

TRADUCCIÓ I ANÀLISI TRADUCTOLÒGICA DE L'ANGLÈS AL CATALÀ D'UN ARTICLE PUBLICAT A *NATURE* SOBRE EL CONSUM DE FENTANIL

Autora: Esther Montes Ausín

Tutora: Ariadna Ausió Dot

Curs: 2023-2024

Treball de fi de grau

Grau en Traducció, Interpretació i Llengües Aplicades

Universitat Oberta de Catalunya i Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya

28 de maig de 2024

RESUM

Aquest treball de fi de grau consisteix en la traducció de l'anglès al català d'un fragment d'un article científic d'alta especialització sobre un fàrmac, el fentanil, escrit per diversos investigadors d'universitats xineses, on es detallen dades empíriques sobre les causes i conseqüències del consum il·lícit del fentanil. La traducció del text pot ajudar a conèixer l'epidèmia que aquesta droga està causant, des del punt de vista mèdic i social.

El treball inclou l'anàlisi de les principals dificultats de la traducció científica i les estratègies de traducció emprades per solucionar-les, especialment pel que fa a l'especificitat de la terminologia pròpia dels textos científics, però també a les dificultats lingüístiques inherents a les diferències entre la llengua anglesa i el català.

Paraules clau: traducció científica, terminologia, droga, consum, fentanil.

ABSTRACT

This Bachelor's Degree Final Project consists of the translation from English into Catalan of a fragment of a highly specialized scientific article on a drug, fentanyl, written by several researchers from Chinese universities. It details empirical data on the causes and consequences of the illicit use of fentanyl. This translation can help to understand the epidemic that this drug is causing from a medical and social standpoint.

The work includes the analysis of the main difficulties of scientific translation and the translation strategies used to solve them, especially regarding the specificity of the terminology of scientific texts. It also addresses the linguistic difficulties inherent to the differences between English and Catalan.

Keywords: scientific translation, terminology, drug, use, fentanyl.

Índex

1 Introducció	4
2 Marc teòric	5
3 Traducció d'un extracte de l'article triat	8
4 Anàlisi traductològica	20
4.1 Dificultats morfosintàctiques	20
4.1.1 Article	20
4.1.2 Forma passiva	20
4.1.3 Adjectius	21
4.1.4 Gerundi	21
4.2 Dificultats terminològiques	22
4.2.1 Fitxes terminològiques	22
4.2.2 Col·locacions	26
4.2.3 Sigles i acrònims	27
4.2.4 Unitats	27
4.2.5 Abreviatures	28
4.2.6 Símbols	28
4.2.7. <i>False friends</i>	28
4.3 Dificultats en la puntuació i l'estructura	29
4.4 Estratègies de traducció	29
5 Conclusions	30
6 Bibliografia	32
7 Annex	38

1 Introducció

L'objectiu d'aquest treball ha estat la traducció d'un article científic de l'anglès al català, l'anàlisi posterior dels principals problemes que han sorgit durant la traducció i l'enumeració de les estratègies emprades per tal de resoldre'ls.

El text estudiat és un article titulat "The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies", publicat a *Nature* el novembre de 2019, d'accés obert, que es pot consultar a l'annex del treball i també a aquest [enllaç](#). Es tracta d'un text llarg, del qual se n'ha seleccionat un extracte de 1.680 paraules (indicat a l'annex). S'ha intentat que l'extracte inclogui elements característics del llenguatge científic com terminologia específica, sigles, abreviatures, unitats i taules de dades.

La motivació que m'ha dut a orientar el treball a aquesta àrea és la meva formació científica (vaig estudiar Farmàcia), i que sempre he estat interessada per la medicina en general i per la farmacologia en particular. He triat un text relacionat amb el fentanil perquè lamentablement és un tema d'actualitat, ja que es tracta d'un analgèsic que està causant grans problemes mèdics, socials i legals als EUA. Les conseqüències d'aquesta situació han donat lloc a la sèrie de Netflix *Painkiller* i a nombrosos documentals colpidors sobre la situació dels addictes a aquesta droga als carrers de Filadèlfia i altres ciutats nord-americanes.

Pel que fa a l'estructura del treball, està dividit en dues parts, una de teòrica, on es fa un petit repàs de la història de la traducció científica i de les principals característiques d'aquest tipus de textos; i una segona part pràctica, que inclou la traducció de l'article i l'enumeració d'alguns dels reptes traductològics i de les estratègies emprades per resoldre'ls.

La complexitat de la terminologia utilitzada al text original ha obligat a una exhaustiva cerca bibliogràfica en diccionaris especialitzats, glossaris i textos paral·lels. Detallo les fonts consultades a l'apartat corresponent a la bibliografia.

2 Marc teòric

Al llarg de la història de la humanitat, ciència i traducció són disciplines que s'han desenvolupat de forma paral·lela a l'evolució del pensament científic. Civilitzacions anteriors, com l'antiga Grècia i Roma, així com les antigues civilitzacions àrabs i xineses, intercanvien els seus coneixements científics gràcies a la pràctica de la traducció de disciplines tan diverses com l'astronomia, les matemàtiques i també la medicina. Quant a la llengua franca, durant l'edat mitjana, la llengua que contribuïa a preservar el coneixement científic a Europa era el llatí, mentre que als països del nord d'Àfrica utilitzaven l'àrab.

El Renaixement va significar el sorgiment de noves formes d'experimentació i l'observació de la natura que van contribuir al ressorgiment de la cultura clàssica i a la difusió de nous coneixements científics. Aquesta etapa històrica va comptar amb un dels avenços tecnològics més importants de la història, la impremta, innovació que va contribuir també a l'augment de la difusió del coneixement, la promoció de la investigació i que també va suposar l'inici d'una etapa de creixement de la traducció.

Durant la revolució científica que va tenir lloc durant la Il·lustració es van publicar i traduir molts textos científics a diferents llengües europees, cosa que va permetre la transmissió del coneixement científic i la ciència moderna a una audiència més àmplia.

Pel que fa a la traducció de textos científics de l'anglès al català, el menorquí Pasqual Calbó i Caldés, a finals del segle XVIII i principis del XIX, va traduir monografies científicotècniques de l'anglès al català. El 1879 el pèrit agrònom barceloní Leandre Pons va traduir l'obra de Charles Darwin *Viatge d'un naturalista al rededor del món, fet a bordo del barco "Lo Llebrer"*.¹ Aquesta traducció té la curiositat que es tracta d'una versió indirecta, ja que la segona edició anglesa del llibre fou traduïda al francès, a partir de la qual es va traduir la versió en català (Riera, 2014, 43). L'època de major expansió de les traduccions coincideix amb les darreres dècades del segle XIX i els

1

https://catalegbiblioteca.museuetnologic.bcn.cat/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=12362&shelfbrowse_itemnumber=14670

inici del XX, i es va multiplicar exponencialment amb l'aparició de nombroses revistes científiques en anglès.

Actualment, la globalització, la interconnexió i l'ús de l'anglès com a llengua franca de la ciència ha donat peu a una demanda creixent de traducció de textos científics. Aquesta "supremacia" de l'anglès com a llengua d'ús habitual a la comunitat científica té un altre vessant controvertit; es tracta de les barreres difícils de superar que suposa l'assumpció de l'anglès com a llengua de comunicació per als científics que no són parlants nadius i la dedicació de temps i esforç que han d'esmerçar-hi, sobreesforç que va en detriment de la ciència perquè s'hi perd potencial. Segons un estudi publicat pel CSIC el 2003², els articles redactats en anglès per investigadors que no tenen l'anglès com a llengua materna contenen més errors i sovint això és motiu per rebutjar-ne la publicació.

Evidentment, una de les vies per superar aquesta dificultat és la traducció dels textos científics. Però l'augment de demanda de traducció ha fet que, en algunes ocasions, siguin els científics qui assumeixen la tasca de la traducció de les seves obres, ja que consideren que el domini de la terminologia especialitzada és suficient per produir un text apte, menystenint les competències del professional traductor, qui ha de tenir un profund coneixement de la llengua font, expertesa en la llengua meta, coneixement de la terminologia especialitzada i domini de les estratègies de traducció que caldrà emprar.

Tots els textos científics es caracteritzen per ser precisos, objectius i rigorosos, exposen dades i fets que poden ser comprovats, la seva validesa està sotmesa a la verificació de la comunitat científica, són imparcials i objectius, transparents pel que fa a les fonts de consulta i referències bibliogràfiques i utilitzen terminologia pròpia. La precisió és un factor especialment important perquè afecta el significat de la informació i, per tant, també la fiabilitat del text. En conseqüència, en la traducció científica per tal de preservar la precisió, és cabdal mantenir la fidelitat al text original.

Un altre dels factors que caracteritzen els textos científics és l'ús de terminologia especialitzada. El traductor no ha de ser especialista en terminologia científica, però sí que ha de comprendre el text original i disposar de les eines i l'experiència per

²<https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/un-estudio-senala-que-la-ciencia-en-ingles-es-un-obstaculo-para-quienes-tienen-otra-lengua-materna>

reproduir el contingut en la llengua d'arribada (Riera 2014:30). Segons Newmark (2004:208), sense menystenir la importància de la terminologia, en aquest tipus de textos, només el 5-10 % del text és terminologia; la resta és "llengua".

La tipologia dels textos científics és diversa i comprèn diferents subgèneres:

- Textos de divulgació: aquí s'inclouen els prospectes.
- Articles de divulgació: estan adreçats a públic no especialitzat, sovint es publiquen a premsa general o revistes divulgatives. També existeixen audiovisuals i llibres de divulgació.
- Articles de semidivulgació: s'adreça a un públic amb coneixement previ del tema i estan redactats per especialistes.
- Revistes i llibres especialitzats: es tracta de textos d'alta especialització. És material redactat per experts per a la comunitat científica.

El text triat per a l'anàlisi traductològica d'aquest treball s'emmarca en l'últim dels subgèneres citats, ja que és un article escrit per investigadors d'universitats xineses, publicat a una revista científica especialitzada en ciència i adreçat a experts en farmacologia.

Les estratègies de traducció habitualment emprades són: amplificació lingüística, adaptació, amplificació, calc, condensació, comprensió lingüística, descripció, generalització, manlleu, reducció, traducció literal, transposició, etc. Al bloc pràctic detallaré amb exemples quines d'aquestes estratègies s'han utilitzat en la traducció de l'article objecte d'estudi.

L'article que es traduirà i analitzarà porta per títol *The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies*. En la tria del text s'han valorat diferents factors que permetin il·lustrar les característiques típiques d'aquesta tipologia de textos i posar en pràctica algunes de les estratègies de traducció enumerades.

3 Traducció d'un extracte de l'article triat

La crisi creixent del consum il·lícit del fentanil, sobredosi i possibles estratègies terapèutiques

Ying Han· Wei Yan· Yongbo Zheng, Muhammad Zahid Khan· Kai Yuan i Lin Lu

(...)

Epidèmia i evolució del consum il·lícit del fentanil

Actualment, el fentanil és una substància aprovada i s'utilitza de forma habitual per tractar el dolor irruptiu en pacients amb càncer i altres afeccions clíniques que impliquen dolor no oncològic, com ara el dolor postoperatori. Tanmateix, el seu consum i l'augment de les morts per sobredosi suposen un problema greu per a la salut pública³. Les morts atribuïbles al consum il·lícit del fentanil es van notificar per primera vegada a principis de la dècada dels 80, de manera esporàdica als Estats Units⁴. L'any 2006 es va produir un augment de les morts relacionades amb el fentanil entre els consumidors de substàncies il·lícites. Des del 4 d'abril de 2005 fins al 28 de març de 2007 es van produir un total de 1.013 morts en sis estats⁵. Des d'aleshores, la prevalença de la mortalitat relacionada amb els opioïdes ha augmentat de manera persistent i el nombre de morts relacionades amb el fentanil es va duplicar (de 2.628 a 5.544) entre el 2012 i el 2014⁶. La taxa de morts per sobredosi relacionades amb el

³ Ahn, J. S. et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J. Pain Res.* 10, 1963–1972 (2017).

Mystakidou, K., Katsouda, E., Parpa, E., Vlahos, L. & Tsiatas, M. L. Oral trans-mucosal fentanyl citrate: overview of pharmacological and clinical characteristics. *Drug Deliv.* 13, 269–276 (2006).

Katz, P., Takyar, S., Palmer, P. & Liedgens, H. Sublingual, transdermal and intravenous patient-controlled analgesia for acute post-operative pain: systematic literature review and mixed treatment comparison. *Curr. Med. Res. Opin.* 33, 899–910 (2017).

Frank, R. G. & Pollack, H. A. Addressing the fentanyl threat to public health. *N. Engl. J. Med.* 376, 605–607 (2017).

⁴ Henderson, G. L. Fentanyl-related deaths: demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases. *J. Forensic Sci.* 36, 422–433 (1991).

Hibbs, J., Perper, J. & Winek, C. L. An outbreak of designer drug-related deaths in Pennsylvania. *JAMA* 265, 1011–1013 (1991).

Smialek, J. E., Levine, B., Chin, L., Wu, S. C. & Jenkins, A. J. A fentanyl epidemic in Maryland 1992. *J. Forensic Sci.* 39, 159–164 (1994).

⁵ Algren, D. A. et al. Fentanyl-associated fatalities among illicit drug users in Wayne County, Michigan (juliol 2005–maig 2006). *J. Med. Toxicol.* 9, 106–115 (2013).

⁶ Frank, R. G. & Pollack, H. A. Addressing the fentanyl threat to public health. *N. Engl. J. Med.* 376, 605–607 (2017).

fentanil va augmentar des d'un percentatge inferior al 15 % el 2010 fins a aproximadament el 50 % el 2017 al comtat de Marion, Indiana⁷. El 2017, les morts per sobredosi i les trucades als serveis d'emergència van augmentar en una mostra comunitària en un barri marginal de Vancouver, Canadà, i es va detectar fentanil en el 52 % dels pacients als quals se'ls va prescriure teràpia amb agonistes opiacis⁸. Al mateix temps, les morts relacionades amb el fentanil també van augmentar a Austràlia⁹.

La presència activa de fentanil i els seus anàlegs s'ha convertit en un factor fonamental que ha contribuït a l'augment del nombre de morts per sobredosi relacionades amb opioïdes. Les estimacions preliminars de morts per sobredosi d'opiacis als Estats Units el 2016 van revelar que el fentanil i les seves variants (per exemple, acetilfentanil, furanilfentanil i carfentanil) han contribuït a gairebé la meitat de les morts per sobredosi d'opiacis¹⁰. A més, el nombre de morts atribuïbles al fentanil fabricat il·lícitament i els seus anàlegs gairebé es va quadruplicar entre juliol de 2015 i juny de 2017 al comtat de Montgomery, Ohio¹¹. Els casos positius d'heroïna van disminuir, mentre que els casos positius de metamfetamina van augmentar en aquestes víctimes. Les analítiques de drogues en mostres d'orina van mostrar que la prevalença del consum recent de

Ostling, P. S. et al. America's opioid epidemic: a comprehensive review and look into the rising crisis. *Curr. Pain Headache Rep.* 22, 32 (2018).

Fischer, B., Vojtila, L. & Rehm, J. The 'fentanyl epidemic' in Canada—some cautionary observations focusing on opioid-related mortality. *Prev. Med.* 107, 109–113 (2018).

⁷ Phalen, P., Ray, B., Watson, D. P., Huynh, P. & Greene, M. S. Fentanyl related overdose in Indianapolis: estimating trends using multilevel Bayesian models. *Addict. Behav.* 86, 4–10 (2018).

⁸ Jones, A. A. et al. Rapid change in fentanyl prevalence in a community-based, high-risk sample. *JAMA Psychiatry* 75, 298–300 (2018).

⁹ Roxburgh, A. et al. Trends in heroin and pharmaceutical opioid overdose deaths in Australia. *Drug Alcohol Depend.* 179, 291–298 (2017).

McKeown, H. E., Rook, T. J., Pearson, J. R. & Jones, O. A. H. Is Australia ready for fentanyl? *Sci. Justice* 58, 366–371 (2018).

¹⁰ Jones C. M., Einstein E. B. & Compton W. M. Changes in synthetic opioid involvement in drug overdose deaths in the United States, 2010–2016. *JAMA* 319, 1819–1821 (2018).

1. O'Donnell, J. K., Halpin, J., Mattson, C. L., Goldberger, B. A. & Gladden, R. M. Deaths involving fentanyl, fentanyl analogs, and U-47700-10 states, juliol-desembre 2016. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 66, 1197–1202 (2017).

Gomes, T. et al. Contributions of prescribed and non-prescribed opioids to opioid related deaths: population based cohort study in Ontario, Canadà. *BMJ* 362, k3207 (2018).

¹¹ Daniulaityte, R. et al. Trends in fentanyl and fentanyl analogue-related overdose deaths - Montgomery County, Ohio, 2015–2017. *Drug Alcohol Depend.* 198, 116–120 (2019).

fentanil en pacients que van rebre tractament amb agonistes opioides a Anglaterra va ser del 3 %, i es van informar de múltiples víctimes mortals amb variants de fentanil sintètics al nord d'Anglaterra a principis de 2017¹².

El fentanil és entre 30 i 50 vegades més potent que l'heroïna, i volums més petits d'heroïna i altres drogues adulterades amb fentanil poden produir efectes potents amb costos de producció més baixos. La identificació de fentanil i els seus anàlegs en xeringues usades pot revelar el risc d'exposició¹³. La taxa de detecció de fentanil va ser significativament més alta entre els consumidors de drogues que s'han injectat drogues durant els últims sis mesos en comparació amb els consumidors de drogues que no fan servir la via intravenosa. La prevalença de sobredosi no mortal és molt alta entre les persones que s'injecten drogues¹⁴. La prevalença del consum de fentanil intravenós entre les persones que s'injecten drogues a Austràlia és del 8 %. Tenint en compte l'estret marge entre dosis efectives i letals, aquesta població té un alt risc de sobredosi¹⁵. La crisi dels opioides és probablement atribuïble al fentanil fabricat il·licitament i als seus anàlegs arreu del món, especialment quan es barregen amb heroïna i altres drogues, i la via d'administració¹⁶.

¹² Bijral, P., Hayhurst, K. P., Bird, S. M. & Millar, T. Prevalence of recent fentanyl use among treated users of illicit opioids in England: based on piloted urine drug screens. *Clin. Toxicol.* 57, 368–371 (2019).

Hikin, L., Smith, P. R., Ringland, E., Hudson, S. & Morley, S. R. Multiple fatalities in the North of England associated with synthetic fentanyl analogue exposure: detection and quantitation a case series from early 2017. *Forensic Sci. Int.* 282, 179–183 (2018).

¹³ Blachman-Forshay, J., Nolan, M. L., McAteer, J. M. & Paone, D. Estimating the risk of exposure to fentanyl in New York city: testing drug residue in used syringes. *Am. J. Public Health* 108, 1666–1668 (2018).

¹⁴ Hayashi, K. et al. Substance use patterns associated with recent exposure to fentanyl among people who inject drugs in Vancouver, Canada: a cross-sectional urine toxicology screening study. *Drug Alcohol Depend.* 183, 1–6 (2018).

Park, J. N., Weir, B. W., Allen, S. T., Chaulk, P. & Sherman, S. G. Fentanyl-contaminated drugs and non-fatal overdose among people who inject drugs in Baltimore. *Md. Harm Reduct. J.* 15, 34 (2018).

Uuskula, A. et al. Non-fatal overdoses and related risk factors among people who inject drugs in St. Petersburg, Russia and Kohtla-Jarve, Estonia. *BMC Public Health* 15, 1255 (2015).

¹⁵ Park, J. N., Weir, B. W., Allen, S. T., Chaulk, P. & Sherman, S. G. Fentanyl-contaminated drugs and non-fatal overdose among people who inject drugs in Baltimore. *Md. Harm Reduct. J.* 15, 34 (2018).

Geddes, L., Iversen, J., Memedovic, S. & Maher, L. Intravenous fentanyl use among people who inject drugs in Australia. *Drug Alcohol Rev.* 37 (Suppl. 1), S314–S322 (2018).

Latimer, J., Ling, S., Flaherty, I., Jauncey, M. & Salmon, A. M. Risk of fentanyl overdose among clients of the Sydney Medically Supervised Injecting Centre. *Int J. Drug Policy* 37, 111–114 (2016).

¹⁶ Dowell, D., Noonan, R. K. & Houry, D. Underlying factors in drug overdose deaths. *JAMA* 318, 2295–2296 (2017).

Moltes de les persones que han sobreviscut a una sobredosi de fentanil semblen no ser conscients d'haver pres el medicament. Les enquestes de 17 centres de reducció de danys a la Colúmbia Britànica, Canadà, van revelar que la prevalença del consum de fentanil era del 29 % (70/242; segons les dades obtingudes amb analítiques de detecció de drogues d'orina), el 73 % dels quals declaren que no consumien fentanil conscientment¹⁷. Les analítiques de drogues amb mostres d'orina en pacients tractats amb metadona al comtat de Wayne, Michigan, van mostrar que el 38 % dels 368 pacients estudiats van donar positiu per fentanil i el 67,3 % dels 113 pacients van declarar, en una enquesta anònima posterior, que no coneixien ningú que volgués obtenir fentanil¹⁸. Es va detectar un alt risc de sobredosi i morts entre aquesta població vulnerable que presentava una elevada exposició al fentanil, la qual cosa va posar de manifest la necessitat imperiosa de desenvolupar estratègies adequades de reducció de danys, com ara la vigilància, el desenvolupament de sistemes d'alerta anticipada, la tecnologia d'anàlisi de comprimits per detectar la presència de fentanil en diversos productes farmacèutics, el programa d'informació, conscienciació i distribució de naloxona, educació sobre sobredosis i tests d'orina¹⁹. La gran majoria de les persones es van mostrar partidàries d'utilitzar tires reactives ràpides per detectar la presència de fentanil en orina a casa o utilitzar serveis de control de drogues a les sales de venopunció supervisades²⁰.

Giorgetti, A., Centola, C. & Giorgetti, R. Fentanyl novel derivative-related deaths. *Hum. Psychopharmacol.* 32, e2605 (2017).

¹⁷ Amlani, A. et al. Why the FUSS (Fentanyl Urine Screen Study)? A cross-sectional survey to characterize an emerging threat to people who use drugs in British Columbia, Canada. *Harm Reduct. J.* 12, 54 (2015).

¹⁸ Arfken, C. L., Suchanek, J. & Greenwald, M. K. Characterizing fentanyl use in methadone-maintained clients. *J. Subst. Abus. Treat.* 75, 17–21 (2017).

¹⁹ Frank, R. G. & Pollack, H. A. Addressing the fentanyl threat to public health. *N. Engl. J. Med.* 376, 605–607 (2017).

Cicero, T. J., Ellis, M. S. & Kasper, Z. A. Increases in self-reported fentanyl use among a population entering drug treatment: the need for systematic surveillance of illicitly manufactured opioids. *Drug Alcohol Depend.* 177, 101–103 (2017).

Strike, C. & Watson, T. M. Losing the uphill battle? Emergent harm reduction interventions and barriers during the opioid overdose crisis in Canada. *Int. J. Drug Policy.* <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.02.005> (2019).

²⁰ Krieger, M. S. et al. High willingness to use rapid fentanyl test strips among young adults who use drugs. *Harm Reduct. J.* 15, 7 (2018).

Kennedy, M. C. et al. Willingness to use drug checking within future supervised injection services among people who inject drugs in a mid-sized Canadian city. *Drug Alcohol Depend.* 185, 248–252 (2018).

També s'han desenvolupat i validat anàlisis de cromatografia líquida d'ultraalt rendiment (UHPLC–MS) / cromatografia líquida d'espectrometria de masses en tàndem (LC–MS–MS) / cromatografia líquida–quadropol temps de vol–espectrometria de masses (LC–QTOF–MS) per a la detecció de fentanil i les seves variants i metabòlits en sang, cabells i líquid bucal, dades que seran útils per conèixer les tendències de reducció de danys i combatre la crisi del fentanil²¹. Així mateix, es va avaluar l'eficàcia d'un immunoassaig de flux lateral recentment desenvolupat en la detecció d'anàlegs de fentanil.²²

Mecanismes farmacològics i efectes secundaris del fentanil

Malgrat els eficaços efectes clínics anestèsics i analgèsics del fentanil, el consum freqüent de fentanil afecta principalment el sistema nerviós central (SNC) i els sistemes gastrointestinal, cardiovascular i pulmonar i pot causar diversos efectes secundaris²³. Els símptomes digestius, com ara nàusees, vòmits i restrenyiment, són freqüents en pacients que consumeixen fentanil habitualment²⁴. En estudis preclínics i clínics també es va demostrar que els fàrmacs opioides, com ara el fentanil, provoquen la immunosupressió. Aquesta immunosupressió pot ser especialment perillosa en pacients grans i en pacients ja immunodeprimits.²⁵ A més, el fentanil i els opioides

²¹ Bergh, M. S., Bogen, I. L., Wilson, S. R. & Oiestad, A. M. L. Addressing the fentanyl analogue epidemic by multiplex UHPLC–MS/MS analysis of whole blood. *Ther. Drug Monit.* 40, 738–748 (2018).

Palamar, J. J. et al. Testing hair for fentanyl exposure: a method to inform harm reduction behavior among individuals who use heroin. *Am. J. Drug Alcohol Abus.* 45, 90–96 (2019).

Fogarty, M. F., Papsun, D. M. & Logan, B. K. Analysis of fentanyl and 18 novel fentanyl analogs and metabolites by LC–MS–MS, and report of fatalities associated with methoxyacetylfentanyl and cyclopropylfentanyl. *J. Anal. Toxicol.* 42, 592–604 (2018).

Griswold, M. K. et al. A novel oral fluid assay (LC–QTOF–MS) for the detection of fentanyl and clandestine opioids in oral fluid after reported heroin over-dose. *J. Med. Toxicol.* 13, 287–292 (2017).

²² Angelini, D. J. et al. Evaluation of a lateral flow immunoassay for the detection of the synthetic opioid fentanyl. *Forensic Sci. Int.* 300, 75–81 (2019).

²³ Frisoni, P. et al. Novel synthetic opioids: the pathologist's point of view. *Brain Sci.* 8, E170 (2018).

²⁴ Gaskey, N. J., Ferriero, L., Pournaras, L. & Seecof, J. Use of fentanyl markedly increases nausea and vomiting in gynecological short stay patients. *AANA J.* 54, 309–311 (1986).

Yang, Q. et al. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 29, 67 (2010).

²⁵ Wei, G., Moss, J. & Yuan, C. S. Opioid-induced immunosuppression: is it centrally mediated or peripherally mediated? *Biochem. Pharm.* 65, 1761–1766 (2003).

sintètics presenten altres efectes secundaris freqüents, com ara migranya, marejos, vertigen, confusió, al·lucinacions i un major risc de fractures òssies en persones grans²⁶.

El fentanil té efectes gratificants i, per tant, una probabilitat elevada de consum abusiu. El seu consum repetit condueix al desenvolupament de la tolerància i la drogodependència²⁷. Les anàlisis dels sistemes de notificació d'efectes adversos als Estats Units, Europa i el Regne Unit han demostrat que els casos d'ús indegut, consum excessiu, dependència i síndrome d'abstinència relacionats amb el fentanil van augmentar de manera constant entre el 2004 i el 2018, i van donar lloc a hospitalitzacions prolongades o a casos de mort²⁸. Altres trastorns mentals, com ara la depressió, l'insomni i les tendències suïcides, també poden aparèixer amb el consum excessiu de fentanil, i contribueixen a la recaiguda i a un major risc de depressió respiratòria o mort per sobredosi²⁹. El tractament d'aquests trastorns mentals pot ajudar

Sacerdote, P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 2, 14–18 (2008).

Pergolizzi, J. et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain. Pr.* 8, 287–313 (2008).

²⁶ Pergolizzi, J. et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain. Pr.* 8, 287–313 (2008).

Wolff, R. F. et al. Systematic review of adverse events of buprenorphine patch versus fentanyl patch in patients with chronic moderate-to-severe pain. *Pain Manag.* 2, 351–362 (2012).

Gil-Gouveia, R., Wilkinson, P. A. & Kaube, H. Severe hemiplegic migraine attack precipitated by fentanyl sedation for esophagogastrosopy. *Neurology* 63, 2446–2447 (2004).

Hass, B. et al. Cost-effectiveness of strong opioids focussing on the long-term effects of opioid-related fractures: a model approach. *Eur. J. Health Econ.* 10, 309–321 (2009).

Bruera, E. & Pereira, J. Acute neuropsychiatric findings in a patient receiving fentanyl for cancer pain. *Pain* 69, 199–201 (1997).

²⁷ Comer, S. D. & Cahill, C. M. Fentanyl: receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 106, 49–57 (2019).

Volkow, N. D., Jones, E. B., Einstein, E. B. & Wargo, E. M. Prevention and treatment of opioid misuse and addiction: a review. *JAMA Psychiatry* 76, 208–216 (2019).

²⁸ Schifano, F., Chiappini, S., Corkery, J. M. & Guirguis, A. Assessing the 2004–2018 fentanyl misusing issues reported to an international range of adverse reporting systems. *Front. Pharm.* 10, 46 (2019).

²⁹ Volkow, N. D., Jones, E. B., Einstein, E. B. & Wargo, E. M. Prevention and treatment of opioid misuse and addiction: a review. *JAMA Psychiatry* 76, 208–216 (2019).

Nadpara, P. A. et al. Risk factors for serious prescription opioid-induced respiratory depression or overdose: comparison of commercially insured and veterans health affairs populations. *Pain Med.* 19, 79–96 (2018).

a prevenir les víctimes mortals relacionades amb el fentanil i a aconseguir l'abstinència.

El fentanil és un agonista pur dels receptors d'opioides μ , però també actua sobre els receptors d'opioides δ i κ ³⁰. S'ha demostrat que el fentanil exerceix els seus efectes analgèsics i letals a través de diferents tipus de receptors del SNC. S'elimina del líquid cefalorraquidi aproximadament a la mateixa velocitat que la morfina³¹. L'administració puntual de naloxona antagonitza més l'analgèsia induïda per fentanil que la letalitat induïda per aquesta substància. Es va demostrar que la β -funaltrexamina inhibeix tant l'analgèsia com la letalitat induïda per fentanil³². Es va demostrar que les concentracions de fentanil relacionades amb la sobredosi bloquejaven els canals de potassi del gen humà ether-a-go-go (hERG) en miòcits ventriculars que es van aïllar de rates neonatals, cosa que pot contribuir a la mort per sobredosi o la mort sobtada relacionada amb fentanil.³³

La depressió respiratòria és la reacció adversa més perillosa al fentanil, ja que pot resultar mortal. A les rates, les injeccions intravenoses de fentanil van fer disminuir proporcionalment els nivells d'oxigen al nucli accumbens, a l'amígdala basolateral i a l'espai subcutani, seguit d'un augment retardat de la glucosa i fluctuacions de la temperatura cerebral i de l'activitat metabòlica del cervell³⁴. L'hipermetabolisme neuronal induït pel fentanil i els seus anàlegs pot danyar l'hipocamp i el sistema límbic,

³⁰ Baumann, M. H., Kopajtic, T. A. & Madras, B. K. Pharmacological research as a key component in mitigating the opioid overdose crisis. *Trends Pharm. Sci.* 39, 995–998 (2018).
Chen, J. C., Smith, E. R., Cahill, M., Cohen, R. & Fishman, J. B. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. *Life Sci.* 52, 389–396 (1993).

³¹ Andersen, H. B., Christensen, B., Findlay, J. W. & Jansen, J. A. Pharmacokinetics of intravenous, intrathecal and epidural morphine and fentanyl in the goat. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 30, 393–399 (1986).

Jang, Y. & Yoburn, B. C. Evaluation of receptor mechanism mediating fentanyl analgesia and toxicity. *Eur. J. Pharm.* 197, 135–141 (1991).

³² Jang, Y. & Yoburn, B. C. Evaluation of receptor mechanism mediating fentanyl analgesia and toxicity. *Eur. J. Pharm.* 197, 135–141 (1991).

³³ Tschirhart, J. N., Li, W., Guo, J. & Zhang, S. Blockade of the human ether a-go-go-related gene (hERG) potassium channel by fentanyl. *Mol. Pharm.* 95, 386–397 (2019).

³⁴ Kiyatkin, E. A. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology* 151, 219–226 (2019).

Dahan, A. et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br. J. Anaesth.* 94, 825–834 (2005).

Solis, E. Jr., Cameron-Burr, K. T., Shaham, Y. & Kiyatkin, E. A. Fentanyl-induced brain hypoxia triggers brain hyperglycemia and biphasic changes in brain temperature. *Neuropsychopharmacology* 43, 810–819 (2018).

fet que pot provocar una síndrome amnèsica en pacients que consumeixen fentanil³⁵. Pel que fa a la hipòxia i la hipotèrmia cerebrals, el fentanil té efectes sinèrgics amb l'heroïna, la qual cosa és coherent amb el risc més gran de mort per sobredosi que s'associa a les barreges d'heroïna i fentanil.³⁶ La depressió respiratòria relacionada amb el fentanil també depèn de la dosi, que en humans assoleix un pic cinc minuts després de l'administració i requereix quatre hores de recuperació. Aquests efectes poden provocar apnea prolongada i mort sobtada³⁷.

S'ha demostrat que la infusió epidural de fentanil causa la síndrome del destret respiratori postoperatori en adults³⁸. El receptor μ 1-opioide està implicat en la depressió respiratòria induïda pel fentanil i els seus anàlegs, però no la morfina³⁹. L'agonista selectiu del receptor nicotínic α 4 β 2 A85380 va revertir la depressió respiratòria induïda per fentanil en rates sense revelar efectes secundaris significatius⁴⁰. Es va demostrar que el bloquejador de canals de potassi activat per calci GAL021 atenuava la depressió respiratòria induïda per la morfina en rates, ratolins i primats no humans, i va produir

³⁵ Barash, J. A. et al. Acute amnesic syndrome associated with fentanyl overdose. *N. Engl. J. Med.* 378, 1157–1158 (2018).

Kofke, W. A., Garman, R. H., Stiller, R. L., Rose, M. E. & Garman, R. Opioid neurotoxicity: fentanyl dose-response effects in rats. *Anesth. Analg.* 83, 1298–1306 (1996).

Duru, U. B. et al. An unusual amnesic syndrome associated with combined fentanyl and cocaine use. *Ann. Intern. Med.* 169, 662–663 (2018).

Taylor, R. G., Budhram, A., Lee, D. H. & Mirsattari, S. M. Opioid-associated amnesic syndrome observed with fentanyl patch use. *CMAJ* 191, E337–E339 (2019).

³⁶ Kiyatkin, E. A. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology* 151, 219–226 (2019).

Solis, E., Jr., Cameron-Burr, K. T. & Kiyatkin, E. A. Heroin contaminated with fentanyl dramatically enhances brain hypoxia and induces brain hypothermia. *eNeuro* 4, ENEURO.0323–17.2017 (2017).

³⁷ Dahan, A. et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br. J. Anaesth.* 94, 825–834 (2005).

Harper, M. H., Hickey, R. F., Cromwell, T. H. & Linwood, S. The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man. *J. Pharm. Exp. Ther.* 199, 464–468 (1976).

Magosso, E., Ursino, M. & van Oostrom, J. H. Opioid-induced respiratory depression: a mathematical model for fentanyl. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51, 1115–1128 (2004).

³⁸ Goetz, A. M. et al. Adult respiratory distress syndrome associated with epidural fentanyl infusion. *Crit. Care Med.* 22, 1579–1583 (1994).

³⁹ Chen, S. W., Maguire, P. A., Davies, M. F., Beatty, M. F. & Loew, G. H. Evidence for μ 1-opioid receptor involvement in fentanyl-mediated respiratory depression. *Eur. J. Pharm.* 312, 241–244 (1996).

⁴⁰ Ren, J., Ding, X. & Greer, J. J. Activating α 4 β 2 nicotinic acetylcholine receptors alleviates fentanyl-induced respiratory depression in rats. *Anesthesiology* 130, 1017–1031 (2019).

efectes estimulants durant la depressió respiratòria induïda per alfentanil, sense afectar la sedació en humans⁴¹. Tanmateix, calen més estudis per confirmar l'eficàcia i possible toxicitat de l'A85380 i el GAL021.

Molts estudis han informat de símptomes cardiovasculars després de l'analgèsia induïda per fentanil, com ara isquèmia miocàrdica, prolongació de l'interval QTc i bradicàrdia⁴². El fentanil s'utilitza habitualment durant les intervencions coronàries percutànies, però la seguretat relativa del seu ús requereix una investigació addicional perquè s'ha descrit que el fentanil intravenós indueix hipotèrmia, perjudica l'absorció del ticagrelor i provoca efectes antiagregants⁴³. Autòpsies i anàlisis toxicològiques van indicar que el consum crònic de fentanil pot ser responsable d'hipertrofia, fibrosi cardíaca i aterosclerosi⁴⁴. Ni els receptors sigma ni els opioïdes són essencials per a l'atenuació de la contracció coronària muscarínica induïda pel fentanil⁴⁵.

⁴¹ Roozkrans, M. et al. Two studies on reversal of opioid-induced respiratory depression by BK-channel blocker GAL021 in human volunteers. *Anesthesiology* 121, 459–468 (2014).
Dahan, A. et al. Averting opioid-induced respiratory depression without affecting analgesia. *Anesthesiology* 128, 1027–1037 (2018).
Golder, F. J. et al. Identification and characterization of GAL-021 as a novel breathing control modulator. *Anesthesiology* 123, 1093–1104 (2015).

⁴² Oden, R. V. & Karagianes, T. G. Postoperative myocardial ischemia possibly masked by epidural fentanyl analgesia. *Anesthesiology* 74, 941–943 (1991).
Blair, J. R., Pruett, J. K., Crumrine, R. S. & Balsler, J. J. Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates. *Anesthesiology* 67, 442–443 (1987).
Hilgenberg, J. C. & Johantgen, W. C. Bradycardia after intravenous fentanyl during subarachnoid anesthesia. *Anesth. Analg.* 59, 162–163 (1980).

⁴³ Zuin, M., Rigatelli, G. & Roncon, L. Use of fentanyl during percutaneous coronary interventions: safety and drawbacks. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 32, 625–632 (2018).
McEvoy, J. W. et al. Effect of intravenous fentanyl on ticagrelor absorption and platelet inhibition among patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PACIFY randomized clinical trial (platelet aggregation with ticagrelor inhibition and fentanyl). *Circulation* 137, 307–309 (2018).
Ibrahim, K. et al. Effect of intravenous fentanyl on ticagrelor absorption and platelet inhibition among patients undergoing percutaneous coronary intervention: design, rationale, and sample characteristics of the PACIFY randomized trial. *Contemp. Clin. Trials* 64, 8–12 (2018).

⁴⁴ Frisoni, P. et al. Novel synthetic opioids: the pathologist's point of view. *Brain Sci.* 8, E170 (2018).
Takase, I., Koizumi, T., Fujimoto, I., Yanai, A. & Fujimiya, T. An autopsy case of acetyl fentanyl intoxication caused by insufflation of 'designer drugs'. *Leg. Med.* 21, 38–44 (2016).
Poklis, J. et al. Two fatal intoxications involving butyryl fentanyl. *J. Anal. Toxicol.* 40, 703–708 (2016).

⁴⁵ Tsuchida, H., Schubert, A., Estafanous, F. G., Brum, J. M. & Murray, P. A. Sigma receptor activation does not mediate fentanyl-induced attenuation of muscarinic coronary contraction. *Anesth. Analg.* 82, 982–987 (1996).

L'administració de fentanil proporciona un alleujament efectiu del dolor, però el consum a llarg termini pot provocar una reducció dels llindars de dolor⁴⁶. Aquest fenomen d'hiperalgèsia induïda per fentanil és un repte en el tractament clínic del dolor perioperatori i crònic. Estudis recents han demostrat que la hiperalgèsia induïda pel fentanil està modulada per l'activació de la cinasa i regulada per senyals extracel·lulars en la divisió laterocapsular del nucli central de l'amígdala (CeLC) i per la CaMKII α (proteïna quinasa II dependent de calci/calmodulina α) en la via descendent del CeLC–gris (subdivisió capsular lateral de la porció central del nucli amigdal·lí) i la RVM (medul·la rostral ventromedial) en ratolins⁴⁷.

Intervencions per al tractament i la prevenció de la sobredosi de fentanil

Es prescriuen tractaments similars per al trastorn pel consum d'opiàcis i la sobredosi d'opioides, com ara els medicaments aprovats per l'Administració d'Aliments i Medicaments dels EUA (FDA): metadona, buprenorfina, naltrexona d'alliberament prolongat i naloxona⁴⁸. La lofexidina, un agonista central del receptor α 2-adrenèrgic, va ser el primer medicament no opioide aprovat per la FDA per al tractament de la síndrome d'abstinència d'opioides⁴⁹. La lofexidina té menys barreres prescriptives i una eficàcia i seguretat comparables en relació amb altres agonistes dels receptors opioides, però acostuma a ser més cara. Disposem de poques dades sobre l'eficàcia de les intervencions per prevenir les sobredosis causades per fentanil fabricat il·lícitament (taula 1). En comparació amb altres sobredosis relacionades amb opioides, les sobredosis relacionades amb fentanil il·lícit semblen anar acompanyades de

⁴⁶ Mitra, S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J. Opioid Manag.* 4, 123–130 (2008).

Mao, J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 100, 213–217 (2002).

⁴⁷ Li, Z. et al. CaMKII α may modulate fentanyl-induced hyperalgesia via a CeLC-PAG-RVM-spinal cord descending facilitative pain pathway in rats. *PLoS ONE* 12, e0177412 (2017).

Li, Z. et al. Activation of the extracellular signal-regulated kinase in the amygdala modulates fentanyl-induced hypersensitivity in rats. *J. Pain* 18, 188–199 (2017).

⁴⁸ Bart, G. Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery. *J. Addict. Dis.* 31, 207–225 (2012).

⁴⁹ Doughty, B., Morgenson, D. & Brooks, T. Lofexidine: a newly FDA-approved, nonopioid treatment for opioid withdrawal. *Ann. Pharmacother.* 53, 746–753 (2019).

Gorodetzky, C. W. et al. A phase III, randomized, multi-center, double blind, placebo controlled study of safety and efficacy of lofexidine for relief of symptoms in individuals undergoing inpatient opioid withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 176, 79–88 (2017).

síntomes diferents, com ara rigidesa corporal i toràtica, discinèsia i freqüència cardíaca lenta o irregular, que poden afectar les intervencions per al tractament de la sobredosi, com ara el subministrament d'oxigen i l'administració de dosis adequades de naloxona⁵⁰. Per evitar o reduir els efectes adversos del fentanil, la FDA va proposar regular la durada del consum i les dosis de fentanil⁵¹. Un estudi va demostrar que la majoria dels pacients que aparentment havien patit una sobredosi de fentanil podien ser donats d'alta després d'una breu observació al servei d'urgències, per la qual cosa és poc probable que fossin necessàries dosis addicionals de naloxona a urgències.⁵²

⁵⁰ Kinshella, M. W., Gauthier, T. & Lysyshyn, M. Rigidity, dyskinesia and other atypical overdose presentations observed at a supervised injection site, Vancouver, Canada. *Harm. Reduct. J.* 15, 64 (2018).

Mayer, S. et al. Characterizing fentanyl-related overdoses and implications for overdose response: findings from a rapid ethnographic study in Vancouver, Canada. *Drug Alcohol Depend.* 193, 69–74 (2018).

⁵¹ Floyd, C. N. & Warren, J. B. Opioids out of control. *Br. J. Clin. Pharm.* 84, 813–815 (2018).

⁵² Scheuermeyer, F. X. et al. Safety of a brief emergency department observation protocol for patients with presumed fentanyl overdose. *Ann. Emerg. Med.* 72, 1–8 e1 (2018).

Taula 1 Resum dels fàrmacs per al tractament del trastorn per consum d'opioides i possibles conseqüències en cas de sobredosi de fentanil

Medicació	Mecanisme d'acció	Tractament	Inconvenients	Conseqüències de la sobredosi de fentanil
Metadona	Agonista pur MOR (receptor opioide de subtipus mu)	Redueix la necessitat imperiosa de consumir i els símptomes d'abstinència.	Risc de dependència i abstinència aguda després d'una interrupció brusca. Depressió respiratòria i prolongació del QTc (interval QT corregit) a conseqüència d'una sobredosi de metadona o consum il·lícit.	Protegeix contra la mort i afavoreix l'abstinència en pacients exposats al fentanil, però les taxes de recaiguda encara són altes.
Buprenorfina	Agonista parcial MOR Antagonista de KOR (receptor opioide de subtipus kappa).	Redueix la necessitat imperiosa i els símptomes d'abstinència.	Risc d'abstinència aguda en pacients amb OUD (Trastorn per consum d'opioides) amb alts nivells de tolerància.	Afavoreix la retenció del tractament i l'abstinència d'opioides en pacients exposats al fentanil.
Naltrexona d'alliberament prolongat	Antagonista de MOR Antagonista de KOR	Redueix la necessitat imperiosa, afavoreix l'abstinència, afavoreix la retenció del tractament i prevé la recaiguda.	Requereix desintoxicació abans d'iniciar el tractament amb naltrexona. Alt risc o fracàs precoç de la inducció.	Els esdeveniments adversos, incloent-hi sobredosis, no van diferir entre la naltrexona de llarga durada i la combinació buprenorfina-naloxona.
Naloxona	Antagonista de MOR	Redueix la necessitat imperiosa, afavoreix l'abstinència, afavoreix la retenció del tractament i prevé la recaiguda.	Risc o desencadenant d'abstinència d'opioides.	Principalment s'utilitza per revertir l'epidèmia de sobredosis, però la seva eficàcia necessita millora, i la dosificació segura requereix investigació addicional.
Lofexidina	Agonista del receptor adrenèrgic central α_2	Redueix els símptomes d'abstinència, però no la necessitat imperiosa de consumir drogues.	Hipotensió i bradicàrdia. No és efectiu per a tots els símptomes d'abstinència.	n/d

4 Anàlisi traductològica

Com ja s'ha comentat amb anterioritat, un dels principals problemes que ha de resoldre el traductor en un text científic és la terminologia. Però n'hi ha d'altres, de tipologia diversa, que poden anar des de dubtes de caràcter general relacionats amb la lingüística, a problemes específics dels textos especialitzats. Cal no oblidar que l'objectiu de la traducció és assegurar la comprensió del text, tot preservant la fidelitat al text original.

A continuació s'analitzen alguns dels reptes que ha suposat la traducció d'aquest article i es detallen exemples del text original i del meta, així com l'estratègia adoptada per intentar resoldre la dificultat. L'anàlisi està estructurada en dos apartats: les dificultats lingüístiques (morfosintàctiques i terminològiques) i, per acabar, es detallen les estratègies de traducció emprades.

4.1 Dificultats morfosintàctiques

4.1.1 Article

L'anàlisi contrastiva entre l'anglès i el català ens mostra que una de les diferències amb les quals ens podem trobar amb més freqüència és l'ús del determinant article, ja que es tracta d'un element que sovint s'omet en la llengua anglesa. En el cas del text en estudi, aquest és un factor de gran rellevància perquè en trobem el primer exemple al títol de l'article i cada cop que successivament se cita el nom de la substància objecte del treball, el fentanil:

ANG: ∅ *The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies.*

CAT: La crisi creixent del consum il·lícit del fentanil, sobredosi i possibles estratègies terapèutiques.

4.1.2 Forma passiva

Es tracta d'una flexió verbal correcta a ambdues llengües però molt més freqüent en anglès que no pas en català. Un dels motius d'aquesta diferència podria ser que l'anglès no disposa d'estructures amb el pronom reflexiu de tercera persona *es*, com és el cas del català. En traduccions literals se'n fa un ús excessiu, que dona lloc a frases poc naturals.

Per tal d'evitar l'ús de la forma passiva pot ser necessari recórrer a estratègies d'amplificació:

ANG: *Fentanyl is currently approved.*

CAT: Actualment, el fentanil és una substància aprovada.

4.1.3 Adjectius

Són nombroses les diferències entre l'ús de l'adjectiu en català i en anglès, però un dels més habituals fa referència a la col·locació: en anglès, abans del substantiu; mentre que en català, generalment, es col·loca després del substantiu.

ANG: *Its potential for abuse and the rise in overdose deaths pose a serious challenge to public health.*

CAT: El seu consum i l'augment de les morts per sobredosi suposen un problema greu per a la salut pública.

També cal citar el cas dels possessius: són adjectius pronominals molt emprats en anglès i menys en català, tot i que encara se'n fa un ús abusiu. L'estratègia de traducció pot ser ometre el possessiu o bé fer ús de pronoms febles.

ANG: *Fentanyl administration provides effective pain relief, but its long-term use can result in a lowering of pain thresholds.*

CAT: ∅ L'administració de fentanil proporciona un alleujament efectiu del dolor, però el consum a llarg termini pot provocar una reducció dels llindars de dolor.

4.1.4 Gerundi

Es tracta d'una forma verbal no personal molt més emprada en anglès que no pas en català. Mereix una menció especial l'anomenada *-ing form*, que pot ser traduïda per construccions diverses com ara substantius, infinitius...:

ANG: *Neuronal hypermetabolism that is induced by fentanyl and its analogs may damage the hippocampus and limbic system, causing an amnestic syndrome.*

CAT: L'hipermetabolisme neuronal induït pel fentanil i els seus anàlegs pot danyar l'hipocamp i el sistema límbic, fet que pot provocar una síndrome amnèsica.

4.2 Dificultats terminològiques

Gran part dels termes d'un text científic es poden consultar a diccionaris generals, però sempre és més efectiu consultar fonts especialitzades, que permetran trobar una solució més específica i acurada. Per a la resolució d'aquests termes, he consultat el Termcat i el *Diccionario de dudas y dificultades de traducción del inglés médico*, de Fernando Navarro (també conegut com a “Libro Rojo de Fernando Navarro”), disponible *online* a la pàgina web de Cosnautas⁵³. Tot i ser una font que ofereix solucions per a la traducció a l'espanyol, m'ha resultat molt útil.

4.2.1 Fitxes terminològiques

A continuació detallaré fitxes terminològiques dels termes que m'han presentat més dificultats i dubtes, amb les quals intento deixar constància de la importància de la cerca de documentació i bibliografia abans de decidir la traducció d'un terme controvertit.

Les dades que inclouen les fitxes són, en primer lloc, el terme extret del text original i el context en què apareix la paraula. A continuació indico la primera opció de traducció després de consultar diccionaris generals i, en últim lloc, la traducció definitiva després de consultar el Termcat, el *Libro Rojo* de Navarro, el DIEC, l'Optimot i, en algun cas, la RAE.

Terme original: *fatality*

Context: *A surge in the occurrence of fentanyl-related fatalities among illicit drug users occurred in 2006.*

Primera opció de traducció: *morts*

Traducció definitiva: *víctimes mortals*

Raonament: Esta palabra, que casi nunca debe traducirse por “fatalidad”, tiene dos acepciones principales en los textos médicos: víctima o muerto por accidente y letalidad. (Font: *Libro Rojo de Fernando Navarro*)

⁵³ <https://www.cosnautas.com/es/catalogo/diccionario-medico-librorojo>

Terme original: *prevalence*

Context: *the prevalence of opioid-related mortality has increased persistently*

Primera opció de traducció: *incidència*

Traducció definitiva: *prevalença*

Raonament: Proporció de persones afectades per una determinada malaltia o exposades a un determinat factor de risc en relació amb el nombre total d'habitants d'una àrea geogràfica o social durant un període de temps concret.(Font: Termcat).

Es frecuente la confusión entre incidence y prevalence. La incidencia de una enfermedad determinada corresponde a la probabilidad de contraer dicha enfermedad. La prevalencia de una enfermedad corresponde a la proporción de personas que, en una población determinada, presentan dicha enfermedad en un momento dado. (Font: *Libro Rojo de Fernando Navarro*).

Terme original: *analog*

Context: *The presence of fentanyl and its analogs has become a central contributor to the increase in the number of opioid-related overdose deaths*

Primera opció de traducció: *anàleg*

Traducció definitiva: *variant/anàleg* (el terme apareix sovint i he decidit alternar les dues opcions de traducció)

Raonament: Compost químic d'estructura semblant a la d'un altre, però amb algun component diferent.(Font: Termcat)

Terme original: *screen*

Context: *Urine drug screens showed that the prevalence of recent fentanyl use in patients*

Primera opció de traducció: *cribratge*

Traducció definitiva: *test de detecció de drogues/test de drogues*

Raonament: Recerca sistemàtica indiscriminada que s'aplica a una població per a detectar patologies o descompensacions en fases inicials. L'objectiu del cribratge és detectar problemes de salut abans que es manifestin o s'expressin clínicament per a millorar el pronòstic o les possibilitats de guarició. (Font: Termcat)

Terme original: *unique patient*

Context: *38 % of 368 unique patients tested positive for fentanyl*

Primera opció de traducció: *pacients únics*

Traducció definitiva: *pacients estudiats*

Raonament: unique. Término traidor; en la mayor parte de los casos no significa 'único' (que en inglés suele decirse más bien single, only o sole), sino excepcional, singular, exclusivo, particular, extraordinario, extraño, raro, peculiar, incomparable, inimitable, insustituible, irreplicable, poco común, sin igual, sin paralelo, sin precedentes, sin parangón, distintivo, privilegiado, original o revolucionario, según el contexto. Her behaviour is unique (su conducta es extraña); Businesses often have unique needs (cada empresa tiene sus propias necesidades). A unique doctor (un médico excepcional), unique patient (paciente contabilizado una sola vez [en un análisis estadístico]), a unique show (un espectáculo nunca visto), a unique success (éxito sin precedentes). (Font: Libro Rojo de Fernando Navarro)

Terme original: *harm-reduction*

Context: *thus highlighting the pressing need to develop appropriate harm-reduction strategies*

Primera opció de traducció: *estratègies per minimitzar els efectes negatius*

Traducció definitiva: *estratègies de reducció de danys*

Raonament: Centre d'atenció ambulatoria en què s'atenen les necessitats psicosocials i sanitàries bàsiques de persones amb trastorns per consum de substàncies, es fomenten hàbits saludables i de prevenció respecte al consum de drogues i es procura vincular les persones que hi acudeixen, sovint en situació d'exclusió social, a la xarxa sanitària. (Font: Termcat)

Terme original: *pill-testing*

Context: *pill-testing technology about the presence of fentanyl in various drug products*

Primera opció de traducció: *testat de comprimits*

Traducció definitiva: *anàlisi de comprimits*

Raonament: Pill testing, also known as drug checking, involves the chemical analysis of illicit or unknown substances, to inform the owner of the contents of the pill. (Font: Universitat de Queensland: <https://stories.uq.edu.au/small-change/pill-testing-the-facts/index.html>)

Terme original: *including*

Context: *Immuno-suppression was also shown to be precipitated by analgesic opioid drugs, including fentanyl, in preclinical and clinical studies.*

Primera opció de traducció: *inclòs, incloent-hi*

Traducció definitiva: *com ara*

Raonament: Palabra inglesa extraordinariamente frecuente en los textos médicos que solo rara vez debe traducirse por “incluyendo”. Alternativas: entre ellos, como por ejemplo, sin olvidas, especialmente, (Font: *Libro Rojo de Fernando Navarro*).

Terme original: *withdrawal*

Context: *have shown that cases of fentanyl-related misuse, abuse, dependence, and withdrawal steadily increased between 2004 and 2018,*

Primera opció de traducció: *abstinència*

Traducció definitiva: *síndrome d'abstinència*

Raonament: Qualitat d'abstinent. (Font: Termcat)

Terme original: *abstinence*

Context: *The treatment of these mental disorders may help prevent fentanyl-related fatalities and achieve abstinence.*

Primera opció de traducció: *desintoxicació*

Traducció definitiva: *abstinència*

Raonament: Conjunt d'alteracions psíquiques i nervioses produïdes en les persones per la cessació més o menys brusca d'una droga habitual com l'alcohol, la morfina, etc., a la qual hom havia esdevingut addicte. (Font: Termcat)

Terme original: *distress*

Context: *Epidural fentanyl infusion has been shown to cause postoperative adult respiratory distress syndrome*

Primera opció de traducció: *distrès*

Traducció definitiva: *destret*

Raonament: Situació anguniosa, d'extrema necessitat. (Font: Termcat)

Terme original: *lethality*

Context: *Acute naloxone administration antagonizes fentanyl-induced analgesia more than fentanyl-induced lethality.*

Primera opció de traducció: *mortalitat*

Traducció definitiva: *letalitat*

Raonament: Condició de la malaltia o lesió que produiran inevitablement la mort. (Font: Termcat). També he consultat el *Libro Rojo de Navarro*, qui dedica una llarga

entrada a aquest terme (*lethal*: Para expresar que algo causa la muerte, en inglés se usa muchísimo más fatal o lethal que mortal. En español, en cambio, el adjetivo más frecuente para este sentido era tradicionalmente, con mucho, mortal. De hecho, la RAE consideraba desusada la voz española 'letal', excepto en poesía, hasta 1984. Hoy se usa mucho letal en español como sinónimo de 'mortal' (o, con menos frecuencia, de 'mortífero'), sobre todo en embriología y farmacología. En las traducciones del inglés, no obstante, conviene prestar atención para no abusar de este tipo de anglicismos de frecuencia, y alternar de vez en cuando el uso de 'letal' y 'mortal'. Font: Libro Rojo de Navarro). El terme *lethality* (o *lethal*) apareix diverses vegades al fragment de l'article traduït i, seguint el consell de Navarro, he decidit utilitzar majoritàriament la traducció *letalitat*, i he reservat l'ús de *mortalitat* només per a les ocasions on he considerat que escau (per exemple: Respiratory depression is the most dangerous adverse reaction to fentanyl that can result in lethality/La depressió respiratòria és la reacció adversa més perillosa al fentanil, ja que pot resultar mortal).

4.2.2 Col·locacions

Les col·locacions (*collocative meaning*) són combinacions de diferents termes, que quan apareixen agrupats donen lloc a un nou significat. Alguns exemples detectats al text són:

- *Breakthrough pain*: es refereix a episodis de dolor agut que apareix de manera sobtada. La traducció definitiva ha estat "dolor irruptiu".
- *Adverse reaction*: fa referència a la resposta perjudicial i no desitjada que pot aparèixer després de l'administració d'un medicament. La traducció ha estat "reacció adversa", tot i que també, en el context adequat, es podria haver optat per "efecte secundari", però cal tenir present que en aquest cas la reacció no és conseqüència de l'acció farmacològica principal del medicament, sinó que n'és una conseqüència eventual.
- *Long-term use*: es refereix a l'administració continuada d'un medicament durant un període de temps prolongat. La traducció definitiva ha estat: "consum a llarg termini".
- *Harm reduction sites*: fa referència als espais on es proporcionen serveis destinats a minimitzar els riscos associats al consum de drogues, especialment en poblacions vulnerables com ara usuaris de drogues per via intravenosa. Després de consultar

diferents fonts i textos paral·lels, la traducció definitiva ha estat “centres de reducció de danys”.

4.2.3 Sigles i acrònims

Per a la traducció d'acrònims i sigles he consultat l'Acronym Finder, així com el Termcat i diferents textos paral·lels. En qualsevol cas, el criteri de traducció ha estat sempre optar per l'escriptura del nom complet la primera vegada que apareixia al text i per les sigles les ocasions successives, si escau. Alguns exemples són:

- FDA: *Food and Drug Administration*/Administració d'Aliments i Medicaments dels EUA
- UHPLC–MS: *Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography–Mass Spectrometry*/Cromatografia Líquida d'Ultraalt Rendiment–Espectrometria de Masses
- LC–MS–MS: *Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry*/Cromatografia Líquida d'Espectrometria de Masses Tàndem
- LC–QTOF–MS: *Liquid Chromatography–Quadrupole Time-of-Flight–Mass Spectrometry*/Cromatografia Líquida–Quadrupole Time-of-Flight–Espectrometria de Masses
- hERG: *Human Ether-a-go-go-Related Gene*/Gen Relacionat amb Human Ether-a-go-go
- CaMKII α : *Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Alpha* /Proteïna Quinasa II Dependent de Calci/Calmodulina Alpha
- QTc: *Corrected QT Interval*/Interval QT corregit

4.2.4 Unitats

Segons la guia *Abreviacions* (2021: 7), publicada per la Direcció de Política Lingüística de la Generalitat de Catalunya, “L'ús d'abreviacions és indicat per a taules, gràfics, llistes, quadres sinòptics, classificacions i en altres casos similars que requereixen comprimir el text en benefici d'una informació més completa”. Per tant, en aquest cas, no està indicat l'ús de les abreviatures de les unitats de temps (minuts i hores) en parts del text que no són cap dels mencionats anteriorment, sinó que caldrà emprar el terme no abreujat:

ANG: *which reaches a peak 5 min after administration and requires 4 h to recover in humans*

CAT: que en humans assoleix un pic 5 minuts després de l'administració i requereix 4 hores per recuperar-se.

4.2.5 Abreviatures

Tot i que és força freqüent en textos de llengua catalana de l'ús de l'abreviatura *N/A*, es tracta d'un manlleu no necessari perquè en català existeix una abreviatura per indicar "no disponible":

ANG: *N/A (not available)*

CAT: *n/d (no disponible)*

4.2.6 Símbols

El text original recull alguns símbols matemàtics o estadístics que he substituït per text. Per exemple \sim , $<$:

ANG: *increased from $<15\%$ in 2010 to $\sim 50\%$ in 2017.*

CAT: *va augmentar des d'un percentatge inferior al 15 % el 2010 fins a aproximadament el 50 % el 2017.*

4.2.7. False friends

Els falsos amics o *false friends* són paraules similars en ambdues llengües, però amb significat diferent, la qual cosa pot conduir a errors de traducció. A continuació es detallen alguns exemples detectats al text:

- *Abuse*: es tracta d'un terme que en la traducció al català sovint es tradueix literalment com a "abús". En el context de l'article que estudiem, la traducció correcta és "consum".
- *Management*: habitualment aquest terme es tradueix com a "gestió", però en el context mèdic escau "tractament".
- *Disorder*: en les traduccions literals podem trobar aquest terme com a "desordre", "desorganització" ... En el context mèdic la traducció correcta és "trastorn".
- *Fatalities*: no s'ha de traduir com a "fatalitat", sinó com a "morts", "víctimes mortals" o "mortalitat".
- *Condition*: en el context mèdic escau traduir-ho com a "malaltia", "afecció", "trastorn".
- *Range*: tot i que la traducció immediata seria "rang", en el context farmacològic escau "interval" o "marge".

4.3 Dificultats en la puntuació i l'estructura

He decidit modificar la macroestructura del text meta pel que fa a la puntuació d'algunes frases, incloent-hi comes i també punts i coma per tal de facilitar llegibilitat i la comprensió del text. Durant la traducció s'han detectat paràgrafs excessivament llargs que dificulten la fluïdesa i ritme del text. Per tal d'esmenar aquest aspecte, he modificat la segmentació i he dividit alguns paràgrafs, sempre aprofitant un canvi de tema. D'aquesta manera el text és més fluid, es facilita la lectura i el missatge és una mica més accessible.

4.4 Estratègies de traducció

Durant la traducció d'aquest text, i de qualsevol altre text, el traductor utilitza contínuament estratègies de traducció (tot i que no sempre és fàcil identificar-les i classificar-les) amb l'objectiu d'assolir un text meta de fàcil comprensió alhora que natural. En el cas d'un text científic, la pròpia temàtica fa que no sempre sigui fàcil reeixir en l'objectiu de la "fàcil comprensió", amb la dificultat afegida que cal preservar la precisió i el rigor i que el marge de "creativitat" és mínim.

Segons la classificació de Molina i Hurtado (2002), les estratègies de traducció més habituals són, entre d'altres, amplificació, adaptació, calc, condensació, comprensió lingüística, descripció, generalització, manlleu, reducció, reordenació, traducció literal, transposició.

Una tàctica emprada habitualment en la traducció de l'anglès al català és el reordenament sintàctic, segons el qual es modifica l'ordre dels elements de la frase amb l'objectiu de mantenir la coherència i fluïdesa del text. Per exemple:

ANG: *A surge in the occurrence of fentanyl-related fatalities among illicit drug users occurred in 2006.*

CAT: L'any 2006 es va produir un augment de les morts relacionades amb el fentanil entre els consumidors de substàncies il·lícites.

Exemple d'adaptació, en aquest cas podríem parlar d'adaptació temporal, és el següent:

ANG: *in the early 1980s*

CAT: a principi de la dècada dels 80

Pel que fa a la descripció, un exemple seria (com s'ha comentat anteriorment) la substitució de símbols matemàtics per l'explicació del significat en text:

ANG: *increased from <15 % in 2010 to ~50 % in 2017*

CAT: augmentar des d'un percentatge inferior al 15 % el 2010 fins a aproximadament el 50 % el 2017.

Quant a l'estratègia d'amplificació:

ANG: *higher risk of fractures in the elderly*

CAT: major risc de fractures òssies en persones grans

A continuació trobem un exemple d'amplificació d'un concepte i d'omissió d'un altre:

ANG: *naloxone training and distribution, overdose education*

CAT: informació, conscienciació i distribució de naloxona i educació sobre sobredosis

5 Conclusions

Durant la realització d'aquest treball he pogut constatar quelcom que he sentit nombroses vegades durant el grau, a diferents assignatures: traduir no és simplement traslladar un text d'una llengua a una altra. Efectivament, cal tenir presents molts factors que sobrepassen les competències lingüístiques. L'expertesa traductològica s'adquireix amb l'estudi, l'experiència i la documentació; però també és molt important dubtar, no refiar-se, tornar enrere, deixar reposar el text, repassar, consultar amb experts en el tema, consultar amb altres traductors, etc.

Pel que fa al procés de documentació, en el cas de la terminologia específica dels textos científics, cal tenir en compte que la informació no sempre és unànime, sovint és confusa i inclús contradictòria. És per això que cal ser curós i verificar la fiabilitat de les fonts. En el cas d'aquest treball, les fonts de capçalera consultades han estat principalment els

diccionaris del Termcat, en concret el *Diccionari enciclopèdic de medicina* i el *Diccionari de neurociència*, així com *El Diccionario de dudas y dificultades de traducción del inglés médico* de Fernando A. Navarro, també conegut com a *Libro Rojo de Navarro*. Així i tot, també han estat molts els textos paral·lels consultats, el que ha fet augmentar considerablement la relació de referències bibliogràfiques emprades.

D'altra banda, un altre dels objectius d'aquest treball era assolir un text meta natural (tan natural com pot resultar un text mèdic d'alta especialització), que no evidenciï que va ser escrit en anglès, fidel al text original, tot assegurant la comprensió de la informació. I és aquí on ha calgut posar en pràctica molts dels coneixements i estratègies de traducció apreses durant el grau per tal de superar les dificultats morfosintàctiques derivades de les diferències entre l'anglès i el català.

En definitiva, considero que he reeixit en el principal objectiu del treball: volia fer paleses les dificultats que suposen la traducció d'un text científic d'alta especialització i detallar el procediment de resolució de problemes. I puc confirmar, com deia en començar, que la traducció no consisteix simplement a traslladar un text d'una llengua a una altra, sinó que es fonamenta en fer transitar el text per diferents etapes abans d'assolir un text meta adequat i fidel a l'original.

6 Bibliografia

Abbreviations and acronyms dictionary. (s. d.). <https://www.acronymfinder.com/>

Amano, T., Ramírez-Castañeda, V., Berdejo-Espinola, V., Borokini, I., Chowdhury, S., Golivets, M., González-Trujillo, J. D., Montaña-Centellas, F., Paudel, K., White, R. L., & Veríssimo, D. (2023). The manifold costs of being a non-native English speaker in science. *PLoS Biology*, 21(7), e3002184. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002184>

Arias, T. D., Tapia, J. L. (1999). Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. *Revista Panamericana de Salud Pública-pan American Journal Of Public Health*. Recuperat el 7 d'abril de 2024, de <https://iris.paho.org/xmlui/bitstream/123456789/751/1/9275323054.pdf>

BBC News Mundo. (2021, 21 juny). «Los peores años de la crisis de opioides en EE. UU. no han pasado»: Anna Lembke, psiquiatra estadounidense experta en adicciones. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-57433172>

Calafat, A., Juan, M., & Duch, M. A. (2010, 1 juny). ¿Para qué sirve el testado de pastillas (Pill testing)? What is the use of pill testing? Calafat | Adicciones. <https://adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/206/198>

Pasqual Calbó i Caldés | *Enciclopèdia Catalana* [versió en línia]. (s. d). <https://www.enciclopedia.cat/gran-enciclopedia-catalana/pasqual-calbo-i-caldes>

Centre de Reducció de Danys (ARD) Fundació Arrels. Sala de venopunció – Projectes infermers a Catalunya. (s. d.). <https://catalanurses.cat/projectes/centre-de-reduccio-de-danys-ard-fundacio-arrels-sala-de-venopuncio/>

Cosnautas. (s. d). *Diccionario médico online* | *El diccionario médico de Fernando Navarro*. <https://www.cosnautas.com/es/catalogo/diccionario-medico-librorojo>

CSIC. (2023, 19 juliol). *Un estudio señala que la ciencia en inglés es un obstáculo para quienes tienen otra lengua materna* | *Consejo Superior de Investigaciones*

Científicas.

<https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/un-estudio-senala-que-la-ciencia-en-ingles-es-un-obstaculo-para-quienes-tienen-otra-lengua-materna>

De la Sotilla, J. (2023, 25 setembre). L'epidèmia de fentanil provoca més morts que mai als Estats Units. *Ara.cat*.

https://www.ara.cat/internacional/estats-units/l-epidemia-fentanil-provoca-mes-morts-mai-als-estats-units_1_4810306.html

Dennis, M. (2023, 9 maig). *Avances en la lucha contra el fentanilo*. American Chemistry Society.

<https://www.cas.org/es-es/resources/cas-insights/emerging-science/advancing-progress-fight-against-fentanyl>

Diccionari de neurociència | TERMCAT. (s. d.).

<https://www.termcat.cat/ca/diccionaris-en-linia/140/>

Diccionari enciclopèdic de medicina (DEMCAT). Versió de treball | TERMCAT. (s. d.).

<https://www.termcat.cat/ca/diccionaris-en-linia/183/>

Diccionarios de español, inglés, francés, portugués - WordReference.com. (s. d.).

<https://www.wordreference.com/es/>

Drogas emergentes. (2011). Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno Para el Plan Nacional Sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Recuperat el 10 de març de 2024, de

<https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/pdf/InformeDrogasEmergentes.pdf>

Eibl, J. K., Morin, K., Leinonen, E., & Marsh, D. C. (2017). The State of Opioid Agonist Therapy in Canada 20 Years after Federal Oversight. *The Canadian Journal Of Psychiatry/Canadian Journal Of Psychiatry*, 62 (7), 444-450.

<https://doi.org/10.1177/0706743717711167>

El fentanil, l'opiàci que causa estralls als EUA, cada cop més present als hospitals catalans. (2023, 4 setembre).3Cat.

<https://www.ccma.cat/3cat/el-fentanil-lopiaci-que-causa-estralls-als-eua-cada-cop-me-s-present-als-hospitals-catalans/noticia/3244969/#onboarding=true>

El fentanilo – DrugFacts | National Institute on Drug Abuse. (2024, 11 abril). National Institute On Drug Abuse. <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-fentanilo>

Enciclopedia de Traducción e Interpretación (ENTI). (s. d.). *Técnicas / estrategias de traducción*. Asociación Ibérica de Estudios de Traducción E Interpretación (AIETI). https://www.aieti.eu/enti/techniques_SPA/entrada.html

Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. (2018, 21 febrer). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Recuperat el 4 de març de 2024, de https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/

Fentanyl Epidemic Townhall (març 2023). Addictions, Drug & Alcohol Institute. <https://adai.uw.edu/fentanyl-epidemic-townhall-march-23-6pm-in-person-virtual/>

Generalitat de Catalunya. Departament de Cultura. Direcció General de Política Lingüística, (2021). *Abreviacions: Biblioteca Tècnica de Política Lingüística; Vol. núm. 28*. Recuperat l'1 maig de 2024, de <https://llengua.gencat.cat/web/.content/documents/publicacions/btpl/arxiu/28-btpl-abreviacions.pdf>

Han, Y., Yan, W., Zheng, Y., Khan, M. Z., Yuan, K., & Lu, L. (2019). The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Translational Psychiatry*, 9 (1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0625-0>

Institut d'Estudis Catalans - Diccionari de la llengua catalana 2. (2021). <https://dlc.iec.cat/>

La supremacía del inglés en la investigación médica | Castellano - La Página del Idioma Español = El Castellano - Etimología - Lengua española. (s. d.).

<https://www.elcastellano.org/la-supremac%C3%ADa-del-ingl%C3%A9s-en-la-investigaci%C3%B3n-m%C3%A9dica>

Merriam-Webster. (s. d.). Dictionary by Merriam-Webster. En *Merriam-Webster*.
<https://www.merriam-webster.com/>

Molina, L., Hurtado A. (2002). *Translation techniques revisited: A dynamic and functionalist approach*. *Meta*, 47, 498-512. <https://doi.org/10.7202/008033ar>

NCI Dictionary of Cancer Terms. (s. d.). Cancer.gov.

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lc-ms>

Newmark, P. (2004). *Manual de traducción*. Moya (V. Moya, Trad.) Cátedra. (Obra original publicada el 1988)

Obiols, V., Brugué, L. (2018). *Traducció de Textos Científics i Tècnics*. Universitat Oberta de Catalunya. Disponible a:

https://discovery.biblioteca.uoc.edu/permalink/34CSUC_UOC/1asfcbc/alma991000636949706712

Optimot. Consultes lingüístiques - Llengua catalana. (s. d.).

<https://aplicacions.llengua.gencat.cat/llc/AppJava/index.html?action=Principal&method=inici>

Parra, S. (2024, 25 gener). Los devastadores efectos del fentanilo en EE. UU, una droga mortal ya en España. *www.nationalgeographic.com.es*.

https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/devastadores-efectos-fentanilo-eeuu-droga-mortal-ya-espana_20538

Puig, L. (2020, 9 abril). *Les sobredosis es poden evitar- Associació ALBA Terrassa*.

Associació ALBA Terrassa.

<https://www.aalba.org/publicacions/prevencio-estimuls/item/566-les-sobredosis-es-poden-evitar.html>

Rathod, R. H., Chaudhari, S. R., Patil, A. S., & Shirkhedkar, A. A. (2019). Ultra-high performance liquid chromatography-MS/MS (UHPLC-MS/MS) in practice: analysis of

- drugs and pharmaceutical formulations. *Future Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 5 (1). <https://doi.org/10.1186/s43094-019-0007-8>
- Real Academia Española: *Diccionario de la lengua española*, 23a ed., [versió 23.7 en línia]. <https://dle.rae.es>
- Riera, C. (2014). *Manual de traducció de textos científics de l'anglès al català*. Claret.
- RTVE Noticias. (2023, 3 agost). *EE. UU. Fentanilo: 50 veces más potentte que la heroína y más barato, provoca 200 muertes al día*. RTVE [Vídeo]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=6Cw8xwgAOG8>
- Sense ficció «Fentanil, la droga més barata i mortal». (2023, 7 febrer). [Vídeo]. 3Cat. <https://www.ccma.cat/3cat/fentanil-la-droga-mes-barata-i-mortal/video/6201173/>
- The Fentanyl Epidemic: Experts Discuss Impact on College Students, UH Vaccine | Campus Drug Prevention*. (s. d.). <https://www.campusdrugprevention.gov/fentanyl-epidemic-experts-discuss-impact-college-students-uh-vaccine>
- UHPLC - Ultra High Performance Liquid Chromatography | AcronymFinder*. (s. d.). [https://www.acronymfinder.com/Ultra-High-Performance-Liquid-Chromatography-\(UHPLC\).html](https://www.acronymfinder.com/Ultra-High-Performance-Liquid-Chromatography-(UHPLC).html)
- UNODC (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito). (2015). El fentanilo y sus análogos, 50 años después. *Global Smart Update*, 17, 3-7. https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_spanish_for_web.pdf
- Veiga Díaz, María Teresa (2008). *El inglés como vehículo de la ciencia: influencia sobre la redacción y traducción de textos científicos*. Actas del III Congreso Internacional de la Asociación Ibérica de Estudios de Traducción e Interpretación. La traducción del futuro: mediación lingüística y cultural en el siglo XXI. Barcelona 22-24 de març de 2007. Versió electrònica disponible a la web de l'AIETI. Recuperat el 24 de març, de https://www.aieti.eu/wp-content/uploads/AIETI_3_MTV_D_Ingles.pdf

Verónica, R. L. (2018, 26 juny). *Determinació de poliamines en orina mitjançant UHPLC-MS/MS*. <https://repositori.urv.cat/fourrepopublic/search/item/TFM%3A315>

Vía Parabraquioamigdalina e Hipotalámica. *Revista Argentina de Neurocirugia*. (s. d.).
<https://aanc.org.ar/ranc/items/show/894>

7 Annex

A les pàgines següents trobareu l'article original publicat a *Nature*, amb la indicació del fragment triat per a la traducció al català.

REVIEW ARTICLE

Open Access

The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies

Ying Han¹, Wei Yan², Yongbo Zheng², Muhammad Zahid Khan¹, Kai Yuan² and Lin Lu^{2,3}

Abstract

Fentanyl is a powerful opioid anesthetic and analgesic, the use of which has caused an increasing public health threat in the United States and elsewhere. Fentanyl was initially approved and used for the treatment of moderate to severe pain, especially cancer pain. However, recent years have seen a growing concern that fentanyl and its analogs are widely synthesized in laboratories and adulterated with illicit supplies of heroin, cocaine, methamphetamine, and counterfeit pills, contributing to the exponential growth in the number of drug-related overdose deaths. This review summarizes the recent epidemic and evolution of illicit fentanyl use, its pharmacological mechanisms and side effects, and the potential clinical management and prevention of fentanyl-related overdoses. Because social, economic, and health problems that are related to the use of fentanyl and its analogs are growing, there is an urgent need to implement large-scale safe and effective harm reduction strategies to prevent fentanyl-related overdoses.

Introduction

Fentanyl was first developed in 1960 by Paul Janssen as a potent opioid anesthetic and analgesic. At the time, fentanyl was the fastest-acting opioid discovered to date and more powerful than morphine (50–100 times) and heroin (30–50 times)^{1,2}. Transdermal, intravenous, and transbuccal fentanyl administration and several other drugs with chemical structures that are similar to fentanyl have been developed, approved, and used for surgical anesthesia and the management of severe cancer pain and perioperative pain, eventually becoming the most often used synthetic opioid in clinical practice^{3–5}. Since 1979, fentanyl and its analogs have been synthesized in laboratories and sold as heroin substitutes or mixed with other illicitly sourced drugs, leading to an increase in fentanyl-related overdose deaths^{6,7}. Postmortem studies have consistently found pulmonary edema, congestion,

and needle puncture sites in these victims. Based on data from the National Vital Statistics System, 599,255 drug overdose deaths occurred from 1979 to 2016 in the United States, and the overall mortality rate has seen exponential growth. Fentanyl-related overdose deaths predominantly occurred in the northeastern United States, mostly affecting younger people (20–40 years of age), and grew sharply since 2013⁸.

Rapid death from ingesting fentanyl has become increasingly more common. Its high potency, fast onset of action, and duration of the desired effect may be particularly important contributing factors to the higher risk of overdose deaths and social consequences⁹. Fentanyl has become a major contributor to cocaine-related fatal overdoses. The rate of fentanyl-related overdose deaths increased 55% between 2015 and 2017 in New York city^{10,11}. Synthetic opioids are also increasingly detected in illicit supplies of heroin, methamphetamine, and counterfeit pills. Analysis of a sampling of 1 million unique patients' urine drug test (UDT) specimens showed that positivity rates for fentanyl have increased by 1850% among cocaine positive UDT results and increased by 798% among methamphetamine-positive UDT results between January 2013 and September 2018¹². This

Correspondence: Lin Lu (linlu@bjmu.edu.cn)

¹National Institute on Drug Dependence and Beijing Key Laboratory of Drug Dependence, Peking University, 100191 Beijing, China

²Peking University Sixth Hospital, Peking University Institute of Mental Health, NHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), 100191 Beijing, China

Full list of author information is available at the end of the article.

© The Author(s) 2019



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

mixture may lead to the increases in cocaine-related and methamphetamine-related overdoses. Moreover, the number of fatal overdoses from synthetic opioids, primarily fentanyl and its analogs, was 19,547 in 2016 in the United States, and this rate increased by 88% per year from 2013 to 2016^{13–16}. The incidence of heroin-related overdose deaths stabilized in 2017, whereas deaths that involved other synthetic opioids continued to increase¹⁷. Given the substantial individual and public health threats of this emerging problem, the present review summarizes the epidemic and evolution of illicit fentanyl use, its pharmacological mechanism of action, its adverse consequences, and the clinical management and prevention of fentanyl-related overdoses.

Epidemic and evolution of illicit fentanyl use

Fentanyl is currently approved and commonly used to treat breakthrough pain in cancer patients and various other clinical conditions that involve noncancer pain, such as postoperative pain. However, its potential for abuse and the rise in overdose deaths pose a serious challenge to public health^{18–21}. Deaths that were attributable to illicit fentanyl use were first reported in the early 1980s and occurred sporadically in the United States^{6,7,22}. A surge in the occurrence of fentanyl-related fatalities among illicit drug users occurred in 2006. A total of 1013 deaths in six states occurred from April 4, 2005, to March 28, 2007²³. Since then, the prevalence of opioid-related mortality has increased persistently, and the number of reported fentanyl-related deaths more than doubled (from 2628 to 5544) between 2012 and 2014^{21,24,25}. The rate of fentanyl-related overdose deaths increased from <15% in 2010 to ~50% in 2017 in Marion County, Indiana²⁶. Overall overdose deaths and first-responder calls increased in a community-based sample in an impoverished neighborhood in Vancouver, Canada, in 2017, and fentanyl was detected in 52% of the subjects who were prescribed opioid agonist therapy²⁷. At the same time, fentanyl-related deaths also increased in Australia^{28,29}.

The presence of fentanyl and its analogs has become a central contributor to the increase in the number of opioid-related overdose deaths. Preliminary estimates of opioid overdose deaths in the United States in 2016 revealed that fentanyl and its analogs (e.g., acetylfentanyl, furanylfentanyl, and carfentanil) have contributed to nearly half of opioid overdose deaths^{16,30,31}. Moreover, the number of deaths that were attributable to illicitly manufactured fentanyl and its analogs nearly quadrupled between July 2015 and June 2017 in Montgomery County, Ohio³². Heroin-positive cases declined while methamphetamine-positive cases increased in these victims. Urine drug screens showed that the prevalence of recent fentanyl use in patients who received opioid

agonist treatment in England was 3%, and multiple fatalities with synthetic fentanyl analogs were reported in northern England in early 2017^{33,34}.

Fentanyl is ~30–50 times more potent than heroin, and smaller volumes of heroin and other drugs that are adulterated with fentanyl can produce powerful effects with lower production costs. Detecting fentanyl and its analogs in used syringes can reveal exposure risk³⁵. The fentanyl detection rate was significantly higher among drug users who injected drugs in the past 6 months compared with non-injection drug users. The prevalence of non-fatal overdose is very high among people who inject drugs^{36–38}. The prevalence of intravenous fentanyl use among people who inject drugs in Australia is 8%. Given the narrow range between effective and lethal doses, this population is at high risk of overdose^{37,39,40}. The opioid crisis is likely attributable to illicitly manufactured fentanyl and its analogs around the world, especially when they are mixed with heroin and other drugs, and the route of administration^{41,42}.

Many people who have survived fentanyl overdose appear to be unaware that they ever took the drug. Surveys from 17 harm reduction sites in British Columbia, Canada, revealed that the prevalence of fentanyl use was 29% (70/242; based on urine drug screen), 73% of whom report that they did not knowingly use fentanyl⁴³. Urine drug screens in methadone-maintained patients in Wayne County, Michigan, showed that 38% of 368 unique patients tested positive for fentanyl, and 67.3% of 113 patients reported that they did not know anyone who sought to obtain fentanyl in a subsequent anonymous survey⁴⁴. A high risk of overdose and deaths was found among this vulnerable population that exhibited high fentanyl exposure, thus highlighting the pressing need to develop appropriate harm-reduction strategies, such as surveillance, the development of early-warning systems, pill-testing technology about the presence of fentanyl in various drug products, naloxone training and distribution, overdose education, and urine screens^{21,45,46}. The vast majority of people reported their willingness to use rapid test strips to detect the presence of fentanyl in drugs or urine at home or utilize drug-checking services at supervised injection clinics^{47,48}. Multiplex ultrahigh-performance liquid chromatography (UHPLC–MS)/liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC–MS–MS)/liquid chromatography–quadrupole time-of-flight–mass spectrometry (LC–QTOF–MS) analyses have also been developed and validated for the detection of fentanyl and its analogs and metabolites in blood, hair, and oral fluid, which will be helpful for informing harm reduction behaviors and combating the fentanyl crisis^{49–52}. A newly developed lateral flow immunoassay was also evaluated for effectiveness in the detection of fentanyl analogs⁵³.

Pharmacological mechanisms and side effects of fentanyl

Despite the beneficial clinical anesthetic and pain-relieving effects of fentanyl, the frequent use of fentanyl primarily affects the central nervous system (CNS) and gastrointestinal, cardiovascular, and pulmonary systems and can cause several side effects⁵⁴. Digestive symptoms, such as nausea, vomiting, and constipation, are common in patients who repeatedly use fentanyl^{55,56}. Immunosuppression was also shown to be precipitated by analgesic opioid drugs, including fentanyl, in preclinical and clinical studies. Such immunosuppression can be especially dangerous in the elderly and already immunocompromised patients^{57–59}. Additionally, fentanyl and synthetic opioids have other frequently reported side effects, including migraine, dizziness, vertigo, confusion, hallucinations, and a higher risk of fractures in the elderly^{59–63}. Fentanyl has rewarding effects and thus high abuse potential. Its repeated use leads to the development of tolerance and drug dependence^{64,65}. Analyses of adverse-event reporting systems in the United States, Europe, and the United Kingdom have shown that cases of fentanyl-related misuse, abuse, dependence, and withdrawal steadily increased between 2004 and 2018, resulting in prolonged hospitalization or death⁶⁶. Other mental disorders, such as depression, insomnia, and suicidality, can also occur with fentanyl abuse, contributing to relapse and a higher risk of respiratory depression or overdose death^{65,67}. The treatment of these mental disorders may help prevent fentanyl-related fatalities and achieve abstinence.

Fentanyl is a full μ -opioid receptor agonist, but it also acts on δ - and κ -opioid receptors^{68,69}. Fentanyl has been shown to exert its analgesic and lethal effects through different receptor populations in the CNS. It is eliminated from cerebrospinal fluid at approximately the same rate as morphine^{70,71}. Acute naloxone administration antagonizes fentanyl-induced analgesia more than fentanyl-induced lethality. β -funaltrexamine was shown to inhibit both fentanyl-induced analgesia and lethality⁷¹. Overdose-related concentrations of fentanyl were shown to block human ether-a-go-go-related gene (hERG) potassium channels in ventricular myocytes that were isolated from neonatal rats, which may contribute to fentanyl-related overdose death or sudden death⁷².

Respiratory depression is the most dangerous adverse reaction to fentanyl that can result in lethality. In rats, intravenous injections of fentanyl dose-dependently decreased oxygen levels in the nucleus accumbens, basolateral amygdala, and subcutaneous space, followed by a delayed increase in glucose and fluctuations in brain temperature and metabolic brain activity^{73–75}. Neuronal hypermetabolism that is induced by fentanyl and its analogs may damage the hippocampus and limbic system,

causing an amnesic syndrome in patients who use fentanyl^{76–79}. With regard to brain hypoxia and hypothermia, fentanyl has synergistic effects with heroin, which is consistent with the higher risk of overdose death that is associated with heroin–fentanyl mixtures^{73,80}. Fentanyl-related respiratory depression is also dose-dependent, which reaches a peak 5 min after administration and requires 4 h to recover in humans. Such effects can lead to prolonged apnea and sudden death^{74,81,82}. Epidural fentanyl infusion has been shown to cause postoperative adult respiratory distress syndrome⁸³. The μ_1 -opioid receptor is involved in respiratory depression that is induced by fentanyl and its analogs but not morphine⁸⁴. Selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor agonist A85380 reversed fentanyl-induced respiratory depression in rats without significant side effects⁸⁵. The calcium-activated potassium channel blocker GAL021 was shown to attenuate morphine-induced respiratory depression in rats, mice, and nonhuman primates, and it produced stimulatory effects during alfentanil-induced respiratory depression, without affecting sedation in humans^{86–88}. However, more studies are needed to confirm the efficacy and potential toxicity of A85380 and GAL021.

Many studies have reported cardiovascular symptoms after fentanyl-induced analgesia, such as myocardial ischemia, QTc interval prolongation, and bradycardia^{89–91}. Fentanyl is commonly used during percutaneous coronary interventions, but the relative safety of its use requires further investigation because intravenous fentanyl has been reported to induce hypothermia, impair ticagrelor absorption, and cause antiplatelet effects^{92–94}. Autopsy and toxicological analyses indicated that chronic fentanyl use may be responsible for hypertrophy, cardiac fibrosis, and atherosclerosis^{54,95,96}. Neither sigma nor opioid receptors are essential for the fentanyl-induced attenuation of muscarinic coronary contraction⁹⁷.

Fentanyl administration provides effective pain relief, but its long-term use can result in a lowering of pain thresholds^{98,99}. This phenomenon of fentanyl-induced hyperalgesia is a challenge in the clinical management of perioperative and chronic pain. Recent studies showed that fentanyl-induced hyperalgesia was modulated by the activation of extracellular signal-regulated kinase in the laterocapsular division of the central nucleus of the amygdala (CeLC) and CaMKII α in the CeLC–periaqueductal gray–rostral ventromedial medulla–spinal cord descending facilitative pain pathway in rats^{100,101}.

Interventions for the management and prevention of fentanyl overdose

Similar treatments are prescribed for opioid use disorder and opioid overdose, including the Food and Drug Administration (FDA)-approved medications methadone,

buprenorphine, extended-release naltrexone, and naloxone¹⁰². Lofexidine, a central α_2 -adrenergic receptor agonist, was the first non-opioid medication that was approved by the United States FDA for the treatment of opioid withdrawal^{103,104}. Lofexidine has fewer prescriptive barriers and comparable efficacy and safety relative to other opioid receptor agonists, but it is generally more expensive. Sparse data are available on the effectiveness of interventions to prevent overdoses that are caused by illicitly manufactured fentanyl (Table 1). Compared with other opioid-related overdoses, illicit fentanyl-related overdoses appear to be accompanied by distinct symptoms, such as body and chest rigidity, dyskinesia, and slow or irregular heart rate, which can affect overdose management, such as oxygen provisions and appropriate doses of naloxone^{105,106}. To avoid or reduce the adverse effects of fentanyl, the FDA proposed to control the duration of use and doses of fentanyl¹⁰⁷. One study showed that the majority of patients who were presumed to experience fentanyl overdose could be discharged after brief emergency room observation, thus unlikely requiring additional naloxone dosing in the emergency room¹⁰⁸.

There are limited data on the efficacy of methadone or buprenorphine for the treatment of illicit fentanyl use. A retrospective study in Rhode Island showed that 6 months of methadone maintenance protected against death and promoted abstinence in fentanyl-exposed patients, but relapse rates were still high¹⁰⁹. Buprenorphine is a μ -opioid receptor partial agonist and κ -opioid receptor antagonist that is commonly used to treat opioid use disorder. It also exerts antidepressant and anxiolytic activity and is a promising treatment for neonatal opioid withdrawal syndrome¹¹⁰. A retrospective cohort study showed that 6-month treatment retention rates and opioid abstinence rates were not different between individuals who were positive for fentanyl or heroin at baseline before initiating buprenorphine treatment, indicating that buprenorphine may still be beneficial for treating fentanyl exposure¹¹¹. Repeated treatment with buprenorphine produced a greater magnitude of antinociceptive tolerance than higher-efficacy agonists (e.g., morphine and etonitazene) in rats¹¹². Studies in pigeons and rhesus monkeys showed that the amount of tolerance that develops to the reinforcing potency of opioids depends on their efficacy, and the higher-efficacy μ -opioid receptor agonist sufentanil was more difficult to antagonize than the low-efficacy μ -opioid receptor agonist morphine^{113–115}. These data indicate that buprenorphine may have lower efficacy for the treatment of fentanyl overdose compared with heroin overdose, although no human trials have been performed to date¹¹⁶.

Naloxone is a μ -opioid receptor antagonist that is used to treat fentanyl-related overdose, regardless of the suspected route of administration. However, its efficacy is

Table 1 Overview of medications for the treatment of opioid use disorder and potential implications for the treatment of fentanyl overdose

Medication	Mechanism of action	Treatment	Limitations	Implications for fentanyl overdose
Methadone	Full MOR agonist	Reduces cravings and withdrawal symptoms.	Risk of dependence and acute withdrawal after abrupt discontinuation. Respiratory depression and QTc prolongation as a result of methadone overdose or illicit use.	Protects against death and promotes abstinence in fentanyl-exposed patients, but relapse rates are still high.
Buprenorphine	MOR partial agonist KOR antagonist	Reduces cravings and withdrawal symptoms.	Risk of acute withdrawal in OUD patients with high levels of tolerance.	Promotes treatment retention and opioid abstinence in fentanyl-exposed patients.
Extended-release naltrexone	MOR antagonist KOR antagonist	Reduces cravings, promotes abstinence, promotes treatment retention, and prevents relapse.	Requires detoxification before initiating naltrexone treatment. High risk of early induction failure.	Adverse events, including overdoses, did not differ between extended-release naltrexone and buprenorphine-naloxone combination.
Naloxone	MOR antagonist	Reduces craving, promotes abstinence, promotes treatment retention, and prevents relapse.	Risk of precipitating opioid withdrawal.	Mostly utilized to reverse the overdose epidemic, but its efficacy needs improvement, and safe dosing needs further investigation.
Lofexidine	Central α_2 -adrenergic receptor agonist	Reduces withdrawal symptoms but not drug craving.	Hypotension and bradycardia. Not effective for all withdrawal symptoms.	N/A

MOR μ -opioid receptor, KOR κ -opioid receptor, OUD opioid use disorder

inconsistent, and safe dosing needs to be considered from the perspective of precipitating opioid withdrawal^{117–119}. Recent studies also showed that extended-release naltrexone was equally safe and effective as a buprenorphine–naloxone combination at promoting abstinence and treatment retention once treatment was initiated, but fewer participants successfully initiated naltrexone treatment^{120,121}. Larger or repeated doses of naloxone are speculated to be required for the treatment of fentanyl overdose because of its higher affinity for μ -opioid receptors. However, a study of a community naloxone distribution program in Allegheny County showed that the average doses of naloxone that were administered to reverse overdose did not change between 2013 and 2016, although the incidence of overdoses that were related to fentanyl and its analogs increased during the same time¹²². A retrospective study of the fentanyl epidemic in Chicago showed that doses of naloxone up to 12 mg may effectively treat fentanyl overdose¹²³. Naloxone was shown to reverse transdermal fentanyl overdose-induced sedation, the reduction of body temperature, and the reduction of heart rate in dogs¹²⁴. A systematic review found a low incidence of mortality or serious adverse events that were caused by prehospital naloxone administration in opioid overdose patients, although the source of overdose was mostly heroin and not fentanyl¹²⁵. Additionally, seeking emergency medical help was positively associated with overdose victims who received higher doses of naloxone and rescue breathing in British Columbia, Canada¹²⁶. A survey of 316 street-recruited people who used opioids in Baltimore showed that the majority of them perceived the high risk of fentanyl-adulterated heroin and overdose, but most of them did not often carry naloxone with them¹²⁷. The early adoption and distribution of take-home naloxone have been reported to effectively prevent opioid overdose deaths^{128–130}. Therefore, harm reduction strategies, such as safe injection sites, the expansion of available opioid agonist treatment, and overdose prevention training (e.g., carrying naloxone and not use drugs alone, higher dose or multiple administrations of naloxone), are needed to control the adverse effects of fentanyl and reduce overdoses¹³¹.

Additionally, more potent, longer-acting opioid receptor antagonists are needed to prevent fentanyl-related overdose deaths. Compared with naloxone, nalmefene has been shown to have superior efficacy in reversing the carfentanil-induced loss of righting reflex and respiratory depression in rats¹³². Nalmefene is generally well tolerated and is a recent option for patients with alcohol dependence^{133–135}. Additionally, novel, selective, and potent μ -opioid receptor antagonists, such as 17-cyclopropylmethyl-3,14 β -dihydroxy-4,5 α -epoxy-6 α -(isoquinoline-3-carboxamido)morphinan (NAQ) and 17-cyclopropylmethyl-3,14 β -dihydroxy-4,5 α -epoxy-6 α -

(indole-7-carboxamido)morphinan (NAN), have been reported to produce less opioid tolerance, dependence, and withdrawal signs. Furthermore, NAN pretreatment was shown to block the discriminative stimulus effects of fentanyl in rats. The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 was also shown to decrease motivation and demand for fentanyl in rats¹³⁶. Therefore, these drugs could be considered candidates for the treatment of opioid use disorder¹³⁷. Chronic anticonvulsant carbamazepine therapy was shown to increase fentanyl clearance and decrease plasma concentrations in neurosurgical patients, which may attenuate the actions of fentanyl¹³⁸. A case report showed that treatment with slow-release oral morphine in a near-fatal fentanyl overdose patient was successful, despite the patient's previous failures with methadone and buprenorphine/naloxone-based opioid agonist therapies, which could be considered potential alternative treatments¹³⁹.

Previous studies have reported the vaccine consisting of fentanyl hapten conjugated to tetanus toxoid or keyhole limpet hemocyanin carrier protein, and immunization with these vaccines reduced fentanyl biodistribution to the brain, and blunted its antinociceptive effects and respiratory depression in rodents^{140,141}. Moreover, the conjugate vaccine stimulated the endogenous generation of antibodies with high affinity for a variety of fentanyl analogs¹⁴⁰, and was shown to blunt fentanyl reinforcement¹⁴². A recent study screened and purified monoclonal antibodies (mAbs) from vaccinated mice, and found that the 6A4 mAb prevented the acute lethality of fentanyl, and reversed both fentanyl and carfentanil-induced antinociception as effective as naloxone¹⁴³. These findings suggest that immunopharmacotherapies including active vaccine or its combination with passive mAb may be potential and promising treatment strategies to address the current opioid crisis. Accumulating evidence also implicate the dysbiosis of gut microbiome in the pathophysiology of drug addiction, however data regarding fentanyl use is rare¹⁴⁴. Manipulating the compositions of the gut microbiome or its products may guide new adjuvant therapies for opioid addiction in the future.

A United States FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program was also implemented to assess transmucosal immediate-release fentanyls (TIRFs) and found that substantial rates of TIRFs were prescribed inappropriately^{145,146}. With the findings of deficiencies in the structure and administration of TIRFs, the development of other REMSs is needed to ensure the safe and appropriate use of approved drugs, especially dangerous opioid drugs¹⁴⁷.

In conclusion, the crisis of opioid-related overdoses, especially fentanyl and its analogs, is a major threat to both individual and public health. Respiratory depression, cardiovascular effects, and neuropsychiatric symptoms are

associated with fentanyl overdose and lethality. Naloxone is the standard rescue drug for fentanyl overdose, but its efficacy is inconsistent. Further clinical research is needed to optimize individualized medication-assisted treatments in patients who overdose on fentanyl and its analogs. To address the social, economic, and health problems that are associated with fentanyl and its analogs, coordinated efforts are needed to implement large-scale harm reduction strategies (e.g., naloxone distribution, innovative studies, and the development of novel drugs).

Acknowledgements

This work was supported in part by the National Natural Science Foundation of China (nos. 81701312 and 81521063).

Author details

¹National Institute on Drug Dependence and Beijing Key Laboratory of Drug Dependence, Peking University, 100191 Beijing, China. ²Peking University Sixth Hospital, Peking University Institute of Mental Health, NHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), 100191 Beijing, China. ³Peking-Tsinghua Center for Life Sciences and PKU-IDG/McGovern Institute for Brain Research, Peking University, 100871 Beijing, China

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 25 June 2019 Revised: 10 October 2019 Accepted: 20 October 2019

Published online: 11 November 2019

References

- Poklis, A. Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **33**, 439–447 (1995).
- Clotz, M. A. & Nahata, M. C. Clinical uses of fentanyl, sufentanil, and alfentanil. *Clin. Pharm.* **10**, 581–593 (1991).
- Aldington, D. & Jagdish, S. The fentanyl 'lozenge' story: from books to battlefield. *J. R. Army Med. Corps* **160**, 102–104 (2014).
- Stanley, T. H. The fentanyl story. *J. Pain* **15**, 1215–1226 (2014).
- Schug, S. A. & Ting, S. Fentanyl formulations in the management of pain: an update. *Drugs* **77**, 747–763 (2017).
- Henderson, G. L. Fentanyl-related deaths: demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases. *J. Forensic Sci.* **36**, 422–433 (1991).
- Hibbs, J., Perper, J. & Winek, C. L. An outbreak of designer drug-related deaths in Pennsylvania. *JAMA* **265**, 1011–1013 (1991).
- Jalal, H. et al. Changing dynamics of the drug overdose epidemic in the United States from 1979 through 2016. *Science* **361**, eaau1184 (2018).
- Suzuki, J. & El-Haddad, S. A review: fentanyl and non-pharmaceutical fentanyl. *Drug Alcohol Depend.* **171**, 107–116 (2017).
- Colon-Berezin, C., Nolan, M. L., Blachman-Forshay, J. & Paone, D. Overdose deaths involving fentanyl and fentanyl analogs—New York City, 2000–2017. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* **68**, 37–40 (2019).
- Nolan, M. L., Shamasunder, S., Colon-Berezin, C., Kunins, H. V. & Paone, D. Increased presence of fentanyl in cocaine-involved fatal overdoses: implications for prevention. *J. Urban Health* **96**, 49–54 (2019).
- LaRue, L. et al. Rate of fentanyl positivity among urine drug test results positive for cocaine or methamphetamine. *JAMA Netw. Open* **2**, e192851 (2019).
- Hedegaard, H., Warner, M. & Minino, A. M. Drug overdose deaths in the United States, 1999–2016. *NCHS Data Brief* **294**, 1–8 (2017).
- Pardo, B. & Reuter, P. Facing fentanyl: should the USA consider trialling prescription heroin? *Lancet Psychiatry* **5**, 613–615 (2018).
- Lyden, J. & Binswanger, I. A. The United States opioid epidemic. *Semin. Perinatol.* **43**, 123–131 (2019).
- Jones C. M., Einstein E. B. & Compton W. M. Changes in synthetic opioid involvement in drug overdose deaths in the United States, 2010–2016. *JAMA* **319**, 1819–1821 (2018).
- Scholl, L., Seth, P., Karisa, M., Wilson, N. & Baldwin, G. Drug and opioid-involved overdose deaths—United States, 2013–2017. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* **67**, 1419–1427 (2018).
- Ahn, J. S. et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J. Pain Res.* **10**, 1963–1972 (2017).
- Mystakidou, K., Katsouda, E., Parpa, E., Vlahos, L. & Tsias, M. L. Oral transmucosal fentanyl citrate: overview of pharmacological and clinical characteristics. *Drug Deliv.* **13**, 269–276 (2006).
- Katz, P., Takyar, S., Palmer, P. & Liedgens, H. Sublingual, transdermal and intravenous patient-controlled analgesia for acute post-operative pain: systematic literature review and mixed treatment comparison. *Curr. Med. Res. Opin.* **33**, 899–910 (2017).
- Frank, R. G. & Pollack, H. A. Addressing the fentanyl threat to public health. *N. Engl. J. Med.* **376**, 605–607 (2017).
- Smialek, J. E., Levine, B., Chin, L., Wu, S. C. & Jenkins, A. J. A fentanyl epidemic in Maryland 1992. *J. Forensic Sci.* **39**, 159–164 (1994).
- Algren, D. A. et al. Fentanyl-associated fatalities among illicit drug users in Wayne County, Michigan (July 2005–May 2006). *J. Med. Toxicol.* **9**, 106–115 (2013).
- Ostling, P. S. et al. America's opioid epidemic: a comprehensive review and look into the rising crisis. *Curr. Pain Headache Rep.* **22**, 32 (2018).
- Fischer, B., Vojtila, L. & Rehm, J. The 'fentanyl epidemic' in Canada—some cautionary observations focusing on opioid-related mortality. *Prev. Med.* **107**, 109–113 (2018).
- Phalen, P., Ray, B., Watson, D. P., Huynh, P. & Greene, M. S. Fentanyl related overdose in Indianapolis: estimating trends using multilevel Bayesian models. *Addict. Behav.* **86**, 4–10 (2018).
- Jones, A. A. et al. Rapid change in fentanyl prevalence in a community-based, high-risk sample. *JAMA Psychiatry* **75**, 298–300 (2018).
- Roxburgh, A. et al. Trends in heroin and pharmaceutical opioid overdose deaths in Australia. *Drug Alcohol Depend.* **179**, 291–298 (2017).
- McKeown, H. E., Rook, T. J., Pearson, J. R. & Jones, O. A. H. Is Australia ready for fentanyl? *Sci. Justice* **58**, 366–371 (2018).
- O'Donnell, J. K., Halpin, J., Mattson, C. L., Goldberger, B. A. & Gladden, R. M. Deaths involving fentanyl, fentanyl analogs, and U-47700—10 states, July–December 2016. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* **66**, 1197–1202 (2017).
- Gomes, T. et al. Contributions of prescribed and non-prescribed opioids to opioid related deaths: population based cohort study in Ontario, Canada. *BMJ* **362**, k3207 (2018).
- Daniulityte, R. et al. Trends in fentanyl and fentanyl analogue-related overdose deaths - Montgomery County, Ohio, 2015–2017. *Drug Alcohol Depend.* **198**, 116–120 (2019).
- Bijral, P., Hayhurst, K. P., Bird, S. M. & Millar, T. Prevalence of recent fentanyl use among treated users of illicit opioids in England: based on piloted urine drug screens. *Clin. Toxicol.* **57**, 368–371 (2019).
- Hikin, L., Smith, P. R., Ringland, E., Hudson, S. & Morley, S. R. Multiple fatalities in the North of England associated with synthetic fentanyl analogue exposure: detection and quantitation a case series from early 2017. *Forensic Sci. Int.* **282**, 179–183 (2018).
- Blachman-Forshay, J., Nolan, M. L., McAteer, J. M. & Paone, D. Estimating the risk of exposure to fentanyl in New York city: testing drug residue in used syringes. *Am. J. Public Health* **108**, 1666–1668 (2018).
- Hayashi, K. et al. Substance use patterns associated with recent exposure to fentanyl among people who inject drugs in Vancouver, Canada: a cross-sectional urine toxicology screening study. *Drug Alcohol Depend.* **183**, 1–6 (2018).
- Park, J. N., Weir, B. W., Allen, S. T., Chaulk, P. & Sherman, S. G. Fentanyl-contaminated drugs and non-fatal overdose among people who inject drugs in Baltimore. *Md. Harm Reduct. J.* **15**, 34 (2018).
- Uuskula, A. et al. Non-fatal overdoses and related risk factors among people who inject drugs in St. Petersburg, Russia and Kohtla-Jarve, Estonia. *BMC Public Health* **15**, 1255 (2015).

39. Geddes, L., Iversen, J., Memedovic, S. & Maher, L. Intravenous fentanyl use among people who inject drugs in Australia. *Drug Alcohol Rev.* **37**(Suppl. 1), S314–S322 (2018).
40. Latimer, J., Ling, S., Flaherty, I., Jauncey, M. & Salmon, A. M. Risk of fentanyl overdose among clients of the Sydney Medically Supervised Injecting Centre. *Int J. Drug Policy* **37**, 111–114 (2016).
41. Dowell, D., Noonan, R. K. & Houry, D. Underlying factors in drug overdose deaths. *JAMA* **318**, 2295–2296 (2017).
42. Giorgetti, A., Centola, C. & Giorgetti, R. Fentanyl novel derivative-related deaths. *Hum. Psychopharmacol.* **32**, e2605 (2017).
43. Amlani, A. et al. Why the FUSS (Fentanyl Urine Screen Study)? A cross-sectional survey to characterize an emerging threat to people who use drugs in British Columbia, Canada. *Harm Reduct. J.* **12**, 54 (2015).
44. Arfken, C. L., Suchanek, J. & Greenwald, M. K. Characterizing fentanyl use in methadone-maintained clients. *J. Subst. Abus. Treat.* **75**, 17–21 (2017).
45. Cicero, T. J., Ellis, M. S. & Kasper, Z. A. Increases in self-reported fentanyl use among a population entering drug treatment: the need for systematic surveillance of illicitly manufactured opioids. *Drug Alcohol Depend.* **177**, 101–103 (2017).
46. Strike, C. & Watson, T. M. Losing the uphill battle? Emergent harm reduction interventions and barriers during the opioid overdose crisis in Canada. *Int. J. Drug Policy*. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.02.005> (2019).
47. Krieger, M. S. et al. High willingness to use rapid fentanyl test strips among young adults who use drugs. *Harm Reduct. J.* **15**, 7 (2018).
48. Kennedy, M. C. et al. Willingness to use drug checking within future supervised injection services among people who inject drugs in a mid-sized Canadian city. *Drug Alcohol Depend.* **185**, 248–252 (2018).
49. Bergh, M. S., Bogen, I. L., Wilson, S. R. & Oiestad, A. M. L. Addressing the fentanyl analogue epidemic by multiplex UHPLC–MS/MS analysis of whole blood. *Ther. Drug Monit.* **40**, 738–748 (2018).
50. Palamar, J. J. et al. Testing hair for fentanyl exposure: a method to inform harm reduction behavior among individuals who use heroin. *Am. J. Drug Alcohol Abus.* **45**, 90–96 (2019).
51. Fogarty, M. F., Papsun, D. M. & Logan, B. K. Analysis of fentanyl and 18 novel fentanyl analogs and metabolites by LC–MS–MS, and report of fatalities associated with methoxyacetylfentanyl and cyclopropylfentanyl. *J. Anal. Toxicol.* **42**, 592–604 (2018).
52. Griswold, M. K. et al. A novel oral fluid assay (LC–QTOF–MS) for the detection of fentanyl and clandestine opioids in oral fluid after reported heroin overdose. *J. Med. Toxicol.* **13**, 287–292 (2017).
53. Angelini, D. J. et al. Evaluation of a lateral flow immunoassay for the detection of the synthetic opioid fentanyl. *Forensic Sci. Int.* **300**, 75–81 (2019).
54. Frisoni, P. et al. Novel synthetic opioids: the pathologist's point of view. *Brain Sci.* **8**, E170 (2018).
55. Gaskey, N. J., Ferriero, L., Pournaras, L. & Seecof, J. Use of fentanyl markedly increases nausea and vomiting in gynecological short stay patients. *AANA J.* **54**, 309–311 (1986).
56. Yang, Q. et al. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **29**, 67 (2010).
57. Wei, G., Moss, J. & Yuan, C. S. Opioid-induced immunosuppression: is it centrally mediated or peripherally mediated? *Biochem. Pharm.* **65**, 1761–1766 (2003).
58. Sacerdote, P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* **2**, 14–18 (2008).
59. Pergolizzi, J. et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain. Pr.* **8**, 287–313 (2008).
60. Wolff, R. F. et al. Systematic review of adverse events of buprenorphine patch versus fentanyl patch in patients with chronic moderate-to-severe pain. *Pain Manag.* **2**, 351–362 (2012).
61. Gil-Gouveia, R., Wilkinson, P. A. & Kaube, H. Severe hemiplegic migraine attack precipitated by fentanyl sedation for esophagogastrosocopy. *Neurology* **63**, 2446–2447 (2004).
62. Hass, B. et al. Cost-effectiveness of strong opioids focussing on the long-term effects of opioid-related fractures: a model approach. *Eur. J. Health Econ.* **10**, 309–321 (2009).
63. Bruera, E. & Pereira, J. Acute neuropsychiatric findings in a patient receiving fentanyl for cancer pain. *Pain* **69**, 199–201 (1997).
64. Comer, S. D. & Cahill, C. M. Fentanyl: receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **106**, 49–57 (2019).
65. Volkow, N. D., Jones, E. B., Einstein, E. B. & Wargo, E. M. Prevention and treatment of opioid misuse and addiction: a review. *JAMA Psychiatry* **76**, 208–216 (2019).
66. Schifano, F., Chiappini, S., Corkery, J. M. & Guirguis, A. Assessing the 2004–2018 fentanyl misusing issues reported to an international range of adverse reporting systems. *Front. Pharm.* **10**, 46 (2019).
67. Nadpara, P. A. et al. Risk factors for serious prescription opioid-induced respiratory depression or overdose: comparison of commercially insured and veterans health affairs populations. *Pain Med.* **19**, 79–96 (2018).
68. Baumann, M. H., Kopajtic, T. A. & Madras, B. K. Pharmacological research as a key component in mitigating the opioid overdose crisis. *Trends Pharm. Sci.* **39**, 995–998 (2018).
69. Chen, J. C., Smith, E. R., Cahill, M., Cohen, R. & Fishman, J. B. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. *Life Sci.* **52**, 389–396 (1993).
70. Andersen, H. B., Christensen, B., Findlay, J. W. & Jansen, J. A. Pharmacokinetics of intravenous, intrathecal and epidural morphine and fentanyl in the goat. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **30**, 393–399 (1986).
71. Jang, Y. & Yoburn, B. C. Evaluation of receptor mechanism mediating fentanyl analgesia and toxicity. *Eur. J. Pharm.* **197**, 135–141 (1991).
72. Tschirhart, J. N., Li, W., Guo, J. & Zhang, S. Blockade of the human ether a-go-go-related gene (hERG) potassium channel by fentanyl. *Mol. Pharm.* **95**, 386–397 (2019).
73. Kiyatkin, E. A. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology* **151**, 219–226 (2019).
74. Dahan, A. et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br. J. Anaesth.* **94**, 825–834 (2005).
75. Solis, E. Jr., Cameron-Burr, K. T., Shaham, Y. & Kiyatkin, E. A. Fentanyl-induced brain hypoxia triggers brain hyperglycemia and biphasic changes in brain temperature. *Neuropsychopharmacology* **43**, 810–819 (2018).
76. Barash, J. A. et al. Acute amnesic syndrome associated with fentanyl overdose. *N. Engl. J. Med.* **378**, 1157–1158 (2018).
77. Kofke, W. A., Garman, R. H., Stiller, R. L., Rose, M. E. & Garman, R. Opioid neurotoxicity: fentanyl dose-response effects in rats. *Anesth. Analg.* **83**, 1298–1306 (1996).
78. Duru, U. B. et al. An unusual amnesic syndrome associated with combined fentanyl and cocaine use. *Ann. Intern. Med.* **169**, 662–663 (2018).
79. Taylor, R. G., Budhram, A., Lee, D. H. & Mirsattari, S. M. Opioid-associated amnesic syndrome observed with fentanyl patch use. *CMAJ* **191**, E337–E339 (2019).
80. Solis, E., Jr., Cameron-Burr, K. T. & Kiyatkin, E. A. Heroin contaminated with fentanyl dramatically enhances brain hypoxia and induces brain hypothermia. *eNeuro* **4**, ENEURO.0323–17.2017 (2017).
81. Harper, M. H., Hickey, R. F., Cromwell, T. H. & Linwood, S. The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man. *J. Pharm. Exp. Ther.* **199**, 464–468 (1976).
82. Magosso, E., Ursino, M. & van Oostrom, J. H. Opioid-induced respiratory depression: a mathematical model for fentanyl. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **51**, 1115–1128 (2004).
83. Goetz, A. M. et al. Adult respiratory distress syndrome associated with epidural fentanyl infusion. *Crit. Care Med.* **22**, 1579–1583 (1994).
84. Chen, S. W., Maguire, P. A., Davies, M. F., Beatty, M. F. & Loew, G. H. Evidence for mu1-opioid receptor involvement in fentanyl-mediated respiratory depression. *Eur. J. Pharm.* **312**, 241–244 (1996).
85. Ren, J., Ding, X. & Greer, J. J. Activating alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors alleviates fentanyl-induced respiratory depression in rats. *Anesthesiology* **130**, 1017–1031 (2019).
86. Roozkrans, M. et al. Two studies on reversal of opioid-induced respiratory depression by BK-channel blocker GAL021 in human volunteers. *Anesthesiology* **121**, 459–468 (2014).
87. Dahan, A. et al. Averting opioid-induced respiratory depression without affecting analgesia. *Anesthesiology* **128**, 1027–1037 (2018).
88. Golder, F. J. et al. Identification and characterization of GAL-021 as a novel breathing control modulator. *Anesthesiology* **123**, 1093–1104 (2015).

89. Oden, R. V. & Karagianes, T. G. Postoperative myocardial ischemia possibly masked by epidural fentanyl analgesia. *Anesthesiology* **74**, 941–943 (1991).
90. Blair, J. R., Prueett, J. K., Crumrine, R. S. & Balsler, J. J. Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates. *Anesthesiology* **67**, 442–443 (1987).
91. Hilgenberg, J. C. & Johantgen, W. C. Bradycardia after intravenous fentanyl during subarachnoid anesthesia. *Anesth. Analg.* **59**, 162–163 (1980).
92. Zuin, M., Rigatelli, G. & Roncon, L. Use of fentanyl during percutaneous coronary interventions: safety and drawbacks. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **32**, 625–632 (2018).
93. McEvoy, J. W. et al. Effect of intravenous fentanyl on ticagrelor absorption and platelet inhibition among patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PACIFY randomized clinical trial (platelet aggregation with ticagrelor inhibition and fentanyl). *Circulation* **137**, 307–309 (2018).
94. Ibrahim, K. et al. Effect of intravenous fentanyl on ticagrelor absorption and platelet inhibition among patients undergoing percutaneous coronary intervention: design, rationale, and sample characteristics of the PACIFY randomized trial. *Contemp. Clin. Trials* **64**, 8–12 (2018).
95. Takase, I., Koizumi, T., Fujimoto, I., Yanai, A. & Fujimiya, T. An autopsy case of acetyl fentanyl intoxication caused by insufflation of 'designer drugs'. *Leg. Med.* **21**, 38–44 (2016).
96. Poklis, J. et al. Two fatal intoxications involving butyryl fentanyl. *J. Anal. Toxicol.* **40**, 703–708 (2016).
97. Tsuchida, H., Schubert, A., Estafanous, F. G., Brum, J. M. & Murray, P. A. Sigma receptor activation does not mediate fentanyl-induced attenuation of muscarinic coronary contraction. *Anesth. Analg.* **82**, 982–987 (1996).
98. Mitra, S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J. Opioid Manag.* **4**, 123–130 (2008).
99. Mao, J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* **100**, 213–217 (2002).
100. Li, Z. et al. CaMKIIalpha may modulate fentanyl-induced hyperalgesia via a CeLc-PAG-RVM-spinal cord descending facilitative pain pathway in rats. *PLoS ONE* **12**, e0177412 (2017).
101. Li, Z. et al. Activation of the extracellular signal-regulated kinase in the amygdala modulates fentanyl-induced hypersensitivity in rats. *J. Pain* **18**, 188–199 (2017).
102. Bart, G. Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery. *J. Addict. Dis.* **31**, 207–225 (2012).
103. Doughty, B., Morgenson, D. & Brooks, T. Lofexidine: a newly FDA-approved, nonopioid treatment for opioid withdrawal. *Ann. Pharmacother.* **53**, 746–753 (2019).
104. Gorodetzky, C. W. et al. A phase III, randomized, multi-center, double blind, placebo controlled study of safety and efficacy of lofexidine for relief of symptoms in individuals undergoing inpatient opioid withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* **176**, 79–88 (2017).
105. Kinshell, M. W., Gauthier, T. & Lysyshyn, M. Rigidity, dyskinesia and other atypical overdose presentations observed at a supervised injection site, Vancouver, Canada. *Harm. Reduct. J.* **15**, 64 (2018).
106. Mayer, S. et al. Characterizing fentanyl-related overdoses and implications for overdose response: findings from a rapid ethnographic study in Vancouver, Canada. *Drug Alcohol Depend.* **193**, 69–74 (2018).
107. Floyd, C. N. & Warren, J. B. Opioids out of control. *Br. J. Clin. Pharm.* **84**, 813–815 (2018).
108. Scheuermeyer, F. X. et al. Safety of a brief emergency department observation protocol for patients with presumed fentanyl overdose. *Ann. Emerg. Med.* **72**, 1–8 e1 (2018).
109. Stone, A. C., Carroll, J. J., Rich, J. D. & Green, T. C. Methadone maintenance treatment among patients exposed to illicit fentanyl in Rhode Island: safety, dose, retention, and relapse at 6 months. *Drug Alcohol Depend.* **192**, 94–97 (2018).
110. Pendergrass, S. A., Crist, R. C., Jones, L. K., Hoch, J. R. & Berrettini, W. H. The importance of buprenorphine research in the opioid crisis. *Mol. Psychiatry* **24**, 626–632 (2019).
111. Wakeman, S. E. et al. Impact of fentanyl use on buprenorphine treatment retention and opioid abstinence. *J. Addict. Med.* **13**, 253–257 (2019).
112. Walker, E. A. & Young, A. M. Differential tolerance to antinociceptive effects of mu opioids during repeated treatment with etonitazene, morphine, or buprenorphine in rats. *Psychopharmacology* **154**, 131–142 (2001).
113. Barrett, A. C., Smith, E. S. & Picker, M. J. Use of irreversible antagonists to determine the relative efficacy of mu-opioids in a pigeon drug discrimination procedure: comparison of beta-funaltrexamine and clocinnamox. *J. Pharm. Exp. Ther.* **305**, 1061–1070 (2003).
114. Negus, S. S., Brandt, M. R., Gatch, M. B. & Mello, N. K. Effects of heroin and its metabolites on schedule-controlled responding and thermal nociception in rhesus monkeys: sensitivity to antagonism by quazocine, naltrindole and beta-funaltrexamine. *Drug Alcohol Depend.* **70**, 17–27 (2003).
115. Winger, G. & Woods, J. H. The effects of chronic morphine on behavior reinforced by several opioids or by cocaine in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend.* **62**, 181–189 (2001).
116. Bisaga, A. What should clinicians do as fentanyl replaces heroin? *Addiction*. <https://doi.org/10.1111/add.14522> (2019).
117. Kuczynska, K., Grzonkowski, P., Kacprzak, L. & Zawilska, J. B. Abuse of fentanyl: an emerging problem to face. *Forensic Sci. Int.* **289**, 207–214 (2018).
118. Fairbairn, N., Coffin, P. O. & Walley, A. Y. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: challenges and innovations responding to a dynamic epidemic. *Int. J. Drug Policy* **46**, 172–179 (2017).
119. Rzaia Lynn, R. & Galinkin, J. L. Naloxone dosage for opioid reversal: current evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Drug Saf.* **9**, 63–88 (2018).
120. Lee, J. D. et al. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **391**, 309–318 (2018).
121. Tanum, L. et al. Effectiveness of injectable extended-release naltrexone vs daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence: a randomized clinical noninferiority trial. *JAMA Psychiatry* **74**, 1197–1205 (2017).
122. Bell, A., Bennett, A. S., Jones, T. S., Doe-Simkins, M. & Williams, L. D. Amount of naloxone used to reverse opioid overdoses outside of medical practice in a city with increasing illicitly manufactured fentanyl in illicit drug supply. *Subst. Abuse* **40**, 52–55 (2019).
123. Schumann, H., Erickson, T., Thompson, T. M., Zautcke, J. L. & Denton, J. S. Fentanyl epidemic in Chicago, Illinois and surrounding Cook County. *Clin. Toxicol.* **46**, 501–506 (2008).
124. Freise, K. J., Newbound, G. C., Tudan, C. & Clark, T. P. Naloxone reversal of an overdose of a novel, long-acting transdermal fentanyl solution in laboratory Beagles. *J. Vet. Pharm. Ther.* **35**(Suppl. 2), 45–51 (2012).
125. Greene, J. A., Deveau, B. J., Dol, J. S. & Butler, M. B. Incidence of mortality due to rebound toxicity after 'treat and release' practices in prehospital opioid overdose care: a systematic review. *Emerg. Med. J.* **36**, 219–224 (2019).
126. Karamouzian, M., Kuo, M., Crabtree, A. & Buxton, J. A. Correlates of seeking emergency medical help in the event of an overdose in British Columbia, Canada: findings from the Take Home Naloxone program. *Int. J. Drug Policy*. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.01.006> (2019).
127. Latkin, C. A., Dayton, L., Davey-Rothwell, M. A. & Tobin, K. E. Fentanyl and drug overdose: perceptions of fentanyl risk, overdose risk behaviors, and opportunities for intervention among people who use opioids in Baltimore, USA. *Subst. Use Misuse* **54**, 998–1006 (2019).
128. Irvine, M. A. et al. Distribution of take-home opioid antagonist kits during a synthetic opioid epidemic in British Columbia, Canada: a modelling study. *Lancet Public Health* **3**, e218–e225 (2018).
129. McDonald, R., Campbell, N. D. & Strang, J. Twenty years of take-home naloxone for the prevention of overdose deaths from heroin and other opioids-conception and maturation. *Drug Alcohol Depend.* **178**, 176–187 (2017).
130. Elzey, M. J., Fudin, J. & Edwards, E. S. Take-home naloxone treatment for opioid emergencies: a comparison of routes of administration and associated delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* **14**, 1045–1058 (2017).
131. Kim, H. K., Connors, N. J. & Mazer-Amirshahi, M. E. The role of take-home naloxone in the epidemic of opioid overdose involving illicitly manufactured fentanyl and its analogs. *Expert Opin. Drug Saf.* **18**, 465–475 (2019).
132. Yong, Z. et al. Nalmefene reverses carfentanil-induced loss of righting reflex and respiratory depression in rats. *Eur. J. Pharm.* **738**, 153–157 (2014).
133. Palpacuer, C. et al. Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: a systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials. *PLoS Med.* **12**, e1001924 (2015).
134. Keating, G. M. Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence. *CNS Drugs* **27**, 761–772 (2013).

135. Castera, P. et al. Nalmefene, given as needed, in the routine treatment of patients with alcohol dependence: an interventional, open-label study in primary care. *Eur. Addict. Res.* **24**, 293–303 (2018).
136. Fragale, J. E., Pantazis, C. B., James, M. H. & Aston-Jones, G. The role of orexin-1 receptor signaling in demand for the opioid fentanyl. *Neuropsychopharmacology* **44**, 1690–1697 (2019).
137. Obeng, S. et al. Characterization of 17-cyclopropylmethyl-3,14beta-dihydroxy-4,5alpha-epoxy-6alpha-(indole-7-carboxami do)morphinan (NAN) as a novel opioid receptor modulator for opioid use disorder treatment. *ACS Chem. Neurosci.* **10**, 2518–2532 (2019).
138. Nozari, A. et al. Prolonged therapy with the anticonvulsant carbamazepine leads to increased plasma clearance of fentanyl. *J. Pharm. Pharm.* **71**, 982–987 (2019).
139. Prinsloo, G., Ahamad, K. & Socias Me, Md M. Successful treatment with slow-release oral morphine following afentanyl-related overdose: a case report. *Subst. Abus.* <https://doi.org/10.1080/08897077.2019.1576086> (2019).
140. Bremer, P. T. et al. Combatting synthetic designer opioids: a conjugate vaccine ablates lethal doses of fentanyl class drugs. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **55**, 3772–3775 (2016).
141. Raleigh, M. D. et al. A fentanyl vaccine alters fentanyl distribution and protects against fentanyl-induced effects in mice and rats. *J. Pharm. Exp. Ther.* **368**, 282–291 (2019).
142. Townsend, E. A. et al. Conjugate vaccine produces long-lasting attenuation of fentanyl vs. food choice and blocks expression of opioid withdrawal-induced increases in fentanyl choice in rats. *Neuropsychopharmacology* **44**, 1681–1689 (2019).
143. Smith, L. C. et al. Monoclonal antibodies for combating synthetic opioid intoxication. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 10489–10503 (2019).
144. Meckel, K. R. & Kiraly, D. D. A potential role for the gut microbiome in substance use disorders. *Psychopharmacology* **236**, 1513–1530 (2019).
145. Rollman, J. E. et al. Assessment of the FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategy for transmucosal immediate-release fentanyl products. *JAMA* **321**, 676–685 (2019).
146. Fleischman, W., Auth, D., Shah, N. D., Agrawal, S. & Ross, J. S. Association of a Risk Evaluation and Mitigation Strategy program with transmucosal fentanyl prescribing. *JAMA Netw. Open* **2**, e191340 (2019).
147. Sarpatwari, A. & Curfman, G. Mitigating health risks of prescription drugs: lessons from FDA oversight of opioid products. *JAMA* **321**, 651–653 (2019).