

ARTÍCULO ESPECIAL

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

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

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 epidemia. En esta segunda parte, analizamos los acontecimientos y medidas implementadas en Estados Unidos entre los años 2010 y 2018.

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. In this second part, we analyzed the developments and measures implemented in the United States between 2010 and 2018.

RECIBIDO: 16 / enero / 2021

REVISADO: 22 / enero / 2021

DOI: 10.20986/mpj.2021.1010/2021

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

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. En esta segunda parte evaluaremos el periodo entre el año 2010 y finales de 2017.

Periodo VIII: 2010-2016. FDA anuncia cambios en la política. Declaración de Montreal. La Casa Blanca publica el plan para frenar la epidemia. Inicio de los programas de monitorización de prescripción

2010: la FDA aprueba una nueva formulación de OxyContin e impulsa nuevos desarrollos (1)

La FDA empezó a impulsar el desarrollo de nuevos tratamientos menos susceptibles de abuso, seguros y más efectivos para el tratamiento del dolor. Anunció en septiembre la creación de una asociación público-privada para realizar varios proyectos bajo el paraguas de la ACTION (*Analgesic Clinical Trial Translation, Innovations, Opportunities and Networks*) que se estableció en la universidad de Rochester.

En octubre de ese año se puso en marcha el REMS compartido de los productos transmucosa de liberación inmediata.

2010: la FDA anuncia cambios en la política (1)

Entre otras medidas la FDA puso en marcha:

- Re-examen del paradigma de riesgo-beneficio de los opioides con énfasis en la salud pública.
- Aumentar el acceso y favorecer el desarrollo de formulaciones anti-abuso (*Abuse Deterrent*).
- Reuniones de un comité de expertos antes de cualquier nueva solicitud de aprobación de un opioide sin formato *abuse-deterrent*.

- Mejorar el acceso a naloxona y otras opciones de tratamiento para el desorden de uso de opioides (*OAD, opioid abuse disorder*).
- Inclusión de información de seguridad y advertencias en las fichas técnicas y prospectos de formulaciones de liberación inmediata de opioides.
- Dar soporte a nuevas formas alternativas de manejo del dolor.

En la actualidad, menos de seis formulaciones *abuse-deterrent* están aprobadas por la FDA aunque existen varios desarrollos en marcha.

Octubre de 2010: Declaración de Montreal IASP (International Association for the Study of Pain): *finding that pain management is inadequate in most of the world (2)*

En la declaración de Montreal, representantes de más de 129 países consensuaron el hecho de que el dolor no estaba correctamente tratado en algunas partes del mundo por las siguientes causas:

- Acceso inadecuado al tratamiento agudo del dolor causado por trauma, enfermedad, enfermedad terminal y fallo en reconocer que el dolor crónico es un problema serio de salud que requiere un manejo similar al de otras enfermedades crónicas.
- Grandes déficits en el conocimiento del dolor por parte de los médicos respecto a los mecanismos y manejo del dolor.
- El dolor crónico está altamente estigmatizado.
- Muchos países no tienen política nacional o tienen políticas claramente inadecuadas en el manejo del dolor, incluyendo un nivel inadecuado de investigación y educación.
- La medicina del dolor no se reconoce como especialidad con un cuerpo de conocimiento específico y ámbito de aplicación clínica definido.
- La OMS estima que 5 billones de personas viven en países con poco o ningún acceso a medicinas para controlar el dolor moderado-severo.
- Restricciones estrictas en la disponibilidad de opioides y otros medicamentos esenciales que son críticos en el manejo del dolor.

En la declaración de Montreal, representantes de más de 129 países consensuaron el hecho de que el dolor no estaba correctamente tratado en algunas partes del mundo

En base a esta situación la declaración de Montreal declaró que debían ser reconocidos los siguientes **derechos**:

1. El derecho de todas las personas a tener acceso al manejo del dolor sin discriminación.
2. El derecho de todas las personas a recibir una evaluación del dolor y ser informado de las formas en las que puede ser abordado y manejado.
3. El derecho de toda persona a tener acceso a una evaluación y tratamiento adecuado del dolor por parte de un profesional médico adecuadamente entrenado para ello.

En base a estos derechos, declararon las siguientes **obligaciones**:

1. Obligación del gobierno y las instituciones sanitarias de proveer recursos sanitarios necesarios para establecer leyes, políticas y sistemas que ayuden a promocionar el acceso a las personas con dolor a un adecuado manejo del dolor.
2. Obligación de profesionales sanitarios de ofrecer al paciente un cuidado competente en el manejo del dolor.

2011: la FDA aprueba Abstral (fentanilo) (1), cuarto producto transmucosa de liberación inmediata

El producto se aprueba con MG y REMS.

La FDA da su apoyo al informe del ONDCP (1) (*Office of National Drug Control*), publicado en 2011, que contiene un plan de acción para abordar la epidemia nacional de abuso de drogas de prescripción (1,3). De las 118 páginas del documento, apenas una parte de un capítulo (Capítulo 2, principio 2) está dedicado a la medicación de prescripción. El título de este apartado fue: “Curb Pharmaceutical abuse while preserving medical benefits of pharmaceuticals”. El enfoque de este apartado se basa en los datos de dos estudios (*National Survey on Drug Use and Health NSDUH*) (3,4), que muestra que un tercio de las personas mayores de 12 años que usaron drogas ilícitas por primera vez en 2009 habían empezado este uso ilícito con un **uso no médico** de medicamentos de prescripción. Otro estudio MTF (3,5) (estudio nacional más amplio sobre el uso de drogas entre jóvenes) mostró que las drogas de prescripción son la segunda categoría con más abuso tras la marihuana.

El enfoque de estos dos estudios se dirige al **uso no médico de las prescripciones de opioides**, pero no a riesgo de adicción por parte de los pacientes adecuadamente tratados con opioides para el tratamiento de su dolor. En el estudio MTF de 2011 (5) se resume perfectamente la asignación de este riesgo **a un uso no médico** de las prescripciones, no solo en referencia a opioides, sino sobre todo a sedantes, psicótopos y otras sustancias psicoactivas. “It seems likely that young people are less concerned about the dangers of using these prescription drugs outside of medical regimen, likely because they are widely used for legitimate purposes”.

En ambos casos, según los autores, la prescripción ha sido origen de una adicción no en el propio paciente sino en alguien de su entorno. En este sentido hay que clarificar que estas adicciones no pueden, por tanto, ser atribuidas al uso de estos medicamentos como analgésicos ni a la actividad clínica de los prescriptores.

En base a este análisis, **la casa blanca publicó en abril de 2011 un plan para frenar la epidemia de uso ilícito de medicamentos** (no solo referido a opioides sino a todos los psicoactivos): “*Prescription Drug Abuse Prevention Plan titled, Epidemic: Responding to America’s Prescription Drug Abuse Crisis*”. Hoy en día podemos acceder a la versión actualizada de dicho documento, que se discutirá más adelante (3).

El objetivo fundamental de este documento fue prevenir el mal uso de medicamentos de prescripción al mismo tiempo que asegurar la disponibilidad de estos medicamentos para su uso médico por parte de los pacientes que realmente los necesitan. Ese plan contempló la instauración de una aproximación multidimensional: educación al paciente, educación al prescriptor, sistemas monitorización, eliminación de medicación y estrategias de aplicación del plan.

Las cifras del estudio NSDUH estimaban que, en 2009, 7 millones de personas mayores de 12 años de edad habían realizado un **uso no médico** de una prescripción en el último mes (recordemos que se refiere a prescripciones de todos los tipos de medicamentos psicoactivos, no solo opioides) y esta cifra se había cuadruplicado entre 1998 y 2008 (4). Al mismo tiempo, el CDC reportó (tal como recoge el NDSCS) que las muertes asociadas a opioides de prescripción se habían triplicado entre 1999 y 2006, superando a las combinadas de heroína y cocaína.

La declaración de Montreal declaró que debían ser reconocidos los siguientes derechos:

1. *El derecho de todas las personas a tener acceso al manejo del dolor sin discriminación*
2. *El derecho a recibir una evaluación del dolor y ser informado de las formas en las que puede ser abordado y manejado*
3. *El derecho a tener acceso a una evaluación y tratamiento adecuado del dolor*

Respecto al informe NDCS de 2011 (3), que se ha comentado anteriormente, el informe hablaba y mostraba las siguientes cifras alarmantes de uso **no médico** de fármacos entre 1998 y 2009: el ratio de muertes inducidos por medicamento pasó de algo más de 6 a cerca de 13 por 100.000 habitantes. Las admisiones en urgencias relacionadas con el mal uso o abuso de fármacos paso de 600.000 a cerca de 1,3 millones (3).

Estos datos hacen referencia al SAMHSA publicado en 2010 (6). Sin embargo, cuando vamos a buscar la fuente primaria de los datos en el informe *Highlights of the 2010 Drug Abuse Warning Network (DAWN) Findings on Drug-Related Emergency Department Visits* (6), se ve que dentro de la categoría fármacos (con 434,9 visitas a urgencias/100.000 habitantes en 2010) se agrupan varios tipos de medicamentos:

- Los medicamentos ansiolíticos o para el insomnio, incluyendo benzodiazepinas (152,8 visitas a urgencias por 100,000 habitantes).
- Antidepresivos (34/100.000).
- Analgésicos opioides (137,4/100.000).

Las visitas a urgencias en 2010 por uso no médico de fármacos opioides fueron el 64 % de las relacionadas con un analgésico y el 31,6 % de las relacionadas con un fármaco, siendo el grupo de ansiolíticos y tratamientos para el insomnio el más importante (35 %) y superior al asociado a opioides (Tabla I).

Tal como se puede ver en la Tabla I, las visitas a urgencias se asociaban fundamentalmente a oxicodona (43 % de los opioides) e hidrocodona (27 % de los opioides) y se producían en población de más de 21 años de edad (6). En cualquier caso, hay que considerar que la generalización del problema, tal como se planteó en el documento de la administración Obama en 2011, se refiere al uso de todos los fármacos (no solo opioides) y a un uso no médico. De hecho, el problema más importante se refiere a otros grupos terapéuticos como las benzodiazepinas, sedantes o hipnóticos.

Lo que sí es innegable es el aumento de visitas a urgencias motivadas por opioides entre 2004 y 2010 (6), ya que las visitas a urgencias relacionadas con oxicodona fueron 51.418 en 2004 y aumentaron hasta 182.748 en 2010 con un crecimiento del 255 %, siendo este medicamento el que más crecimiento tuvo en

Tabla I. Mal uso y abuso de los medicamentos más comúnmente asociados a visitas a urgencias en Estados Unidos en el año 2010

MEDICAMENTO	VISITAS A URGENCIAS POR 100.000 HABITANTES	% DEL TOTAL MEDICAMENTOS
TOTAL medicamentos	434,9	100 %
Antiansiolíticos y sedantes	152,8	35 %
Benzodiazepinas	131,9	30 %
Antidepresivos	34,0	8 %
Analgésicos	213,3	49 %
Analgésicos narcóticos	137,4	32%
Hidrocodona	37,4	9 %
Oxicodona	59,1	14 %
Analgésicos no narcóticos (por diferencia)	75,9	17 %

Calculado en base a la referencia bibliográfica 6.

este periodo. En cualquier caso, las benzodiazepinas aumentaron de 170 mil a 408 mil (+139 %), siendo por tanto un grupo que debería despertar al menos el mismo alarmismo que los analgésicos opioides.

Adicionalmente, no podemos saber en qué porcentaje de estas visitas la persona que acude a urgencias es la persona a la que estaba dirigida la prescripción médica inicialmente y, en caso afirmativo, si el paciente siguió las pautas de dosis-frecuencia-duración que le fueron prescritas durante el tratamiento.

Dado que este artículo se basa en la revisión histórica de los hechos asociados a la epidemia de opioides en EE. UU., no es objeto de este trabajo analizar en profundidad en todos los datos de incidencia y prevalencia del abuso y mal uso, que será objeto de otro trabajo posterior.

El documento de 2011 de la administración Obama (3) terminaba el capítulo hablando de que **“SAMHSA is helping train physicians about the importance of proper prescribing practices for opioids, which are routinely prescribed to relieve pain”**, sin mencionar en ningún momento los demás grupos terapéuticos que, como hemos visto, deberían ser también motivo de preocupación. En base al informe de la administración OBAMA

El grupo de ansiolíticos y tratamientos para el insomnio representaron el 35 % de las visitas a urgencia por mal uso, abuso de medicamentos y fue superior al asociado a opioides (32 %)

en 2011, la SAMHSA se propuso educar a 1500 médicos en 2011 en al menos 8 estados.

Uno de los cambios más relevantes que surgieron del plan OBAMA fue impulsar la implementación en 2010 de los programas de monitorización de la prescripción (Prescription Drug Monitoring Programs [PDMP]): los PDMP se plantearon como una forma de combatir este mal uso y sus consecuencias mediante el uso de bases de datos electrónicas de las prescripciones de sustancias controladas, para ayudar a los prescriptores en la identificación del mal uso potencial. 48 estados en aquel momento (2011) habían autorizado la implementación de los PDMP y en 34 estaba ya en funcionamiento. Es importante destacar varios puntos en relación con la implementación de este sistema (3):

- Afectaba a todos los medicamentos bajo control, no solo a los opioides (lo que en España entenderíamos por medicamentos psicotropos, incluyendo sedantes, hipnóticos...), sin embargo el análisis de información de la administración americana se ha centrado en las prescripciones de los opioides.
- La implementación debía ser aprobada por los gobiernos de cada estado y cada estado lo implementaba de una forma autónoma, produciéndose variaciones en cuanto a la agencia concreta que controlaba el PDMP, así como el tipo de información que se recogía.
- El documento de la administración Obama en 2011 asociaba directamente la no implementación del PDMP en algunos estados con la alta incidencia de abuso de drogas y viceversa respecto a los estados que tenían implementado el sistema, denominando a los estados no participantes “*Without PDMPs, a state can become a haven for illegal drug diversion and drug-seeking behaviour*” (3).
- En 2010 la administración dotó de fondos para ayudar a la implementación de este sistema en los estados y movilizó a varias agencias para intentar homogeneizar la información electrónica que se volcaba en cada estado.

Sorprende enormemente que las primeras señales de alarma del problema con los opioides se fechan en 2002-2003 (con el aumento de mortalidad y desviación de uso de OxyContin™ al canal ilegal) y se tardara más de 7 años en implementar un sistema

de control de la prescripción y dispensación. La implementación de este sistema fue, además, parcial y descoordinada.

En junio se aprobó Oxecta (oxycodona) y Lazanda (fentanilo transmucosa) (1), este último con MG y REMS. En diciembre aprueba OPANA ER (oxymorфона) y en diciembre se pone en marcha el REMS compartido de los productos transmucosa oral.

2012: se aprueba Subsys (fentanilo spray sublingual)

Era el sexto producto oral transmucosa (1).

2012: reunión de la FDA y NIH (National Institute of Health) (1)

Se reúnen en el *Assessment of analgesic treatment of Chronic pain: A scientific workshop* para revisar los datos de eficacia disponibles en el uso de medicamentos para el tratamiento del dolor crónico no maligno.

2012, septiembre: la FDA pone en marcha tres proyectos para examinar las estrategias e intervenciones respecto a su impacto en el abuso y mal uso de opioides (1)

- Examinar los **hábitos de prescripción** de médicos que están prescribiendo dosis de opioide superiores a un equivalente de 100 mg morfina al día y/o prescriben opioides en combinación con benzodiazepinas. Estos médicos identificados eran target de *mailings* con información y educación. Mediante el PDMP se examinaría los cambios en sus hábitos de prescripción.
- Examinar diferentes herramientas para **guiar al médico en la prescripción** de opioides y reducir el mal uso, sobreuso y abuso de opioides. El estudio se dirigió a 1300 médicos (1000 internistas y 200 especialistas en dolor, 100 especialistas en adicción) para determinar el conocimiento, uso y percepción de utilidad de estas herramientas:
 - Screening, intervención breve y tratamiento de referencia (SBIRT, *Screening, brief intervention and referral treatment*).
 - PDMP.
 - REMS.

Uno de los cambios más relevantes que surgieron del plan OBAMA fue impulsar la implementación en 2010 de los programas de monitorización de la prescripción (Prescription Drug Monitoring Programs [PDMP])

- Aseguradoras: iniciativas.
- Contratos de tratamiento.

— Estimar la incidencia del UDT (*urine drug test*) durante un año tras el inicio del tratamiento crónico con opioides.

En julio de 2012 **la FDA aprueba el REMS para la clase de opioides de liberación prolongada (1)**.

En agosto de 2012, **ACTTION establece un consorcio (CARES) (1)** y el proyecto ALERTT para crear una herramienta de clasificación del riesgo que pueda utilizarse en los estudios clínicos y de post-marketing para identificar eventos de abuso o urgencias relacionadas con adicción.

2013, septiembre: la FDA anuncia una serie de medidas para aumentar la seguridad y uso apropiado de los opioides de larga duración (1)

Realiza una serie de advertencias de seguridad para toda la clase y nuevos requerimientos posmarketing para los ER/LA (extended release/Long-acting).

2014, abril: FDA aprueba naloxona inyectable (Evzio) (1)

FDA aprueba naloxona inyectable para el tratamiento de emergencia de sobredosis de opioide conocida o sospechada. La naloxona revierte de forma rápida los efectos de sobredosis de opioide y este producto fue el primer auto-inyector diseñado para administrar una dosis de naloxona fuera de centro sanitario.

2014, julio: la FDA aprueba Targin ER (combinación ER de oxycodona y naloxona) (1)

Fue el segundo producto aprobado por la FDA dentro de la categoría “abuse-deterrent”.

2014, octubre: la FDA aprueba nueva ficha técnica para Embeda (morfina-naltrexona ER) (1)

La FDA aprueba la nueva ficha técnica para Embeda para el tratamiento del dolor severo que requiere tratamiento crónico, diario en régimen “around-the-clock” (ATC). Este producto fue el

tercero aprobado por la FDA en la categoría “abuse-deterrent” en el sentido de que Embeda tiene propiedades que se esperaba que pudieran reducir el potencial abuso oral o intranasal del producto machacado.

En noviembre, la FDA aprobó Hysingla ER (hidrocodona) ER (1) para el tratamiento del dolor severo, que requiere dosis diaria ATC de larga duración para pacientes en los que otras alternativas de tratamiento no sean adecuadas. Fue el 4.º producto aprobado en la categoría “abuse-deterrent” (AD).

2015, enero: la FDA aprobó la formulación modificada de zohydro ER (hidrocodona ER en cápsulas) (1)

Este producto no entró dentro de la categoría AD.

2015, julio: la FDA colabora con NIDA, CDC, SAMHSA y HRSA (1)

La FDA colabora con NIDA, CDC, SAMHSA y HRSA en discusiones sobre la incorporación de naloxona en determinados entornos sanitarios (ambulancias o entornos asociados a prescripciones de opioides) con el objetivo de reducir la incidencia de muertes por sobredosis de opioides (1).

Estas discusiones incluyeron la definición de la población en riesgo de sobredosis, como por ejemplo que los grupos de salud pública puedan trabajar juntos para usar la naloxona y reducir los riesgos de sobredosis y abordar los aspectos legales, regulatorios, logísticos y clínicos relacionados con hacer la naloxona más disponible.

Una de las medidas “estrella” de los gobiernos en Estados Unidos fue la amplia distribución y accesibilidad de naloxona para evitar la muerte por sobredosis. Esta medida, sin entrar en detalles, buscaba la reducción de la mortalidad, pero no atajó la raíz del problema del mal-uso o abuso de opioides legales o ilegales.

2015, agosto: la FDA aprueba OxyContin (1)

Aprueba OxyContin para determinados **pacientes pediátricos** para el tratamiento de dolor **intenso** que requiere tratamiento diario, ATC de larga duración donde las demás opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Una de las medidas “estrella” de los gobiernos en Estados Unidos fue la amplia distribución y accesibilidad de naloxona para evitar la muerte por sobredosis. Esta medida buscaba la reducción de la mortalidad, pero no atajó la raíz del problema del mal uso o abuso de opioides legales o ilegales

2015, octubre: la FDA aprueba MorphaBond (morfina ER) (1)

Se aprueba MorphaBond para el tratamiento de dolor severo que requiere tratamiento diario, ATC, larga duración. Fue el 5.º producto dentro de la categoría AD.

2015, noviembre, la FDA aprobó Narcan (1)

Es un spray nasal, primer producto aprobado por la FDA como medicación “salvavidas” que puede parar o revertir temporalmente los efectos de una sobredosis de opioide, incluyendo heroína. Con este producto se amplía de forma rápida la disponibilidad de la naloxona, sobre todo en los entornos no sanitarios.

Periodo IX 2016-2018: nueva legislación a nivel federal (administraciones de Obama y Trump), nuevas actuaciones de la FDA y nuevas recomendaciones del TJC

2016, febrero: la FDA sustituyó los 5 requerimientos post-marketing (PMR) publicados en 2013 por un PMR con 11 puntos (1)

Se incluyeron medidas más detalladas de cómo identificar riesgos serios de mal uso, abuso, adicción, sobredosis y muerte.

2016, marzo: la FDA anunció cambios de ficha técnica en los opioides de liberación inmediata (1)

Entre los cambios añade una advertencia de riesgos serios de mal uso y abuso que pueden derivar en adicción, sobredosis y muerte.

2016, abril, la FDA aprobó Xtampza ER (oxicodona) para el tratamiento de dolor intenso, diario, ATC de larga duración (1)

Fue el 6.º producto en la categoría AD.

2016, mayo: la FDA aprobó probuphine (1)

Primer implante de buprenorfina para el tratamiento de mantenimiento de la dependencia a opioides. El producto libera dosis baja continua de buprenorfina durante 6 meses para ser usado en pacientes con dosis bajas-moderadas de otras formas de buprenorfina como parte de un tratamiento completo que incluya consejo y soporte psicosocial.

2016, julio: el presidente Barack Obama firmó la ley *Comprehensive Addiction and Recovery Act (CARA)* (7)

Contenía numerosas medidas diseñadas para aumentar el acceso de pacientes con SUD (*Substance Use Disorder*) a un cuidado y tratamiento basado en la evidencia. Ninguna de las leyes de 2016 (CARA y CARE act de diciembre) modificaron de forma relevante la política federal y las muertes por sobredosis continuaron aumentando (8).

La ley CARA abordaba un capítulo dedicado a la prevención y educación, pero mezclando tres tipos de prevención que necesitan abordajes independientes:

- El manejo adecuado del dolor: prevención de adicción en jóvenes con traumatismos deportivos.
- Prevención de la mortalidad por sobredosis: mejorar el acceso al tratamiento por sobredosis.
- Prevención de crisis por drogas a nivel local.

Se mezclaron conceptos que tienen poco en común y se proponen medidas tan generales como manejo de crisis a nivel local en las comunidades y tan específicas como el traumatismo en jóvenes deportistas. Sin embargo, no aborda el problema de una forma sistemática, segmentada según tipo de adicción ni integrada a nivel de los diferentes *stakeholders* que son relevantes en cada uno de los tipos de adicción.

La ley CARA incluía la formación de una *task force* para analizar y actualizar las *guidelines* del tratamiento del dolor crónico y agudo con opioides y comunicarlas. Esta *task force* tenían como misión abordar un tema médico y clínico, y sin embargo la composición de este grupo de trabajo incluyó, además de representantes médicos y especialistas en dolor, representantes de grupos sin formación específica o experiencia clínica en el

Ninguna de las leyes de 2016 (CARA y CARE act de diciembre) modificaron de forma relevante la política federal y las muertes por sobredosis continuaron aumentando

manejo del dolor como: expertos de tratamiento salud mental, expertos en tratamiento de adicciones, pacientes que se estén recuperando de SUD (*Substance Use Disorder*), pacientes, grupos de defensa relacionados con dolor, organización de veteranos y expertos en reversión de sobre-dosis incluyendo primeros respondedores.

El planteamiento de esta acción pareció no ir en la dirección adecuada por los siguientes motivos:

- Se mezclaron dos problemas diferentes (adicción por prescripción *versus* adicción por uso ilegal de opioides) y se intenta obtener una única solución abordando los dos al mismo tiempo.
- La redacción de guías clínicas para el uso de opioides en el tratamiento del dolor es una tarea que ha de hacerse basándose en la evidencia y experiencia de los expertos en dolor y otros prescriptores, así como probablemente incorporar al final del proceso a los pacientes con dolor de diferente tipo.
- Las guías de tratamiento del dolor no tienen ninguna relevancia en las adicciones a opioides ilegales y poco tienen que ver con tomar en consideración la opinión de personas con adicción y en recuperación.
- La opinión de pacientes que han sufrido o sufren adicción por mala prescripción de opioides es relevante para analizar otras fases de un plan de acción, pero no para determinar o revisar guías de tratamiento clínico del dolor.

El resto de capítulos de la ley CARA se dedican a otros aspectos que han modificado el abordaje del problema en Estados Unidos:

- Reforzamiento de la ley y tratamiento: pasando parte de la responsabilidad del tratamiento agudo de sobredosis a las fuerzas de seguridad.
- Tratamiento y recuperación: mezclando la prescripción de opioides basada en la evidencia con el tratamiento de heroína, construcción de casas de recuperación comunes.
- Servicios de tratamiento para mujeres, familias y veteranos.
- Incentivación de iniciativas que se dirijan a abordar el abuso de prescripción de opioides.

Estas leyes no tuvieron el impacto esperado. La definición del problema fue errónea desde el principio de la crisis y este error se ha ido arrastrando a lo largo de todas las medidas legislativas y ejecutivas. Al ser errónea la definición del problema, el abordaje y planes de acción puestos en marcha no podían resultar eficaces. Adicionalmente, el foco legislativo se puso en las consecuencias y no en las causas. Finalmente, la legislación a nivel de cada estado ha sido diferente y se ha aplicado de forma desigual.

A pesar de que el planteamiento general es erróneo, en la ley CARA hay aspectos positivos, como por ejemplo reforzar la implementación y coordinación de los datos recogidos por el sistema de control electrónico de prescripción (PDMP), que es sin duda una de las medidas más eficaces para controlar el uso no médico de una prescripción y el abuso de un paciente en tratamiento médico con opioides.

2016, agosto: la FDA aprueba Troxyca ER (oxicodona y naltrexona ER) (1)

Se aprueba para el tratamiento de dolor intenso diario, ATC de larga duración. Fue el 7.º producto de la categoría AD.

2016, agosto: la FDA anuncia cambios de clase en las fichas técnicas (1)

Anunció cambios de clase en las fichas técnicas para ayudar a informar a prescriptores y pacientes sobre los graves riesgos asociados al uso combinado de algunos opioides y benzodiacepinas.

2016, diciembre: el presidente Barack Obama firmó la ley 21st Century Cures Act (9)

Dentro de esta ley se incluyeron fondos para financiar proyectos de innovación en respuesta al abuso de opioides como los 1000 millones de dólares para financiar a los estados en el abordaje de la crisis de abuso de opioides (por ejemplo: PDMP, prevención abuso, formación de profesionales sanitarios en prescripción de opioides y prevención de abuso, servicios federales de tratamiento de SUD). En esta ley la palabra “opioides” se menciona solo en 6 páginas de un total de 312, lo que da una idea de lo poco relevante que era este tema concreto dentro de ley.

A pesar de que el planteamiento general es erróneo, en la ley CARA hay aspectos positivos, como por ejemplo reforzar la implementación y coordinación de los datos recogidos por el sistema de control electrónico de prescripción, que es sin duda una de las medidas más eficaces para controlar el uso no médico de una prescripción y el abuso de un paciente en tratamiento médico con opioides

2016, diciembre: la FDA publicó cambios de seguridad (1)

Publicó una serie de cambios de seguridad en las fichas técnicas de varias clases de productos (opioides de liberación inmediata, metadona, buprenorfina) en relación a los riesgos graves de seguridad, así como los riesgos de combinación con benzodiazepinas.

2017, enero: la FDA aprobó Arymo ER (mofrina ER) y Vantrela ER (hidrocodona ER) (1)

Fueron el 8.º y 9.º productos aprobado como AD (abuse deterrent).

2017, abril: la FDA restringió el uso de codeína y tramadol en niños (1)

Resitringió su uso debido al alto riesgo a nivel respiratorio o incluso muerte, especialmente en menores de 12 años. Se prohibió el uso en menores de 12 años y limitó en los mayores.

2017, abril: la FDA aprueba RoxyBond (oxicodona) (1)

Primer producto aprobado por la FDA de liberación inmediata que describe en la ficha técnica las propiedades AD en coherencia con las guías de la FDA de 2015. Los estudios presentados mostraban que RoxyBond tenía comprimidos resistentes a ciertas formas de manipulación, como el machacado o molido, evitando la extracción de la oxicodona del comprimido con el objetivo de su utilización para usos no médicos en el circuito ilegal.

2017, mayo: la FDA publica “FDA education blueprint for health care providers involved in the management or support of patients with pain” (1)

Incluyó información sobre el manejo del dolor, principios de tratamiento de dolor agudo y crónico y tratamientos no farmacológicos y farmacológicos del dolor tanto opioides como no opioides.

Hasta ese momento, todas las medidas presentadas por la FDA en 2015 a 2017 se habían enfocado en los siguientes 3 aspectos del problema:

- La advertencia del riesgo de mal uso y adicción en las fichas técnicas y prospectos.
- Evitar la manipulación de los medicamentos para su uso no médico, ilícito.
- Reducir la mortalidad mediante la disponibilidad inmediata de naloxona.

El documento “education blueprint” de la FDA fue un nuevo enfoque muy necesario y relevante, pero tardío. Esta formación a los profesionales prescriptores de opioides tendría que haberse facilitado y estandarizado mucho antes. Pero también es cierto que las fuentes de formación e información profesional sobre el buen uso de opioides están al alcance de cualquier médico a través de las guías clínicas o de las sociedades científicas. Por ejemplo, en Europa, la European Pain Federation (EPF) publicó un “position paper” en 2017 muy completo sobre el uso apropiado de opioides en el manejo del dolor crónico (10).

2017, junio: FDA solicitó a Endo Pharmaceuticals la retirada del mercado Opana ER (oxicodona)

La solicitó en base a que los beneficios del producto podrían en ese momento no seguir siendo superiores a los riesgos. Endo termina anunciando la retirada de este producto de forma voluntaria en julio de ese mismo año.

2017, septiembre: la FDA envía cartas a los fabricantes de opioides de liberación inmediata (1)

En ellas informaba de que sus productos deberán someterse a los mismos requerimientos REMS que los opioides ER.

2017, octubre: declaración del gobierno americano de epidemia

El gobierno americano declaró oficialmente la epidemia de opioides como una emergencia de salud pública (11).

2017, noviembre, la FDA aprueba Sublocade (1)

Primer inyectable mensual de buprenorfina para el tratamiento de abuso moderado-severo de opioides en pacientes adultos que han iniciado tratamiento transmucosa de buprenorfina, y que han estado en dosis estable de buprenorfina durante al menos 7 días.

El documento “education blueprint” de la FDA fue un nuevo enfoque muy necesario y relevante, pero tardío. Esta formación a los profesionales prescriptores de opioides tendría que haberse facilitado y estandarizado mucho antes

2017: se publicó el informe consenso de *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM) (12)*

Era un informe sobre el estado actual de la ciencia respecto al abuso y mal uso de los opioides de prescripción y el papel de estos medicamentos en el tratamiento del dolor. Aunque la FDA había solicitado el análisis en relación solo a los opioides de prescripción, la comisión de estudio consideró que debido a “la alta interrelación entre los opioides de prescripción y las drogas de uso ilícito”, era necesario referirse a ambos ámbitos.

“The committee interpreted its charge as focusing primarily on prescribed opioids, although its analysis of the epidemiology of the opioid epidemic and strategies for addressing it took into account the diversion of prescription opioids into illicit markets and the impact of use of prescription opioids on use of illicit opioids, such as heroin”.

El informe se apoya en algunas publicaciones y estudios para cuantificar el uso no médico de los opioides en 1,8 millones de nuevos usuarios en 2012 (incluyendo los usos ilícitos). El informe cuantifica también que el 80 % de los adictos a heroína comenzaron su adicción a través de opioides de prescripción, basándose en un estudio Muhuri y cols. 2013 (13). El estudio de Muhuri analizó el paso del uso no médico de prescripciones de opioides (*NMPR: non-medical prescription pain reliever*) al uso de otras drogas ilícitas y, por tanto, analiza el paso de un uso ilícito a otro, pero no el paso de pacientes que hacen un uso médico del opioide a un uso ilícito, que no está cuantificado en este estudio. Adicionalmente el estudio Muhuri se basaba en preguntar a los propios afectados, por lo que la fiabilidad de las respuestas puede ser puesta en duda. Los mismos autores de este estudio admiten que la teoría de paso de opioides de prescripción al uso ilícito “*the Gateway theory*” se puede defender como un riesgo existente para un cierto volumen de pacientes tratados de forma crónica y a dosis altas cuando están asociados otros factores de riesgo, pero la mayoría de pacientes con tratamiento médico opioide no están en riesgo y **“An overwhelming majority of people who use prescription opioids do not continue to use them chronically and so are not at risk for switching to using heroin”**. Identifican además que el uso concomitante de benzodiazepinas es un factor con gran impacto en el ratio de sobredosis y detalla que “la gran mayoría de pacientes a

los que se prescriben opioides no hacen mal uso del medicamento. Sin embargo, los efectos asociados al opioide hacen que los usuarios finales de estas prescripciones puedan no ser los inicialmente previstos”.

BIBLIOGRAFÍA

1. FDA. FDA.gov [Internet]; 2019 [cited en febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM566985.pdf>.
2. Declaration of Montreal. IASP-PAIN.ORG [Internet]; 2010 [citada en febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal>.
3. 2011 NDCS [Internet]; 2011 [citada en noviembre de 2018]. Disponible en: <https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/ondcp/ndcs2011.pdf>.
4. SAMHSA. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Rockville MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies, NSDUH Series H-38A, HHS Publication No. SMA 10-4586 Findings; 2010.
5. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the Future. [Internet]; 2011 [citado en febrero de 2019]. Disponible en: <http://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-overview2011.pdf>.
6. SAMSHA. SAMSHA-DAWN. [Internet]; 2011 [citado en febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DAWN127/DAWN127/sr127-DAWN-highlights.htm>.
7. America CUSo. congress.gov. [Internet]. [citado en febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/senate-bill/524>.
8. Davis CS. The SUPPORT for Patients and Communities Act—What Will It Mean for the Opioid-Overdose Crisis? *N Engl J Med*. 2019;380(1):3-5. DOI: 10.1056/NEJMp1813961.
9. 114th Congress. 21st Century Cures Act. Public Law 114-255. DEC. 13, 2016 130 STAT. 1033.
10. O'Brien TO, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation Position paper

La teoría de paso de opioides de prescripción al uso ilícito “the Gateway theory” se puede defender como un riesgo existente para un cierto volumen de pacientes tratados de forma crónica y a dosis altas cuando están asociados otros factores de riesgo, pero la mayoría de pacientes con tratamiento médico opioide no están en riesgo

- on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J pain*. 2017;21(1):3-19. DOI: 10.1002/ejp.970.
11. 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.
 12. The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. *Pain management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of prescription opioid use*. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
 13. Muhuri PK GJDC. *Associations of Nonmedical Pain Reliever Use and Initiation of Heroin use in the United States*. CBHSQ Data Review. Rockville MD: SAMSHA, Center for behavioral health statistics and quality; 2013.