, trimipramine

Adaptado de Pain Management Opioid Safety: A Quick Reference Guide (2014). VA Academic Detailing Service, US Department of Veterans Affairs. https://vawww.portal2.va.gov/sites/ad/Education%20Materials/Pain%20Management/Provider%20Education/Pain_ProviderAD_QuickReferenceGuide_IB10999.pdf

*AINES resultando en falsos positivos para marihuana consisten mayormente de ibuprofeno y naproxeno; las pruebas de detección modernas no resultan en falsos positivos.

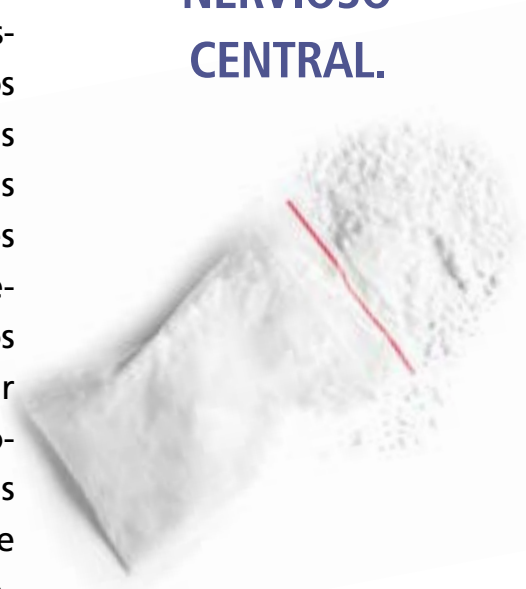
**Las concentraciones de THC en los productos de hemp son típicamente muy bajas para producir falsos positivos.

lo que un paciente que este usando el parche de fentanilo tendrá resultado de opioide negativo en esta prueba. La prueba de toxicología por inmunoensayo es utilizada como instrumento de análisis inicial y típicamente ausculta para opioides, barbitúricos, anfetaminas, cannabis, cocaína y fenciclidina (PCP).

De tener dudas con los resultados de la toxicología inicial por inmunoensayo, o si el paciente esta recibiendo un opioide sintético o semi-sintético que no será captada por la prueba, es importante someter la muestra a prueba confirmatoria para clarificar la interpretación de los resultados. La LCMS, GCMS son pruebas de alta sensibilidad y especificidad, capaces de detectar medicamentos específicos y sus metabolitos aun en concentraciones bajas. Para interpretar estas pruebas correctamente es necesario conocer los diferentes metabolitos de los compuestos activos. Por ejemplo, uno de los metabolitos de la oxycodona es la oxymorfona, uno de los metabolitos de la hydro-



EL RIESGO A SOBREDOSIS CON OPIOIDES AUMENTA SI ESTOS SE COMBINAN CON OTROS ESTUPEFACIENTES, NARCÓTICOS O DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.



codona es la hydromorfona, codeína se convierte a morfina por el citocromo 2D6; heroína se convierte a 6-MAM (6-monoacetilmorfina) el cual a su vez se convierte a morfina. Los siguientes dos casos ilustran la utilidad y necesidad de combinar ambas pruebas:

▶ **CASO 1:** Un paciente con dolor de espalda crónico y radiculopatía usa sulfato de morfina de liberación sostenida en dosis de 60mg cada 8 horas y gabapentina 900mg q 8 horas. Se hace prueba de toxicología urinaria que sale positivo para opioides según esperado y negativo para ninguna otra sustancia. El medico pide una prueba confirmatoria la cual demuestra la presencia de 6-MAM, el metabolito de la heroína. De no hacerse hecho la prueba confirmatoria, se hubiera pensado que el paciente no estaba usando heroína a base de la prueba inicial por inmunoensayo el cual dio positivo para opioides pero no distingue entre morfina y heroína.

▶ **CASO 2:** Un paciente de dolor de espalda crónico con

historial de múltiples cirugías de espalda y desorden de estrés post traumático (PTSD) esta tomando metadona, oxycodona de liberación inmediata y alprazolam. La prueba de inmunoensayo dio negativo para opioides lo que no es de sorprender porque el inmunoensayo solo detecta opioides naturales (morfina, codeína, heroína) y no los semisintéticos o sintéticos. Una prueba confirmatoria da positivo para todos los compuestos pero negativo para sus metabolitos. Como se explica el que no hubiera metabolitos? Los medicamentos no pasaron por un cuerpo humano para metabolizarse, el paciente lo que hizo fue triturar y echar cantidades pequeñas de metadona, oxycodona y alprazolam al recipiente, una practica que en ingles se conoce como "spiking" de la muestra. Esto solo se pudo detectar a través de la prueba confirmatoria lo que además ilustra la importancia de que la toma de muestra sea observada por una enfermera(o) u otro profesional de la salud.

ROL DEL FARMACÉUTICO

El farmacéutico juega un rol importantísimo en atender la crisis de los opiáceos.¹⁸⁻²¹

Las responsabilidades del farmacéutico pueden incluir:

- Prevenir la desviación a través del monitoreo del PDMP
- Distribución del antagonista naloxona a través de las farmacias
- Estar alerta a los signos de mal uso de opiáceos por los pacientes como por ejemplo:
 - Múltiples prescripciones por múltiples proveedores
 - Prescripción inapropiada o potencialmente riesgosa, e.g. combinar opioides con benzodiazepinas
 - Asistir en la interpretación apropiada de la toxicología urinaria
- Proveer información al paciente sobre los riesgos asociados a los opiáceos, el almacenamiento apropiado, la disposición de medicamentos y el riesgo potencial e ilegalidad de compartir los opiáceos recetados con otra persona.

- Recomendar tratamientos contra la adicción a pacientes y ser fuente de información sobre las opciones de tratamientos contra la adicción en la comunidad
- Farmacias que están dispensando medicamentos como la buprenorfina y en el futuro, posiblemente metadona
- Colaborar en el desarrollo de la nueva generación de tratamientos contra la adicción y analgésicos mas seguros y no adictivos en los laboratorios de investigación y la academia
- Promover y ampliar la educación en los centros académicos sobre la neurobiología, el manejo del dolor y su relación con el mal uso y abuso de estas sustancias.

Resumen

La crisis de los opioides ha costado la vida a cientos de miles de personas en los Estados Unidos durante las últimas décadas. Esto ha llevado al desarrollo e implementación de múltiples



iniciativas y guías para el uso racional de opioides en el manejo del dolor crónico. Algunas estrategias para la mitigación de riesgos incluyen la aplicación de las guías clínicas (CDC, VA/DoD) en el uso de opioides para el manejo del dolor crónico, la educación y distribución de naloxona, la revisión del PDMP, y la administración e interpretación adecuada de las pruebas de toxicología. El farmacéutico como miembro del equipo de salud juega un papel importante en vigilar por el uso racional de opioides para el manejo del dolor, la educación de los profesionales de la salud y el público sobre el uso racional de los opioides y

las estrategias de mitigación de riesgos, y el monitoreo y reducción de dichos los factores.

Referencias:

1. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/drugoverdose/data/overdose.html
2. <http://www.samhsa.gov/disorders/substance-use>
3. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/>
4. Crece en Puerto Rico el abuso a los opioides. *El Nuevo Día*, 17 de mayo de 2019
5. Incierta una crisis de opioides en Puerto Rico. *El Nuevo Día*, 15 de mayo de 2019
6. NIH Interagency Pain Research Coordinating Committee. *National Pain Strategy Objectives and Updates*. <https://www.iprcc.nih.gov/National-Pain-Strategy/Objectives-Updates> Accessed: September 2019
7. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016*. *JAMA*. 2016;315(15):1624-1645.
8. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Opioid Therapy for Chronic Pain. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/cot/VADoD02717.pdf> Accessed: September 2019.
9. Webster LR. Risk factors for opioid use disorder and overdose. *Anest Analg* 2017; 125: 1741-8.
10. Naloxone. Lexicomp, Inc. Wolters Kluwer, 2019.
11. NARCAN® (naloxone hydrochloride) nasal spray Prescribing Information. Adapt Pharma, Inc. Radnor, PA, 2015
12. EVZIO® (naloxone hydrochloride injection) Auto-Injector for intramuscular or subcutaneous use Prescribing Information. Kaleo, Inc, Richmond, VA, 2016.
13. King R. Overdoses linked to fentanyl may need multiple doses of antidote naloxone, CDC says. *Washington Examiner*; July 11, 2018. <https://www.washingtonexaminer.com/policy/healthcare/overdoses-linked-to-fentanyl-may-need-multiple-doses-of-antidote-naloxone-cdc-says> Accessed: September 2019.

14. Fox M. New synthetic opioids are killing even more people, CDC says: Overdose victims may need extra naloxone, the agency warns. *NBC News*; July 11, 2018. <https://www.nbcnews.com/storyline/americas-heroin-epidemic/new-synthetic-opioids-are-killing-even-more-people-cdc-says-n890726> Accessed: September 2019
15. Standridge JB, Adams SM, Zotos AP. Urine drug screening: A valuable office procedure. *Am Fam Physician*. 2010; 81: 635–640.
16. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: Practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 66–76.
17. Gourlay DL, Heit HA, Caplan YH. *Urine Drug Testing in Clinical Practice*. 5th ed. Connecticut: PharmaCom Group, Inc. Urine drug testing in clinical practice. 5th ed. 2012; http://eo2.commpartners.com/users/amal/downloads/udt5_Copy.pdf.
18. Reynolds V, Causey H, McKee J, Reinstein V, Muzyk A. The role of pharmacists in the opioid epidemic: An examination of pharmacist- focused initiatives across the United States and North Carolina. *N C Med J*. 2017;78: 202–205
19. *Pharmacy Times* July 2017, The Opioid Crisis: What can pharmacists do?; Accessed September 2019
20. Shafer E, Bergeron N, Smith-Ray R, et al. A nationwide pharmacy chain responds to the opioid epidemic. *JAPhA* 2017; 57: S123-9.;
21. Compton WM, Jones CM, Stein JB, et al. Promising roles for pharmacists in addressing the US. Opioid crisis. *Res Social Adm Pharm* 2019 Aug;15(8):910-916.



**CE Accreditation
UNIVERSAL ACTIVITY
NUMBER (UAN):
0151-0000-20-004-H01-P
0151-0000-20-004-H01-T**

Initial Release Date: 07/07/2020

Planned Expiration Date: 07/07/2023

“The Colegio de Farmacéuticos de Puerto Rico is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education”.