REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

OPIOIDES

¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos?

LECCIÓN INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 2023

por el
ILMO. DR. D. CLEMENTE MURIEL VILLORÍA
Académico de Número

SALAMANCA, 2023

Printed in Spain. Impreso en España
Depósito legal: S. 000-2023

NUEVA GRAFICESA
Avda. de la Aldehuela, 80
37003 Salamanca

A mis nietos Daniel y Martina

ÍNDICE

PREÁMBULO 11

¿QUÉ SON LOS OPIODES? 13

CONSUMO DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS OPIOIDES 23

Claves para entender la crisis multidimensional de los opioides: ¿qué, por qué y cómo? .. 32

La tragedia mundial del dolor y el sufrimiento innecesarios: un acceso insuficiente a los opioides para uso médico..... 49

EVIDENCIA EN LAS APORTACIONES DE METANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS..... 55

Cuáles son los requerimientos educacionales y de formación que debe cumplir un prescriptor de opioides..... 64

CONCEPTOS ERRÓNEOS SOBRE OPIOIDES FRENTE A LOS HECHOS Y LA EVIDENCIA 67

NECESIDADES IDENTIFICADAS PARA GARANTIZAR EL USO SEGURO DE LOS OPIOIDES .. 71

Mejorar el acceso a los opioides para uso médico 71

La importancia de los sistemas de alerta temprana..... 73

Mejora de las respuestas legislativas..... 74

REPERCUSIONES DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN LA EVOLUCIÓN DE LA CRISIS DE LOS OPIOIDES 77

CONCLUSIONES ¿Dónde estamos? 83

BIBLIOGRAFÍA..... 87

PREÁMBULO

Excmo. Sr. Presidente

Excmos. e Ilmos. Sres.

Ilmas. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos

Señoras y Señores

Sean mis primeras palabras para expresar mi gratitud y satisfacción al presidente de la Real Academia por designarme para impartir la lección de apertura del curso 2023. Como académico, creo que esta es una de las funciones importantes inherentes a su condición, lo que constituye un gran honor poder realizar esta labor, que asumo con agrado.

A continuación, se plantea la elección del tema, el cual a mi entender debe de reunir una serie de requisitos: que concite un cierto interés social y divulgativo en mi área de conocimiento, que no sea excesivamente técnico y que tenga una dimensión controlada. En algún momento tuve duda, barajé distintas posibilidades. La primera, la que en principio me parecía más

asequible, era hablar sobre la Anestesiología. Estado actual. La segunda opción era realizar algunas reflexiones sobre el empleo de los opioides y los problemas que de su uso licio e ilícito derivan en el tratamiento del dolor. Este es un campo, por el que siento especial preocupación en los últimos años, porque creo que es un hacer en la medicina necesario para conseguir que nuestro sistema sanitario sea modélico y para dar un salto de calidad en la prestación que demanda el paciente, por este motivo me incliné por la segunda opción, otro hecho que lo justificaba era la crisis multidimensional de los opioides, una situación mundial preocupante y alarmante de la cual hablaremos más adelante en profundidad.

¿QUÉ SON LOS OPIODES?

Los analgésicos opioides son fármacos imprescindibles e insustituibles en el tratamiento y control del dolor. Son un conjunto heterogéneo de compuestos químicos generalmente no relacionados entre sí, que comparten acciones terapéuticas para el control en diverso grado del dolor.

Si algún remedio farmacológico ha estado intrínsecamente unido al dolor, ese ha sido el opio. Está presente en todos los antiguos escritos que abordan de una manera más o menos precisa el uso de tratamientos analgésicos, y de él, Sydenham escribió: «De los remedios que Dios Todopoderoso se ha dignado dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz como el opio». Como muchos de los remedios farmacológicos empleados tradicionalmente, su uso como medicamento se acompañaba de su uso lúdico o recreativo, por sus propiedades estupefacientes, uniéndose casi siempre el concepto de analgesia al de adicción y abuso.

El opio, que se obtiene de la planta Papaver somniferum (Figura 1) se compone de hasta 20 alcaloides

diferentes, siendo la morfina (aislada por Sertürner en 1803) el más abundante.

Figura 1. Papaver somniferum

Debido a sus múltiples etiologías y mecanismos, el dolor sigue siendo un problema no resuelto.

Los tratamientos farmacológicos convencionales (Tabla I). representan los fármacos utilizados en el primer peldaño de la escalera analgésica de la organización Mundial de la Salud (OMS), sistema que originalmente se creó en 1986 para el control del dolor oncológico, en el que cada uno de los tres escalones representa el proceso de selección de un fármaco específico para un tipo de dolor determinado en función de la intensidad del mismo. o sea, que se centra en el enfoque farmacológico del control del dolor.

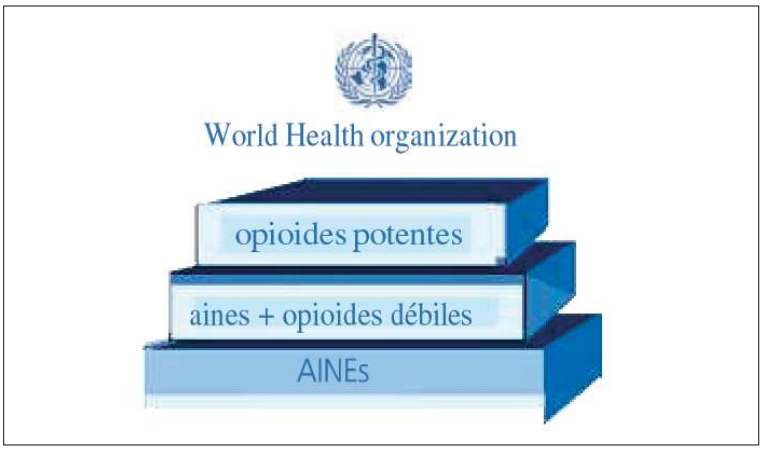


Tabla I. Tratamiento farmacológico del dolor según la OMS

Progresa desde los analgésicos antipiréticos y aines, a los opioides débiles y finalmente a los opioides potentes. Existen posturas acerca de si debería incluirse en la escalera un cuarto peldaño con terapias intervencionistas realizadas en Unidades del Dolor (técnicas de neuroestimulación, infusión intratecal, etc.), estableciendo una terapia adecuada en virtud del tipo de dolor y no sólo de la intensidad del mismo, algunos autores consideran que el concepto de este sistema analgésico escalonado no se adapta a ciertos tipos de dolor, como el dolor postoperatorio severo y muchos cuadros de dolor agudo o crónico, que deberían ser tratados inicialmente con opiáceos y posteriormente con analgésicos menos potentes, y proponen sustituir

el concepto de "escalera analgésica" por el de "ascensor analgésico" que mejoraría el nivel de intervención.

Desgraciadamente todavía existen muchos tipos de dolor resistentes a los tratamientos actuales que se manifiesta en un porcentaje elevado de pacientes con dolor agudo (p.e. postoperatorio) y crónico que persiste a pesar del tratamiento.

Este hecho se debe a que todavía no se conocen los detalles sobre los mecanismos precisos implicados en la transmisión / integración de la señal nociceptiva y los procesos de plasticidad neuronal que conducen a la sensibilización nociceptiva, lo que dificulta la introducción de nuevos fármacos orientados a disminuir los distintos componentes del dolor.

Además, es probable que, para controlar el dolor de una forma más eficaz, sea necesario además de dilucidar los sustratos neuroquímicos, morfológicos y funcionales, investigar métodos orientados a mitigar los componentes cognitivos y emocionales del dolor.

Curiosamente, o no tanto, el uso de los opioides se desarrolló mucho antes de conocer su mecanismo de acción. No fue hasta mediados del siglo pasado, cuando varios grupos de farmacólogos, trabajando de forma simultánea, fueron capaces de describir, farmacológicamente al principio, y mediante técnicas de radio ensayo después, la presencia de receptores para estos opioides en varios puntos del sistema nervioso central. De forma simultánea, el trabajo con extractos cerebro permitió identificar diversos péptidos que se unían a

esos receptores recientemente localizados, dando lugar a la primera descripción que se hizo de un sistema endógeno: el sistema opioide. Como para cualquier sistema endógeno, además de los péptidos y los receptores, se describieron enzimas relacionadas con la síntesis y el metabolismo y se pudo así caracterizar sus acciones fisiológicas y farmacológicas.

En la actualidad existen cuatro tipos de receptores opioides; tres que se nombran por las letras griegas mi (μ), delta (δ) y kappa (κ) y que fueron caracterizados farmacológicamente en aquellos años de mediados del siglo XX. Se llegaron a incluir algunos otros receptores que, finalmente, se demostró que no pertenecían a esta familia (como épsilon (ε) y sigma (σ).

Desde los años 80 del siglo XX se conocía la presencia de receptores celulares para los que no se había identificado un ligando endógeno, eran los llamados «receptores huérfanos». Uno de ellos fue denominado receptor ORL1, *Opioid Related Receptor 1*, ya que su estructura y su sistema de transducción (acoplado a proteína G) coincidía con la de los otros receptores opioides. Pero no se conocía su ligando endógeno. Gracias a la «farmacología inversa» se pudo identificar un péptido que se unía a este receptor huérfano. Fue una tarea compleja, puesto que, a diferencia del resto de péptidos opioides conocidos, éste no compartía la secuencia de aminoácidos «YGGF (Tyr-Gly-Gly-Phe)», que se consideraba indispensable para que un ligando tuviera actividad opioide. Este ligando tenía como

primer aminoácido una fenilalanina (F) y como último una glutamina (Q), por lo que se denominó «Orfanina FQ». A la vez que este descubrimiento se realizaba en Basilea, otro grupo, en Toulouse, identificaba el mismo péptido, pero lo «bautizaba» con el nombre de nociceptina. De ahí que, en la actualidad, este péptido reciba el nombre de N/OFQ, y su receptor se denomine NOP, en lugar de emplear una letra griega como con el resto de los miembros de esa familia receptorial.

Se trata, en todos los casos, de receptores denominados metabotrópicos, formados por siete segmentos transmembrana, y acoplados a proteínas G, a distintos tipos de proteínas G, todas ellas inhibidoras, lo que supone que la activación de estos receptores conlleve una hiperpolarización de las neuronas y, en general, una disminución de la actividad celular. La activación de estas proteínas inhibitorias tiene como efecto la disminución de la actividad de la adenilatociclasa, y como consecuencia la caída de los niveles de AMPc; se provocarán a continuación modificaciones en los canales iónicos tras la unión al receptor opioide, un cierre de los canales de calcio y una activación de la entrada de K+. Esto provoca en último término una hiperpolarización y una inhibición de la liberación de neurotransmisor al espacio sináptico.

Más recientemente, se ha descrito un sistema de control endógeno de la actividad del receptor opioide, la activación de las beta-2 arrestinas, que ha abierto la puerta al desarrollo de una nueva familia de fármacos,

los denominados «agonistas sesgados», debido a su capacidad para estimular de forma bastante selectiva la vía de la adenilciclasa y las proteínas G, sin provocar la activación de las beta 2-arrestinas (Figura 2).

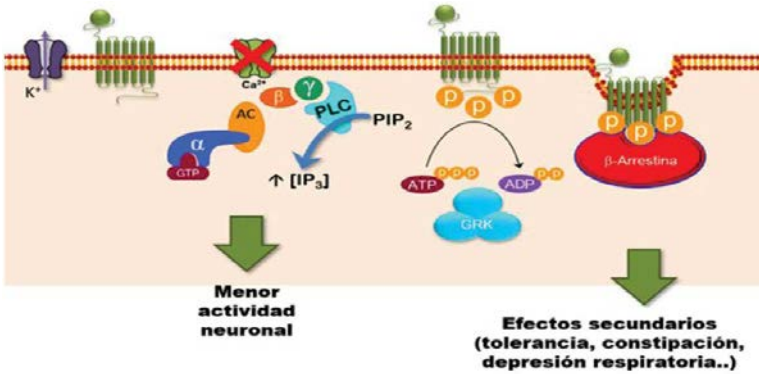


Figura 2. Esquema de los sistemas de transducción y segundos mensajeros de los receptores opioides

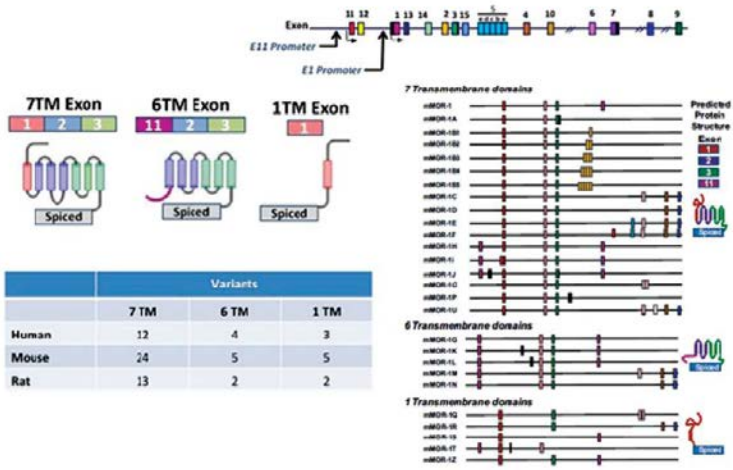
Estas proteínas, como su propio nombre indica, son capaces de retirar los receptores opioides de la membrana celular e introducirlos en el citoplasma. Allí pueden ser devueltos a la membrana, o bien ser destruidos. Este sistema de control endógeno está detrás del fenómeno conocido como «tolerancia», puesto que la retirada de estos receptores hace que, para mantener el mismo efecto farmacológico, sea necesario aumentar la dosis de fármaco administrado.

Pero además de la tolerancia, se ha comprobado que la activación de la vía de las arrestinas está detrás

de otros efectos secundarios atribuidos a los opioides. Esto se dedujo de los resultados obtenidos cuando se administraban agonistas opioides a ratones knock-out para beta 2-arrestinas, es decir, ratones que carecían del gen necesario para poder sintetizar estas proteínas. En estos ratones, carentes de beta arrestinas, la administración de morfina se acompañaba del efecto analgésico habitual, pero la incidencia de estreñimiento y depresión respiratoria era comparable a la de los animales control.

Por otra parte, la genética nos ha demostrado que no solamente existen cuatro tipos de receptores opioides, sino que, además, existen numerosos polimorfismos para cada uno de ellos. Se denomina polimorfismo a una variación en la secuencia del ADN que puede dar lugar a variedades de una misma proteína. Así, se ha comprobado que, en algunos casos, estos receptores no están formados por siete, sino por seis, cinco, o incluso un único segmento transmembrana.

Esta diferencia se debe a alteraciones o modificaciones en la forma de «leer» la información genética por parte de la enzima responsable de traducir los genes en proteínas. Así, dependiente del splicing, que es como se denomina a este proceso de lectura-traducción del material genético, se pueden obtener distintos tipos de receptor, siendo lo más frecuente, en todo caso, esos receptores de siete segmentos. Así, en humanos se han escrito 121 variantes del receptor de siete segmentos transmembrana, pero también cuatro del de seis segmentos y tres del de uno segmento (Figura 3).



	Variants		
	7 TM	6 TM	1 TM
Human	12	4	3
Mouse	24	5	5
Rat	13	2	2

Figura 3. Resumen de los principales subtipos de receptor opioide μ, en función de sus variantes genéticas (modificado de Pasternak)

Aún no están claras las razones que pueden provocar la síntesis de uno u otro de estos receptores, ni las consecuencias fisiológicas y farmacológicas derivadas de la síntesis o activación de uno u otro tipo, pero se sabe que coexisten en las membranas celulares.

CONSUMO DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

El consumo de opioides en el mundo se ha convertido, según los datos del Report elaborado por Naciones Unidas, en un problema importante para numerosos países occidentales y para aquellos lugares que tienen un papel relevante en las rutas del tráfico de heroína.

En el año 2020, se estima que 61,3 millones de personas en todo el mundo consumieron opioides en el último año. Esta cifra incluye a las personas que consumen opiáceos (principalmente heroína y opio) y a las que utilizan farmacos opioides con fines no médicos.

El consumo de analgésicos opiáceos con fines médicos se duplicó con creces entre 2000 y 2010, antes de disminuir un 15% entre 2012 y 2019. Este descenso está relacionado principalmente con el endurecimiento de las políticas de prescripción y control por parte de las agencias gubernamentales estadounidenses.

El Informe Mundial sobre las Drogas 2022, que consta de cinco secciones distintas, ofrece un análisis

en profundidad de los mercados mundiales de la droga (Figura 4).

Sin embargo, el consumo de estos analgésicos sigue siendo especialmente desigual: las mayores cantidades se concentran en Norteamérica siendo el consumo con respecto a África central de 7.500 más y, en menor medida, en Europa Central y Occidental, Australia y Nueva Zelanda. Los países de ingresos medios y bajos sólo utilizan el 7% de estos analgésicos opiáceos, a pesar de que representan el 84% de la población mundial.

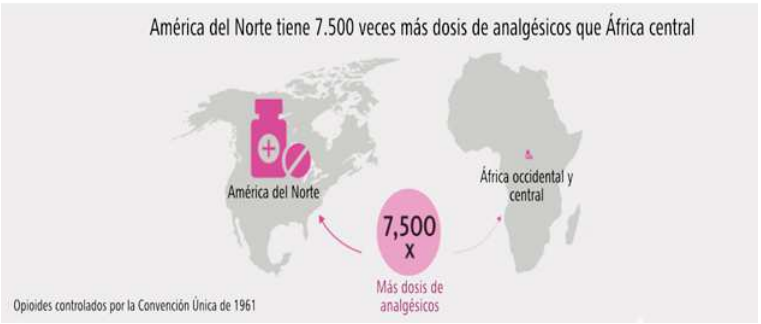


Figura 4. Consumo de opioides en el Mundo. (América del norte consume 7.500 veces más dosis de analgésicos opioides que África central). Tomado de UNODC, World Drug Report 2022

En 2020, se calcula que 284 millones de personas de entre 15 y 64 años consumieron alguna droga para el tratamiento del dolor (Figura 5) en los últimos 12 meses (el 5,6% del grupo de edad), lo que supone un

aumento del 26% en comparación con 2010, atribuido en parte al aumento de la población mundial.

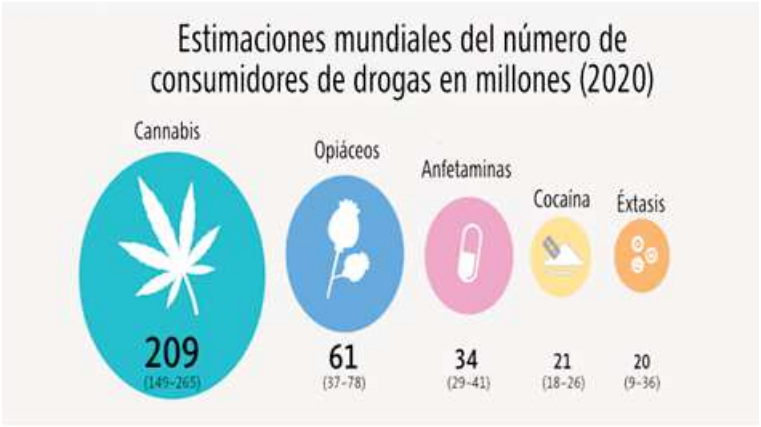


Figura 5. Estimaciones mundiales del consumo de drogas relacionadas con el dolor. (2020)

Estas sustancias tienen dos tipos de consumos diferenciados: personas que recurren a ellas de forma recreativa y aquellas que lo hacen por prescripción médica, normalmente como calmante sustitutivo de la morfina. Sin embargo, los problemas que han ocasionado estos perfiles son prácticamente idénticos, generando miles de personas adictas, con los consiguientes retos de salud pública que esto acarrea.

Tradicionalmente en España, en comparación con otros países europeos, el consumo de opioides solía ser bajo. Sin embargo, en los últimos años, se ha

observado un acusado incremento que según el último informe de la AEMPS ha sido del 84% entre 2008 y 2018.

La situación en España no es la misma que en EE.UU. pero el hecho de que en los últimos 10 años se haya duplicado el número de personas que consumen estos medicamentos, se ha pasado de 10.000 consumidores en 2010 a más de 20.000 en 2021, según la Agencia Española del Medicamento (Aemps), y de que un informe de la OCDE, Por ejemplo, el fentanilo (que puede ser hasta 50 veces más potente que la heroína) se receta en España el doble que en la media de la UE.

Son varios los factores que han contribuido a este cambio, entre ellos los problemas de seguridad de los AINE, pero sobre todo el uso de opioides en pacientes no oncológicos y la cronificación de los tratamientos.

Otros datos a considerar son:

- El 14,5% de la población española de 15 a 64 años ha consumido analgésicos opioides alguna vez en la vida.
- El 6,7% los ha consumido en el último año y el 2,9% los ha consumido en el último mes.
- Los analgésicos opioides más consumidos son codeína, tramadol y morfina.
- La mayoría de los consumidores (95,7%) los obtuvieron con receta médica y más de la mitad los tomó por dolor agudo (65%).

- Los colectivos con mayores factores de riesgo son: varones jóvenes, personas con adicciones previas, personas con alteraciones mentales y aquellas que sufren dolor múltiple y postraumático. Este riesgo de adicción no supone necesariamente una contraindicación, pero sí mayor precaución.
- Las mujeres consumen analgésicos opioides en mayor proporción que los hombres para todos los tramos temporales (alguna vez en la vida, último año y último mes).

Se han considerado las diferencias de sexo y género en las respuestas al tratamiento del dolor. Por ejemplo, parece haber diferencias en la capacidad de respuesta a los analgésicos, incluidos los opioides. Andrea et al. informan una revisión sistemática sobre la analgesia postoperatoria experimental y clínica y encontraron que las mujeres obtuvieron una mayor analgesia con morfina.

Las mujeres también son más propensas a usar opioides recetados y tienen efectos psicológicos negativos, mientras que los hombres pueden tener un mayor riesgo de sobredosis.

- El número de recetas de opioides potentes creció un 9,6% en los últimos 12 meses (tasa anual móvil a junio de 2020) frente al mismo periodo de 2019. El 73% de esas recetas se concentraron

en tres moléculas: tapentadol, parche de fentanilo y oxicodona-naloxona.

- La atención primaria es el prescriptor más relevante, con el 73% de las recetas. Las indicaciones oncológicas representan solo el 11% del total de las prescripciones, y el 89% restante corresponde a indicaciones no oncológicas.

Es importante destacar que el 81% del total de las prescripciones de fentanilo corresponden al fentanilo en parche, que está indicado para el tratamiento del dolor crónico, mientras que solo un 19% del fentanilo (5% del total de prescripciones de opioides) corresponden al fentanilo de liberación inmediata, lo que equivaldría a una tasa de 0,06 prescripciones por habitante y año, lo cual supone un nivel de prescripción muy bajo en relación con el dato de Estados Unidos en el año 2012, que fue de 289 millones de prescripciones, equivalentes a una ratio de 0,92 prescripciones por habitante y año (datos IQVIA). Según los datos internacionales registrados por el grupo de investigación The Pain & Policy Studies Group de la Universidad de Wisconsin que colabora con la OMS, España en el año 2000 ocupaba la 15ª posición en el consumo de fentanilo.

El crecimiento ha sido tan desmedido que en 2014 (Figura 6) España pasó a ocupar el 4º puesto de Europa y el 5º del mundo, situándose muy por encima de la

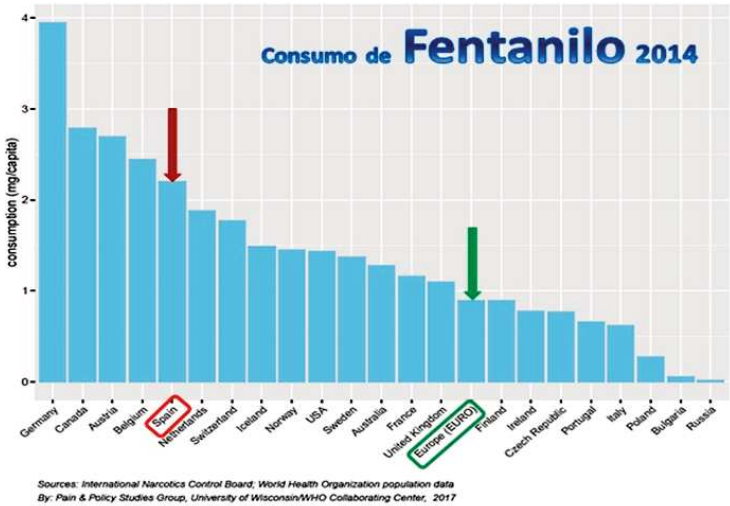


Figura 6. Consumo de Fentanilo (últimos datos registrados)

media europea e incluso de los EE. UU., donde los abusos por consumo de fentanilo son frecuentes y suponen un problema grave de salud pública. Según el informe anual de 2020 de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (Jife), publicado en 2021, España es el tercer país del mundo con mayor consumo de fentanilo. Solo nos superan EE.UU. y Alemania.

Desde el año 2013 a 2020, el uso de opiodes para dolores crónicos no oncológicos se ha incrementado en nuestro país un 53,6%. El fentanilo es además el principio activo de mayor consumo, ya que supone el 50,2% en el uso de todos los opioides.

En cuanto al uso de morfina, España se sitúa por debajo de la media europea, por detrás de países como Francia, Suiza, Alemania, etc.

En Castilla y León el consumo de opioides presenta un comportamiento similar al global de España y al de otras comunidades (Navarra, País Vasco, Cataluña). En nuestro ámbito, en los últimos diez años, el consumo global se ha incrementado un 150% y el de los opioides mayores más de un 200%.

No se sabe con certeza en qué tipo de dolor se están utilizando los opioides mayores, pero el análisis de las prescripciones sugiere que su uso en dolor no oncológico es muy significativo. En 2016, de todas las prescripciones realizadas en los hospitales de Castilla y León, el 37% han sido de oncología y hematología y el resto (63%) se reparte entre anestesiología, traumatología y rehabilitación, medicina interna y urgencias.

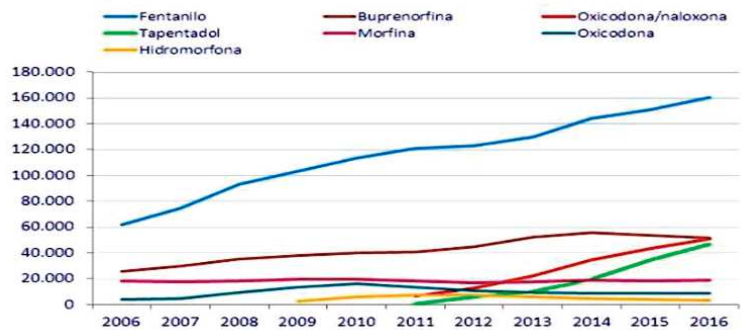


Figura 7. Evolución del consumo de opioides en Castilla León (Tomado de Concylia)

La morfina es el opioide de referencia cuando se requiere incorporar un opioide mayor al tratamiento. Sin embargo, en Castilla y León su consumo es muy minoritario (Figura 7).

Fentanilo transdérmico es una alternativa a morfina cuando no está disponible la vía oral. Es importante recordar que las formas de liberación rápida de fentanilo están autorizadas únicamente en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. No deben ser utilizadas en dolor crónico porque, además de no estar indicadas, no disponen de evidencia que apoye su uso *off label*.

Otros Productos como tapentadol y la asociación oxicodona/naloxona, han sufrido un crecimiento relevante a pesar de no suponer avance terapéutico y tener un coste elevado. Oxicodona/naloxona no dispone de estudios comparativos frente a morfina asociada a laxantes profilácticos; la dosis diaria máxima de oxicodona/naloxona es de 160mg/80mg. Dosis mayores de naloxona pueden reducir la analgesia y precipitar síndrome de abstinencia. Tapentadol no dispone de datos comparativos con morfina; en dolor musculoesquelético no ha demostrado eficacia clínica relevante (Cochrane 2015).

En Castilla y León se han identificado 704 pacientes con dosis de opioides altas o superiores a las recomendadas y por tanto en riesgo de sufrir efectos adversos graves, problemas de sobredosificación, adicción o abuso relacionados con esta medicación.

Claves para entender la crisis multidimensional de los opioides: ¿qué, por qué y cómo?

A partir del aislamiento de la morfina, su uso como analgésico supuso una revolución en el mundo de la medicina y dio lugar al desarrollo de muchas otras sustancias agonistas opioides, siempre encaminadas al tratamiento del dolor. La fase actual, de la crisis que comenzó en la década de 1990 cuando los legisladores y los sistemas de atención médica no lograron detener el impulso agresivo de la industria farmacéutica para aumentar la prescripción de opiáceos, se caracteriza principalmente por un importante aumento a escala mundial del uso de opioides con fines no médicos y del número de sobredosis relacionadas con opioides en los últimos años.

Sin embargo, a pesar de que el factor común son los opioides, la crisis tiene en realidad naturaleza multidimensional y sus características difieren de manera muy marcada entre unas regiones geográficas y otras. (Figura 8).

La crisis de los opioides en América del Norte: Se trata, por tanto, de una crisis de salud pública nacional que, finalmente, ha activado también la alerta de diversas organizaciones sanitarias a nivel internacional tiene como rasgos característicos la elevada prevalencia del uso de opioides con fines no médicos y las altas tasas de mortalidad causadas por la heroína y los opioides sintéticos en los dos últimos decenios.

Figura 8. Crisis de los opioides.
Fuente: Elaborado por la UNODC y modificada

La actual ola de consumo de opioides, probablemente la más mortífera, comenzó alrededor de 2013 en los Estados Unidos y está asociada a la aparición del fentanilo, los análogos del fentanilo y otros opioides sintéticos en la oferta de drogas ilícitas. Las muertes relacionadas con opioides sintéticos (muy probablemente fentanilo y sus análogos fabricados ilícitamente) aumentaron en un 10% durante el mismo período y representaron dos terceras partes de las muertes relacionadas con opioides.

El documental The Crime of the Century (“El crimen del siglo”), dirigido por Alex Gibney, (Figura 9) cuenta paso a paso cómo empezó esta crisis de opioides y cómo se desarrolló hasta nuestros días.

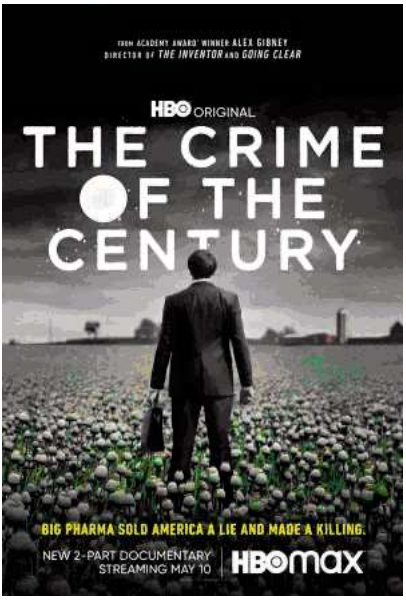


Figura 9. Documental The crime of de century

El documental, es una implacable acusación a la industria farmacéutica, a los lobistas y a las reglamentaciones gubernamentales que permiten la superproducción, la distribución imprudente y el abuso de opioides sintéticos.

Explorando el origen, la dimensión y las consecuencias de una de las mayores tragedias de la salud pú-

Figura 10. Oxycontin opiode para el tratamiento el dolor

blica de la actualidad, el documental revela que la epidemia de opioides en los Estados Unidos es una crisis de salud pública con origen conocido.

La principal acusación es que esta epidemia no ocurrió de repente, sino que fue "manufacturada" desde el inicio.

Según expertos en salud pública, el lanzamiento al mercado de OxyContin (Figura 10), un opioide para el dolor, a mediados de los 90, fue el principal culpable de la crisis (comercializado por: Purdue Pharma) y se intensificó a medida que los fármacos se desviaban al mercado negro.

Anna Lembke (Figura 11), psiquiatra especializada en adicciones, Informa que fue una de las primeras en

alertar sobre la prescripción excesiva de opioides y la epidemia de opioides en EE.UU, es autora de *Drug Dealer, MD*. Un análisis de los hechos nos llevará a una situación de realidades en consideración el proceso que llevó a desencadenar la epidemia de opioides en Estados Unidos.

Figura 11. Anna Lembke, psiquiatra especializada en adicciones, Profesora de la Universidad de Stanford

Informa que las principales causas de la crisis contestándose a las siguientes preguntas.

¿Qué señales la hicieron darse cuenta de que había una crisis?

Muchas de estas personas describían cómo al inicio los opioides parecían ayudarlas, pero cuanto más

tiempo los tomaban o más alta la dosis, iban notando que se volvían más dependientes y que experimentaban síntomas de abstinencia.

Algunos cayeron en la adicción y activamente buscaban más opioides. Visitaban más doctores, para obtener más recetas. Buscaban farmacias online, robaban a amigos. Algunos recurrían a fuentes más baratas, como la heroína.

¿Está de acuerdo con que la crisis de opioides puede definirse como "el crimen del siglo"?

Según un informe que se publica en The Lancet, en 2029 habrá más de 1,2 millones de muertes adicionales a causa de la sobredosis de opioides en América del Norte. El documento, elaborado por un comité de expertos internacionales, prevé que la epidemia se expandirá a nivel mundial.

El análisis constata que el año 2020 fue el más mortífero hasta la fecha en cuanto a muertes por opioides en América del Norte, con más de 76.000 fallecimiento

¿Por qué el mensaje de la "pseudoadicción"?

Uno de los factores más significativos que contribuyeron a la epidemia de opioides fueron los mensajes engañosos por parte de la industria farmacéutica. Uno de estos mensajes engañosos que, según dice usted en el documental, contribuyeron con esta crisis es la "pseudoadicción", la idea de que un paciente no puede ser adicto, aunque tenga todos los síntomas, si consume los opioides bajo receta médica.

Realmente eso contribuyó a la epidemia de opioides porque incentivó a los médicos a concebir a los pacientes que presentaban síntomas de adicción a los opioides como si realmente no fueran adictos, sino como pacientes con dolor que necesitaban más opioides.

Les decían a los médicos que la respuesta apropiada a la pseudoadicción no era un tratamiento para la adicción, sino aumentar la dosis de opioides, lo que hacía que se volvieran incluso más adictos.

Otro problema fue que en el siglo XXI, los opioides se volvieron el tratamiento de primera línea, incluso para dolores menores y especialmente para dolor crónico. Los médicos empezaron a recetar dosis cada vez más altas, por periodos más largos.

También se creía que no había dosis que fuera "muy alta". Si el paciente decía que su opioide ya no funcionaba, a los médicos les decían que si aumentaban la dosis no había riesgo. Así fue como acabamos con millones de pacientes con dosis muy altas y peligrosas.

El término de la pseudoadicción estuvo cada vez más en el aire a través de los esfuerzos crecientes de la industria de opioides. Aparecía en artículos revisados por pares, en materiales de marketing, en conferencias de medicina. Las farmacéuticas promovían a expertos académicos que usaban este término, los pacientes recibían material de marketing que incluían el término "pseudoadicción"

¿Cree que los médicos tenían miedo de ser considerados malos profesionales si no recetaban opioides?

Una de las razones por las que los médicos prescribían opioides era el miedo a ser sancionados por la federación médica de su estado, o denunciados por no haber hecho todo en su poder para tratar el dolor.

Cualquiera que no recetara opioides era "opiofóbico", tenía miedo irracional a los opioides. Y difunde el mensaje de que cualquier médico que no recete opioides estaba "subtratando" el dolor, reservándose un remedio que evitaría el sufrimiento y por lo tanto, estaban indirectamente dañando a los pacientes. Estos médicos eran avergonzados.

¿Por qué describir a las víctimas con esa frase, "refugiado de los opioides" (*opioid refugee*)?

Figura 12. Esta pequeña farmacia en Williamson vendió más de 10 millones de pastillas de opiáceos entre 2006 y 2016

La frase "refugiado de los opioides" (*opioid refugee*), cuando los CDC alertaron de la epidemia de opioides, hubo una contracción súbita en las prescripciones. Mucha gente se quedó sin receta médica, nadie estaba dispuesto a seguir prescribiéndolos. Esos eran los "refugiados de los opioides", que iban de clínica en clínica buscando a alguien que les diera una receta. No todos los afectados eran adictos, pero sí técnicamente dependientes de los opioides. Así que la trayectoria clásica de la adicción a los opioides en el siglo XXI es recibir una prescripción médica y desde esa exposición progresar a la adicción, incluyendo opioides ilícitos, como heroína y fentanilo.

Williamson (Figura 12), en el estado estadounidense de Virginia Occidental, tiene un poco más de 3.000 habitantes, pero entre 2006 y 2016, la ciudad recibió un tsunami de pastillas: se convirtió en el destino de 20 millones de unidades de analgésicos opioides, según un informe de diciembre del congreso de EE. UU. Williamson se convirtió así en un símbolo de una crisis de adicción mortal.

Como resultado:

- El magnate farmacéutico John Kapoor (Figura 13), que entró a la lista de multimillonarios de Forbes, de Insys Therapeutics, fue declarado culpable en 2019 de conspirar y aumentar las ventas de Subsys, su aerosol de fentanilo, un opioide entre 50 y 100 veces más fuerte que la morfina.

Figura 13. El magnate farmacéutico John Kapoor

- La "histórica" condena a Johnson & Johnson a pagar US$572 millones por su papel en la crisis de analgésicos en Estados Unidos
- Miembros de la familia Sackler, propietaria de la farmacéutica Purdue, que comercializo el Oxicontin también están investigados por su relación con esta emergencia de salud, se enfrenta cientos de denuncias civiles por su papel en la epidemia.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos informaron de que los análisis del Indicador Mortalidad confirman:

- Alrededor de 218.000 estadounidenses murieron por sobredosis relacionadas con opioides recetados entre 1999 hasta 2017.

- Si bien las muertes por sobredosis relacionadas con todos los opioides, los opioides de venta con receta y la heroína disminuyeron de 2017 a 2018.
- Los opioides provocaron más de 107.000 muertes por sobredosis en 2021, es decir, una muerte cada cinco minutos, lo que supuso un aumento del 15% respecto al año anterior.
- Si no se toman medidas, a finales de esta década se preve que el número de muertes será el doble de lo que ha sido en los últimos 20 años, con un total de más de 1,2 millones de muertes por sobredosis para 2029, dice el presidente de la Comisión que ha elaborado este documento, Keith Humphreys, de la Universidad de Stanford (EE.UU.).

Figura 14. El presidente de Estados Unidos, Joe Biden

Figura 15. Principales errores cometidos en EE. UU. ante la epidemia de opioides. Reflexiones

El presidente de Estados Unidos, Joe Biden (Figura 14), anunció que el país destinará 1.500 millones de dólares para combatir la crisis de los opioides.

Con fecha del 8 de enero del 2023 informa la Casa Blanca que el gran tema de la agenda de Biden en su viaje a la frontera y la capital mexicana es el del fentanilo, la droga de moda que viene desde México y está provocando estragos en su país. En los últimos meses la DEA, la agencia antidrogas estadounidense, incautó más de 10 millones de pastillas. En octubre, en una sola incautación en el aeropuerto de Los Ángeles se descubrieron unas 12.000 píldoras empaquetadas en populares cajas de dulces. Solo dos miligramos de fentanilo, se considera una dosis letal. En 2021 se registraron 107.622 muertos por sobredosis en Estados Unidos, el

66% por el fentanilo. Y esa cifra sube casi hasta el 80% en el caso de los adolescentes. Una variedad de pastillas de la droga presentada en vivos colores y denominada "arco-iris", de acuerdo a una investigación del New York Times, está haciendo estragos entre chicos de 13 a 15 años. La situación es tan grave que el Distrito Escolar Unificado de Los Ángeles anunció que estaba equipando a las enfermerías de sus escuelas con dosis de naloxona, un fármaco utilizado para revertir temporalmente los efectos de las sobredosis de drogas opiáceas, incluidas las del fentanilo.

En la Figura 15 se presenta lo que, en mi opinión, fueron las verdaderas causas de la epidemia de estos tres errores fundamentales se han derivado el resto de los errores que han hecho que la epidemia de opioides en Estados Unidos no esté aun controlada.

La existencia de un deficiente de diagnóstico y cuantificación del problema, las medidas implementadas por los Estados Unidos ante la epidemia de opioides fueron, generalmente, dirigidas a las consecuencias en lugar de las causas. y han generado, además, una corriente de opiofobia que podría haberse evitado. De hecho, algunos pacientes elegibles para un tratamiento legítimo con opioides han sido expulsados del sistema y obligados a buscar un alivio del dolor en fuentes ilegales. Además, urge encontrar el equilibrio entre las respuestas en materia de fiscalización de drogas y salud pública y un acceso adecuado a los analgésicos opioides para la investigación científica y los usos mé-

dicos, como el tratamiento del dolor. Para garantizar que se implementen salvaguardas para frenar la epidemia de adicción a los opioides y prevenir futuras que involucren otras drogas adictivas, añade, debemos poner fin a la influencia indebida de la industria farmacéutica y de atención médica sobre el gobierno y su impulso no regulado por el uso de opioides. Esto incluye aislar a la comunidad médica de la influencia de las compañías farmacéuticas y cerrar la puerta giratoria constante entre los reguladores y la industria

Algo parecido sucedió en el Canadá, donde se registraron mayores cifras de muertes relacionadas con los opioides entre 2016 y 2019.

Según los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, entre enero y diciembre de 2019 se produjeron en el país un total de 3.823 muertes claramente relacionadas con los opioides; de ellas, el 94% fueron accidentales y el 77% estuvieron asociadas al fentanilo o a análogos del fentanilo. Los opioides provocaron más de 107.000 muertes por sobredosis en 2021, es decir, una muerte cada cinco minutos, lo que supuso un aumento del 15% respecto al año anterior.

La naturaleza de la crisis de los opioides en esta región parece estar impulsada en gran medida por la oferta, a través de una combinación de factores entre los que cabe señalar las altas tasas de consumo de opioides con fines no médicos y la adulteración o sustitución de los suministros ilícitos de heroína y opioides

farmacéuticos desviados por fentanilo, análogos del fentanilo y otros opioides sintéticos por parte de grupos delictivos organizados con el objeto de reducir los costos.

En cambio, en África Occidental y Central y África Septentrional, la crisis de los opioides presenta una elevada prevalencia del uso con fines no médicos de opioides farmacéuticos, en particular tramadol. Aunque no se dispone de estimaciones de la prevalencia a nivel nacional respecto de la mayoría de los países en estas subregiones, los estudios y encuestas realizados en algunos países indican un uso extendido del tramadol con fines no médicos. Una encuesta nacional realizada en 2016 se estimó que el 3% de la población adulta había utilizado tramadol con fines no médicos el año anterior, y que casi el 68% de las personas sometidas a tratamiento por trastornos relacionados con el consumo de drogas recibían tratamiento por uso de tramadol.

Es probable que la naturaleza de la crisis de los opioides en esas subregiones sea resultado de las dificultades que plantea la reglamentación de los medicamentos y de la gran disponibilidad de opioides farmacéuticos desviados o fabricados ilícitamente en el mercado informal para satisfacer la demanda.

Varios países fuera de América del Norte, como Países Bajos, Islandia, Inglaterra, Brasil y Australia, ya han experimentado un fuerte aumento en la prescripción de opioides. Por ejemplo, entre 2009 y 2015, las recetas de opioides en Brasil aumentaron un 465%.

La situación en España no es la misma que en EE.UU. pero el hecho de que en los últimos 10 años se haya duplicado el número de personas que consumen estos medicamentos, se ha pasado de 10.000 consumidores en 2010 a más de 20.000 en 2021.

En cuanto al consumo de los analgésicos opioides sin receta (Figura 16), únicamente un 1,7% ha consumido alguna vez en la vida estos medicamentos sin prescripción médica (1,8% entre los hombres y 1,5% entre las mujeres).

Los opioides, identificados como sustancia única en los fallecidos, vienen manteniendo una tendencia general descendente que se ha estabilizado en torno al 2% (1,8% en 2018). En 2018, por primera vez desde que se registra este indicador, hay más fallecidos en los que se detecta cocaína y no opioides, que fallecidos en los que se detecta opioides y no cocaína, lo que confirma

Figura 16.- Fuente OEDA

Prevalencia de consumo de analgésicos opioides sin receta en la población de 15-64 años, según edad y sexo (%). España, 2019/2020.

	15-64			15-24			25-34			35-44			45-54			55-64		
	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M
Alguna vez en la vida	1,7	1,8	1,5	1,6	1,8	1,3	1,4	1,5	1,4	2,0	2,0	2,0	1,8	2,1	1,5	1,5	1,7	1,2
Últimos 12 meses	0,6	0,6	0,7	0,7	0,5	0,8	0,4	0,4	0,4	0,8	0,7	1,0	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6
Últimos 30 días	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,4	0,4	0,3	0,1	0,4	0,0	0,0	0,0

FUENTE: OEDA Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES)

la disminución del peso de los opiáceos en los fallecidos por reacción aguda al consumo de sustancias psicoactivas.

Entre los fallecidos recogidos en el registro específico de mortalidad de muertes por intervención judicial relacionados con sustancias psicoactivas, en 2018 en los que se detectan opioides, en el 3,1% de los casos se identifican estos como sustancia única, detectándose junto con cocaína en el 59,5% de los casos (independientemente de que puedan identificarse otras sustancias de manera simultánea) y con sustancias diferentes a la cocaína en el 37,4% restante de los casos.

En lo que respecta a analgésicos opioides con uso terapéutico, en 2018 se han notificado 10 fallecidos con presencia de fentanilo y 41 fallecidos con presencia de tramadol (según la Agencia Española del Medicamento (Aemps).

Un informe de la OCDE, publicado recientemente, destaca que la crisis de los opioides es un problema complejo de salud pública que requiere un enfoque integral en todos los sectores, incluidos los servicios sociales, de salud y de la ley, ha hecho que el Ministerio de Sanidad haya impuesto un control especial para estos fármacos en el nuevo Plan de Opioides.

Estas diferencias fundamentales hacen que la actual crisis de los opioides tenga un carácter multidimensional y, por consiguiente, sea especialmente difícil tanto

para las autoridades nacionales como para los organismos internacionales.

Además, urge encontrar el equilibrio entre las respuestas en materia de fiscalización de drogas y salud pública y un acceso adecuado a los analgésicos opioides para la investigación científica y los usos médicos, como el tratamiento del dolor.

La tragedia mundial del dolor y el sufrimiento innecesarios: un acceso insuficiente a los opioides para uso médico

La 1.ª epidemia de opioides, produjo una época de opiofobia e infratratamiento que se asoció a gran sufrimiento por parte de los pacientes con dolor. Los médicos, las sociedades científicas (IASP,SED, EFIT ...) y la OMS alzaron la voz para erradicar un sufrimiento que era evitable.

Los datos analizados de los diversos trabajos consultados trabajo indican que estamos ante una nueva época de opiofobia e infratratamiento que puede estar empujando a muchos pacientes a aliviar su dolor utilizando producto legal en canales ilegales, lo que puede acabar en uso de producto ilícito.

Hay tres clases de barreras al manejo adecuado del dolor: económicas, normativas y médicas.

Se entiende que las barreras económicas desempeñan funciones primordiales en el tratamiento inadecuado

del dolor. Por ejemplo, en algunos países, por razones económicas, se incita a los profesionales de la salud a usar medicamentos más costosos y menos eficaces. Esto puede hacer aún más inadecuada la disponibilidad para el sistema asistencial en general y para el paciente. En algunos países, se gastan recursos médicos escasos en tratamientos curativos costosos e inefectivos para pacientes en la fase terminal del cáncer.

Al mismo tiempo que existe la necesidad de controlar a nivel internacional el tráfico y el uso no médico de los opioides, existen graves desigualdades en el mundo en cuanto al acceso a los analgésicos opioides sometidos a fiscalización internacional para el tratamiento del dolor y los cuidados paliativos.

Mientras que, según las estimaciones, el año pasado el 1,2% de la población mundial utilizó opioides con fines no médicos, se calcula que el 80% de la población mundial tiene un acceso limitado o nulo a medicamentos fiscalizados, especialmente para el tratamiento del dolor.

A pesar de que en los últimos 20 años ha aumentado a nivel mundial la disponibilidad de opioides farmacéuticos fiscalizados para usos médicos, el crecimiento no es uniforme, sino que está sesgado hacia las (sub)regiones de mayores ingresos, especialmente en América del Norte, Oceanía y Europa Occidental y Central. Además, el aumento se debe en gran medida a la mayor disponibilidad de analgésicos sintéticos de precio elevado (por ejemplo, fentanilo y oxicodona),

concentrada en los países de renta alta, lo que no se corresponde con un aumento de la disponibilidad de analgésicos opiáceos más asequibles, como la morfina.

La Comisión Lancet sobre Cuidados Paliativos y Alivio del Dolor determinó que de la cantidad media de opioides equivalente a 298,5 toneladas de morfina distribuida anualmente en el mundo entre 2010 y 2013, 287,7 toneladas se distribuyeron a países de ingreso alto, lo que representa un exceso del 233% respecto de sus necesidades previstas de 86,4 toneladas, mientras que solo 0,1 toneladas se distribuyeron a países de ingreso bajo, lo que supone un 99,7% por debajo de sus necesidades previstas de 37,2 toneladas. Del mismo modo, la distribución de opioides en equivalentes de morfina en países de ingreso mediano alto y mediano bajo fue inferior a sus necesidades previstas en un 96,7% y un 99,3%, respectivamente. Otra cuestión importante que se ha observado es que, en promedio, el 88% de la morfina fabricada entre 1997 y 2016 fue transformada por las empresas farmacéuticas en codeína u otras sustancias afines en lugar de utilizarse en preparados de morfina para cuidados paliativos.

Esto se debe en parte a la comercialización y el suministro de opioides más caros por parte de las empresas farmacéuticas, lo que ha reducido la disponibilidad de opiáceos entre todos los analgésicos opioides a lo largo de los años y, en última instancia, la capacidad de los servicios de salud para tratar el dolor, especialmente en los países con ingresos bajos o medios.

El desequilibrio en el acceso a los analgésicos opioides para uso médico y el creciente uso no médico de los opioides sintéticos pone de manifiesto la dualidad de la crisis de los opioides y el conflicto entre objetivos, a saber, el acceso frente a la fiscalización, a que se enfrentan los sistemas de fiscalización de drogas internacionales y nacionales.

Tanto los hallazgos en investigaciones previas y los resultados del estudio realizado por el grupo de trabajo de la SED, señalan la problemática del infratratamiento del dolor crónico de naturaleza multifactorial. Los principales problemas son la falta de evaluación sistemática y adecuada del dolor por parte de los profesionales, las reticencias derivadas de la falta de formación y de información, las trabas legales vigentes (accesibilidad a recetas de estupefacientes), el componente cultural subyacente a las actitudes y sistemas de afrontamiento hacia el dolor.

Estas limitaciones se concretan en un tratamiento inadecuado del dolor relacionado con miedos, creencias y actitudes, tanto de médicos como de pacientes. En nuestro estudio no sólo se evalúa la existencia de estas barreras, sino que se compara la percepción que tienen de ellas los 3 colectivos implicados en el tratamiento del dolor, lo que ha permitido conocer los prejuicios de cada colectivo y su opinión respecto a las reticencias del resto de los grupos. En este sentido, la autopercepción de reticencia es escasa entre los médicos (8%) y tampoco es mayoritaria entre los farmacéu-

ticos (35%) y los pacientes (25%). Sin embargo, los médicos sobrestiman las reticencias de los farmacéuticos y viceversa; además, tanto por parte de los médicos como de los farmacéuticos también hay una sobrestimación de la importancia que le dan los pacientes al riesgo de adicción y a la tolerancia y a las creencias acerca de sus temores al ser una indicación exclusiva en pacientes terminales u oncológicos. Este convencimiento puede "justificar" los propios prejuicios y poner trabas o limitar la prescripción o indicación de un tratamiento con opiáceos en ambos colectivos profesionales.

Llegados a este punto, se podrían plantear si esta sobrestimación podría estar ligada a una falta de formación sobre el uso de opiáceos para tratar el dolor crónico no oncológico.

Esta coyuntura obliga a diseñar intervenciones multifactoriales complejas en futuras investigaciones para mejorar el tratamiento adecuado de los pacientes con dolor crónico.

EVIDENCIA EN LAS APORTACIONES DE METANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

En un escenario de dificultad para alcanzar la máxima evidencia, llegados a este punto, se plantea buscar respuesta a las siguientes preguntas: ¿es eficaz la analgesia opioidea para el tratamiento del dolor crónico no oncológico?, ¿se utilizan dosis altas en esta indicación?, ¿disponemos de estrategias terapéuticas que permitan reducir las dosis utilizadas?, ¿cuáles son los requerimientos educacionales y de formación que debe cumplir un prescriptor de opioides?

La primera cuestión resulta tan evidente como oportuna, dado que si la respuesta no fuese favorable, carecería de sentido continuar planteando su utilización.

A la pregunta: ¿resulta efectiva la analgesia opioidea en la reducción del dolor en adultos con dolor crónico no oncológico?, el metanálisis de Meske et al. nos ofrece la respuesta; los resultados indican que hay una amplia evidencia que da soporte a la eficacia de los

opioides en el tratamiento del dolor crónico de al menos 3 meses de duración.

Una vez confirmada su efectividad, sería el momento de plantear si se requieren altas dosis en su manejo habitual. Nuevamente, para la pregunta: ¿se utilizan dosis altas en esta indicación?, disponemos de la revisión Cochrane publicada por Jackson et al., nos informa de que el uso de altas dosis parece ser excepcional.

Nos encontramos con un tratamiento eficaz que no requiere altas dosis por norma general, con todo, podría preocuparnos su repercusión en ese paciente anciano complejo, pluripatológico, multimedicado, que no aparece reflejado en ningún ECA. Una estrategia plausible sería asociar otros tratamientos que resultasen eficaces en el tratamiento del dolor y posibilitasen emplear dosis bajas o disminuir las necesidades analgésicas.

Surge una nueva pregunta: ¿disponemos de estrategias terapéuticas que permitan reducir las dosis utilizadas? Están enfocadas a la disminución de la dosis de morfina y el descubrimiento de nuevos opiáceos.

Bomba para administración de morfina intradural

Este sistema de infusión tiene una serie de ventajas: procura una buena analgesia con menores efectos secundarios, adapta los requerimientos analgésicos de manera individual, las dosis se ajustan mejor y la dosis

Figura 17. Bomba para administración de morfina a nivel intratecal

óptima se consigue más fácilmente. Además, se disminuye el tiempo de aparición del dolor/efecto analgésico y se consigue una mayor independencia por parte del paciente. También desventajas, como las posibles averías de los sistemas o la incapacidad del enfermo para comprender el tratamiento.

Este tratamiento farmacológico intraespinal (Figura 17) consiste en implantar mediante cirugía una bomba de infusión en la pared del abdomen debajo de la piel a la altura de la cintura y un catéter que va de la bomba hasta el canal espinal. La bomba cuenta con un depósito en el que se almacena el fármaco y un puerto para rellenar la bomba cuando se acaba el medicamento. El catéter es un tubito del tamaño de un spagueti que va de la bomba a la columna vertebral. La bomba y el

catéter funcionan formando un sistema para administrar pequeñas dosis de medicamento (entre 0,5-1 mg de morfina) de una forma precisa directamente en el espacio intratecal del canal espinal.

Es un dispositivo implantable que envía medicación en dosis muy pequeñas directamente al fluido que rodea la médula espinal (líquido cefalorraquídeo) aliviando el dolor y disminuyendo la ingesta oral de medicamentos hasta en 1/300 parte y con ello disminuyendo los efectos colaterales indeseables. Es un dispositivo completamente programable de administración continua de medicamentos, que está indicado cuando la terapia para manejo del dolor requiere la infusión de medicamentos o fluidos a largo plazo, el dispositivo envía la medicación a través del catéter hasta el área espinal donde los receptores del dolor se encuentran aliviando así el dolor, por llegar de manera directa a los receptores del dolor se necesita mucha menos cantidad del fármaco.

Este sistema consiste en un implante de una bomba que tiene reservorio para medicamentos de 40 cc y un catéter que se coloca en la médula, todo el sistema se coloca bajo la piel a través de un procedimiento quirúrgico menor. La bomba es un dispositivo circular que almacena y envía medicación para el dolor que se ubica por debajo de la piel del abdomen. El catéter es un tubo delicado y flexible que es colocado dentro de la columna y se conecta a la bomba por debajo de la piel. A través de él, fluye el medicamento desde la bomba

hasta el espacio intratecal en la columna vertebral.

Para abastecer la bomba con medicamentos se hace por medio de una punción a través de la piel del abdomen, el médico localiza el sitio para llenado de medicamento y mediante una jeringa lo coloca en la bomba, esto se lleva a cabo cuantas veces lo necesite durante la terapia de manera periódica y se puede realizar ya sea en el hospital o en la clínica del médico cuando la bomba necesita ser llenada de medicamento o reprogramada ya que es un procedimiento ambulatorio.

Las funciones programables del sistema permiten:

- Hacer ajustes de dosis de manera no invasiva, ya que se coloca el programador sobre la piel y se hacen los ajustes sin necesidad de heridas u otro procedimiento invasivo.
- Variar las dosis de medicamentos en distintos momentos del día para satisfacer las necesidades de la persona relacionadas con el medicamento, es decir una infusión flexible que se ajuste a las necesidades del paciente.
- Administrar dosis de rescate o bolos de medicamentos los cuales son configurados por su médico en cuanto a la cantidad de fármaco, intervalos de tiempo entre cada administración de dosis de rescate y cantidad de estas permitida en 24 horas
- Mejor control para el médico ya que la bomba guarda memoria de todas las actividades que ha

hecho el paciente con su terapia como por ejemplo cantidad de dosis de rescate solicitadas, etc.

La bomba tiene una capacidad máxima de 40 cc y dispensa las cantidades de medicación para el dolor prescritas por el médico mediante rotores internos que infunden el medicamento de manera continua a través de un catéter directamente al fluido que circula alrededor de la médula espinal en el llamado espacio intratecal.

La vida útil es de 3 a 7 años, todo depende de las cantidades y velocidades de infusión que se programen en la bomba.

En un estudio realizado por la unidad del dolor del Hospital Clínico Universitario de Salamanca vimos que a lo largo del tratamiento, seguimiento mayor de 36 meses, las dosis de morfina permanecieron estables. En el inicio la dosis promedio fue de 0,5 mg y durante y al final del mismo, sola o en combinación con bupivacaína y clonidina, las dosis no superaron los 2 mg. Las dosis de morfina permanecen estables sin que la tolerancia sea un problema añadido, como ya se ha visto en la mayoría de los trabajos

Tenemos que constatar que la razón de ser de su empleo viene determinada porque el aclaramiento del LCR en humanos de la morfina (2,8 mcg/kg/min), por eso la morfina residirá más tiempo en el LCR y tendrá mayor posibilidad de difusión cefálica. Además, como la sustancia gris carece de mielina, es relativamente

hidrofílica y tiene mayor afinidad por la morfina, atraviesan más lentamente las meninges, se unen en menor medida a la grasa epidural y de manera más fuerte a los receptores específicos de la sustancia gris, sufren una reabsorción plasmática lenta, manteniendo concentraciones mayores y por más tiempo en el LCR. Esto conlleva un inicio de acción lento, una extensión analgésica espinal muy amplia y de mayor duración junto con una posibilidad de depresión respiratoria tardía.

La FDA autoriza la administración de Morfina Libre de Preservantes y el Ziconotide para tratamiento de dolores crónicos.

Nuevos fármacos opioides

Agonistas sesgados: En la actualidad, tras la cristalización del receptor opioide en 2012, se ha podido avanzar de forma espectacular en el diseño de nuevos agonistas opioides que puedan estimular selectivamente la vía de las proteínas G sin activar las beta-arrestinas. Estos fármacos mantienen el efecto analgésico de los agonistas opioides tradicionales, pero provocan menor tolerancia, menos depresión respiratoria y menor estreñimiento. Así, algunos han dado ya el salto a la experimentación en pacientes, demostrando esa eficacia analgésica con menor sintomatología adversa. Debe señalarse, de cualquier forma, que estos agonistas ses-

gados, al menos los sintetizados hasta el momento, mantienen la capacidad para provocar conductas adictógenas en animales de laboratorio, lo que ha hecho disminuir la euforia que existía hace unos meses. Sin embargo, sí que demuestran, también en pacientes, un mejor perfil de seguridad que los agonistas tradicionales, y pueden ser una muy valiosa herramienta farmacológica en un futuro próximo.

Agonistas opioides en función del pKa: Se ha descrito la posibilidad de obtener agonistas opioides más seguros teniendo en cuenta su pKa. Este valor es un indicativo de a qué pH el fármaco se carga eléctricamente, y eso determina su capacidad para unirse al receptor opioide. Así, se puede conseguir que a pH ácido (el habitual en zonas de daño y/o inflamación), el fármaco esté en condiciones de unirse a su receptor y producir su efecto analgésico, mientras que a pH más altos (en el resto del organismo), al estar cargado eléctricamente, sea incapaz de unirse al receptor e incapaz, por tanto, de provocar la aparición de efectos secundarios.

Moduladores alostéricos: Clásicamente, la mayoría de los agonistas opioides con relevancia clínica se unen al mismo lugar que los péptidos endógenos. Sin embargo, existen algunos compuestos que se comportan como moduladores alostéricos del receptor. Es decir, se unen a sitios diferentes del punto de unión del agonista, y modifican la capacidad de unión de éste. Estos

moduladores alostéricos pueden activar el receptor, y se denominan PAM (Positive Alosteric Modulator) o NAM (Negative Alosteric Modulator). Estos compuestos PAM son capaces de producir efectos farmacológicos, puesto que son agonistas opioides, pero probablemente su mayor interés radica en que son capaces de modular la respuesta de los péptidos opioides endógenos, potenciando su efecto, su selectividad, y la duración del efecto. La mayor novedad que podría derivarse del uso de estos compuestos es que, al potenciar la acción selectiva y localizada de los opioides endógenos, aumentaría el efecto «terapéutico» fisiológico, con menor incidencia de efectos secundarios. Es sabido que, en presencia de estímulos nociceptivos mantenidos, se aumenta la liberación de opioides endógenos, tanto para producir analgesia como para potenciar los sistemas de inhibición endógena, tanto espinal como descendente. Estos compuestos podrían potenciar este efecto más local, con menos efectos adversos.

Además de estos tres ejemplos de hacia dónde van los nuevos opioides, existen muchas más opciones en el momento, como ligandos bivalentes, quimeras (fármacos con capacidad para unirse a más de un tipo de receptor, ya sea opioide o no), inhibidores de las encefalinasas, opioides de acción periférica, etc.).

Cuáles son los requerimientos educacionales y de formación que debe cumplir un prescriptor de opioides

Conforme lo indicado por la OMS, se distinguen dos tipos de médicos clínicos:

- Médicos expertos en manejo de opioides, son los médicos especialistas, principalmente los médicos de la unidad de dolor.
- Médicos no expertos en manejo de opioides.

Los requerimientos educativos que se deben cumplir para prescribir opioides serían:

- Plan de formación específico sobre el perfil y uso de opioides en todos los profesionales sanitarios implicados en la prescripción y dispensación de opioides, especialmente a médicos y farmacéuticos. Extender la formación en las facultades de medicina y farmacia y elaborar programas o materiales educativos homogéneos para los pacientes y familiares.
- El plan de formación debería cubrir: evaluación del dolor y clasificación, criterios de elegibilidad al tratamiento opioide, criterios de selección del fármaco opioide, actualización en eficacia y seguridad de los distintos fármacos disponibles, actualizaciones periódicas sobre farmacología y farmacocinética, criterios de derivación, criterios

de discontinuación, forma de realizar la discontinuación.

- Educación sobre las interacciones, dosis seguras, protocolos de cambio de un medicamento por otro (lo que se conoce como rotación de opioides),

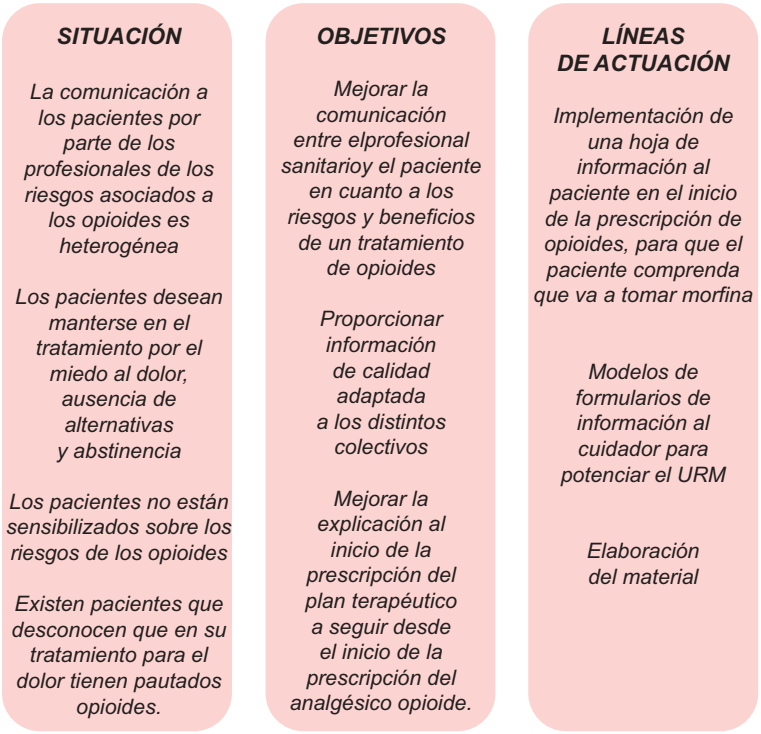


Figura 18. Plan para mejorar la comunicación a los pacientes y concienciar a la población (Tomado Ministerio de Sanidad. Plan nacional de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el sistema nacional de salud)

cómo monitorizar los signos de abuso, la farmacocinética y la farmacodinamia, o cómo establecer un programa de monitorización de la prescripción.

- Los pacientes, y sus familiares/cuidadores, necesitan estar formados sobre su enfermedad, el cuidado de su salud y conocer bien los tratamientos que se les prescriben (Figura 18). Se elaborará una hoja de información al paciente en el inicio de la prescripción de opioides, para que el paciente comprenda que va a tomar morfina. Se recopilarán y revisarán las hojas de información al paciente disponibles con el objetivo de mejorar la comprensión del paciente en cuanto a los beneficios y riesgos que puede esperar de estos medicamentos.

En Europa aparecen muchos retos respecto a estas demandas, algunas de ellas abordables de forma más rápida, y otras que requieren de una inversión y recursos. Por ejemplo, el estudio APPEAL demostró que había una falta de formación sobre el dolor y su tratamiento al evidenciar que, entre 242 facultades de medicina de 15 países de la UE, el 82% no tenían módulos con temario dedicado al estudio del dolor.

Las respuestas a estas cuatro preguntas muestran un panorama en el que la utilización de opioides es eficaz, no requiere altas dosis, y si asociamos otras medidas las necesidades analgésicas, serán menores obteniendo un beneficio funcional adicional.

CONCEPTOS ERRÓNEOS SOBRE OPIOIDES FRENTE A LOS HECHOS Y LA EVIDENCIA

Los opioides no deben verse como buenos o malos, sino como una clase de medicamentos esenciales para el manejo del dolor.

Sin embargo, conllevan riesgos graves, algunos de los cuales pueden ser difíciles de reconocer. Esto ocurre especialmente cuando se recetan dosis altas, dice David Juurlink, de la Universidad de Toronto (Canadá).

La EPF aborda en profundidad todos los conceptos erróneos que se han asociado al uso de opioides, fundamentalmente como respuesta a la alarma médica y social que se ha despertado por la epidemia en Estados Unidos (Tabla II).

Frente a los errores de concepto reseñados en la Tabla II, se ofrecen las evidencias respecto a los opioides que muestran una realidad diferente (Tabla III).

Tabla II. Conceptos erróneos a cerca de los opioides.
Conceptos erróneos/falsos asociados a los fármacos opioides que deben desaparecer de la práctica clínica:
Los fármacos opioides son peligrosos en sí mismos
Los fármacos opioides acortan la vida y aceleran la muerte
Los farmacos opioides se asocian al desarrollo de una tolerancia muy significativa
Los fármacos opioides resultan de forma inevitable en adicción
Los fármacos opioides causan una depresión respiratoria significativa
Los fármacos opioides inducen somnolencia tal que la funcionalidad queda severamente comprometida
Los fármacos opioides inducen confusión y desorientación
Los fármacos opioides deben reservarse de forma estricta para los momentos finales de la vida
Los fármacos opioides "matan el dolor matando al paciente"
En pacientes que mueren durante el tratamiento opioide, este ha sido la causa de la muerte independientemente de la patología de base o las co-morbilidades

Elaboración propia en base a EPF (1,13).

De los datos aportados en la Tabla III, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Los opioides son una herramienta terapéutica indispensable, y actualmente no hay alternativas equivalentes.
- Han demostrado eficacia y seguridad cuando se usan apropiadamente por los médicos adecuados y dentro de una estrategia multimodal.
- No afectan a la esperanza de vida del paciente, pero su no uso puede impactar muy negativamente en la calidad de vida y confort del paciente.
- Es básico diferenciar la dependencia física, que se producirá de forma habitual y que requiere un ajuste de dosis de la adicción (dependencia psicológica).

- Problemas como la depresión respiratoria, tolerancia y adicción son raros en la práctica clínica y no deben ser una barrera a un uso legítimo de los opioides.
- La existencia de gran variedad de presentaciones, formulaciones y dosis tiene gran valor considerando que existe una alta variabilidad interindividual en la respuesta.
- Un mal uso o abuso de los opioides produce un daño o incluso la muerte, al igual que ocurre con otros medicamentos prescritos habitualmente.

Tabla III. Conceptos y hechos verdaderos a cerca de los opioides.

Hechos asociados a los fármacos opioides demostrados con evidencia científica:
Los fármacos opioides son indispensables en el tratamiento del dolor y no existen alternativas equivalentes en la actualidad
Los fármacos opioides son seguros y eficaces cuando se usan de forma adecuada, por médicos adecuadamente formados y como parte de una estrategia multimodal en pacientes seleccionados y monitorizados adecuadamente
Los fármacos opioides no tienen ninguna influencia en la duración de la vida del paciente
Retener o negar el tratamiento con fármacos opioides no alargará la vida del paciente pero puede tener un impacto negativo en su nivel de confort y calidad de vida
La dependencia física es un efecto normal que se observa de forma habitual en todos los pacientes por lo que los ajustes de dosis tanto ascendentes como descendentes han de hacerse de forma gradual. La dependencia física NO debe confundirse con adicción (dependencia psicológica)
En un contexto clínico la aparición de depresión respiratoria o adicción son raros y no deben ser barreras al uso legítimo de estos fármacos
La disfunción intestinal es el efecto más común y preocupante y debe ser tratado de forma proactiva mediante el uso de laxantes y/o agonistas opioides periféricos
Existe una gran variación inter-individual en la respuesta a estos fármacos por lo que la selección de la molécula formulación han de realizarse de forma personalizada
No existe un fármaco preferible de forma generalizada y la selección debe realizarse en función del paciente y sus circunstancias
En el caso de que exista mal-uso o abuso, estos fármacos pueden causar un daño al paciente, incluso la muerte. En este sentido no son diferentes de muchos otros fármacos que se prescriben habitualmente

Elaboración propia en base a EPF (1,13).

NECESIDADES IDENTIFICADAS PARA GARANTIZAR EL USO SEGURO DE LOS OPIOIDES

Mejorar el acceso a los opioides para uso médico

La naturaleza dual de la crisis de los opioides requiere un enfoque bien fundado que logre un equilibrio entre la restricción del uso no médico de opioides sometidos a fiscalización internacional y la mejora del acceso a estos opioides para el tratamiento del dolor.

En consonancia con las revisiones realizadas, el principal obstáculo para los médicos hace referencia a los aspectos legales como la necesidad de receta de estupefacientes.

Es destacable cómo, además de confirmar que hay mitos y creencias, en este estudio se pone de manifiesto que los aspectos legales y las barreras burocráticas repercuten en muchas ocasiones en la infrautilización de los opiáceos mayores y, en consecuencia, son las responsables de un inadecuado tratamiento del dolor de muchos pacientes. Una quinta parte de los médicos no

dispone de talonario de receta de estupefacientes en su consulta.

Las autoridades nacionales competentes podrían remitirse a las directrices para la estimación de las necesidades nacionales de sustancias sometidas a fiscalización y adoptar los sistemas electrónicos y en línea que han elaborado diversas organizaciones internacionales para replantear sus estimaciones actuales y simplificar el proceso de importación y exportación de medicamentos fiscalizados.

En el plano nacional, sería conveniente que los Gobiernos introdujeran cambios en sus sistemas de salud con el fin de mejorar el acceso y la disponibilidad de medicamentos fiscalizados tanto para el tratamiento del dolor, manteniendo al mismo tiempo una supervisión adecuada, por ejemplo, autorizando la prescripción electrónica, especialmente en zonas remotas, permitiendo que una base más amplia de profesionales de la salud capacitados prescriba analgésicos opioides e instituyendo un seguro médico nacional y sistemas de fijación de precios para los medicamentos esenciales.

Además, convendría que tanto las organizaciones internacionales como las autoridades nacionales promoviesen criterios éticos entre las empresas farmacéuticas y los médicos, prácticas racionales de prescripción y la superación del estigma asociado al uso de opioi-

des, así como que ampliasen la capacitación en materia de tratamiento del dolor y a más profesionales de la salud.

La importancia de los sistemas de alerta temprana

La creciente complejidad de la crisis de los opioides pone de relieve el papel fundamental que desempeñan los sistemas de alerta temprana nacionales, regionales y mundiales en la vigilancia y la detección precoz de nuevas sustancias. Ante la rapidez con que aumentan sus tasas de sustitución, el acceso a información oportuna sobre la aparición, la prevalencia y los efectos nocivos de las nuevas sustancias objeto de uso indebido es indispensable para que las instancias competentes elaboren respuestas normativas. Con todo, la eficacia de los sistemas de alerta temprana depende en última instancia de la rapidez y la fluidez del intercambio de información entre los asociados internacionales, regionales, nacionales y locales, lo que sigue planteando dificultades en varias partes del mundo. La eliminación de los obstáculos al intercambio de información requiere esfuerzos conjuntos tanto de las organizaciones internacionales y regionales como de los Estados Miembros; se debe prestar asistencia técnica para establecer sistemas nacionales. en los casos en que se carezca de capacidad para identificar nuevos opioides sintéticos.

Mejora de las respuestas legislativas

La mejora o la ampliación de la legislación vigente para fiscalizar la venta o el consumo de sustancias psicoactivas emergentes, especialmente los opioides sintéticos, es una posibilidad más en el marco de la respuesta. Los Gobiernos que han adoptado legislación sobre análogos o legislación genérica, o una combinación de ambas, podrían examinar la posibilidad de acelerar el proceso legislativo contra las nuevas clases estructurales de opioides sintéticos que aún no están previstas en las leyes vigentes. Otra posibilidad sería considerar la adopción de un criterio neuroquímico más amplio para fiscalizar cualquier nueva sustancia que tenga efectos similares a los de los opioides. Los Estados Unidos, por ejemplo, introdujeron ese criterio para la fiscalización de agentes cannabimiméticos mediante la Ley de Prevención del Uso Indebido de Drogas Sintéticas de 2012. Estos agentes se definen como "cualquier sustancia que actúe como agonista del receptor cannabinoide de tipo 1 (receptor CB1) según los resultados de estudios de unión de ligandos y ensayos funcionales" dentro de cinco clases estructurales definidas.

El mismo criterio podría aplicarse a los agentes analgésicos opioides que, según se ha demostrado en pruebas científicas, se unen a los receptores de opioides del organismo dentro de un conjunto de clases estructurales prescritas.

Un enfoque más amplio sería la adopción de legislación específica relacionada con las NSP que fiscalice la fabricación, el suministro, la posesión personal o el consumo de cualquier sustancia capaz de producir efectos psicoactivos.

Con ello se abarcaría en general el suministro o el uso general de todas las NSP sin necesidad de enumerar todas y cada una de las sustancias en la legislación. Se han promulgado leyes semejantes de distintos rangos en Australia, Austria y el Reino Unido

A pesar de su éxito en la eliminación de la venta libre de NSP y en cierta medida en la reducción de su disponibilidad, uso y toxicidad, esa legislación no está exenta de dificultades y limitaciones. Una dificultad importante es su aplicabilidad, habida cuenta de la ambigüedad de la definición de "efecto psicoactivo", así como la limitada información de que se dispone sobre la actividad farmacológica de algunas de estas sustancias.

Además, un enfoque jurídico tan amplio podría inhibir involuntariamente la investigación, el desarrollo, el ensayo y el uso satisfactorio de nuevas sustancias psicoactivas con usos farmacéuticos legítimos, de modo que es necesario incorporar excepciones a la legislación para evitar que esto suceda.

REPERCUSIONES DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN LA EVOLUCIÓN DE LA CRISIS DE LOS OPIOIDES

La aparición de la pandemia de COVID-19 ha tenidos efectos sumamente extendidos y profundos en el mundo, que han dado lugar a cierres sin precedentes de partes no esenciales de la economía, acompañados de restricciones fronterizas y de la circulación a una escala desconocida en crisis de mercado anteriores. Precisamente la crisis de los opioides parece haber empeorado durante la pandemia de covid-19. Las muertes por sobredosis de drogas se aceleraron, según los CDC, y aumentaron en un 38,4% desde junio de 2019 a mayo de 2020.

Además, la pandemia de Covid-19 ha exacerbado y eclipsado al mismo tiempo la epidemia de opiáceos al limitar el acceso a los servicios de salud para aquellas personas con trastornos por consumo de opiáceos, abrumar los sistemas de atención médica y crear factores estresantes como el desempleo, la discapacidad y la pérdida de seres queridos que pueden conducir a un mayor consumo de drogas y adicción.

Aprovechando una comparación usada durante la pandemia de covid-19 en algunos países, fue como si un avión mediano se hubiera caído todos los días en EE.UU. Al igual que en las grandes crisis pasadas, es probable que la pandemia haya afectado a muchos aspectos del mercado de drogas ilícitas, en particular a la evolución de la crisis de los opioides.

Recientemente, la doctora Nora Volkow, directora del Instituto Nacional de EEUU sobre el Abuso de Drogas (NIDA) destacó las dificultades que han atravesado las personas con adicción a opiáceos, entre otras substancias, durante la pandemia y el confinamiento. En ese terreno, la FAD mantiene viva su preocupación porque el consumo de estos fármacos sigue en expansión en el país americano.

A pesar de los primeros indicios de perturbaciones en la fabricación y el tráfico de opioides sintéticos ilícitos en algunas regiones, las pruebas recientes una vez transcurridos varios meses de pandemia indican que esas actividades han recobrado sus niveles normales y posiblemente se han intensificado. Por ejemplo, una comparación interanual de las tendencias de las incautaciones de fentanilo en las fronteras de los Estados Unidos indica que la anterior perturbación percibida del comercio de fentanilo fue sumamente breve, y que las incautaciones volvieron a los niveles anteriores a partir de febrero de 2020, a pesar de las restricciones temporales impuestas a los viajes no esenciales. De modo similar, la pandemia parece haber tenido

pocas repercusiones en el tráfico de tramadol, ya que se han notificado incautaciones en gran escala de la droga en Kuwait y la India entre febrero y julio de 2020.

En conjunto, estas tendencias preliminares observadas en las incautaciones indican una alteración mínima de las actividades ilícitas de fabricación y tráfico de opioides sintéticos a raíz de la pandemia.

Sin embargo, las repercusiones de la pandemia de Covid-19 en la producción y el tráfico de opiáceos siguen sin estar claras, lo que afecta a su vez al mercado más amplio de los opioides. Además, el riesgo de propagación global es mayor donde el Covid-19 ha devastado los sistemas de salud, donde las necesidades de dolor en entornos con recursos limitados no se satisfacen y donde las corporaciones buscan nuevos mercados, pero se les permite autorregularse.

En estos momentos no se dispone de información suficiente o concluyente sobre el estado actual de la cosecha de opio en Afganistán, que ha representado en torno al 84% de la producción mundial de opio en los últimos cinco años. En cualquier caso, si las actividades ilícitas con opiáceos resultan efectivamente afectadas, sería prudente que los Gobiernos vigilaran de cerca los mercados de drogas ilícitas para detectar fenómenos como la adulteración o la sustitución de los suministros de opiáceos por opioides sintéticos más baratos y potencialmente más nocivos, como el fentanilo y sus análogos procedentes de fuentes ilícitas.

La pandemia de Covid-19 podría hacer que los consumidores de opioides fuesen aún más vulnerables al consumo problemático de drogas y a las sobredosis si las consecuencias económicas negativas impulsasen un cambio hacia métodos más eficientes de administración de drogas, como la inyección, a fin de compensar el menor poder adquisitivo y maximizar los efectospsicoactivos. Esto además aumenta el riesgo de propagación de enfermedades de transmisión sanguínea como el VIH/sida y la hepatitis C, al tiempo que el hecho de compartir los accesorios para el consumo de las drogas, por ejemplo los dispositivos de inhalación, también puede fomentar la propagación de la propia Covid-19, lo que supone una carga añadida para unos sistemas de atención de la salud ya de por sí sobrecargados.

El comportamiento de los usuarios también puede orientarse hacia la abstención o el consumo de opioides de menor potencia o pureza, lo que da lugar a una menor tolerancia ajustada y a un mayor riesgo de sobredosis de opioides una vez que mejoran la oferta y la calidad.

Los posibles recortes o suspensiones de recursos y capacidades de salud pública para los servicios de reducción de daños y tratamiento de la drogodependencia como resultado de la pandemia, especialmente el tratamiento de sustitución de opioides, pueden agudizar esas vulnerabilidades.

La Asociación Estadounidense de Medicina transmitió recientemente expresiones de preocupación ante el aumento de la mortalidad relacionada con los opioides en más de 35 estados durante la pandemia e instó a la flexibilidad en la prestación de servicios de reducción de daños.

La rápida evolución del panorama de las drogas en el contexto de la pandemia de Covid-19 pone de relieve la necesidad de que los encargados de formular políticas y otras instancias competentes vigilen activamente las nuevas tendencias y establezcan políticas adecuadas que permitan tomar medidas ante los cambios en la fabricación y el tráfico de drogas y el comportamiento de los usuarios.

Esos cambios pueden tener repercusiones a largo plazo en los mercados de opioides y en las pautas de consumo de drogas, con las correspondientes consecuencias para las necesidades futuras en materia de salud pública y de fiscalización de drogas.

CONCLUSIONES
¿Dónde estamos?

Debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Los fármacos opioides siguen siendo una herramienta fundamental en el abordaje del dolor, agudo y crónico, de elevada intensidad.

Su manejo debe llevarse a cabo con el conocimiento adecuado de su farmacología, de sus efectos adversos, y sus limitaciones.

El estudio del sistema opioide ha permitido desarrollar nuevas moléculas con interesantes mecanismos de acción que podrían, en un futuro no lejano, ofrecer mejores respuestas analgésicas con una menor incidencia de efectos secundarios. Mientras tanto, seguirán siendo aliados imprescindibles para el tratamiento farmacológico del dolor.

El núcleo central del equilibrio representa una doble obligación de los gobiernos para establecer un sistema de control que garantice la disponibilidad adecuada, el control de sustancias para fines médicos y al tiempo

que prevenga el abuso, el uso recreacional y el tráfico ilegal. Si bien el uso indebido de sustancias controladas plantea un riesgo para la sociedad, el sistema de control no pretende ser una barrera a su disponibilidad para fines médicos y científicos, ni interferir en su uso médico para la atención del paciente (OMS,).

Las implicaciones bioéticas van a ser decisivas también en el uso de los opioides potentes en el tratamiento del DCNO. El derecho a recibir un tratamiento correcto representa una ética de máximos (ética del deber) que busca el bien común. Esta ética de máximos está representada, entre otros, por los principios de justicia y de no maleficencia. La justicia implica el derecho del paciente a un correcto equilibrio entre los riesgos y los beneficios de un determinado tratamiento. La no maleficencia la obligación de no hacer daño, extremando los beneficios y minimizando los riesgos.

En España, la presencia de un doble control; el propio de los médicos con su responsabilidad ética y deontológica y el de la administración, ayudado por una estructura social muy estable, propician que las indicaciones del uso de opioides estén tasadas y controladas. Ello no impide en absoluto, que se produzcan casos aislados de adicción y consumo aberrante, estimados, en un porcentaje muy bajo, que es detectado en la mayoría de los casos, y debidamente tratado dentro del propio sistema.

Los opioides no deben verse como buenos o malos, sino como una clase de medicamentos esenciales para el manejo del dolor. Sin embargo, conllevan riesgos graves, algunos de los cuales pueden ser difíciles de reconocer. Esto ocurre especialmente cuando se recetan dosis altas y no se controla de forma correcta a los pacientes.

¿A dónde nos dirigimos?, si no se controla el consumo de estos fármacos, se estima que habrá más de 1,2 millones de muertes adicionales por sobredosis de opioides en América del Norte para 2029 y que la epidemia se expandirá a nivel mundial. Según un informe que se publica en The Lancet, en 2029.

Pasarán los siglos, y Sydenham seguirá teniendo razón.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, Mikus G, Morlion BJ, Pérez-Cajaraville J, Pogatzki-Zahn E, Varrassi G, Wells JC. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017;21(1):3-19. doi: 10.1002/ejp.970.

2. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain 2016;17(2):131-157.

3. Roehr B. Trump declares opioid public health emergency but no extra money. BMJ. 2017;359:j4998. doi: 10.1136/bmj.j4998.

4. Gostin LO, Hodge JG Jr, Noe SA. Reframing the Opioid Epidemic as a National Emergency. JAMA. 2017;318(16):1539-40. doi: 10.1001/jama.2017.13358.

5. McCarthy M. US declares opioid epidemic a "national emergency". BMJ. 2017;358:j3881. doi: 10.1136/bmj.j3881.

6. Bonnie RJ, Kesselheim AS, Clark DJ. Both Urgency and Balance Needed in Addressing Opioid Epidemic: A Report From the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. JAMA. 2017;318 (5):423-424. doi: 10.1001/jama.2017.10046.

7. Kirson NY, Scarpati LM, Enloe CJ, Dincer AP, Birnbaum HG, Mayne TJ. The Economic Burden of Opioid Abuse: Updated Findings. J Manag Care Spec Pharm. 2017;23(4):427-45. doi: 10.18553/jmcp.2017.16265.

8. Pollack HA. So Prescription Opioid Disorders are a $785 Billion Problem. Med Care. 2016;54(10):899-900. doi: 10.1097/MLR.0000000000000652.

9. Rose ME. Are prescription opioids driving the opioid crisis? Assumptions vs Facts. Pain Medicine. 2018;19(4):793-807. doi: 10.1093/pm/pnx048.

10. Meyer JS, Quenzer LF. *Psychopharmacology, drugs, the brain and behavior.* International second edition. Oxford University Press, 2018.

11. Karmali RN, Bush C, Raman SR, Campbell CI, Skinner AC, Roberts AW. Long-term opioid therapy definitions and predictors: A systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29(3):252-69. doi: 10.1002/pds.4929.

12. Häuser W, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchser E, Casale R, et al. European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. Eur J Pain. 2021;25(5):949-68. doi: 10.1002/ejp.1736.

13. Krčevski Škvarč N, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchsner E, Casale R, et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 2: Special situations. Eur J Pain. 2021;25(5):969-85. doi: 10.1002/ejp.1744.

14. Regueras E, López J. Prescripciones de opioides en España entre 2019 y 2020: qué especialidades médicas lo están prescribiendo y en qué indicaciones. MPJ. 2021;1:5-12.

15. Gilson AM, Maurer MA, Ryan KM, Skemp-Brown M, Husain A, Cleary J. Ensuring patient access to essential medicines while minimising harmful use: A revised World Health Organization tool to improve national drug control policy. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011;25(3):246-51. doi: 10.3109/15360288.2011.599485.

16. 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.

17. Häuser W, Klose P, Welsch P, Petzke F, Nothacker M, Kopp I. Methodology of the development of the

updated LONTS guidelines for long-term administration of opioids in noncancer pain]. Schmerz. 2015;29 (1):8-34. doi: 10.1007/s00482-014-1462-y.

18. Friedmann N, Klutzaritz V, Webster L. Long-term safety of Remoxy® (extended-release oxycodone) in patients with moderate to severe chronic osteoarthritis or low back pain. Pain Med. 2011;12(5):755-60. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01100.x.

19. Blagden M, Hafer J, Duerr H, Hopp M, Bosse B. Long-term evaluation of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe chronic pain: pooled analysis of extension phases of two Phase III trials. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(12):1792-801. doi: 10.1111/nmo.12463.

20. Dupoiron D, Stachowiak A, Loewenstein O, Ellery A, Kremers W, Bosse B, et al. Long-term efficacy and safety of oxycodone-naloxone prolonged-release formulation (up to 180/90 mg daily) - results of the open-label extension phase of a phase III multicenter, multiple-dose, randomized, controlled study. Eur J Pain. 2017;21(9):1485-94. doi: 10.1002/ejp.1050.

21. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. Pain Pract. 2010;10(5):416-27. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00397.x.

22. Buynak R, Rappaport SA, Rod K, Arsenault P, Heisig F, Rauschkolb C, et al. Long-term Safety and Efficacy of Tapentadol Extended Release Following up to 2 Years of Treatment in Patients With Moderate to Severe, Chronic Pain: Results of an Open-label Extension Trial. Clin Ther. 2015;37(11):2420-38. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.08.014.

23. Briggs EV, Battelli D, Gordon D, Kopf A, Ribeiro S, Puig MM, et al. Current pain education within undergraduate medical studies across Europe: Advancing the Provision of Pain Education and Learning (APPEAL) study. BMJ Open. 2015;5(8):e006984. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006984.

24. Chou R, Ballantyne JC, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C. Research gaps on use of opioids for chronic noncancer pain: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. J Pain. 2009;10(2):147-59. doi: 10.1016/j.jpain.2008.10.007.

25. Vadivelu N, Mitra S, Kai AM, Kodumudi G, Gritsenko K. Review of perioperative pain management of opioid-dependent patients. J Opioid Manag. 2016;12(4):289-301.

26. Quinlan J, Cox F, FRCNb. Acute pain management in patients with drug dependence syndrome. Pain Rep. 2017;2(4):e611.

27. Vadivelu N, Lumermann L, Zhu R, Kodumudi G, Elhassan AO, Kaye AD. Pain Control in the Presence of Drug Addiction. Curr Pain Headache Rep. 2016;20(5):35. doi: 10.5055/jom.2016.0344.

28. Jara C, Del Barco S, Grávalos C, Hoyos S, Hernández B, Muñoz M, et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). Clin Transl Oncol. 2018;20(1):97-107. doi: 10.1007/s12094-017-1791-2.

29. Grupo de trabajo de Opioides. Sociedad Española de Dolor. Decálogo en el manejo de opioides [Internet]. Sociedad Española del Dolor; 12 de marzo de 2018 [Accedido el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en https://www.sedolor.es/download/decalogo-correcto-manejo-opioides/

30. Grupo de trabajo de Opioides. Sociedad Española de Dolor. Conclusiones de la jornada del Grupo de Opioides [Internet]. Sociedad Española del Dolor; 10 de marzo de 2018 [Accedido el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.sedolor.es/download/conclusiones-la-jornada-del-grupo-opioides-madrid-10-marzo-2018/

31. Álvarez Mazariegos JA, Calvete Waldomar S, Fernández-Marcote Sánchez-Mayoral RM, Guardia Serecigni S, et al. Guía consenso sobre el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios [Internet]. Ministerio de Sanidad; junio de 2017 [Accedido el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf

/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf.

32. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Informe 2015. Documento de consenso sobre prácticas para el manejo seguro de opioides en pacientes con dolor crónico [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [Accedido el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/gl/biblioPublic/publicaciones.do?metodo=detallePublicacion&publicacion=16593.

33. Zenz M, Willweber-Strumpf A. Opiophobia and cancer pain in Europe. Lancet. 1993;341(8852):1075-6.

34. Muriel C., Sánchez Magro I, Neira Álvarez M. Effectiveness and safety of transdermal buprenorphine for chronic Pain treatment in the elderly: a prospective observational study.Med Clin (Barc). 2007 ;128:204-210. doi: 10.1157/13098717.

35. TJC The Joint Commission. Joint Commission. [Online].; 2018 [cited 2022 Diciembre. Available from: https://www.jointcommission.org/facts_about_joint_commission_accreditation_standards_for_health_care_organizations_pain_assessment_and_management/

36. Armero P, Muriel C, López M, Santos J, González-Sarmiento R.Analysis of TRPV1 gene polymorphisms in Spanish patients with neuropathic painMed Clin (Barc). 2012 Jun 2;139(1):1-4. doi: 10.1016/j.medcli.2011.10.028.37. Alaa Abd-Sayed, Kenneth Fiala, Jac-

queline Weisbein, Pooja Chopra, Christopher Lam, Hemant Kalia, Navdeep Jassal, Amitabh Gulati, Dawood Sayed, Timothy Deer Intrathecal Drug Delivery Systems Survey: Trends in Utilization in Pain Practice J Pain Res 2022 3;15:1305-1314. doi: 10.2147/JPR.S344409.eCollection 2022.

38. World Health Organization. Cancer pain relief [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 1986 [Accedido en diciembre de 2022]. Disponible en: http://www.who.int/iris/handle/10665/43944.

39.. González-Escalada JR, Barutell C, Camba A, Contreras D, Muriel C y Rodríguez M. Creencias, actitudes y percepciones de médicos, farmacéuticos y pacientes acerca de la evaluación y el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Rev. Soc Esp Dolor. 2009; 16(1):7-20.

40. Barutell C, Camba A, González-Escalada JR, Rodríguez M, Muriel C. Opioid Group of the Spanish Society for the Study of Pain.High dose transdermal buprenorphine for moderate to severe pain in spanish pain centres-a retrospective multicenter safety and efficacy study.Pain Pract. 2008;8(5):355-61. doi: 10.1111/j.1533-2500.2008.00205.x