

ARTÍCULO ESPECIAL

Análisis histórico de la epidemia de opioides en Estados Unidos (Parte I)

Historical analysis of opioids epidemic in United States of America (Part I)

RESUMEN:

En este trabajo se realiza una revisión de los hechos históricos más relevantes ocurridos en Estados Unidos en relación con el uso de los opioides en el tratamiento del dolor. Este análisis es relevante para identificar cuáles han podido ser los eventos que hayan causado o contribuido al inicio y desarrollo de la actual “epidemia” de consumo de opioides en Estados Unidos. Asimismo, realizamos un análisis y discusión de las medidas que se han tomado en Estados Unidos con relación a esta. El análisis ha sido dividido en tres partes para su publicación. En esta primera parte analizamos los acontecimientos más relevantes acontecidos entre el año 1800 y el año 2009.

AUTORES:

**Esperanza Regueras Escudero,
José López Guzmán**
Universidad de Navarra

CORRESPONDENCIA:

Esperanza Regueras Escudero
eregueras@unav.es

ABSTRACT:

The work conducts a review of the most relevant historical facts that have occurred in the United States regarding the use of opioids in the treatment of pain. This analysis is relevant to identifying what events may have caused or contributed to the onset and development of the current opioid epidemic in the United States. We also conduct an analysis and discussion of the measures that have been taken in the United States in relation to this epidemic. The analysis has been divided into three parts for publication. In this first part we analyze the most relevant events that happened between 1800 and 2009.

RECIBIDO: 16 / enero / 2021

REVISADO: 22 / enero / 2021

Palabras clave: *Opioides, abuso, epidemia, opiophobia.*

Key words: *Opioids, abuse, epidemic, opiophobia.*

Introducción

El análisis histórico del manejo del dolor y del uso de los opioides de prescripción es relevante para conocer cuáles han podido ser los eventos y las causas que han podido contribuir en el inicio y desarrollo de la actual “epidemia” en Estados Unidos, así como para analizar el impacto que cada uno de estos acontecimientos haya podido tener en su resolución. A lo largo de la historia de los opioides podemos diferenciar diez periodos que pasamos a describir en este trabajo.

Periodo I: cambio de la percepción del dolor y primeros opioides. El dolor como patología

Antes del año 1800 el dolor se consideraba un evento, fenómeno o experiencia existencial asociado al envejecimiento, y como tal se aceptaba. A pesar de ser el problema médico más antiguo, su fisiopatología ha empezado a conocerse recientemente (1). Antes del siglo XIX el dolor era visto como signo de viabilidad y energía de un paciente, medida de la efectividad de un tratamiento o asociado a un significado religioso o filosófico. A partir de los primeros años del XIX se pone de relieve la importancia de la experiencia del individuo y se empieza a cambiar la actitud hacia el dolor, manifestándose en primer lugar en el uso de anestésicos para cirugía, propuesta por T. G. Morton o James Young Simpson en 1848 (2). La introducción de la anestesia fue uno de los grandes hitos de la medicina moderna y generó en su momento un gran debate tanto en Europa como en Estados Unidos, en torno, por ejemplo, a la idea de que la sedación durante la cirugía podía retrasar el proceso de cicatrización. La mayoría de los cirujanos, sin embargo, acogieron de forma rápida la posibilidad de poder realizar cirugías más largas y complejas gracias a la anestesia, pero incluso hasta mediados del siglo XIX su uso no era universal. La morfina se empezó a fabricar de forma industrial en Alemania hacia el 1820 y en los Estados Unidos una década después (3). Proliferaron a partir de entonces los productos basados en opio, que estaban disponibles en formas líquidas, pastillas y polvo. Estos productos estaban sin regular y se comercializaban como formulaciones sin receta para automedicación (1).

Periodo II: primera epidemia de opioides

Hacia el año 1870 los médicos expresaron su preocupación acerca del “hábito de la morfina” o “narcomanía” (4). En 1898, Bayer introdujo un nuevo tratamiento para la tos llamado “heroína” (diacetil morfina). Los primeros informes hablaron de que este medicamento tenía menos potencial adictivo que la morfina, pero en 1910 en Estados Unidos se produjo la primera gran epidemia de opioides y de uso ilícito de este medicamento en la calle (machacando y concentrando los comprimidos). Su uso se extendió tanto que la profesión médica apoyó la *Harrison Narcotic Control Act* aprobada en 1914 (1).

Periodo III: opiofobia 1915-1970

Las regulaciones asociadas a la *Harrison Act*, y promulgadas por el departamento del tesoro americano en 1915, indicaron que mantener adictos en tratamiento narcótico para evitar el síndrome de abstinencia no era una práctica médica legítima. El gobierno federal empezó a utilizar este *Act* para perseguir a los médicos que emitían prescripciones con tal propósito, y en 1919 la corte suprema de Estados Unidos ratificó esta interpretación legal del gobierno federal (5).

La *Harrison Narcotic Control Act* tuvo un gran impacto entre los médicos y los pacientes de la época, que prefirieron evitar en lo posible el uso de opioides (6). Se recomendaba entonces a los pacientes con cáncer que se abstuvieran de tomar opioides hasta que sus vidas pudieran “contarse en semanas” (7). El uso de la morfina fue altamente regulado y su administración prolongada se aprobaba solo para pacientes moribundos (1).

Como consecuencia de estas limitaciones, hacia los años veinte los pacientes que sufrían dolor crónico intratable tenían como únicas opciones la psicoterapia o la neurocirugía (ligadura, resección o aplastamiento de fibras nerviosas) para evitar la propagación del dolor a la médula espinal y el cerebro (1,8-10).

Entre los años 20 y los años 70, las limitaciones de uso y prescripción de opioides (opiofobia) impuestas tras la primera epidemia generaron una época de infratratamiento del dolor en el entorno sanitario que acabaría por generar reacciones en contra

Tras la Harrison Narcotic Control Act de 1915 se recomendaba a los pacientes con cáncer abstenerse de tomar opioides hasta que sus vidas pudieran contarse en semanas

de estas restricciones, ya que los médicos consideraban que se estaba perjudicando a los pacientes que sufrían dolor y se les impedía ofrecer a estos pacientes el adecuado más tratamiento. Se inició una fase de preocupación por el infratratamiento del dolor, que fue impulsada por algunas publicaciones y que terminó generando un movimiento a favor del uso adecuado de los opioides en el tratamiento del dolor (11-13).

Periodo IV 1973-1990: preocupación por el infra-tratamiento y mal manejo del dolor. Porter, Portenoy, Zenz y la organización mundial de la salud. Primeras aprobaciones de opioides modernos

1973, Marks y cols.: infratratamiento o mal tratamiento del dolor (13)

Marks fue uno de tantos autores de la época que levantaron la voz para manifestar la situación de infratratamiento y mal tratamiento del dolor. El autor se basó en 37 entrevistas a pacientes hospitalizados tratados con analgésicos narcóticos. El 32 % de los pacientes seguían teniendo dolor intenso a pesar del tratamiento y un 41 % tenía un nivel de dolor moderado a pesar del tratamiento. El 63 % de pacientes recibió meperidina (50 mg cada 3-4 h o menos) y solo 1 paciente recibió dosis superiores a 75 mg. La dosis media por paciente y día fue de 90 mg. Los autores concluyeron que existía una falta de información entre los médicos en cuanto a las dosis y duración de acción de los opioides, así como una exageración del riesgo de adicción.

1983: Porter y Jick cuantifican el riesgo de adicción en el 0,03 % (14)

Los autores se basaron en la revisión de 39.946 pacientes hospitalizados y monitorizados, de los que 11.882 pacientes habían recibido al menos un opioide. Solo se detectaron 4 casos de adicción razonablemente documentada en pacientes que no tenían historia de adicción. Los medicamentos implicados en estos casos fueron meperidina, percodán e hidromorfona. Los autores concluyeron que el riesgo de adicción en pacientes hospitalizados era mínimo.

1986: Portenoy y cols. manifiestan la seguridad del tratamiento opioide en pacientes con dolor crónico no oncológico intratable (15)

La controversia sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico intratable estaba ya en los círculos médicos de aquellos años, teniendo por un lado médicos que consideraban que este tratamiento estaba contraindicado en estos pacientes (no oncológicos) fundamentalmente por el riesgo de adicción y por otro lado, varios grupos médicos que habían reportado un uso satisfactorio en pacientes con dolor no oncológico de forma crónica.

El estudio de Portenoy (15) incluyó 38 pacientes tratados con opioides durante al menos 6 meses para el dolor no oncológico de diversa etiología (espalda, mayoritariamente tras cirugía disco o trauma, facial, abdominal, pélvico, extremidad, neuralgia posherpética, resección tumor benigno, entre otras). La mayoría de los pacientes fueron tratados con oxicodona o metadona y la mitad de ellos había sido tratados durante 4 o más años. Solo 2 presentaron problemas de manejo del tratamiento. El tratamiento opioide se había iniciado tras el fracaso de varios tratamientos anteriores. De estos 19 pacientes, el 37 % tuvo un alivio de dolor adecuado, un 32 % tuvo alivio parcial y los demás tenían aún periodos de dolor intenso.

Los autores recomendaron las siguientes pautas para el uso adecuado de opioides:

- Que el uso crónico de opioides se considere solo cuando los intentos de control de dolor han fallado previamente y el dolor siguen siendo un impedimento mayor a nivel funcional.
- Esta mejora funcional con los opioides ha de ser además asociada con terapias cognitivas-conductuales y físicas.
- El compromiso de un único médico que evalúe el tratamiento médico junto a los problemas psicológicos, así como el dolor, es fundamental antes de empezar el tratamiento crónico.
- El médico debe evaluar la necesidad de parar el tratamiento en aquellos pacientes que no consiguen un control adecuado o ningún control del dolor.
- Firmar consentimiento informado.
- Tras el ajuste de dosis hay que ver al paciente una vez al mes y proporcionarle la medicación para 1 mes de tratamiento.
- La necesidad de dosis más altas debe ser escrutada para asegurar que el uso es el adecuado.

En 1986, Portenoy detalló las recomendaciones para asegurar el adecuado tratamiento crónico con opioides

Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1986 (Cancer pain Relief): analizó el infratratamiento en pacientes poscirugía y pacientes con cáncer (16)

En este documento la OMS reconoció el tratamiento del dolor como un derecho universal e incluyó por primera vez los opioides, enfatizando que su eficacia está fuera de dudas y que la terapia con analgésicos usada correctamente permite controlar el dolor de hasta el 90 % de los pacientes: “It needs to be emphasized that relief is possible for the several million cancer patients who each day suffer unalleviated pain. Existing knowledge permits an approach to the problem that could be implemented on a world-wide basis. Analgesic drug therapy is an essential component of this approach; when used correctly, it is capable of controlling pain in more than 90 % of patients” (16).

Aumento de mortalidad por adicción a drogas ilegales en Europa entre 1986 y 1990

En la **década de los ochenta y noventa** se produjo una epidemia de opioides ilegales en varios países de Europa, con un aumento de la adicción del 170 %, y con una gran variabilidad entre los diferentes países (12). El ratio de muertes por adicción no tuvo correlación con el aumento del consumo de opioides de prescripción en estos países. Los países con mayor incremento en la mortalidad por drogas fueron Alemania, Italia, España, Holanda y Reino Unido. Zenz y cols. (12) no encontraron correlación directa entre el aumento de consumo de morfina de prescripción y el aumento de la mortalidad por drogas en estos países. De hecho, la dosis media de morfina prescrita por habitante expresada en DDD 30 mg (*defined daily doses*) para el periodo 1986-90 fue de solo 168 en España *versus* los 1438 de Reino Unido, 3048 de Dinamarca, 196 de Francia o 212 de Alemania, entre otros. España fue el tercer país con menor dosis media para este periodo y sin embargo uno de los países con mayor incremento de mortalidad por adicción a drogas ilegales. Al mismo tiempo, las regulaciones existentes en varios países de Europa para controlar la prescripción y dispensación de morfina consiguieron mantener bajo el nivel de uso de la morfina (por ejemplo en España se requería la identificación del paciente mediante una receta de estupefacientes y se limitaba la validez a 12 semanas). Zenz concluye que esta epidemia estaba completamente

ligada a las drogas de uso ilegal y los opioides de prescripción no tuvieron ningún papel ni en su origen ni en su desarrollo.

1987: FDA aprueba MST CONTINUS (morfina oral) (17)

Fue la primera formulación de opioide que permitió una dosificación cada 12 horas en lugar de cada 4-6 horas.

1987: Institute of Medicine

Institute of Medicine recomendó que las organizaciones sanitarias realizaran evaluaciones sistemáticas del dolor usando medidas cuantitativas (18).

1990: FDA aprueba Durogesic (fentanilo transdérmico) (17)

Durogesic fue la primera formulación de opioides en parche que cubría hasta 3 días de tratamiento con una única aplicación.

Periodo V: 1990-2000. Se extiende la idea del infratratamiento, fundamentalmente en relación con los pacientes oncológicos con dolor intenso. American Pain Society, conferencia de Bruselas y el dolor como “V signo vital”

La opiofobia se había extendido a nivel mundial y duró hasta mitad del siglo xx, provocando un infratratamiento del dolor intenso por “el miedo indocumentado e irracional de que el uso apropiado provocará que los pacientes se conviertan en adictos” (Morgan, 1985) (11).

1990: el presidente de la American Pain Society (APS) (19) manifiesta la falta de mejora en la evaluación y tratamiento del dolor en los últimos 20 años (18,20)

M. Campbell pidió abordar el dolor con una aproximación diferente:

- Los especialistas en dolor empezaron a pedir que el dolor “se haga visible”.

En 1986 la OMS reconoce el tratamiento del dolor como un derecho universal

- Dar a los médicos y enfermeras herramientas a pie de cama para guiarles en el uso de los analgésicos.
- Asegurar que los pacientes forman parte del proceso de comunicación respecto al dolor.
- Aumentar las *guidelines*.
- Mejorar los sistemas de cuidados.
- Recoger la satisfacción del paciente.
- Trabajar con las autoridades de control de narcóticos para favorecer el uso terapéutico de los opioides.

Leyes y regulaciones en Europa en 1991 (12)

En Alemania, Austria y muchos de los países del sur de Europa, los gobiernos eran muy restrictivos respecto al uso de opioides (excepto en Bélgica, Holanda y Reino Unido). En la mayoría de los países era (y sigue siendo) necesario el uso de formularios especiales de prescripción y en países como Italia, España y Portugal los médicos tenían que solicitar estos formularios de prescripción de forma personal a las autoridades, e incluso pagar por ellos (España y Portugal). El paciente, además, debía presentar una identificación antes de que el médico pudiera prescribir los opioides (España e Italia) (Tabla I). En España se dispone de un modelo de receta oficial de estupefacientes desde el Real Decreto del 8 de julio de 1930. Esta legislación se ha ido actualizando periódicamente en sucesivas leyes, como la orden del 25 de abril de 1994, por la que se regulan las recetas y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano, así como otras legislaciones posteriores hasta nuestros días.

1993, conferencia de Bruselas, Europa: statement sobre el uso de opioides en pacientes con cáncer (12)

- El primer objetivo debe ser adecuar el tratamiento de los pacientes con cáncer y proporcionarles alivio por cualquier medio.
- Los programas de control del dolor oncológico no están en conflicto con el control del abuso de drogas.
- Los gobiernos y los clínicos deben trabajar conjuntamente para garantizar ambas cosas: el control del dolor oncológico y el control del abuso de drogas.
- Una futura ley europea de narcóticos debe basarse en

Tabla I. Regulaciones de prescripción de morfina en varios países de Europa en 1992 (12)

PAÍS	FORMULARIOS ESPECIALES DE PRESCRIPCIÓN	NECESIDAD DE PRESENTAR DOCUMENTO DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	LÍMITE TEMPORAL DE LA PRESCRIPCIÓN	TIEMPO DE VALIDEZ DE LA PRESCRIPCIÓN
Dinamarca	Prescripciones especiales numeradas	No		2 años
Francia	Libro de prescripciones	No	14 días	14 días
Alemania	Prescripciones especiales numeradas	No	7 días	7 días
Grecia	Formularios especiales	No	5 días	5 días
Italia	Libro de prescripción ministerial: el médico debe pedirlo al colegio de médicos	Certificado de la unidad sanitaria local	8 días	10 días
Holanda	Información especial sobre la indicación	No		10 días
Portugal	Libro oficial de prescripción	No		10 días
España	Talonario de recetas de estupefacientes	Tarjeta de prescripción extraterapéutica		
Reino Unido	No	No		13 semanas
Suiza	No	No		12 semanas

datos científicos, tanto de efectividad como de prevención de abuso.

- Las guías de la OMS sobre el alivio del dolor oncológico proporcionan una base excelente para mejorar los estándares en el manejo del dolor oncológico.
- Ningún paciente debe vivir sin alivio del dolor cuando este alivio es posible.
- En las reuniones de especialistas en dolor europeos en Bruselas 1992, consensuaron las dosis y duraciones de tratamiento opioide en función de las necesidades de cada paciente (12).

En 1991, el número de prescripciones de opioides dispensados en las farmacias de calle de Estados Unidos fue de 76 millones de prescripciones (18).

1993: Zenz y cols. manifiestan la necesidad urgente de hacer los opioides más disponibles a los pacientes con cáncer (12)

En Europa, Zenz y Willweber-Strumpf publicaron en *The Lancet* (12) un artículo sobre el impacto del dolor en pacientes con cáncer: el 50-80 % de los pacientes no estaban teniendo un alivio adecuado del dolor, aunque para la mayoría de estos pacientes era posible un alivio simple y eficiente con los tratamientos disponibles. Los autores hicieron referencia a la publicación de la OMS (16) y a la estimación de Porter y Jick (los pacientes con tratamiento opioide para el cáncer apenas desarrollan adicción, 0,03 %) (14).

Zenz y Wilweber-Strumpf identificaron las dos principales barreras al tratamiento del dolor oncológico:

- Falta de formación y especialización en el tratamiento del dolor entre los médicos prescriptores.
- Opiofobia inducida por las medidas de control que había generado un miedo a la acción entre médicos y pacientes.

También concluyeron que **“la dosis y duración de la terapia debe ser dictada por el dolor del paciente y no por las regulaciones legales” (12).**

1995: “V signo vital” (American Pain Society) (19)

Campbell propuso en 1995 la idea de evaluar el dolor como un signo vital, elevando el dolor al nivel de información esencial para favorecer su evaluación y manejo.

1995: en diciembre, la FDA aprobó la forma liberación controlada de OxyContin (Oxicodona) (17)

La FDA aprobó la forma de liberación controlada de oxicodona con una ficha técnica en la que se decía que el riesgo de adicción iatrogénico es muy raro y que la absorción retardada reducía el riesgo de abuso. Muy pronto OxyContin fue foco de atención en torno al abuso de opioides, que continuó según la FDA hasta los años dos mil (17).

En el momento de la aprobación, la FDA consideró que la formulación de liberación controlada de OxyContin resultaría tener menor potencial de abuso, ya que el principio activo se absorbía más lentamente y no habría un pico que promoviera el abuso. La FDA se basó en el histórico de productos similares (MST Continus) utilizados desde 1987 sin que hubiera un número significativo de reportes de

efectos adversos por mal uso o abuso (17). A pesar de esta creencia, la FDA advertía en la ficha técnica del riesgo de abuso.

En el año 1995 las prescripciones de opioides en Estados Unidos fueron de 87 millones de prescripciones anuales dispensadas en farmacias de calle (vs. 76 en 1991, 79 en 1992, 82 en 1993 y 85 en 1994) (18).

Periodo VI: 1996-1999. Relajación en la regulación y en el control en la prescripción de opioides

1998 The Federation of State Medical Boards (21)

The Federation of State Medical Boards declaró que los médicos no recibirían un escrutinio regulatorio excesivo si prescribían cantidades relevantes de opioides: *“Physicians should not fear disciplinary action from the Board or other state regulatory or enforcement agency for prescribing, dispensing, or administering controlled substances, including opioid analgesics, for a legitimate medical purpose and in the usual course of professional practice”*.

1998, noviembre: la FDA aprueba Actiq (fentanilo transmucosa oral) (17)

Fue el primer tratamiento aprobado para el dolor irruptor oncológico. Se aprobó desde el inicio con restricciones en el programa de distribución para prevenir:

- Exposición accidental de niños al ser un formato tipo *“piruleta”*.
- Evitar potencial abuso.

1999: se aprobó la Ley 791 en California (18)

En el HSC (Health and Safety Code) se añadió que cualquier establecimiento sanitario que adoptase este código debía, como condición para obtener su licencia, incluir el dolor como un elemento a ser evaluado al mismo tiempo que el resto de signos vitales. Esta evaluación debía ser recogida en los parámetros del paciente al igual que se hacía con el resto de signos vitales.

En 1993, Zenz y cols. detallan que el 50-80 % de los pacientes oncológicos con dolor no estaban teniendo un alivio adecuado de su dolor, aunque este alivio era posible con los tratamientos disponibles

En el año 1999 las prescripciones de opioides en Estados Unidos fueron de 116 millones de prescripciones anuales dispensadas en farmacias de calle (vs. 105 en 1998, 97 en 1997, 94 en 1996) (18).

Periodo VII: 2000-2009. Primeras medidas de control a la prescripción del gobierno, la FDA y otras agencias. Denuncia y condena de Purdue Pharma. TJC: estándares del manejo del dolor

Año 2000, el congreso de Estados Unidos aprueba la H.R. 3244; título VI, Sec. 1603 (18)

Se establece la “década del control e investigación del dolor”. Los reportes de sobredosis y muerte relacionados con la prescripción especialmente de opioides empezaron a aumentar a principios de los 2000, siendo OxyContin el centro del problema. El número de personas que admitieron usar OxyContin para fines no médicos aumentó de 400.000 en 1999 a 1,9 millones en 2002 y 2,8 millones en 2003 (17). Es importante destacar que esto implica una desviación de la prescripción médica legal hacia un uso ilícito, es decir, que las prescripciones se estaban utilizando para un uso no médico y por personas que no eran los destinatarios de las prescripciones. Lo que sí demuestran estas cifras es el fracaso en los mecanismos de control de la prescripción y dispensación de opioides en Estados Unidos desde los primeros momentos de la crisis, ya que fueron claramente insuficientes para controlar este trasvase de producto del canal legal al ilegal. Al mismo tiempo demuestran que los mecanismos de control de Europa, y en concreto en España, han sido suficientes para garantizar que las prescripciones médicas se utilizaran por y para uso médico previsto.

2000: The Drug Addiction Treatment Act (DATA 2000) (2)

Permitió a los médicos prescribir medicamentos de Schedule III, IV y V para tratar la adicción y dependencia a opioides.

2001: La FDA modifica la ficha técnica de oxycodona de liberación retardada (17)

La FDA retira de la ficha técnica las alusiones al bajo riesgo de adicción.

2001: The Joint Commission TJC publica los estándares en el manejo del dolor (22)

Como parte del esfuerzo de reducir el infradiagnóstico e infratratamiento del dolor, la TJC introdujo unos estándares para mejorar el manejo de los pacientes con dolor:

- *Rights and Ethics. Recognize the right of individuals to appropriate assessment and management of pain.*
- *Assessment of Persons with Pain. Assess the existence and, if so, the nature and intensity of pain in all patients, residents, or clients.*
- *Education of Persons with Pain. Educate patients, residents and clients and families about effective pain management.*
- *Continuum of Care. Address the individual's needs for symptom management in the discharge planning process.*
- *Improvement of Organization Performance. Incorporate pain management into the organization's performance measurement and improvement program.*

La TJC se basaba en que el dolor no aliviado tiene consecuencias adversas a nivel físico y psicológico, y los pacientes tienen el derecho al manejo adecuado del dolor. En este sentido, las organizaciones sanitarias tienen que organizar, soportar y coordinar actividades y recursos para asegurar que el dolor de todos los pacientes es identificado y tratado apropiadamente (por ejemplo: realizar una evaluación inicial y regular del dolor, educación a los proveedores de diagnóstico y tratamiento del dolor, educación a los pacientes y familias, tener en cuenta los valores culturales, espirituales...).

La evaluación del dolor en intensidad y cualidad (tipo, frecuencia, localización, duración) ha de ser realizado de forma regular. El dolor se consideró por tanto un elemento más de la evaluación del paciente, ya que puede interferir en su evolución (por ejemplo: interfiere en el nivel funcional o participación del paciente en la rehabilitación tras cirugía). Estos requerimientos fueron necesarios y debían ser implementados en los hospita-

El número de personas que admitieron usar OxyContin para fines no médicos aumentó de 400.000 en 1999 a 1,9 millones en 2002 y 2,8 millones en 2003

les acreditados, aunque eran unos estándares genéricos que dejaban gran margen de maniobra a los centros hospitalarios en su implementación real (procesos y políticas concretas a implementar).

En el 2001 se hicieron 138 millones de prescripciones de opioides en farmacias de calle en Estados Unidos (2) llegando a un pico de 219 millones de prescripciones en 2011 (reduciéndose hasta 207 millones M en 2013) (Figura 1).

2001: puesta en marcha de colaboración interagencias de Estados Unidos (17)

Con el objetivo de desarrollar una educación pública respecto al abuso de la prescripción de opioides se puso en marcha una colaboración entre la FDA, SAMHSA, CSAT (Center for Substance Abuse Treatment) y NIDA (National Institute on Drug Abuse) (17).

En este mismo año se añaden advertencias más estrictas en la ficha técnica de OxyContin respecto al mal uso y abuso (17):

- Ayudar a los prescriptores en la elección de pacientes que se beneficiarían de OxyContin.
- La indicación de uso se cambió de “dolor moderado-intenso cuando un analgésico se necesita más de unos pocos días” a “manejo del dolor moderado a severo cuando se necesita un analgésico opioide continuo durante un periodo extenso de tiempo”.
- La ficha técnica también añadió que el OxyContin no es un producto apropiado para dolor a demanda o el periodo inmediato del posoperatorio si el dolor es leve o no se espera que vaya a persistir durante periodos de tiempo extensos.
- Una “boxed warning” (advertencia remarcada) se añadió para reforzar la información más relevante respecto al riesgo de abuso y dependencia y el laboratorio acordó implementar un RMP (Risk Management Program) para intentar reducir el mal uso y abuso de OxyContin.

2002: informe de Institute for Safe Medication Practices (ISMP)

En el informe se preguntan si los esfuerzos en el alivio del dolor han comprometido la seguridad (20) y el grupo de trabajo

Figura 1. Millones de prescripciones de opioides por año en Estados Unidos para el periodo de 1991 a 2013

Elaborado en base a datos de referencia bibliográfica 2

1991	76 %	1999	116 %	2007	184 %
1992	79 %	2000	126 %	2008	196 %
1993	82 %	2001	138 %	2009	202 %
1994	85 %	2002	142 %	2010	210 %
1995	87 %	2003	149 %	2011	219 %
1996	94 %	2004	155 %	2012	217 %
1997	97 %	2005	163 %	2013	207 %
1998	105 %	2006	174 %		

interagencias tuvo una reunión para discutir OxyContin y otros opioides de liberación prolongada respecto al abuso y diversión.

2002: FDA aprueba buprenorfina y buprenorfina/naloxona (17)

Formulaciones que fueron accesibles para médicos de Atención Primaria entrenados específicamente para su uso.

2003: FDA envía una carta de advertencias a Purdue Pharma (17)

La FDA advierte al laboratorio Purdue Pharma de que está utilizando publicidad engañosa. Entre otras cosas, la FDA advierte al laboratorio que sus anuncios minimizan u obvian los **graves** riesgos de seguridad asociados a OxyContin, y promueven el uso más allá de aquellos en los que el producto ha demostrado eficacia y seguridad. Según la FDA, la publicidad y promoción del producto no presentaba la información contenida en la *boxed warning* respecto al potencial riesgo de abuso (17).

2006: la FDA genera la Medication Guide (MG) para Actiq (17)

La MG es información que se ha de entregar obligatoriamente a todos los pacientes que van a recoger una prescripción. En septiembre de ese año se aprueba Fentora, el segundo producto transmucosa oral aprobado con MG y RMP (Risk Management Program) pero sin restricción de distribución (17).

2006: Reauthorization Act (2)

Este *Act* incrementó el número máximo de pacientes con buprenorfina por médico de primaria de 30 a 100 pacientes/médico con el objetivo de favorecer el acceso al tratamiento en pacientes con dependencia.

2007: Purdue Pharma fue declarada culpable (17)

El laboratorio fue declarado culpable de daños serios ante los cargos federales relacionados con la mala promoción de OxyContin. Como consecuencia de este veredicto, Purdue Pharma llegó a un acuerdo para pagar un total de 634,5 millones de dólares, así como 19,5 millones dólares adicionales a 27 estados. Las acusaciones se basaban en que el laboratorio había minimizado intencionadamente los riesgos de adicción y sobrestimado los beneficios en el tratamiento del dolor crónico (23).

En septiembre la FDA realizó un consejo asesor de salud pública en torno a Fentora, debido a que se habían reportado errores de medicación que resultaron en eventos adversos y muerte (17).

2007: septiembre la Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) se convierte en ley (17)

La FDA consigue ampliar su poder como autoridad responsable de diseñar y promover la seguridad de los medicamentos, entre otros poderes, la FDA puede requerir REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategies*) para asegurar que el beneficio de los medicamentos supera los riesgos. El REMS requiere a los laboratorios implementar varias medidas de seguridad en ciertos medicamentos y fue la base para la implementación del futuro programa REMS para todos los opioides de liberación inmediata y prolongada en 2009 y 2012.

2008: Cephalon solicita un aumento de las indicaciones de Fentora (17)

Solicitaron la inclusión de pacientes **no oncológico** con dolor irruptor. La indicación no fue aprobada y además el comité asesor de la FDA consideró que el RMP existente para el produc-

to no era efectivo, por lo que en febrero de 2008 la FDA revisó la ficha y la MG de Fentora para aumentar las advertencias.

2009: FDA informa a Cephalon de que RMP no es suficiente (17)

FDA consideró que el RMP (*Risk Management Program*) del producto no es suficiente para asegurar el uso seguro de Fentora para las indicaciones ya aprobadas, y solicitó al laboratorio sustituir el RMP por REMS.

En abril, la FDA junto a SAMHSA lanzaron una iniciativa para asegurar el uso seguro de metadona, que parecía ser el medicamento que tenía un desproporcionado superior número de sobredosis y muertes en pacientes comparado con el resto de opioides (17).

2009: en julio se aprobó Onsolis (fentanilo transmucosa)

Se aprobó Onsolis para el dolor irruptivo en cáncer. Se aprobó con REMS. En este momento la FDA decide que todos los productos similares (fentanilos transmucosa) compartan un mismo REMS (17).

2009: en agosto se aprobó Embeda (morfina/naltrexona)

Fue el primer producto combinando un agonista y un antagonista opioide desde 1982 (pentazocine/naloxona) para el tratamiento del dolor (17). También en ese momento, según la FDA, un número significativo de muertes y sobredosis por opioides, especialmente los de larga duración, se generaban por el robo o exposición accidental al producto, por lo que desde 2009 la FDA colaboró también con la DEA para educar al público respecto a la eliminación segura de los medicamentos que ya no fueran necesarios (17).

BIBLIOGRAFÍA

1. Meldrum ML. A capsule history of pain management. *JAMA*. 2003;290(18):2470-5. DOI: 10.1001/jama.290.18.2470.
2. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A brief history of the opioid epidemic and strategies for pain medicine. *Pain Ther*. 2018;7(1):13-21. DOI: 10.1007/s40122-018-0097-6.

FDA puede requerir REMS para asegurar que el beneficio de los medicamentos supera los riesgos

3. Schmitz R. Friedrich Wilhelm Sertürtner and the discovery of morphine. 1985;27(2):61-74.
4. Shanks Ker N. Inebriety, or Narcomania: its etiology, pathology, treatment and jurisprudence. London, England: Lewis; 1894.
5. The National Academies of sciences engineering medicine. Pathways of addiction: opportunities in drug abuse research Whashington, DC: The National Academies Press; 1996.
6. VV. AA. Opioids and pain Relief: A historical perspective. International Association for the Study of Pain press. 2003.
7. Paice J, Ferrel B. The management of pain in cancer. St. Louis: Year book; 1956.
8. Horsley V, Taylor J, Colman W. Remarks on the various surgical procedures devised for the relief or cure of trigeminal neuralgia. BMJ. 1891;2(1613):1139-43; 1191-93; 1249-52.
9. Spiller W, Martin E. The treatment of persistent pain of organic origin in the lower part of the body by division of the anterolateral column of the spinal cord. JAMA. 1912;58:1489-90. DOI: 10.1001/jama.1912.04260050165001.
10. White JC, Sweet WH. Pain and the neurosurgeon: A forty-year experience. Springfield, Ill: CC Thomas; 1969.
11. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. Adv Alcohol Subst Abuse. 1985;5(1-2):163-73. DOI: 10.1300/J251v05n01_11.
12. Zenz M, Willweber-Strumpf A. Opiophobia and cancer pain in Europe. Lancet. 1993;341(8852):1075-6. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92425-s.
13. Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. Ann Intern Med. 1973;78(2):173-81. DOI: 10.7326/0003-4819-78-2-173.
14. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. N Engl J Med. 1980;302(2):123. DOI: 10.1056/nejm198001103020221.
15. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. Pain. 1986;25(2):171-86. DOI: 10.1016/0304-3959(86)90091-6.
16. World Health Organization. Cancer pain relief [Internet]; 1986 [citado en enero de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43944>.
17. FDA. FDA.gov [Internet]; 2019 [cited en febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM566985.pdf>.
18. TJC The Joint Commission. Joint Commission [Internet]; 2018 [cited en febrero de 2019]. Disponible en: https://www.jointcommission.org/facts_about_joint_commission_accreditation_standards_for_health_care_organizations_pain_assessment_and_management/.
19. Campbell JN. APS 1995 Presidential address. Pain Forum. 1996;1(5):85-8. DOI: 10.1016/S1082-3174(96)80076-6.
20. Baker DW. History of The Joint Commission's Pain Standards Lessons for Today's Prescription Opioid Epidemic. JAMA. 2017;317(11):1117-8. DOI: 10.1001/jama.2017.0935.
21. New Hampshire Medical Society. Guidelines for the Use of Controlled Substances in the Treatment of Pain; 1998.
22. DM. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) Pain Management Standards Are Unveiled. JAMA. 2000;284(4):428-9. DOI: 10.1001/jama.284.4.423b.
23. Sullivan MD, Howe CQ. Opioid Therapy for Chronic Pain in the US: promises and perils. Pain. 2013;154(0-1):S94-100. DOI: 10.1016/j.pain.2013.09.009.