



**Ministerio
de SALUD**

DIVISION SUSTANCIAS CONTROLADAS

Estudio del Consumo de Opioides para tratamiento de dolor en Uruguay

Periodo: Enero 2015 – Diciembre 2016

Autor: Alicia Plá, Aniuska García, Humberto González, Camila Ferrari, Melania

Olmedo, Jimena Rodriguez, Lucía Castellano, Paula Demassi, Faustina

Furtado, Eugenia Couture. (2017)

Tabla de contenido

Introducción.....	2
Opioides y opiáceos	2
Farmacología.....	2
Usos médicos	5
Efectos adversos	6
Sobredosis.....	9
Antecedentes	11
Objetivos	11
Metodología	12
Resultados y discusión.....	12
Conclusiones y perspectivas a futuro	18
Bibliografía.....	18

Introducción

Opioides y opiáceos

Un opioide es cualquier agente endógeno o exógeno con una constante de unión apreciable a receptores opioides que se encuentran situados principalmente en el sistema nervioso (SN) y en el tracto gastrointestinal (TGI). Por otro lado los opiáceos son sustancias derivadas de la adormidera que comparten las propiedades farmacológicas mencionadas anteriormente y es más apropiado limitar su alcance a los alcaloides naturales del opio y a sus derivados semi-sintéticos. De esta forma pueden definirse tres grandes clases de sustancias opiáceas:

- alcaloides del opio, como la morfina y la codeína;
- opiáceos semi-sintéticos, como la heroína y la oxicodona;
- opioides sintéticos, como la petidina y la metadona quienes tienen una estructura química no relacionada con los alcaloides del opio.

Como se menciona anteriormente el término opioide también se refiere a sustancias endógenas con afinidad por estos receptores. Dentro de este último grupo se encuentran sustancias como las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas. [1]

La mayor parte de los opioides son sustancias controladas internacionalmente debido a su capacidad de producir adicción y sobredosis mortales. En el año 2013 se estima que entre 28 y 38 millones de personas utilizaron opioides en un marco ilícito, lo que representa entre un 0.6% y un 0.8% de la población mundial entre las edades de 15 y 65 años. [2] Se estima que durante el año 2011 alrededor de 4 millones de personas presentaron dependencia a opioides en EUA o los utilizaron con fines recreativos. [3] Al día de la fecha el uso recreativo y la adicción a estas sustancias se atribuyen a la sobre prescripción de especialidades farmacéuticas conteniendo opioides y al fácil acceso a la heroína proveniente de canales ilícitos, mientras que irónicamente el miedo a la prescripción de opioides, a sus efectos secundarios y a la adicción es responsable de su subutilización en el tratamiento del dolor. [4] [5]

Farmacología

Los receptores opioides (RO) se encuentran principalmente en el sistema nervioso central (SNC), en el sistema nervioso periférico (SNP) y en el TGI. Estos

receptores median la sicoactividad y los efectos somáticos producidos por los opioides. Las drogas de este tipo incluyen tanto sustancias que no cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) y son utilizados por su actividad sobre el TGI como sustancias que cruzan esta barrera y tienen potentes efectos sobre el SNC. La loperamida y el naloxegol son ejemplos de opioides cuyos principales efectos ocurren sobre el TGI, en particular la loperamida es un agonista parcial con efectos antidiarreicos mientras que el naloxegol es utilizado en el tratamiento de la constipación producida por el consumo de estas sustancias.

Entre los RO podemos contar más de 17 tipos diferentes siendo los más importantes las clases mu (μ), kappa (κ) y delta (δ). Pero también podemos encontrar a las clases épsilon (ϵ), iota (i), lamda (λ) y zeta (ζ) entre los más conocidos. Algunos receptores previamente considerados opioides como el RO sigma (σ) ya no pertenece a la familia de receptores por poseer una baja constante de afinidad por los opioides clásicos. Adicionalmente a esta enorme variedad de clases de receptores se pueden encontrar subclases de los más importantes como los RO μ_1 , μ_2 y μ_3 . Desde el punto de vista de su estructura química y arquitectura proteica todos estos son receptores asociados a proteínas-G (RAPG) que participan en sinapsis GABAérgicas. A continuación, se muestra una tabla con las clases más importantes y sus efectos biológicos.

Efectos	Receptor
Inhibición del dolor	mu, delta y kappa
Depresión respiratoria	mu, delta
Farmacodependencia	mu > kappa
Euforia y sedación	<i>mu</i>
Disforia	kappa
Miosis	mu y kappa
Rigidez muscular	mu
Dependencia física	mu > kappa
Tolerancia	mu, kappa y delta
Motilidad gastrointestinal	mu
Motilidad vesical	mu
<i>Diuresis</i>	
Inhibición	mu

Estimulación	kappa
Bradycardia	$\mu > \delta = \kappa$
Hipotensión	$\delta = \kappa > \mu$
<i>Acciones endocrinológicas</i>	
Liberación de prolactina	μ
Liberación de GH	$\delta > \mu$
Liberación de ACTH	μ y κ
Inhibición de ADH	κ

La farmacodinamia de un opioide depende del RO al que se une, la afinidad que presente por este, y si se trata de un agonista o un antagonista. Cada grupo de RO elicitaba un conjunto de respuestas neurológicas distintas, con las subclases de receptores agregando respuestas aún más específicas. Cada opioide posee una combinación única de afinidades por los ROs pudiendo producir respuestas más pronunciadas cuanto mayor sea esta afinidad. La riqueza combinatoria que surge de esta variedad permite que cada opioide tenga un perfil de efectos únicos y consecuentemente diferentes usos en la clínica.

Usos médicos

Los opioides están indicados para el tratamiento del dolor suave a severo pero usualmente se reservan para los dolores más fuertes utilizando otros analgésicos no opioides para los dolores suaves. En nuestro país incluso opioides débiles como la codeína son comercializados con prescripción médica oficial, aun cuando las dosis sean bajas y se encuentre asociado a otras drogas analgésicas. [6] En el tratamiento del dolor agudo, como el postoperatorio, son de elección los opioides por su rápida acción y su gran eficacia. [7] También se han utilizado eficientemente en cuidados paliativos mitigando el dolor severo, crónico e inhabilitante que puede ocurrir en estadios terminales del cáncer o estadios avanzados de enfermedades degenerativas como la artritis reumatoidea. En estos casos los opioides son una estrategia de largo plazo exitosa para tratar el dolor crónico producido por el cáncer.

A pesar de ello las pautas de tratamiento sugieren que los riesgos asociados al consumo de opioides superan los beneficios en el tratamiento de dolores no crónicos como los dolores de cabeza, espalda y la fibromialgia. [8] Promueven por tanto el uso mesurado de opioides para estos dolores y sugieren reevaluar la relación costo/beneficio para cada caso particular en periodos no mayores a tres meses [9]. Se

indica el uso de opioides luego de agotadas otras alternativas terapéuticas, incluyendo el paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno. Incluso, algunos tipos de dolor crónico, por ejemplo migrañas o fibromialgia, son específicamente tratados con analgésicos no opioides, estando en tela de juicio su eficacia en la mitigación de dolores neuropáticos. [10] [11] [12] En muchos de estos casos se utilizan opioides en combinación con otros analgésicos: paracetamol-oxicodona e ibuprofeno-hidrocodona. Estas variantes aumentan la analgesia producida e intentan disuadir del abuso de opioides puros. [13]

Otros usos no relacionados a la analgesia también son comunes en los opioides. Particularmente la codeína y el dextrometorfano son conocidos antitusígenos, a pesar de que nuevos estudios sugieren su ineficacia en la supresión de la tos. [14][15] Incluso la morfina en bajas dosis puede ayudar a reducir la tos crónica, aunque su uso este fuertemente limitado por los efectos secundarios.

Otro uso de estas sustancias es el tratamiento del síndrome de colon irritable, ya que opioides como la loperamida presentan selectividad periférica y son capaces de ayudar a disminuir la diarrea secundaria a esta patología. Esta capacidad también puede producir constipación en usos prolongados, opioides como el naloxegol permiten atacar este efecto secundario disminuyendo la diarrea inducida por estimulación opioide.

Efectos adversos

En adultos mayores se asocia el uso de opioides a una aumento en la aparición de efectos adversos como sedación, náusea, vómitos, constipación, y pérdida de equilibrio. Estos efectos adversos aumentan el riesgo de caídas y daños a pesar de no poseer toxicidad específica para ningún órgano. [16]

Tolerancia

La tolerancia es un proceso fisiológico donde el cuerpo se adapta a sustancias exógenas presentes con frecuencia en él. Como consecuencia son necesarias dosis cada vez mayores para que un medicamento mantenga su efectividad. Este fenómeno ocurre frecuentemente en individuos que consumen dosis elevadas de opioides por periodos prolongados de tiempo. La adquisición de tolerancia está caracterizada por fenómenos de neuroadaptación donde determinados estímulos son silenciados por diversos mecanismos. Entre los más comunes podemos encontrar la

baja en la expresión génica de ciertos receptores, y la integración de estímulos silenciadores. Se ha encontrado que la tolerancia ocurre con rapidez en la analgesia, lo que constituye un problema para el uso de la mayoría de opioides. Una estrategia para atenuar la tolerancia a opioides es coadministrar medicación que interviene en los mecanismos de establecimiento de la tolerancia: bloqueante de canales de calcio [17], antagonistas NMDA [18] e inhibidores de la fosfodiesterasa [19].

Dependencia física

La dependencia física es la adaptación fisiológica del cuerpo a una sustancia exógena presente en él, y se caracteriza por la aparición de síntomas de abstinencia cuando desaparece la sustancia o su dosis disminuye dramáticamente. En el caso de opioides también se incluye entre las causas de aparición de síndrome de abstinencia la coadministración de antagonistas como la naloxona o la pentazocina. Cabe destacar que la dependencia física es un fenómeno normal al discontinuar el uso de ciertos medicamentos y no implica necesariamente que el paciente sea adicto al mismo.

Los síntomas de abstinencia comunes incluyen irritabilidad, disforia severa, sudoración, temblores, náusea, vómitos y mialgia. Estos síntomas pueden evitarse parcial o completamente si la disminución en la ingesta de opioides ocurre progresivamente durante días e incluso semanas. La severidad de los síntomas depende en forma inversa de la vida media del opioide, de esa forma opioides con cortas vidas medias como la heroína presentan un síndrome de abstinencia violento que se instala con rapidez cuando se disminuye su consumo. Esto permite la administración de opioides de larga vida media para tratar el síndrome de abstinencia relacionado al consumo abusivo de estas sustancias.

Adicción

La adicción a una droga es un fenómeno complejo caracterizado por una variedad de comportamientos que aparecen frente al uso indiscriminado de ciertas sustancias y que se desarrollan paulatinamente en relación al aumento en la dosis de la droga a lo largo del tiempo. La adicción implica forzosamente la compulsión psicológica a consumir la sustancia aun cuando puede causar daños y perjuicios al individuo. [20] De un punto de vista molecular la sobreexpresión del factor de transcripción génica Δ fosB en el núcleo accumbens juega un rol fundamental en la adicción a opioides ya que sensibiliza el individuo a la sensación de recompensa con

su consumo y amplifica la compulsión a buscarlos y consumirlos.[21] Los opioides pueden inhibir ciertas sinapsis GABAérgicas cuyo rol es la supresión de la neurotransmisión dopaminérgicas en el núcleo accumbens, de esta forma indirectamente activan las señales de recompensa cuando se consumen.[22]

Náuseas y vómitos

Los mecanismos de inducción de náuseas y vómitos en opioides son desconocidos. En parte porque es difícil separarlos de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, radioterapia y estrés postoperatorio. A pesar de ello se plantean tres mecanismos posibles para su inducción: sensibilidad vestibular aumentada, acción directa sobre la zona quimiorreceptora gatillo y vaciamiento gástrico retardado. [23]

La tolerancia a este efecto adverso suele aparecer luego de los siete días de tratamiento y se cuenta con varias alternativas farmacológicas para tratar las náuseas durante ese periodo. Pueden administrarse antagonistas serotoninérgicos o dopaminérgicos como el ondasetrón y la domperidona respectivamente. Ya que el vómito se debe al vaciamiento gástrico retardado también se pueden administrar agentes proquinéticos, fármacos anticolinérgicos, como la orfenadrina por vías no orales.

Somnolencia

La tolerancia a la somnolencia se desarrolla usualmente dentro de los cinco y siete días de iniciado el tratamiento. Algunos opioides son particularmente sedantes (morfina y heroína) mientras que otros como la meperidina son comparativamente menos soporíferos. A la fecha los estos efectos son fuertemente dependientes del individuo y es necesario ajustar el opioide y las dosis para cada paciente en particular. Como alternativa farmacológica para tratar la somnolencia inducida por opioides se pueden coadministrar estimulantes del SNC como la cafeína, el modafinilo o el metilfenidato obteniendo buenos resultados. [24]

Comezón

La comezón no suele presentarse como un efecto adverso importante en el tratamiento con opioides. Adicionalmente se cuentan con una variedad de antihistamínicos disponibles para tratarlo. Particularmente se utilizan antihistamínicos no sedantes como la fexofenadina para no sinergizar la somnolencia producida por los

opioides. A pesar de ellos algunos antihistamínicos como la orfenadrina pueden ser utilizados por su sinergia con la analgesia permitiendo alcanzar dosis más bajas de opioides.

Constipación

La constipación inducida por opioides ocurre alrededor de un 90% de los individuos con tratamientos de largo plazo. Dado que la tolerancia a este efecto adverso no se desarrolla rápidamente se recomiendan cambios en el estilo de vida que intentan paliar la situación, se sugiere un aumento en la ingesta de fibras y fluidos, y en la actividad física. Si esos cambios resultan insuficientes existen alternativas farmacológicas como los laxantes. Y cuando estos no resultan efectivos se puede recurrir a antagonistas opioides con selectividad periférica como el naloxegol o la naloxona entre otros. [25]

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria es el efecto adverso más severo asociado al consumo de opioides, afortunadamente solo ocurre en los casos de administración intravenosa en pacientes sin tolerancia desarrollada contra opioides ya que esta adviene rápidamente en pacientes que los utilizan diariamente. Varias drogas se han desarrollado para bloquear la depresión respiratoria, los agonistas δ -opioides y 5HT₄ son moderadamente efectivos pero suelen causar efectos adversos que los vuelven incompatibles con el uso en la clínica. Los agonistas 5HT_{1A} son efectivos en bloquear la depresión respiratoria pero reducen la analgesia de los opioides coadministrados. Finalmente los agonistas de los quimiorreceptores carotideos como el doxapram son los de uso más ampliamente distribuido. [26]

Hiperalgnesia inducida por opioides

Este es un efecto adverso donde los pacientes tratados con opioides pueden experimentar un aumento en los dolores sufridos. Aunque es un fenómeno poco común se ha documentado su aparición en pacientes con cuidados paliativos. [27] Tanto la hiperalgnesia, la alodinia e incluso la intensificación de dolores neuropáticos pueden ser la consecuencia del uso de opioides por periodos prolongados de tiempo, especialmente cuando el advenimiento de tolerancia lleva a aumentar la dosis. Se cree que estos efectos son el producto de la acción de los opioides sobre los receptores menos importantes incluyendo el receptor de nociceptina y el receptor sigma. [28] Actualmente no existen fármacos aprobados para el tratamiento específico de la

hiperalgesia inducida por opioides en humanos, y en los casos severos la única solución puede ser discontinuar el uso de opioides y administrar otro tipo de analgésicos. Este efecto adverso es fuertemente dependiente del individuo, del opioide administrado y su dosis de forma que cambiar el opioide utilizado puede aliviar el problema. [29]

Sobredosis

Debido a sus efectos en la zona del cerebro que regula la respiración, el consumo de opioides en dosis elevadas puede producir depresión respiratoria e incluso la muerte. La intoxicación por opioides se caracteriza por una combinación de tres signos y síntomas, a los que suele hacerse referencia como el “trío por sobredosis de opioides”: pupilas puntiformes (miosis), pérdida de consciencia y depresión respiratoria. La combinación de opioides, alcohol y sedantes aumenta el riesgo de depresión respiratoria y muerte. A menudo, esa combinación está presente en los episodios mortales de sobredosis de drogas. Debido a que pueden ocasionar depresión respiratoria, los opioides son responsables de un gran porcentaje de los casos mortales de sobredosis de drogas en el mundo. El número de sobredosis de opioides ha aumentado en los últimos años, debido, en parte, a un mayor uso de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Solo en 2010, se calculó que en los Estados Unidos se habían producido 16 651 muertes por sobredosis de opioides sujetos a prescripción y 3036 por sobredosis de heroína.

Las personas dependientes de opioides son el grupo más expuesto a sufrir una sobredosis. La incidencia de los casos mortales de sobredosis de opioides entre individuos que tienen dependencia de esas sustancias asciende aproximadamente a un 0,65% anual. Los casos de sobredosis no mortal son mucho más frecuentes que los casos mortales. Otros factores de riesgo para sufrir una sobredosis incluyen el consumo de opioides inyectables, el consumo de dosis elevadas, el co-consumo de otras sustancias sedantes, y la presencia de enfermedades hepáticas o pulmonares.

La muerte por sobredosis de opioides puede evitarse si se aplican las reglas básicas de primeros auxilios y se administra a tiempo naloxona, un antagonista opioide. La naloxona es un antídoto contra la sobredosis de opioides y pueden revertir completamente los efectos de una sobredosis si se administra a tiempo. La naloxona es eficaz cuando se administra por vía intravenosa, intramuscular,

subcutánea o intranasal. Adicionalmente no tiene ningún efecto en individuos que no han tomado opioides. El acceso a la naloxona suele estar restringido a los profesionales de la salud. En muchos países, la disponibilidad de naloxona sigue siendo reducida, incluso en entornos médicos y en ambulancias, por lo que es fundamental monitorear su presencia en los servicios de salud.

Ya que la mayoría de los episodios de sobredosis suelen ocurrir en presencia de un amigo o familiar, el acceso a naloxona podría revertir los efectos de la sobredosis de opioides, mientras se aguarda la llegada de servicios médicos. La administración de naloxona por personas del entorno constituye una respuesta provisional de emergencia que puede salvar la vida de la víctima de sobredosis, pero en ningún caso se debe considerar un sustituto a la prestación de atención médica integral. En los últimos años, distintos programas de todo el mundo han puesto de manifiesto que es recomendable proporcionar naloxona a las personas susceptibles de presenciar un episodio de sobredosis de opioides. Esta medida conjuntamente con formación sobre su uso y sobre las técnicas de reanimación pertinentes, podría reducir considerablemente la mortalidad por sobredosis de opioides.

En una encuesta realizada recientemente en los Estados Unidos se halló que la distribución de aproximadamente 50000 botiquines de naloxona por medio de programas locales de prevención de la sobredosis de opioides había dado lugar a más de 10000 usos para revertir los efectos de la sobredosis. Varios países y jurisdicciones han empezado a adoptar esta estrategia. En Escocia, desde el año 2011, se aplica una política de distribución de naloxona entre las personas expuestas a riesgo de sobredosis de opioides y las personas susceptibles de presenciar un episodio de sobredosis. En Escocia se evaluaron los efectos de esta política y se halló que la cantidad de sobredosis de opioides ocurridas durante cuatro semanas se había reducido a la mitad desde que se introdujo la naloxona.

Otras estrategias que pueden prevenir la ocurrencia de sobredosis incluyen la reducción de la prescripción ilógica o inadecuada, la supervisión de la prescripción y dispensación por parte de un ente regulatorio, y la limitación en la venta de opioides sin la prescripción médica correspondiente. Aun así la discrepancia entre las recomendaciones y la práctica es considerable. Únicamente el 42% de los países proporciona acceso a opciones terapéuticas eficaces contra la dependencia de opioides y menos del 10% de las personas de todo el mundo que necesitan tratamiento lo recibe. Entre sus recomendaciones la OMS indica la

administración gradual de opioides en el tratamiento del dolor oncológico en los adultos: la escala del dolor oncológico de la OMS recomienda el uso inicial de analgésicos no opioides, seguido en primer lugar de opioides débiles y posteriormente de opioides fuertes a medida que aumenta el dolor. En el tratamiento del dolor persistente en los niños, la OMS recomienda que no se administren opioides débiles, debido a los efectos que puede tener el metabolismo variable de la codeína en los niños. Al prescribir opioides, la OMS recomienda que se adopten medidas destinadas a reducir el riesgo de uso indebido y desvío, lo que incluye una selección cuidadosa de los pacientes y la supervisión de la posología, si fuese necesario. [30]

Antecedentes

En nuestro país existen al menos diez opioides registrados para su comercialización entre los que se encuentran: fentanilo, remifentanilo, tramadol, morfina, codeína, etilmorfina, metadona, oxicodona, meperidina y dihidrocodeína. Algunos de estos representan un volumen de importaciones elevadas, como la morfina, y otros solamente cantidades marginales.

Entre los objetivos sanitarios presentados por el Ministerio de Salud para el 2020 se encuentra el primer objetivo estratégico que tiene que ver con favorecer los estilos de vida y los entornos saludables, y disminuir los factores de riesgo. Una de las estrategias postuladas para alcanzar el objetivo es la prescripción racional de estupefacientes y psicofármacos por parte de los profesionales de la salud y su uso adecuado por parte de los usuarios.

Objetivos

Objetivo general

Contribuir a una mejor comprensión del consumo, dispensación y distribución de opioides en nuestro país.

Objetivos específicos

1. Seleccionar los opioides de mayor volumen de comercialización en Uruguay

2. Realizar y llevar a cabo un plan de fiscalizaciones con los importadores de los opioides seleccionados
3. Analizar la información y derivar índices de consumo estratificados

Metodología

1. Para la realización de la primera etapa se dispone de una base de datos actualizada donde se ingresa todo el comercio exterior de sustancias controladas en el país. A través de reportes y estudiando la relación importación/exportación se identificaron los opioides de mayor volumen de consumo en el país.
2. Para la confección del plan de fiscalización se seleccionaron todas las empresas que importan los opioides obtenidos en la fase anterior.
3. Con los datos recabados de la comercialización por parte de los importadores se analizó la información estratificándola según la forma farmacéutica, el tipo de farmacia que los dispensa y el carácter público/privado del dispensador
4. Las sustancias controladas con acción no anestésica cuentan con una Dosis Diaria Definida (DDD), a partir de ella y junto a los datos de comercialización se calcularon los índices de consumo generales (ej.: dosis diarias cada 1000 habitantes). En el caso de anestésicos se calculó el consumo total en masa y se normalizó contra la población de cada país para poder realizar comparaciones.

Resultados y discusión

Se realizó un relevamiento de los ingresos de opioides al país durante los últimos cinco años constatando el ingreso de 22 opioides distintos al país. De estos opioides solo 11 ingresan al país para su comercialización como especialidad farmacéutica de uso humano. Analizando la relación entre la importación y la exportación se identificaron cinco opioides de control internacional que dominan el mercado uruguayo. Adicionalmente se seleccionó un opioide de potencia moderada y sin control internacional como testigo del comportamiento del mercado en lo referente a estas sustancias. Cabe destacar que los seis opioides objeto de estudio son dispensados en el país bajo receta médica y cinco de ellos llevan controles especiales como estupefacientes en lo referente a su uso, comercialización y dispensación. A

continuación se presenta una tabla donde se indican las sustancias seleccionadas para el presente estudio y los controles asociados a ellas

Tabla 1. Opioides seleccionados para el estudio

Sustancia	Tipo de opioide	Control internacional	Control Nacional	Categoría de venta	DDD* (g)
Morfina	Opiáceo	Estupefaciente	Estupefaciente	Receta triplicada	0.1
Codeína	Opiáceo	Estupefaciente	Estupefaciente	Receta triplicada	0.1
Fentanilo	Sintético	Estupefaciente	Estupefaciente	Receta triplicada	0.0006
Remifentanilo	Sintético	Estupefaciente	Estupefaciente	Receta triplicada	-
Metadona	Sintético	Estupefaciente	Estupefaciente	Receta triplicada	0.025
Tramadol	Sintético	<i>Sin control</i>	Sicofármaco	Receta de sicofármaco	0.3

* Fuente: Previsiones de las necesidades mundiales para 2017 - Estadísticas de 2015 de JIFE, disponibles en: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2016/Narcotic_Drugs_Publication_2016.pdf

Durante el relevamiento de comercialización de opioides se realizaron inspecciones a los Laboratorios farmacéuticos importadores, representando el 100% del ingreso de las sustancias seleccionadas al país para consumo humano.

Índices de consumo

Mediante el análisis de la información obtenida durante las inspecciones se calculó el total de las sustancias comercializadas en el país durante el periodo 2015-2016. En cada caso se tomaron las distintas sales e hidratos de los principios activos convirtiéndolas a su cantidad de base correspondiente mediante el uso de los factores de conversión adecuadamente normalizados y publicados por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). [31] En el caso del tramadol, al no ser de control internacional y no disponer de un factor de conversión normalizado, se calculó el factor de conversión según la Resolución MERCOSUR GMC N° 21/10 internalizada en nuestro país por el Decreto 321/2014. [32] Las cantidades de base anuales de cada principio activo fueron luego convertidas a dosis mediante el cociente con la dosis

diaria definía (DDD) mencionada en la Tabla 1. Trabajar con dosis permite comparar directamente los valores sin tener en cuenta la potencia farmacológica de los diferentes principios activos. Las dosis anuales pueden luego normalizarse contra la población de cada país y con los días del año obteniendo la dosis diaria por habitante para cada opioide. Como estos números suelen resultar muy pequeños se trabaja habitualmente con la dosis diaria por cada mil habitantes (DHD) que se obtiene multiplicando el valor anterior por mil. En la Tabla 2 pueden observarse los valores de DHD para Uruguay en los años 2015 y 2016 así como los valores de DHD para distintos países de Europa y Norteamérica.

Tabla 2. Dosis diarias por cada mil habitantes

Sustancia	Uruguay 2015	Uruguay 2016	EUA*	Francia*	Canadá*	Austria*	UK*	Alemania*
Morfina	0.123	0.127	1.703	-	3.344	5.929	-	-
Codeína	0.485	0.551	3.011	10.115	-	-	18.615	-
Fentanilo	0.311	0.382	6.911	-	-	11.864	-	22.176
Metadona	0.030	0.045	4.921	1.597	4.537	-	3.256	2.585
Tramadol	0.980	0.994	<i>No es de control internacional</i>					

* Fuente: Previsiones de las necesidades mundiales para 2017 - Estadísticas de 2015 de JIFE, disponibles en: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2016/Narcotic_Drugs_Publication_2016.pdf.

En ausencia de un consenso universal sobre los niveles de consumo de opioides adecuados, la JIFE establece ciertos límites con el fin de poder clasificar la accesibilidad a estas sustancias en los países signatarios de las convenciones. De esta forma se considera inadecuado el acceso cuando la suma total de las DHD de opioides no supera 0.2, mientras que se considera muy inadecuado si no supera 0.1. [33] Estos límites solo contabilizan el acceso a opioides listados en la Convención de 1961 sobre estupefacientes, de forma que el tramadol no se encuentra entre ellos. Como puede observarse en la Tabla 2, Uruguay se encuentra muy por debajo en los índices de consumo de los opioides estudiados. Sin embargo, aplicando el criterio de la JIFE nuestro país cuenta con una DHD de 1.6 y 1.7 para los años 2015 y 2016 respectivamente quedando excluido de las categorías de acceso inadecuado a opioides.

El remifentanilo, al tratarse de un anestésico, no cuenta con una dosis diaria definida y por tanto fue excluido del análisis anterior. La Tabla 4 muestra los datos de consumo de remifentanilo de Uruguay y los países de mayor consumo a nivel mundial.

Tabla 4. Consumo de remifentanilo

	Italia*	Japón*	Uruguay
Remifentanilo (g)	7260	6600	53
Remifentanilo (g/1000 habitantes)	0.120	0.052	0.016

* Fuente: Previsiones de las necesidades mundiales para 2017 – Estadísticas de 2015 de JIFE, disponibles en: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2016/Narcotic_Drugs_Publication_2016.pdf.

Uruguay presenta un consumo de remifentanilo normalizado respecto a la población inferior al de Italia, sin embargo, nos encontramos al mismo orden de magnitud que Japón. Dado que esta sustancia solo es utilizada como anestésico son necesarios más datos para poder evaluar la accesibilidad a la misma.

Estratificación del comercio nacional

Además de obtener los datos de dosis comercializadas anualmente se estratificaron las mismas según la forma farmacéutica en que se presenta cada opioide. Adicionalmente se discrimino el destino de estas sustancias según el actor en la cadena de distribución de los medicamentos, de esta forma podemos distinguir entre los opioides que fueron adquiridos por farmacias comunitaria, farmacias hospitalarias, droguerías y diferentes entidades del estado. Entre las farmacias hospitalarias se relevó su carácter de pública o privada, diferenciando en el primer caso a ASSE de otros ministerios que se abastecen de medicamentos como el Ministerio de Defensa Nacional (MDN) y el Ministerio del Interior (MI).

En el panel superior de la Figura 1 puede observarse un aumento en el consumo de estos opioides. Tanto la morfina como el tramadol presentan aumentos marginales del 3.3% y 1.5% respectivamente. La codeína muestra un aumento moderado del 13% y el remifentanilo, no presente en la figura, aumentó su consumo un 9% durante el año 2016. Por otro son destacables los aumentos en el consumo de fentanilo y metadona correspondientes a un 23% y 49% respectivamente.

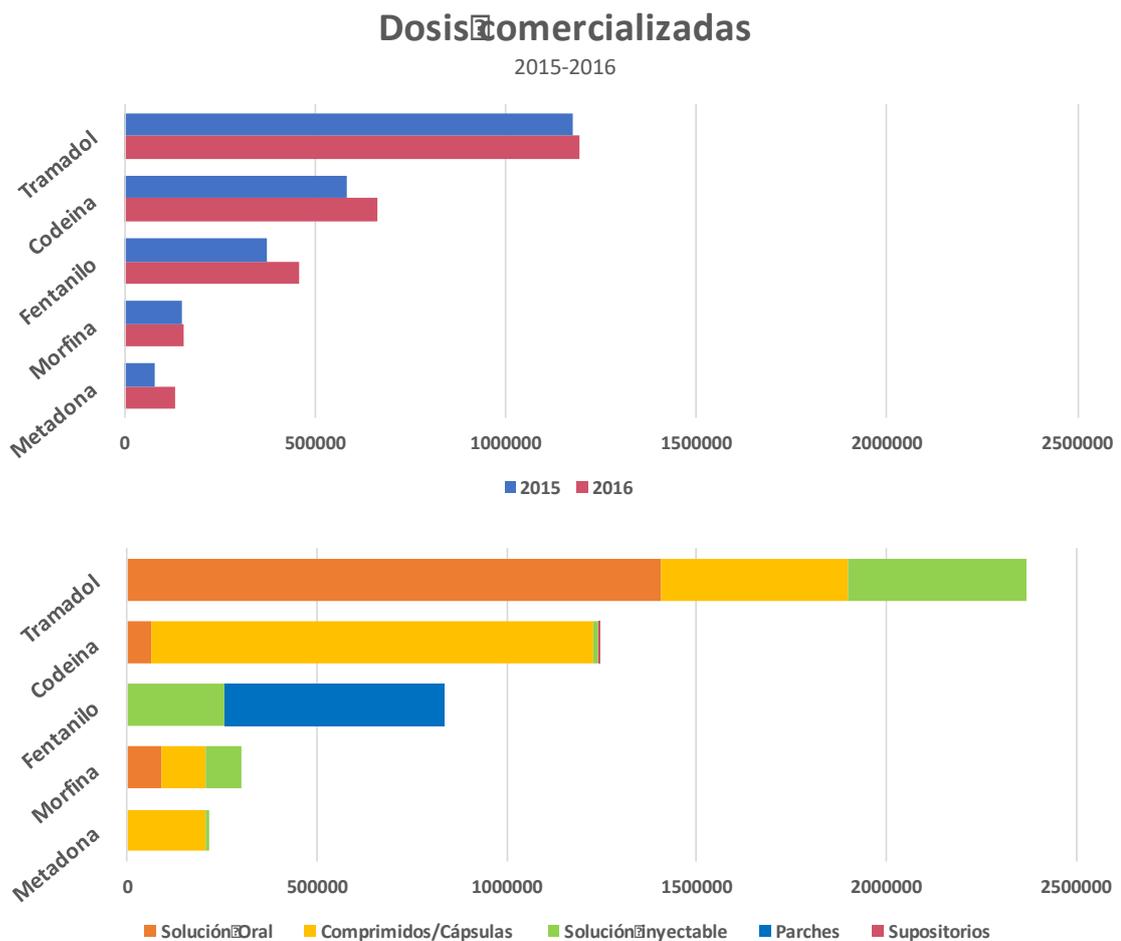


Figura 1. Panel superior, dosis comercializadas estratificadas por año. Panel inferior, dosis comercializadas estratificadas por forma farmacéutica.

En el panel inferior de la Figura 1 se encuentran las dosis acumuladas de los dos años discriminadas según la forma farmacéutica comercializada. Queda manifiesta una predominancia marcada de las formas farmacéuticas de administración oral, soluciones, capsulas y comprimidos, para todos los opioides en estudio con la excepción del fentanilo. Este último puede usarse tanto en analgesia como anestesia, apreciándose en el 31% de comercialización de formas inyectables. A pesar de ello el fentanilo predomina en el mercado uruguayo bajo la forma de parches transdérmicos que permiten la analgesia por periodos de tiempo prolongados. El remifentanilo por su lado solo tiene uso clínico como anestésico y el 100% de su comercialización en Uruguay ocurre bajo una forma inyectable.

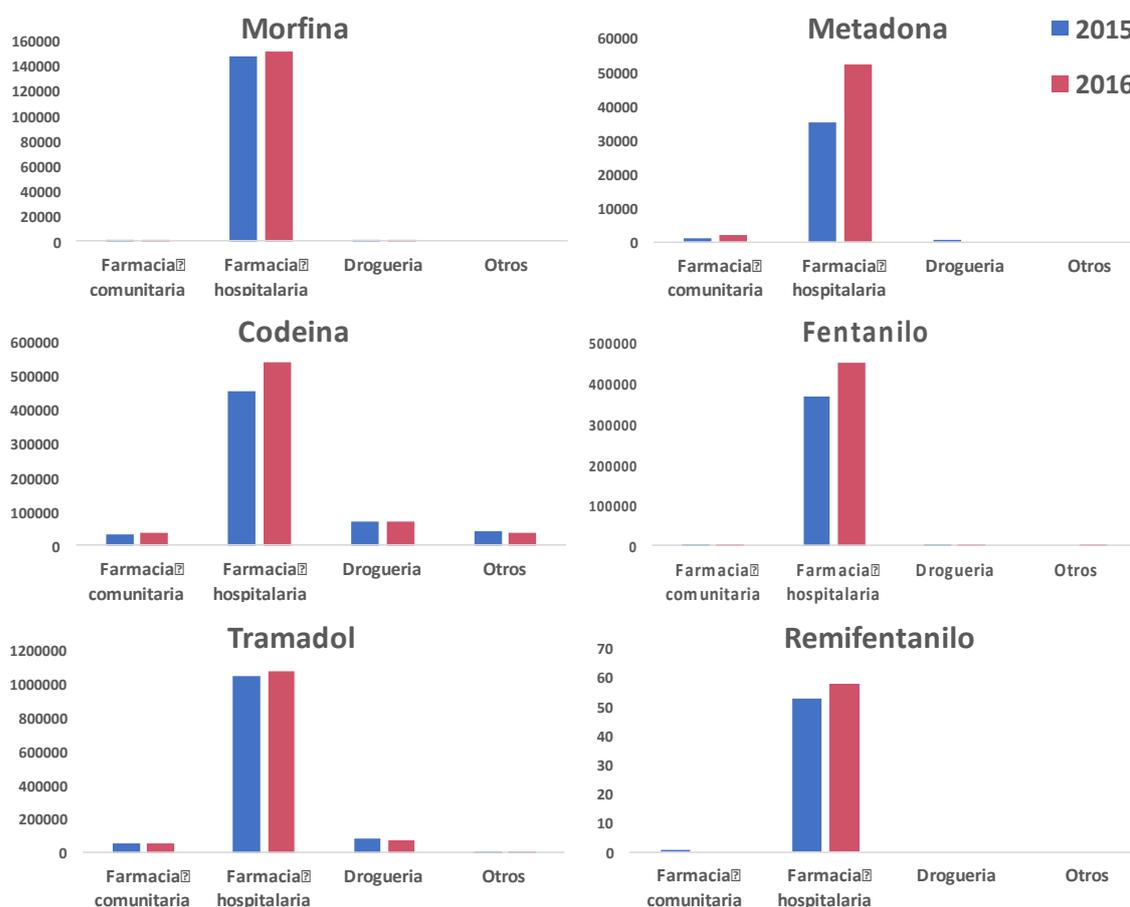


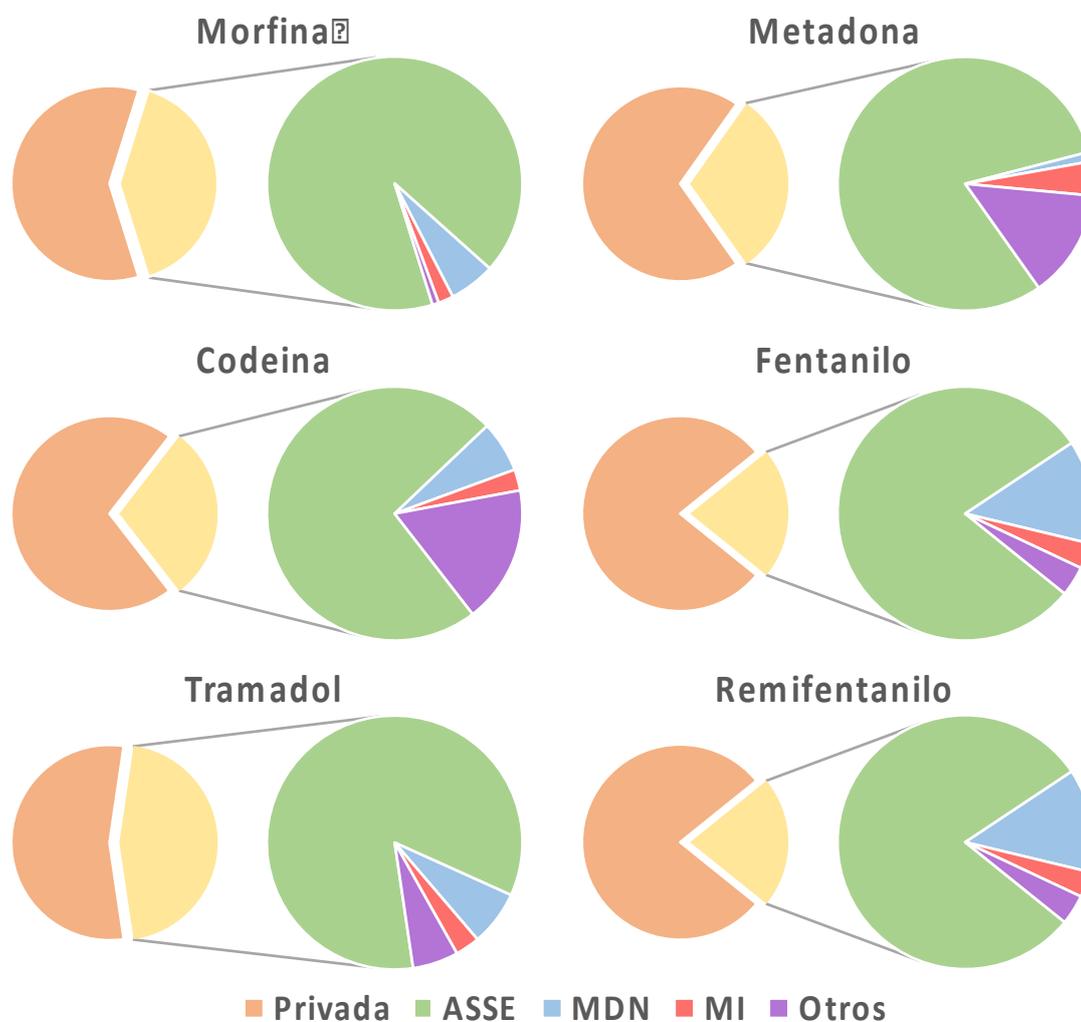
Figura 2. Dosis de opioides comercializadas durante los años 2015 y 2016 discriminadas según el tipo de institución adquirente. En el panel correspondiente al Remifentanilo las cantidades se encuentran informadas en gramos de base de la sustancia dada la ausencia de una DDD definida para el mismo.

Como se puede ver en la Figura 2 los opioides objeto de estudio son comercializados casi exclusivamente en la farmacia hospitalaria. Al año 2016 el remifentanilo se consume 100% en farmacias hospitalarias, la morfina 99.1%, el fentanilo 98.6%, la metadona 96.5%, el tramadol 89.4% y la codeína 79%. Queda manifiesta una correlación directa entre la potencia del opioide y su dispensación en la farmacia hospitalaria. La morfina desafía esta tendencia estando muy desplazada su dispensación a la farmacia hospitalaria, esto puede deberse a una sensibilización sobre su uso a nivel de la población y profesionales médicos causada por los eventos de abuso de morfina en contextos hospitalarios.

En el panel correspondiente a la metadona puede observarse un aumento en la dispensación que ocurre en la farmacia hospitalaria entre los años 2015 y 2016, este aumento se encuentra en línea con lo observado en las tendencias generales para esta sustancia y ubica el incremento de comercialización a nivel hospitalario. Este fenómeno se repite para todas las sustancias indicando que el consumo de los

opioides en nuestro país se incrementa a través de las farmacias hospitalarias y no en relación a las ventas de farmacias comunitarias. En los casos donde existe comercialización extrahospitalaria apreciable las cantidades se mantienen cercanas reforzando lo sugerido anteriormente.

Figura 3. Dosis de opioides comercializadas durante los años 2015 y 2016 en farmacias



hospitalarias. En naranja se indican la dosis adquiridas por el sector privado, en amarillo se indican las dosis en el sector público. En el panel correspondiente al Remifentanilo las cantidades se encuentran informadas en gramos de base de la sustancia dada la ausencia de una DDD definida para el mismo.

En búsqueda de una mejor caracterización del mercado se profundizó en la estratificación de las compras de opioides clasificando las farmacias hospitalarias según su carácter de público/privado y dentro de la farmacia pública se analizó lo destinado a ASSE, al Ministerio de Defensa Nacional y al Ministerio del Interior. En la Figura 3 puede observarse que el sector privado representa más de la mitad del

consumo de todos los opioides en estudio siendo incluso superior al 75% para los opioides más potentes como el fentanilo y el remifentanilo.

La distribución de la comercialización dentro del sector público, representado en amarillo en la Figura 3, ubica a la Administración de Servicios de Salud del Estado como el principal actor en la compra y dispensación de opioides con un rango entre 73% y 91% del total del sector público.

Conclusiones y perspectivas a futuro

Los opioides son medicamentos fundamentales en el tratamiento del dolor crónico, sobretodo en pacientes con enfermedades degenerativas o terminales. Es necesario entonces contar con las cantidades suficientes para cubrir los usos médicos. En ese entender Uruguay se encuentra por encima de los mínimos indicados por JIFE según las DHD calculadas en el presente informe, no obstante, los índices de consumo son muy inferiores a los de Europa y Norteamérica.

Queda manifiesto que la distribución de opioides en el país corresponde fundamentalmente a las farmacias hospitalarias con un total del 95% de las dosis, repartidas en un 64% para el sector privado y un 36% para el sector público.

Es necesario conocer fehacientemente la cantidad total de pacientes atendidos en cada sector para poder evaluar la paridad de acceso a estos medicamentos. La implementación de un sistema de prescripción de medicamentos mediante la utilización de recetas electrónicas permitiría acercarnos a los datos reales de consumo derivados de la dispensación de opioides, y una mayor caracterización epidemiológica del acceso a este tipo de tratamientos a nivel nacional.

Bibliografía

- [1] Hemmings, Hugh C.; Egan, Talmage D. (2013). *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application: Expert Consult*. Elsevier Health Sciences. p. 253. ISBN 1437716792.
- [2] "Status and Trend Analysis of Illicit Drug Markets" (2015). *World Drug Report 2015* (PDF).
- [3] Report III: FDA Approved Medications for the Treatment of Opiate Dependence: Literature Reviews on Effectiveness & Cost- Effectiveness, Treatment Research Institute". *Advancing Access to Addiction Medications: Implications for Opioid Addiction Treatment*.
- [4] Tetrault, Jeanette M.; Butner, Jenna L. (2015-09-03). "Non-Medical Prescription Opioid Use and Prescription Opioid Use Disorder: A Review". *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 88 (3): 227–233. ISSN 0044-0086. PMC 4553642 / PMID 26339205
- [5] Maltoni, M. (2008-01-01). "Opioids, pain, and fear". *Annals of Oncology*. 19 (1): 5–7. doi:10.1093/annonc/mdm555. ISSN 0923-7534. PMID 18073220.
- [6] Moore, R. Andrew; Wiffen, Philip J.; Derry, Sheena; Maguire, Terry; Roy, Yvonne M.; Tyrrell, Laila (2015). "Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 11:CD010794. doi:10.1002/14651858.CD010794.pub2. ISSN 1469-493X. PMID 26544675.
- [7] Alexander GC, Kruszewski SP, Webster DW (2012). "Rethinking Opioid Prescribing to Protect Patient Safety and Public Health". *JAMA*. 308 (18): 1865–1866. doi:10.1001/jama.2012.14282. PMID 23150006.
- [8] Franklin, G. M. (2014). "Opioids for chronic noncancer pain: A position paper of the American Academy of Neurology". *Neurology*. 83 (14): 1277–1284. doi:10.1212/WNL.0000000000000839. PMID 25267983.
- [9] Dowell, D; Haegerich, TM; Chou, R (2016). "CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016". *JAMA*. 315 (15): 1624–45. doi:10.1001/jama.2016.1464. PMID 26977696.
- [10] McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB (2005). "NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain". *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD005180. doi:10.1002/14651858.CD005180. PMID 15654708.

- [11] Painter JT, Crofford LJ (2013). "Chronic Opioid Use in Fibromyalgia Syndrome". *Journal of Clinical Rheumatology*. 19 (2): 72–77. doi:10.1097/RHU.0b013e3182863447. PMID 23364665.
- [12] McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E (2013). "Opioids for neuropathic pain". *Cochrane Database Syst Rev*. 8: CD006146. doi:10.1002/14651858.CD006146.pub2. PMID 23986501.
- [13] Franceschi, F.; Iacomini, P.; Marsiliani, D.; Cordischi, C.; Antonini, E. Forte S.; Alesi, A.; Giacobelli, D.; Zuccalà, G. (2013). "Safety and efficacy of the combination acetaminophen-codeine in the treatment of pain of different origin" (pdf). *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 17(16): 2129–2135. ISSN 1128-3602. PMID 23893177.
- [14] Matthys, H.; Bleicher, B.; Bleicher, U. (1983). "Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough". *The Journal of International Medical Research*. 11 (2): 92–100. doi:10.1177/030006058301100206. ISSN 0300-0605. PMID 6852361.
- [15] Van Amburgh JA. (2016). "Do Cough Remedies Work?". *Medscape*.
- [16] Schneider JP. Rational use of opioid analgesics in chronic musculoskeletal pain. *J Musculoskel Med*. 2010;27:142-148.
- [17] Santillán R1, Hurlé MA, Armijo JA, de los Mozos R, Flórez J. (1998). "Nimodipine-enhanced opiate analgesia in cancer patients requiring morphine dose escalation: a double-blind, placebo-controlled study". *Pain*. 76 (1–2): 17–26. doi:10.1016/S0304-3959(98)00019-0. PMID 9696455.
- [18] Malec D, Mandryk M, Fidecka S (2008). "Interaction of memantine and ketamine in morphine- and pentazocine-induced antinociception in mice" (PDF). *Pharmacological Reports*. 60 (2): 149–55. PMID 18443375.
- [19] Ledebøer A, Hutchinson MR, Watkins LR, Johnson KW (Jul 2007). "Ibudilast (AV-411). A new class therapeutic candidate for neuropathic pain and opioid withdrawal syndromes". *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 16 (7): 935–50. doi:10.1517/13543784.16.7.935. PMID 17594181.
- [20] Doyle, D.; Hanks, G.; Cherney, I.; et al. (2004). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press. ISBN 0198566980.
- [21] Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE (2009). "Chapter 15: Reinforcement and Addictive Disorders". *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. New York: McGraw-Hill Medical. pp. 364–375. ISBN 9780071481274.

- [22] Bourdy R, Barrot M (2012). "A new control center for dopaminergic systems: pulling the VTA by the tail". *Trends Neurosci.* 35 (11): 681–690. doi:10.1016/j.tins.2012.06.007. PMID 22824232.
- [23] Howard S. Smith, Joshua M. Smith, Pya Seidner (2012) "Opioid-induced nausea and vomiting". Review Article.
- [24] Reissig, James E.; Rybarczyk, Amy M. (2005). "Pharmacologic treatment of opioid-induced sedation in chronic pain". *The Annals of Pharmacotherapy.* 39 (4): 727–731. doi:10.1345/aph.1E309. ISSN 1060-0280. PMID 15755795.
- [25] Kumar, Lalit; Barker, Chris; Emmanuel, Anton (2014). "Opioid-Induced Constipation: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Management". *Gastroenterology Research and Practice.* 2014: 1–6. doi:10.1155/2014/141737. ISSN 1687-6121.
- [26] Yost CS (2006). "A new look at the respiratory stimulant doxapram". *CNS Drug Rev.* 12(3–4): 236–49. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00236.x. PMID 17227289.
- [27] Wilson GR, Reisfield GM (2003). "Morphine hyperalgesia: a case report". *Am J Hosp Palliat Care.* 20 (6): 459–61. doi:10.1177/104990910302000608. PMID 14649563.
- [28] Díaz JL, Zamanillo D, Corbera J, Baeyens JM, Maldonado R, Pericàs MA, Vela JM, Torrens A (2009). "Selective sigma-1 (sigma1) receptor antagonists: emerging target for the treatment of neuropathic pain". *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry.* 9 (3): 172–83. doi:10.2174/1871524910909030172. PMID 20021351.
- [29] Mitra S (2008). "Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications". *Journal of Opioid Management.* 4 (3): 123–30. PMID 18717507.
- [30] Obtenido de: http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/es/
- [31] Obtenido de: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Yellow_List/56th_Edition/YL_56_edition_SP.pdf
- [32] Obtenido de: <http://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/321-2014>
- [33] Obtenido de:
http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf