

DOI: <https://doi.org/10.52428/20756208.v19i46.1121>

Vacunas para evitar el abuso de opioides

Vaccines to avoid opioid abuse

 Gonzales Hevia y Vaca Andrea Nicole^{1a}  Fabrica Merlo Anette Yomara^{1b}  De La Reza Mallo Rebeca Mariana^{1c}
 Mollinedo Dávila Sofia^{1d}  Cusicanqui Flores Luciana^{1e}  Velarde Dunois Ketty^{2f}  Crespo Román Renan^{3g}

Filiación y grado académico

¹Estudiante de la materia de inmunología. Universidad Privada del Valle. La Paz, Bolivia.

²Docente de la materia de inmunología. Universidad Privada del Valle. La Paz, Bolivia. ³Director de la carrera de medicina. Universidad Privada del Valle. La Paz, Bolivia

^agha2023825@est.univalle.edu

^bfma2022654@est.univalle.edu

^cdmr2022663@est.univalle.edu

^dmds2023242@est.univalle.edu

^eflds2023219@est.univalle.edu

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido:08/04/2024

Revisado:20/05/2024

Aceptado:24/05/2024

Citar como

Gonzales Hevia y vaca, A. N. Vacunas para evitar el abuso de opioides. *Revista De Investigación E Información En Salud*, 19(46). <https://doi.org/10.52428/20756208.v19i46.1121>

Correspondencia

Gonzales Hevia y Vaca Andrea Nicole
gha2023825@est.univalle.edu
+591 67009939

RESUMEN

Actualmente, la adicción a una droga o medicamento es uno de los problemas sanitarios más importantes, ya que genera la muerte de aproximadamente 500 000 individuos al año; por otra parte, estudios realizados en EE. UU. demostraron que, durante la pandemia del coronavirus el año 2019, las muertes relacionadas a sobredosis por el abuso a drogas como opioides aumentaron más del 30 %. La dependencia se caracteriza por la necesidad del consumo repetitivo de opioides, para evitar el síndrome de abstinencia. Hasta la fecha existen varios estudios enfocados en la confección de una vacuna en contra del abuso de opioides, sin embargo, hasta el momento ninguna está aprobada; de esta manera nuestro estudio de revisión pretende orientar acerca de la investigación enfocada en estas vacunas, su pertinencia, beneficios y por que no desventajas en los pacientes que padecen abuso por opioides. Los datos obtenidos demuestran que es necesario la implementación de investigaciones para poder tener mejores resultados contra la adicción a los opioides.

Palabras claves: Adicción, investigación, opioides, publicación científica.

ABSTRACT

Currently, addiction to a drug or medication is one of the most important health problems, since it causes the death of approximately 500 000 individuals per year; on the other hand, studies carried out in the US showed that, during the coronavirus pandemic in 2019, deaths related to overdoses due to the abuse of drugs such as opioids increased more than 30%. Dependence is characterized by the need for repetitive consumption of opioids to avoid withdrawal syndrome. To date there are several studies focused on the development of a vaccine against opioid abuse, however, to date none has been approved; in this way, our review study aims to provide guidance on the research focused on these vaccines, their relevance, benefits and why not disadvantages in patients suffering from opioid abuse. The data obtained demonstrate that the implementation of research is necessary to have better results against opioid addiction.

Keywords: Addiction, opioids, research, scientific publication.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la adicción a una droga de abuso, es uno de los problemas sanitarios más importantes, ya que genera la muerte de aproximadamente 500 000 individuos al año; por otra parte, distintos estudios realizados en EE. UU. demostraron que, durante la pandemia del coronavirus el año 2019, las muertes relacionadas a sobredosis por el abuso a drogas como opioides aumentaron más del 30 % en comparación con el año anterior (1-5). Hay datos relevantes que indican que los opioides de prescripción no son la fuente del problema, sin embargo, los datos de los opioides de prescripción se mezclaron con datos los datos de opioides ilegales, generando un gran problema al sistema sanitario (5-7). Gracias a esto, durante los últimos años se produjo un mayor interés del personal sanitario sobre el área de la inmunología, debido a las vacunas que fueron creadas en épocas de pandemia; la posibilidad de crear y desarrollar una vacuna efectiva contra la adicción a opioides es cada vez más cercana, ya que nuevos programas internacionales están trabajando en desarrollar nuevos medicamentos que controlen o contrarresten la adicción a opioides en sujetos adictos (8-10). De esta manera el presente artículo tiene la finalidad de evidenciar una revisión bibliográfica extensa sobre las posibles vacunas que podrían tratar el abuso por uso de opioides y sus beneficios.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica entre enero 2018 y enero del 2024 sobre la base de datos científicos: PubMed, SciELO, utilizando los descriptores: “Opioides”, “vacunas”, “dependencia”, “drogas adictivas” “efectos secundarios”. Se seleccionaron artículos originales, artículos de revisión, trabajos epidemiológicos, fuentes de texto que presenten investigaciones empíricas o documentadas, ensayos clínicos y metaanálisis con información relevante del tema aplicando un filtro desde el año 2018 hasta el año 2024.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los analgésicos opioides son efectivos para reducir el dolor crónico no oncológico (DCNO), sin embargo, en tratamientos prolongados genera dependencia física, tolerancia y el riesgo de desarrollar adicción

(11, 15). Los efectos agonísticos sobre los receptores opioides que regulan las vías del dolor, producen intensos efectos sobre el sistema de recompensa del cerebro; cuando hay una exposición repetida a los opioides da una neuroestimulación que reduce la sedación y conduce a distonía, síntomas de abstinencia y cambios de comportamiento que pueden causar abuso y dependencia (12, 15). La dependencia se caracteriza por la necesidad del consumo repetitivo de opioides, para evitar el síndrome de abstinencia; es considerada una enfermedad crónica que posee tasas de mortalidad muy altas y que presenta diversas recaídas en todo su proceso. Por otro lado, la adicción se caracteriza por el consumo compulsivo de estas sustancias a pesar de los efectos adversos y consecuencias nocivas que genera (16, 25).

En pacientes con DCNO se ha demostrado que el riesgo de desarrollar dependencia de opioides aumenta cuando hay antecedentes de abuso y dependencia de drogas, presencia de enfermedades psiquiátricas y el entorno social, un ambiente donde favorece a un mayor consumo y se prescriben dosis elevadas a 120 mg de morfina en un día, pudiendo generar una encefalopatía multifactorial (15, 18). Desde otra óptica, el uso indiscriminado de opioides produce alteraciones en los circuitos cerebrales que contribuyen a que se genere un desarrollo de la dependencia y la adicción a estas sustancias; los factores que se asocian al incremento de dependencia incluyen el trastorno por abuso de sustancias, antecedentes familiares de abuso de sustancias, enfermedades mentales asociadas, antecedentes de problemas legales o encarcelamiento, etnia caucásica y edad menor de 40-45 años (19, 25).

Por otro lado, la prescripción cada vez más indiscriminada de estos fármacos ha acarreado graves consecuencias en la población de muchos países, aumentando la dependencia poblacional y muertes por sobredosis de opioides y tráfico de drogas a nivel mundial. Las guías clínicas basadas en la evidencia y consenso de expertos recomiendan que los opioides en DCNO deben ser parte de un manejo multidisciplinario, tomando en cuenta la presencia de factores de riesgo y los beneficios esperados; aunque resulta complejo el hecho de demostrar con evidencia, que estas recomendaciones tengan impacto en reducir el riesgo, todas enfatizan en estrategias de prevención, detección temprana

y seguimiento específico para el uso de estos medicamentos (15, 20). Estados Unidos y Europa implementaron diferentes medidas para disminuir el problema de adicción causado por un abuso de una

prescripción asociada al uso de drogas ilegales; los diferentes problemas deben de ser tratados de forma diferente con medidas paralelas (25, 29); en la figura 1 se observa la mortalidad con el abuso de opioides.

Muertes 2015 - 2020 por uso de opioides en USA

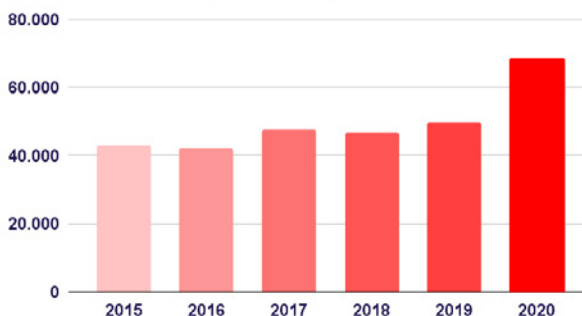


Figura 1. Mortalidad entre el año 2015-2020 por el abuso de opioides.

Hace 50 años, investigadores de Chicago realizaron pruebas para obtener una vacuna contra la adicción a opioides, donde realizaron experimentos en un mono Rhesus, le suministraron drogas y se volvieron adictos, al mismo tiempo le inyectaron una sustancia que luchará contra las drogas y el animal dejó de consumirlas; sin embargo, hasta el momento es nula la aprobación de estas vacunas contra opioides (2, 9). Actualmente, pacientes adictos que buscan su recuperación pueden tomar medicamentos como la naltrexona, metadona y buprenorfina que tienen la función de evitar la sensación y el deseo de consumir drogas; no obstante, estos medicamentos tienen inconvenientes como la metadona, que puede ser adictiva, por ende, los pacientes requieren del manejo por profesionales especialistas con una eventual hospitalización (2, 8).

Para tratar el abuso a opioides, se suele acudir a la psicoterapia, pero, en combinación con otros tratamientos farmacológicos; la gran mayoría de estos, bloquean la unión de la droga con receptores específicos de la masa encefálica al sustituir la droga por un compuesto químico análogo con actividad farmacológica similar, pero con propiedades farmacocinéticas distintas. Aun así, actualmente sigue siendo muy compleja la búsqueda de terapias efectivas para tratar el abuso a opioides (21-26). Muchos de estos tratamientos fracasan debido a la dificultad para revertir las alteraciones neoplásicas

que genera su consumo crónico sobre los sistemas de neurotransmisión y vías de reforzamiento placentero; las terapias se caracterizan por generar ciertos efectos adversos y colaterales tóxicos en el organismo, dificultando el seguimiento del tratamiento (25-27).

Para la estrategia del tratamiento con inmunoterapia, se deben tomar en cuenta tres parámetros: la magnitud de la concentración de anticuerpos, la afinidad y especificidad de los anticuerpos hacia el hapteno y la capacidad de generar anticuerpos específicos a la droga empleada; es importante mencionar que la eficacia de la vacuna depende de diversos factores; entre estos se encuentran la respuesta inmunitaria de cada individuo, la edad, el sexo, la cantidad de fármaco inyectado, las interacciones medicamentosas producidas entre los fármacos que está consumiendo al mismo tiempo que los opioides, la predisposición genética de cada individuo y otros (25, 26). La inmunoterapia o vacunación dirigida a sustancias de abuso es una alternativa farmacológica para el tratamiento de las adicciones a sustancias de abuso; se debe a que las vacunas estimulan al sistema inmune al identificar a las moléculas adictivas y a sus metabolitos como antígenos; de esta manera, producen inmunoglobulinas específicas neutralizantes para dichos opioides al acoplarse a una proteína portadora compleja que activa la respuesta inmune humoral

y genera dichos anticuerpos; con esta unión evita que la droga cruce la barrera hematoencefálica, interfiriendo en los procesos farmacológicos de la droga en el sistema nervioso central y rompiendo el ciclo de recompensa-adicción (26).

En la actualidad, se están creando nuevas estrategias experimentales frente al abuso de opioides, así como a la cocaína, nicotina, heroína y morfina; así, en el año 2006 se diseñó un modelo de vacuna contra la adicción a la morfina o heroína en un modelo animal con roedores; este diseño utiliza al toxoide tetánico como proteína acarreadora, la cual es una proteína de alta masa molecular y de alta complejidad estructural; esta proteína antigénica, se encarga de estimular fuertemente al sistema inmune y producir muchos anticuerpos. Además, es capaz de estimular a los receptores del tipo TOLL, los cuales inducen la liberación de citocinas de los linfocitos T y estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos; aunque esta estrategia resulta muy prometedora, aun es necesario obtener más datos e investigaciones para que pueda ser aprobada para el uso al público (27).

La oxicodona se caracteriza por generar una sensación de euforia cuando llega al cerebro; esta droga tiene tasas muy altas de mortalidad debido a que puede causar la muerte con una sobredosis. Diversos estudios indican que, en 2019, un aproximado de 50 mil estadounidenses murieron por sobredosis relacionadas con opioides; los nuevos datos actualizados obtenidos por la CDC demostraron que la mortalidad por la sobredosis de drogas aumentó a un nivel mundial de 87 mil en 2020 durante la pandemia de COVID - 19, impulsadas principalmente por el fentanilo y otros opioides sintéticos (1, 27).

En septiembre de 2021, se dio a conocer la primera vacuna experimental contra el trastorno para el uso de opioides y se encuentra en la fase 1a/1b; esta vacuna fue desarrollada por el director del Centro de Desarrollo de Medicamentos y profesor de farmacología y medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota, Marco Pravetoni, e indica que la vacuna está diseñada para evitar que la oxicodona ingrese y afecte al cerebro por medio de la generación de anticuerpos contra la oxicodona (1, 27). En un estudio preclínico realizado en animales

que recibieron la vacuna, se mostraron resultados donde se protegieron de la toxicidad y los signos de sobredosis bajaron, como la depresión respiratoria. Si un individuo toma oxicodona después de haber recibido la vacunación, produce que los anticuerpos se adhieren fármaco y evitan que cruce la barrera hematoencefálica; así, esto produce que el opioide no llega al cerebro, y los efectos de euforia causados por el opioide quedan anulados; la vacuna también se encarga de evitar la muerte por sobredosis causada por la depresión respiratoria (1, 28).

La vacuna no interfiere con otros medicamentos con base de opioides, por lo que se dirige específicamente a la oxicodona; en varios ensayos clínicos realizados, se inscribió a diversos voluntarios usuarios de opioides que no reciben tratamiento para probar la eficacia de estas vacunas; en esta investigación, a un grupo de voluntarios se les administró un placebo, y otros dos grupos se les administró una dosis baja o alta de la vacuna activa; este ensayo se realizó con el objetivo de determinar la eficacia de la vacuna, su tolerancia y seguridad, además de probar si es que ésta logra producir la suficiente cantidad de anticuerpos para prevenir el efecto de la euforia característica de la oxicodona. De este modo, los voluntarios fueron monitoreados por un equipo de médicos durante varias semanas para buscar la aparición de efectos adversos y determinar su respuesta a la oxicodona después de la vacunación. Paralelamente, los investigadores de la Universidad de Minnesota realizaron un monitoreo farmacocinético e inmunológico en muestras de sangre de los voluntarios para comprender el funcionamiento de la vacuna e identificar biomarcadores que puedan predecir la eficacia de la vacuna; este estudio se realizó en 24 voluntarios, pero se ampliará a 45 voluntarios si es que se determina que la vacuna es segura y presenta una eficacia elevada. Ya que la vacuna aún se encuentra en la fase 1a/1b, se deben realizar próximos estudios más detallados hasta probarse en ensayos de fase 2 y fase 3 para determinar su eficacia. Además, se deben crear vacunas diferentes dependiendo del opioide ya que la estructura química de los opioides como la oxicodona, la heroína y el fentanilo varía según el fármaco. Por ello, los equipos de Columbia y la Universidad de Minnesota están trabajando para desarrollar vacunas similares contra la heroína y el fentanilo (Figura 2) (1, 27).

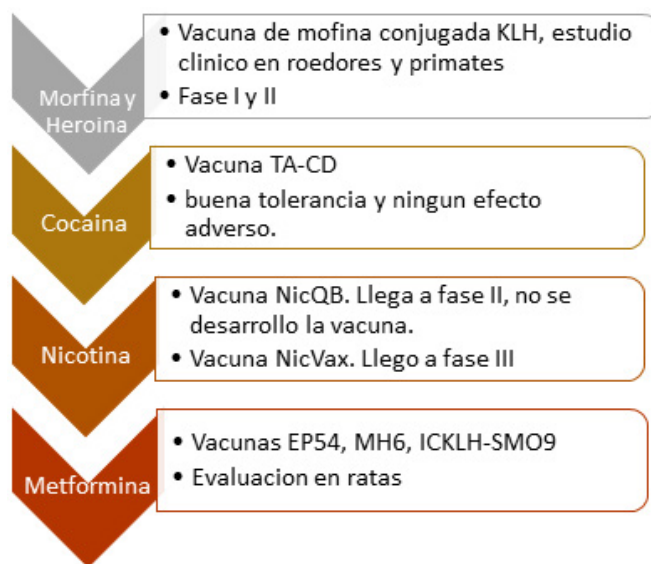


Figura 2. Las vacunas se encuentran en diferentes fases de evolución, siendo importantes para considerarlas en el tratamiento de la adicción.

DISCUSIÓN

Finalmente, se pudo evidenciar el gran aporte a la población al realizar una vacuna contra opioides, especialmente en pacientes que buscan su recuperación; sin embargo, las investigaciones que se realizaron no fueron aprobadas y siguen en experimentación hasta alcanzar la eficacia de la vacuna. El experimento contra trastornos por uso de opioides se dio principalmente en la creación de una vacuna contra la oxiconona, la cual, fue desarrollada por Marco Pravetoni, generando anticuerpos de tal forma que no afecte al cerebro, incluso, ayuda a evitar la muerte por sobredosis (1). Es de suma importancia mencionar que la vacuna creada puede o no actuar contra todos los opioides, es el motivo por el cual se buscan vacunas similares para cada tipo de opioides.

Bajo otra perspectiva, la inclusión de estas vacunas podría generar un gran impacto médico, ya que se estaría solucionando un problema de salud pública, en relación con el abuso de medicamentos,

sin embargo, el dilucidar una patología de estas características, cambiaría el paradigma de manejar muchas patologías, como las infecciosas; es por tal motivo que sería interesante aguardar la aprobación de estas vacunas para el beneficio de población en general.

AGRADECIMIENTOS

Queremos mostrar nuestra gratitud a todas aquellas personas que estuvieron presentes en la realización de esta meta, aportando a nuestro trabajo con palabras de apoyo y paciencia. Nuestros más sinceros agradecimientos a nuestros doctores del proyecto, quienes con su conocimiento y su guía fueron una pieza clave para llevar a cabo este proyecto. A nuestros compañeros (as), quienes a través del tiempo fuimos fortaleciendo una amistad y creando una familia, muchas gracias por todo el empeño, logrando nuestro primer artículo y reforzando la amistad, muchas gracias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Asociación española de vacunología. Prueban una vacuna para el trastorno por uso de opioides [Internet]. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.consalud.es/industria/prueban-vacuna-trastorno-opioides-eeuu_101823_102.html
2. Furfaro H. Para combatir la crisis de los opioides, los investigadores buscan desarrollar una vacuna contra las drogas adictivas – Chicago Tribune [Internet]. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.chicagotribune.com/espanol/sns-es-cobate-crisis-opioides-investigadores-desarrollan-vacuna-contradiccion-20220111-xdakdhoh5nhwnec35t3xeq2xe4-story.html>
3. Ciencia y salud. El Universal. Crean vacuna que combate la adicción de drogas y que evitaría las sobredosis [Internet]. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.eluniversal.com.mx/ciencia-y-salud/crean-vacuna-que-combate-la-adiccion-de-drogas-y-que-evitaria-las-sobredosis>
4. Acuña JP. Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico. Rev. Med. Clin. Cond. 2019. 30 (6). P. 466-479 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sci-hub.wf/10.1016/j.rmcl.2019.10.004>
5. Lal AA, De La Cruz VF, Good MF, Weiss WR, Lunde M, Maloy WL, et al. In vivo testing of subunit vaccines against malaria sporozoites using a rodent system. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(23):8647–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC299603/>
6. Girvan M, Newman MEJ. Community structure in social and biological networks. Proc Natl Acad Sci U S A. 11 de junio de 2002;99(12):7821–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12060727/>
7. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. Proc Natl Acad Sci U S A. 25 de octubre de 2005;102(43):15545–50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16199517/>
8. Caporaso JG, Lauber CL, Walters WA, Berg-Lyons D, Lozupone CA, Turnbaugh PJ, et al. Global patterns of 16S rRNA diversity at a depth of millions of sequences per sample. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 de marzo de 2011;108(SUPPL. 1):4516–22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534432/>
9. Collins KC, Schlosburg JE, Bremer PT, Janda KD. Methamphetamine Vaccines: Improvement through Hapten Design. J Med Chem. 28 de abril de 2016;59(8):3878–85. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00084>
10. Marsh N, Scheele D, Feinstein JS, Gerhardt H, Strang S, Maier W, et al. Oxytocin-enforced norm compliance reduces xenophobic outgroup rejection. Proc Natl Acad Sci U S A. 29 de agosto de 2017;114(35):9314–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705853114>
11. Raleigh MD, Laudendach M, Baruffaldi F, Peterson SJ, Roslawski MJ, Birnbaum AK, et al. Opioid dose-And route-dependent efficacy of oxycodone and heroin vaccines in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1 de mayo de 2018;365(2):346–53. <https://doi.org/10.1124%2Fjpet.117.247049>
12. Kaplonek P, Khan N, Reppe K, Schumann B, Emmadi M, Lisboa MP, et al. Improving vaccines against Streptococcus pneumoniae using synthetic glycans. Proc Natl Acad Sci U S A. 26 de diciembre de 2018;115(52):13353–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811862115>

13. Olson ME, Janda KD. Vaccines to combat the opioid crisis. *EMBO Rep.* enero de 2018;19(1):5–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757212/>
14. Smith LC, Bremer PT, Hwang CS, Zhou B, Ellis B, Hixon MS, et al. Monoclonal Antibodies for Combating Synthetic Opioid Intoxication. *J Am Chem Soc.* 3 de julio de 2019;141(26):10489–503. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b04872>
15. Bartik AW, Bertrand M, Cullen Z, Glaeser EL, Luca M, Stanton C. The impact of COVID-19 on small business outcomes and expectations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 de julio de 2020;117(30):17656–66. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006991117>
16. Pecetta S, Finco O, Seubert A. Quantum leap of monoclonal antibody (mAb) discovery and development in the COVID-19 era. *Semin Immunol.* 1 de agosto de 2020;50. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101427>
17. Thorup K, Pedersen L, Da Fonseca RR, Naimi B, Nogués-Bravo D, Krapp M, et al. Response of an Afro-Palearctic bird migrant to glaciation cycles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 de diciembre de 2021;118(52). <https://doi.org/10.1073/pnas.2023836118>.
18. Deckert A, Cassaignau AME, Wang X, Wlodarski T, Chan SHS, Waudby CA, et al. Common sequence motifs of nascent chains engage the ribosome surface and trigger factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 de diciembre de 2021;118(52). <https://doi.org/10.1073/pnas.2103015118>
19. Taylor KL, Hamby KA, DeYonke AM, Gould F, Fritz ML. Genome evolution in an agricultural pest following adoption of transgenic crops. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 de diciembre de 2021;118(52). <https://doi.org/10.1073/pnas.2020853118>
20. Shaffer L. Inner Workings: Using vaccines to harness the immune system and fight drugs of abuse. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 28 de diciembre de 2021 [citado 22 de mayo de 2022];118(52). Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.2121094118>
21. Tortosa MJP, Ribera Montés MC, Román CE, Pascual F, Sánchez Pérez C. Deshabitación rápida de opioides. 2018;
22. Anton Palma B. Nuevas vacunas contra la morfina/heroína. *Salud mental.* 2013. 36 (3). [Internet]. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000300007
23. Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, Stoiber D, Negishi H, Kikuchi H, et al. Integration of interferon- α/β signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature.* 31 de julio de 2003;424(6948):516–23. <https://doi.org/10.1038/nature01850>
24. Salazar-Juarez A, Epifanía M, Ortega M, Carlos J, Nieves C, Barbosa Méndez S, et al. Study of protein-protein interactions of major components of the Escherichia coli RNA-degradosome. View project Maura Matus Instituto Nacional de Psiquiatría El estado actual de las vacunas contra las drogas. [citado 22 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/321634895>
25. Pujante Tortosa MJ, Ribera Montes MC, Embid Román C, Pascual Pastor F, Sanchez Perez CA. Deshabitación rápida de opioides. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 2019. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v26n2/1134-8046-dolor-26-02-00095.pdf>

26. Matus Ortega ME, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México., Calva Nieves JC, Barbosa-Méndez S, Salazar-Juárez A. El estado actual de las vacunas contra las drogas. Rev int investig adicciones [Internet]. 2017. Disponible en: http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_de_Abuso/Articulos/Vacunas-Drogas.pdf
27. Salazar-Juárez A, Barbosa Méndez S, Feregrino Alonso MI, Hernández Miramontes R, Ramos Ochoa E, Bonilla Reyes E. Nuevas vacunas contra la morfina/heroína. Salud Ment (Mex) [Internet]. 2013. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000300007
28. Regueras E, López-Guzmán J. ¿Qué podemos aprender de los errores en el abordaje de las crisis opioides en Estados Unidos? Rev OFIL·ILAPHAR [Internet]. 2022 [citado el 26 de marzo de 2024];32(2):197–202. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2022000200013