



# Opioides en Uruguay: Caracterización del Mercado Legal y Condiciones de Dispensación

---

## INFORME FINAL

Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD)  
Secretaría de Seguridad Multidimensional (SSM)  
Organización de los Estados Americanos (OEA)

PRESIDENCIA – República Oriental del Uruguay  
Ministerio de Salud de Uruguay  
División de Sustancias Controladas



Ministro de Salud Pública

Jorge Basso

Directora General de Salud

Raquel Rosa

Directora División Sustancias Controladas

Alicia Plá

Coordinador del estudio

Alicia Plá

Autores:

Alicia Plá, Humberto González, Aniuska García, Melania Olmedo, Eugenia Couture, Emiliano Seijas, Claudia Schneider.

Publicado en diciembre de 2019

## **Agradecimientos**

Queremos expresar nuestro agradecimiento a las instituciones que nos abrieron las puertas para realizar el trabajo de campo de este estudio. En especial agradecemos a los profesionales y referentes de las instituciones asistenciales y laboratorios farmacéuticos, sin los cuales no hubiese sido posible.

Asimismo, agradecemos el apoyo de las autoridades del Ministerio de Salud Pública, de la Fundación para el Desarrollo de la Química y del Observatorio Nacional de Drogas quienes nos acompañaron durante este proceso brindado apoyo y aportes invaluable.

Finalmente un especial agradecimiento a todo el personal de la División Sustancias Controladas del Ministerio de Salud Pública, por el compromiso, dedicación y profesionalismo con los que llevaron a cabo este proyecto así como a la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD) quien hizo posible el desarrollo del mismo.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. Proyecto SMS 1707: Amenazas emergentes: Opioides, NSP y otros fenómenos nuevos.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Objetivo general .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Plan de Trabajo.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Caracterización de importación, producción y comercialización de opiáceos en Uruguay .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Caracterización de las condiciones de dispensación de opioides y evaluación de los posibles desvíos a canales ilícitos .....</b>	<b>6</b>
<b>2.3 Estudio sobre la disposición final de parches de fentanilo a nivel doméstico e institucional .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Introducción .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Antecedentes.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Antecedentes internacionales.....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Antecedentes nacionales .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Investigación.....</b>	<b>20</b>
<b>5.1 Caracterización de importación, producción y comercialización de opiáceos en Uruguay .....</b>	<b>20</b>
<b>5.2 Caracterización de las condiciones de dispensación de opioides y evaluación de los posibles desvíos a canales ilícitos .....</b>	<b>26</b>
<b>5.3 Estudio sobre la disposición final de parches de fentanilo a nivel doméstico e institucional .....</b>	<b>36</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>44</b>
<b>7. Bibliografía .....</b>	<b>48</b>

# 1. Proyecto SMS 1707: Amenazas emergentes: Opioides, NSP y otros fenómenos nuevos

El presente documento consta del informe final correspondiente al proyecto "Opioides: caracterización del mercado legal y condiciones de dispensación" realizado en Uruguay por la División de Sustancias Controladas del Ministerio de Salud Pública, contando con FUNDAQUIM como consultor, en el marco del Proyecto SMS 1707.

## 1.1 Objetivo general

El objetivo general del Proyecto SMS 1707 es brindar asistencia a los países participantes en el desarrollo de políticas basadas en evidencia, para dar respuesta al creciente problema de heroína, fentanilo y otros opioides en la región, a través de la implementación de apropiadas investigaciones en áreas clave, relativas al consumo de heroína, fentanilo y otros opioides.

## 1.2 Objetivos específicos

1. Sentar las bases para el armado de una red de instituciones, investigadores y expertos nacionales sobre la problemática de la "heroína, fentanilo y otros opioides" en el hemisferio, para el abordaje conjunto, coordinado y eficiente de acciones y programas de investigación e intervención en prevención y asistencia.
2. Apoyar y fortalecer los sistemas de alerta temprana existentes y promover la implementación cuando no existan.
3. Avanzar en el conocimiento sobre diferentes aspectos de este problema para el diseño de intervenciones específicas, puntualmente:
  - a. Conocer la caracterización química de opiáceos y opioides incautados en los países participantes, para estimar los niveles de pureza y los tipos de adulterantes presentes.

- b. Conocer el perfil sociodemográfico y de consumo de usuarios de heroína, fentanilo y otros opiáceos, y en lo posible estimar su magnitud a partir de metodologías específicas.
  - c. Describir el perfil sociodemográfico y de consumo de los pacientes en tratamiento por consumo de heroína, fentanilo y otros opiáceos, y evaluar sus cambios a partir del seguimiento en un período razonable.
4. Fortalecer a los Observatorios Nacionales de Drogas en la gestión de la investigación y en el desarrollo de investigaciones específicas.

## 2. Aspectos metodológicos

Durante la realización del presente trabajo se responderá a los siguientes objetivos:

- Conocer las características del mercado legal (producción, importación y comercialización) de opioides en el país.
- Caracterizar las condiciones de dispensación de opioides y evaluar los posibles desvíos a canales ilícitos.

Para su consecución, se realizarán visitas a las organizaciones con el fin de investigar diferentes aspectos relacionados a la gestión de opioides en ellas. Se trabajará en tres líneas de investigación, en las que se estudiará el mercado de opioides en Uruguay, haciendo especial foco en el fentanilo en su presentación de parches, y en la estratificación de su mercado de consumo.

### 2.1 Caracterización de importación, producción y comercialización de opiáceos en Uruguay

En una primera instancia se completó la información ya existente, recopilada en el informe publicado en el año 2018, referente al consumo de opioides en Uruguay, ampliándose la misma hasta el año 2017 y parte del 2018. Como en otras instancias, se destaca que Uruguay no posee producción propia de principios activos ni cultivos de opiáceos, lo que permite analizar la importación de materias primas pertenecientes a este grupo farmacológico, seleccionando de allí los principales actores en el mercado nacional, a fin de caracterizar el mercado de producción local. A su vez se realizará la comparación con los importadores de especialidades farmacéuticas, para completar el perfil del mercado y representar tanto la industria nacional como los productos fabricados en el exterior. Esta línea de investigación cuenta con dos actividades principales:

- 2.1.1. La realización de un nuevo ciclo de relevamientos a aquellos importadores de opioides considerados representativos del mercado durante el estudio de las importaciones, haciendo especial hincapié en la recopilación y análisis de la información correspondiente a las ventas.
- 2.1.2. El análisis de los datos obtenidos de los relevamientos. Las siguientes actividades permitirán seleccionar a los actores que serán abordados en las posteriores líneas de investigación.
  - 2.1.2.1. Revisión conjunta de la información recopilada: durante esta etapa se curan los datos recopilados en la actividad 2.1.1 con el fin de obtener homogeneidad en los mismos y poder incorporarlos a una base de datos conjunta, con la información de años anteriores.
  - 2.1.2.2. Incorporación de la información a la base de datos: durante esta etapa se incorpora la nueva información a la base de datos, cuidando de la integridad de la misma. Para ello se realizan controles de integridad de datos que permiten asegurar que se incorporó la totalidad de la información, sin haber corrompido los datos anteriores.
  - 2.1.2.3. Caracterización de los clientes de los importadores: durante esta etapa se caracteriza la variabilidad del mercado. Para ello se construye una curva que representa la Relación % Cobertura del mercado vs No. de Actores del Mercado. Para estimar cobertura del mercado, se calculan las dosis totales de cada opioide en cada actor del mercado y luego se normaliza respecto al total de dosis de todo el mercado.



## 2.2 Caracterización de las condiciones de dispensación de opioides y evaluación de los posibles desvíos a canales ilícitos

En función de la identificación realizada durante la línea de investigación 2.1 se llevarán a cabo inspecciones a las farmacias que dispensan y comercializan los opioides de dicha actividad. La información recopilada se volcará a una base de datos para su análisis.

Esta línea de investigación cuenta con dos actividades principales:

- 2.2.1. La realización de las inspecciones a farmacias y confección de la base de datos. Para la realización de la misma, se planifican las siguientes actividades:
  - **2.2.1.1. Definición de los datos a recabar:** durante esta etapa se realiza una revisión de la casuística observada durante las actividades de fiscalización de la División, con el fin de determinar los diferentes aspectos que se abordarán durante las inspecciones. A partir de allí se obtiene un diseño primario de la base de datos a confeccionar, que luego será ajustado iterativamente en función de la información que se obtenga de las farmacias.
  - **2.2.1.2. Auditoría del sistema de gestión de opioides:** durante esta actividad se auditan todos los controles y exigencias previstas en la normativa que establece el sistema de control de estupefacientes. Específicamente, se audita su aplicación en el ciclo de vida de los opioides, por medio de la verificación del uso de vales de estupefacientes como documento de ingreso a la farmacia, el relevamiento de las condiciones de seguridad bajo las que se almacenan los opioides durante su estadía en la farmacia y,

finalmente, la verificación de la presencia de las recetas oficiales del MSP en las farmacias, como documento de salida de los opioides.

- **2.2.1.3 Realización de un relevamiento de posibles desvíos y abusos de opioides:** en esta actividad se recopila información sobre casos de posibles desvíos y abuso tanto por parte de pacientes como personal de la salud. También se incorporan en esta etapa datos sobre hurtos y extravíos de opioides.
  - **2.2.1.4. Incorporación de la información a la base de datos:** durante esta etapa se incorpora la nueva información a la base de datos, cuidando de la integridad de esta. Para ello se realizan controles de integridad de datos, que permiten asegurar que se incorporó la totalidad de la información identificando en el proceso a aquellos registros que se encuentran vacíos.
  - **2.2.1.5. Rediseño iterativo de la base de datos:** esta fase es la más costosa en términos de tiempo, ya que se requiere llevar a cabo una revisión de los registros vacíos y evaluar si los mismos se descartan, conservan incompletos o si se realiza un nuevo relevamiento, con el fin de completar los registros vacíos. Este proceso es iterativo y pretende lograr una base de datos que pueda mantenerse posteriormente, así como contar con los registros más completos posibles.
- 2.2.2. Análisis de la base de datos confeccionada en el punto 2.2.1. por medio de las siguientes actividades.
    - 2.2.2.1 Estratificación de las condiciones de dispensación de opioides con un criterio orientado a riesgos en función de los requisitos reglamentarios cumplidos en las farmacias.
    - 2.2.2.2 Evaluación de la frecuencia de posibles desvíos de opioides a nivel de las farmacias, del destino de estos, de los registros formales de los incidentes, y de la forma de proceder frente a la sospecha de un desvío.

- 2.2.2.3 Evaluación de la frecuencia de abusos de opioides a nivel de las farmacias por parte de los pacientes, evaluación de la notificación del abuso y del procedimiento a seguir en estos casos.
- 2.2.2.4 Evaluación de la frecuencia de abusos de opioides a nivel de las farmacias por parte del personal de la salud, evaluación del procedimiento a seguir en estos casos y de seguimiento que se le da al personal afectado.
- 2.2.2.5 Evaluación de la frecuencia de hurtos y extravíos de opioides a nivel de las farmacias, así como los controles necesarios para distinguir entre ambos. Evaluación del procedimiento a seguir frente a estos incidentes y de las acciones preventivas tomadas frente a ellos.

## 2.3 Estudio sobre la disposición final de parches de fentanilo a nivel doméstico e institucional

Habiendo identificado las principales fuentes de dispensación de parches de fentanilo en Uruguay, se recopilará información sobre la casuística actualmente subyacente a la disposición de estos productos. También se incorporan a esta etapa los diferentes procesos de disposición final de parches de fentanilo y su incidencia en el acceso de la población a estos residuos.

Esta línea de investigación contará con dos actividades principales:

- **2.3.1. Realización de un relevamiento de la disposición final de parches de fentanilo:** en esta actividad se recopila información sobre la ocurrencia de roturas, vencimientos, y devoluciones, así como su correspondiente destrucción. Se documentarán los diferentes procesos de disposición final de estos productos.
- **2.3.2. El análisis de los datos obtenidos a través de las siguientes actividades:**

- 2.3.2.1. Evaluación de los mecanismos de disposición final de parches de fentanilo en casos de devoluciones, roturas y vencimiento de estos. Estratificación de los diferentes procedimientos que se toman con un criterio orientado al riesgo de exposición de la población a estas sustancias. Se evaluará especialmente su disposición final de cara al siguiente punto.
- 2.3.2.2. Evaluación de los métodos de disposición final de parches de fentanilo a los efectos de detectar el riesgo de abuso de estos desechos y de definir la necesidad de incorporar la guía de destrucción de parches de fentanilo elaborada por la CICAD como recomendación o normativa.

Esta fase del estudio pretende enriquecer la visión obtenida del estudio de ventas, por medio de la incorporación de la evaluación del ciclo de vida completo del producto, desde su ingreso al país hasta su consumo o destrucción, según sea el caso.

### 3. Introducción

Llamamos opioide a cualquier agente endógeno o exógeno con una constante de unión apreciable a receptores opioides, los que se encuentran situados principalmente en el sistema nervioso (SN) y en el tracto gastrointestinal (TGI). Dentro de los opioides endógenos podemos contar sustancias como las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas. Estas sustancias son producidas por los organismos vivos y son necesarias para su correcto funcionamiento. Los opiáceos, por otro lado, son sustancias derivadas de la adormidera (*Papaver Somniferum*) que comparten las propiedades farmacológicas de los opioides, siendo en su mayoría alcaloides naturales del opio y sus derivados semi-sintéticos. [1]

La mayor parte de los opioides tanto de abuso como de uso farmacéutico, 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 hoy 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 tanto 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] De forma que al día de hoy, alrededor del 75% de la población mundial, especialmente en países en vías de desarrollo, carece de acceso suficiente, o de acceso en absoluto a opioides como tratamiento para aliviar el dolor. [6]

Entre estas sustancias opioides, podemos encontrar al fentanilo, quien pertenece a una clase de analgésicos muy potentes, las 4-anilidopiperidinas. Estas presentan una elevada afinidad con el receptor opioide  $\mu$ , otorgándoles excelentes propiedades analgésicas y un gran potencial de abuso y dependencia. El fentanilo es el opioide de uso humano más potente del que dispone la medicina, con una potencia aproximadamente

100 veces mayor a la de la morfina. Sus efectos sedantes y analgésicos lo convierten en un gran recurso en la anestesia y la terapia del dolor, mientras que otros derivados del fentanilo aprobados para uso humano (sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) son de acción mucho menos prolongada, lo que limita su uso a la anestesia. En los últimos cinco años, más de doce análogos del fentanilo han entrado en el mercado ilícito de los opioides. Algunas de estos análogos han sido redescubiertos por los traficantes a partir de trabajos de investigación llevados a cabo entre los años sesenta y noventa. Esas sustancias se describieron en publicaciones científicas, pero nunca se transformaron en productos farmacéuticos. Entre los ejemplos figuran el acetilfentanilo, el butirfentanilo, el furanilfentanilo y el ofentanilo. Otras sustancias actualmente presentes en el mercado ilícito de los opioides son análogos del fentanilo de nuevo diseño, como el acrilfentanilo y el para-fluoroisobutirfentanilo. El uso con fines no médicos del fentanilo y sus análogos conlleva graves consecuencias para la salud, ya que la tolerancia y la dependencia se desarrollan muy rápido y pueden alcanzar niveles extremos causando miles de muertes en todo el mundo.[7] En América del Norte, el fentanilo y los análogos fabricados ilícitamente han sido los culpables de varias epidemias de muertes por sobredosis desde los años setenta, siendo en gran medida los responsables de la actual epidemia en la región contribuyendo a las 47.600 muertes por sobredosis de opioides ocurridas durante 2017. [9] [8]

## 4. Antecedentes

### 4.1 Antecedentes internacionales

El uso de los opioides con fines no médicos es motivo de gran preocupación para las autoridades de salud pública en todo el mundo. En los últimos años se ha informado del uso de opioides potentes, como el fentanilo y sus análogos, con fines no médicos tanto en América del Norte, como también en Asia, Europa y Oceanía. Esas sustancias, que a menudo se venden haciéndolas pasar por heroína o bien por fármacos sujetos a prescripción médica, han contribuido al número sin precedentes de fallecimientos por sobredosis de opioides registrado en los últimos tiempos. El uso de tramadol, analgésico opioide, con fines no médicos sigue aumentando en algunas zonas de África y el Medio Oriente, lo que presuntamente ha tenido consecuencias adversas para la salud. Esta crisis, que avanza con rapidez y ya ha ocasionado grandes estragos, exige una respuesta coordinada, amplia y multidisciplinaria en la que se tengan en cuenta la salud pública y la seguridad, al mismo tiempo que se promueva el acceso a los opioides permitiendo que se disponga de ellos para utilizarlos con fines médicos y científicos. [10]

#### África

El uso de opioides sintéticos, especialmente de tramadol, con fines no médicos es un fenómeno cada vez más grave en África, pues intensifica la presión a que está sometido el sistema de atención de la salud, que ya está sobrecargado y atiende las necesidades básicas de la población en forma marginal. La mayoría de las incautaciones de fármacos opioides a nivel mundial se registraron en África Occidental, Central y Septentrional, regiones en las que se concentró el 87 por ciento de la incautación mundial en 2016. Al parecer, la crisis afecta de manera especial a las mujeres y los jóvenes. Además, esos grupos vulnerables suelen ser víctimas de explotación por parte de pandillas locales o grandes organizaciones delictivas, que los utilizan como “mulas” para el tráfico transfronterizo. Si bien los datos de que se dispone son limitados, a esa alarmante tendencia se han vinculado robos y también violaciones, violencia entre

pandillas, secuestros y asesinatos. Asimismo, se ha registrado un número creciente de lesiones y muertes vinculadas a la conducción de vehículos bajo los efectos del tramadol. [11]

### **América**

Las muertes por sobredosis de opioides han alcanzado niveles epidémicos en los Estados Unidos a causa de los comprimidos falsificados (que contienen cantidades variables de fentanilo y sus análogos), la heroína adulterada y otras sustancias no opioides. Entre 1999 y 2015 el número de casos se cuadruplicó, llegando a 33.091, y en 2016 se duplicó, pasando a más de 60.000. El Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS) de los Estados Unidos indicó que, en el período de 12 meses finalizado en noviembre de 2017, más del 55 por ciento de las muertes por sobredosis de opioides (27.000 casos) estuvieron relacionadas con opioides sintéticos. El aumento de los casos fatales por sobredosis de opioides comenzó en la década de 1990, cuando la frecuencia de prescripción de estas sustancias aumentó, incrementando luego en forma rápida los casos relacionados con la heroína a partir de 2010 y los relacionados con opioides sintéticos (el fentanilo y sus análogos) a partir de 2013. [12] [13] [14]

Según el informe nacional de Canadá sobre las muertes aparentemente relacionadas con opioides, la crisis de los opioides se ha hecho notar en todas las zonas del país, pero hay diferencias claras entre sus provincias y territorios en cuanto a las tasas de mortalidad y las sustancias implicadas. En 2016 se registraron en Canadá 2.946 muertes aparentemente relacionadas con opioides, y en 2017 otras 3.998, lo que correspondió a una tasa anual de mortalidad de 10,9 por cada 100.000 personas. Ese año, la mayoría de los casos se registraron en las provincias de Columbia Británica (1.470), Ontario (1.263) y Alberta (759). La mayoría de las muertes relacionadas con opioides se debieron al fentanilo o sus análogos, y el 92 por ciento de ellas fueron accidentales (involuntarias). La mayoría de las muertes accidentales aparentemente relacionadas con opioides fueron de hombres (el 76 por ciento) y de personas de entre 30 y 39 años (el 27 por ciento). [15]



## **Asia**

A nivel de Asia, el Gobierno de China ha añadido varias sustancias químicas a su lista de sustancias controladas, a saber: el acrilfentanilo, el carfentanilo, el furanilfentanilo y el valerilfentanilo y, más recientemente, otros dos opioides sintéticos, la U-47700 y la MT-45. En agosto de 2018, China sometió a fiscalización el 4-FIBF y el THF-F, dos sustancias del grupo del fentanilo que habían sido sometidas a fiscalización internacional recientemente. A pesar del aumento de los controles en relación al fentanilo y sus productos de síntesis, la región es objeto de transporte ilícito de estas sustancias. En diciembre de 2018 se incautaron 100 kg de fentanilo en las proximidades del aeropuerto de Mumbai (India), se sospecha que el fentanilo tenía por destino a América del Norte. En relación a este suceso, se detuvo a cuatro personas por su presunta implicación en el caso. Mientras en Japón, a pesar de presentar un bajo consumo de opioides, se ha informado recientemente de varios casos de intoxicación con sustancias análogas al fentanilo, particularmente se informó de una intoxicación con resultado fatal por consumo de acetilfentanilo. Este es el primer caso que se conoce de inhalación de un opioide sintético, en lugar de la administración clásica por vía intravenosa. Según el informe forense de la autopsia, la muerte se clasificó como accidental.

## **Europa**

En 2009 se registró por primera vez la presencia de nuevos opioides sintéticos en Europa. Aunque el problema predominante sigue siendo el consumo de heroína y morfina, desde Europa Occidental y Central se ha informado un número creciente de nuevos opioides sintéticos, así como de intoxicaciones y fallecimientos atribuibles a estos. Se han incautado productos relacionados con opioides en diversas formas como polvo, comprimidos y líquidos; y, más recientemente, como aerosoles nasales que contenían acrilfentanilo, furanilfentanilo, 4-fluoroisobutirfentanilo, tetrahidrofuranilfentanilo y carfentanilo. Unas 38 nuevas sustancias, incluyendo 28 derivados del fentanilo, han sido reportadas desde el año 2009, mientras que solamente en 2017 se informó por primera vez de 13 nuevas sustancias, entre ellas, 10 derivados del fentanilo. Se atribuyen 23 muertes al furanilfentanilo en países como Estonia, Finlandia, Alemania, Suecia, Reino Unido y Noruega, entre noviembre de 2015 y febrero

de 2017, mientras entre abril y diciembre de 2016 se registraron 47 muertes por causa del acrilfentanilo en Suecia, Estonia y Dinamarca. [11]

### **Oceanía**

Según un informe sobre el consumo de opioides y los daños conexos publicado por el Instituto Nacional de Salud y Bienestar de Australia, los ingresos hospitalarios por intoxicación con opioides aumentaron un 25% entre los periodos 2007-2008 y 2016-2017. En 2016, el 62 por ciento de las muertes provocadas por consumo de drogas se debieron a opioides. Entre 2007 y 2016, la tasa de fallecimientos por consumo de opioides aumentó el 62 por ciento, de 2,9 a 4,7 por cada 100.000 personas. Esto se debió al aumento del número de muertes accidentales por consumo de opioides y del número de muertes por consumo de fármacos opioides. Los datos procedentes del análisis de aguas residuales también muestran la intensificación del consumo de fentanilo. La comparación de los datos de abril de 2017 y abril de 2018 indica que los promedios ponderados en función de la población, respecto del consumo de fentanilo en diversas regiones, se duplicaron con creces. [10]

## **4.2 Antecedentes nacionales**

En Uruguay 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. Sin embargo, resulta difícil realizar una comparación directa de los gramos de principio activo entre ellos, ya que pueden presentarse bajo diferentes sales, y pueden contar con potencias farmacológicas muy disímiles. De esta forma se trabaja habitualmente con las cantidades de base de los principios activo, independizando la medida de la sal que se trate. Por otro lado, el tratamiento de las diferentes potencias farmacológicas es de una etiología más compleja y es necesario definir la dosis para cada uno de los principios que desean compararse, es así que la JIFE publica en sus estadísticas la dosis diaria definida (DDD) para las sustancias de control

internacional. Este parámetro no cuenta con un valor clínico, ya que la dosis recomendada para el tratamiento de patologías depende de una variedad de factores no homogéneos, no obstante, la DDD tiene un valor estadístico, ya que permite comparar de forma directa las cantidades de dosis de distintos principios activos, independizando la medida de la potencia farmacológica. Trabajar con dosis en lugar de gramos de principio activo 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. A continuación, se presentan las DDD de los opioides seleccionados para este estudio y una expresión para el cálculo de la DHD.

$$DHD = \frac{m_{pa}}{(DDD)(365)(h)} 1000$$

$m_{pa}$ : masa de principio activo dispensada en un año

$h$ : habitantes de Uruguay

Sustancia	DDD (g)
Morfina	0.1
Codeína	0.1
Fentanilo	0.0006
Metadona	0.025
Tramadol	0.3

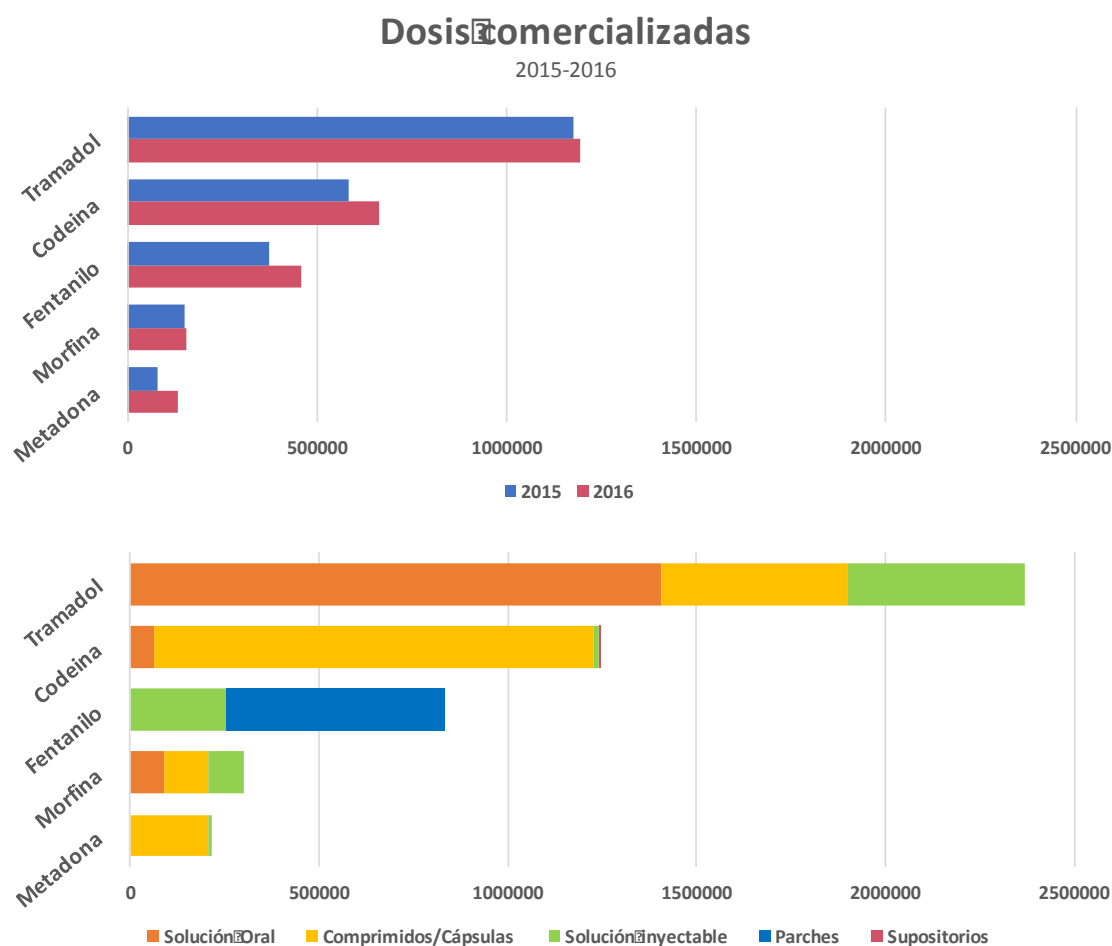
Entre los objetivos sanitarios presentados por el Ministerio de Salud para el año 2020, se encuentra el primer objetivo estratégico que tiene que ver con favorecer los estilos de vida y los entornos saludables, y disminuir los factores de riesgo. Una de las estrategias postuladas para alcanzar el objetivo 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. En el marco de este objetivo sanitario, la División Sustancias Controladas llevó a cabo un plan de relevamiento del consumo de opiodes durante el año 2017, que abarcó el periodo 2015-2016. En la siguiente tabla se pueden observar 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.

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	No es de control internacional					

Los valores de los países europeos y americanos corresponden al año 2015 y se obtuvieron de las Estadísticas de 2015 de JIFE (disponibles en: [https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2016/Narcotic\\_Drugs\\_Publication\\_2016.pdf](https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2016/Narcotic_Drugs_Publication_2016.pdf)). En ausencia de un consenso universal sobre los niveles adecuados de consumo de opioides, 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. [16] Como puede observarse en la tabla, Uruguay se encuentra muy por debajo que el resto de los países incluidos en referencia a los índices de consumo de opioides. Sin embargo, aplicando el criterio de la JIFE, Uruguay cuenta con una DHD total de opioides de 1.6 y 1.7 para los años 2015 y 2016 respectivamente, quedando por tanto excluido de las categorías de acceso inadecuado a opioides.

Adicionalmente, se estratificaron las ventas de opioides según su presentación y destino, como se aprecia en la siguiente figura.



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

En el panel superior de la figura 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. Mientras que el aumento más sustancial se encuentra en el consumo de fentanilo y metadona, correspondiente a un 23% y 49% respectivamente.

En el panel inferior de la figura 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 predomina en el mercado uruguayo bajo la forma de parches transdérmicos que permiten la analgesia por periodos de tiempo prolongados.

## 5. Investigación

Durante la realización de la presente investigación se estudiaron las características del mercado legal de opioides en el país en lo que refiere a su producción, importación y comercialización doméstica. Asimismo, se caracterizaron las condiciones de dispensación de opioides y se evaluaron los riesgos de desvíos a canales ilícitos. El estudio se dividió en tres líneas de investigación, abarcando el ingreso de opioides al mercado, la comercialización de opioides en Uruguay y la disposición final de fentanilo en su presentación de parches. [17]

### 5.1 Caracterización de importación, producción y comercialización de opiáceos en Uruguay

En una primera instancia se logró completar la información ya existente y recopilada en el informe publicado en el año 2018, correspondiente al consumo de opioides en Uruguay durante el periodo 2015-2016. Esta información se amplió hasta el año 2018 inclusive. Como en otras instancias, se destaca que Uruguay no posee producción propia de principios activos ni cultivos de opiáceos/opioides, lo que permite analizar el total de ingresos a la plaza por medio de la importación de materias primas y productos terminados pertenecientes a este grupo farmacológico. Para ello se realizó un ciclo de inspecciones a los importadores, tanto de materias primas como de productos conteniendo los opioides seleccionados. En este ciclo de relevamientos se inspeccionaron un total de 15 establecimientos, encontrando entre ellos un establecimiento menos respecto al ciclo 2015-2016. En este caso el laboratorio fabricante en cuestión cesó la comercialización de su única especialidad, conteniendo específicamente codeína en asociación con fenobarbital, efedrina y alcaloides de *Atropa Belladonna*. Esta especialidad se encontraba indicada como broncodilatador y antiasmático, y actualmente su registro se encuentra vencido. Durante relevamientos previos al establecimiento, se constató que la materia prima se encontraba vencida y se procedió a su destrucción. Asimismo, el laboratorio fabricante no cuenta con cupos para ninguna sustancia controlada desde el año 2018.

La información recabada en las inspecciones a importadores y fabricantes sobre la venta de opioides fue unificada y reestructurada, obteniendo una base de datos con las siguientes variables:

### **Base de Ventas de opioides**

*ID*: variable numérica identificadora del cliente, cuenta con 12 dígitos y coincide con el RUT para personas jurídicas, y cuenta con 8 dígitos coincidentes con la cedula de identidad para personas físicas.

*Cliente*: variable alfanumérica sin límite de longitud que describe de forma cualitativa al cliente, usualmente coincide con su razón social.

*Proveedor*: variable alfanumérica sin límite de longitud que indica el nombre de fantasía del laboratorio que comercializa los opioides en estudio. Se destaca que los proveedores son laboratorios que importan la materia prima o el producto terminado.

*Tipo\_farmacia*: variable discreta con valores disponibles que representan la categoría de farmacia que adquirió los estupefacientes, en los casos donde el Cliente no se trate de una farmacia la misma no tiene valor.

*Carácter*: variable discreta que puede adquirir los valores público o privado en función de la clase de adquirente de los opioides.

*Filiación\_Farmacia Pública*: variable alfanumérica que indica el organismo público al cual pertenecen aquellos clientes cuyo carácter es público.

*Departamento*: variable alfanumérica que indica el departamento donde se ubica el Cliente, en los casos donde los medicamentos son adquiridos por centros de distribución que lo distribuyen a distintos departamentos se indica como el valor Varios.

*Sustancia*: variable alfanumérica discreta que puede adquirir como valor los nombres de los diferentes opioides en estudio.

*Principio\_activo*: variable numérica que indica para cada registro la masa expresada en gramos que se comercializo entre el Proveedor y el Cliente.

*Dosis*: variable numérica que resulta del cociente entre Principio activo y la DDD definida para cada uno de los opioides en estudio.

*Año*: variable numérica que indica el año de la transacción



Como parte de una caracterización primaria, se encontró que un total de 365 farmacias que adquieren opioides desde los laboratorios. Podemos estratificar a las mismas según su carácter público/privado en 290 privadas y 75 públicas. Por otro lado, podemos clasificarlas según el tipo de farmacia de acuerdo al Dto.-Ley 15703 en farmacias de primera categoría (farmacias comunitarias), segunda categoría (farmacias hospitalarias) y quinta categoría (droguerías). En relación a las farmacias de tercera categoría, o farmacias rurales, cabe destacar que ya no existen establecimientos de este tipo habilitados en el país. Mientras que las farmacias de cuarta categoría son homeopatías y están por fuera del alcance del presente trabajo de investigación. Podemos entonces clasificar a las farmacias que adquieren opioides en 188 farmacias comunitarias, 172 farmacias hospitalarias y 5 droguerías. Un análisis más profundo de la base de datos nos permitió obtener las dosis totales de opioides comercializadas durante el año 2017 y parte del año 2018. A partir de estos valores se calcula la DHD para el año 2017 y se extrapola la DHD para el año 2018, como puede observarse en la tabla a continuación. También se muestra la cantidad de gramos de Remifentanilo comercializado hacia los canales de distribución minoristas durante los años 2017 y 2018. Para este opioide no existe DDD definida, de forma que únicamente puede compararse su masa expresada en gramos a los efectos de mantener el mismo criterio que los años anteriores.

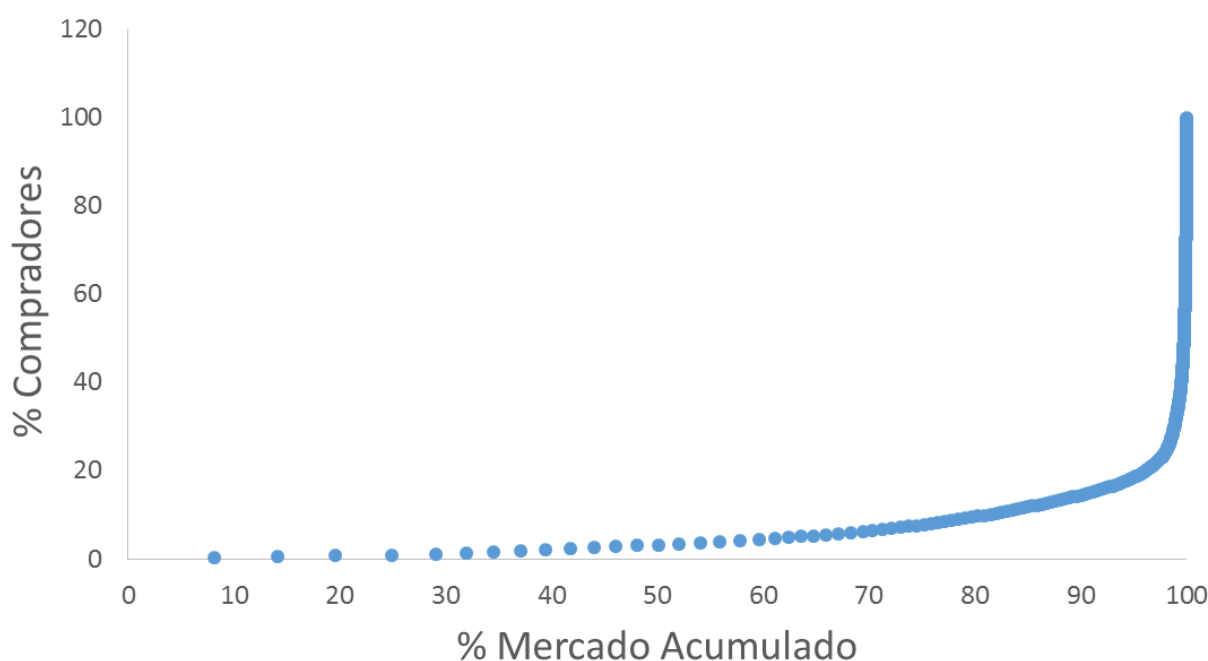
SUSTANCIA	DOSIS			DHD 2017	DHD 2018
	2017	2018	Total general		
CODEINA	724453	384424	1108877	0,604	0,641
FENTANILO	474238	222167	696405	0,395	0,370
METADONA	61528	75726	137254	0,051	0,069
MORFINA	155581	81742	237322	0,130	0,136
TRAMADOL	5446497	2636878	8083375	1,148	1,134

SUSTANCIA	MASA (gramos)		
	2017	2018	Total general
REMIFENTANILO	72,375	39,155	111,53

Sustancia	DHD 2015	DHD 2016	DHD 2017	DHD 2018
Morfina	0.123	0.127	0.130	0.136
Codeína	0.485	0.551	0.604	0.641
Fentanilo	0.311	0.382	0.395	0.370
Metadona	0.030	0.045	0,051	0,069
Tramadol	0.980	0.994	1,148	1,134

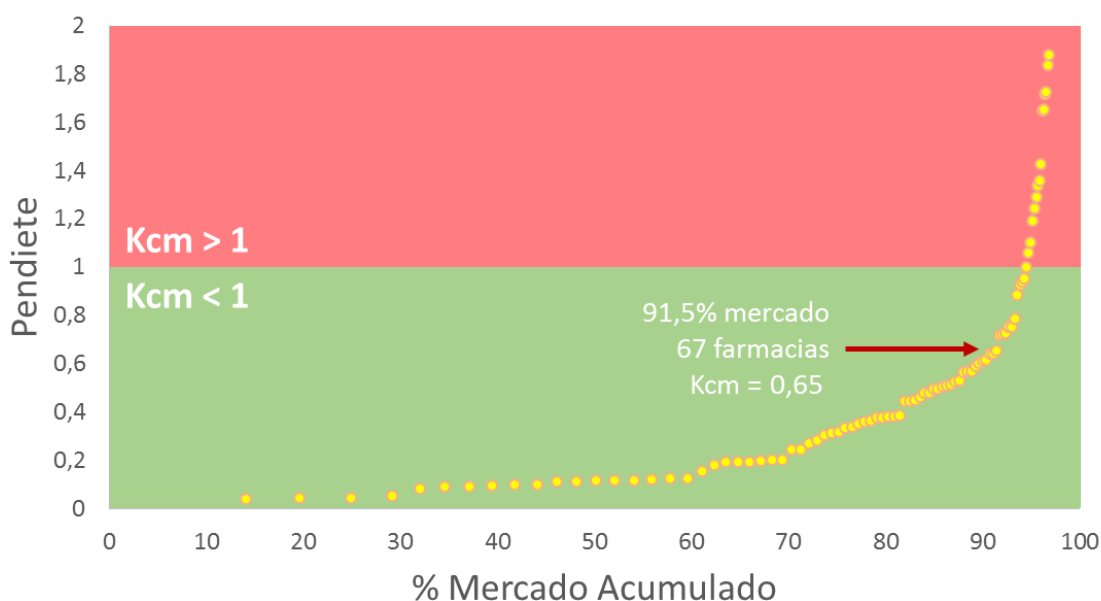
Evaluando la tendencia en las DHD con respecto a los años anteriores, continúa observándose un aumento de las mismas a largo del tiempo, a pesar de que los datos extrapolados para el año 2018 en los casos del fentanilo y el tramadol disminuyen levemente con respecto al 2017. Sin embargo, el comportamiento del mercado demostró una tendencia diferente, ya que se observó una pendiente muy pronunciada a altos niveles de cobertura del mercado, lo que puede visualizarse en la siguiente gráfica. Esta pendiente hace que la regresión lineal en los extremos de la gráfica no permita encontrar un punto de inflexión adecuado en la relación (número de compradores / cobertura del mercado) a la que llamaremos de ahora en más Kcm.

### Caracterización del mercado general de opioides



Con el fin de identificar un punto de inflexión que permitiera una amplia cobertura del mercado con un uso racional de los recursos humanos, se realizó un gráfico de pendientes definidas como la variación en la cobertura del mercado al agregar un actor más a los compradores inspeccionados. Estas pendientes corresponden a la relación  $K_{cm}$ , y podemos decir que una  $K_{cm} > 1$  representan una zona de la gráfica donde el costo de realizar más fiscalizaciones tiene un menor impacto en la cobertura de mercado lograda, mientras que la zona de la gráfica con  $K_{cm} < 1$  representa grandes impactos en la cobertura de mercado por actor inspeccionado. A continuación, se esquematiza la caracterización de la pendiente.

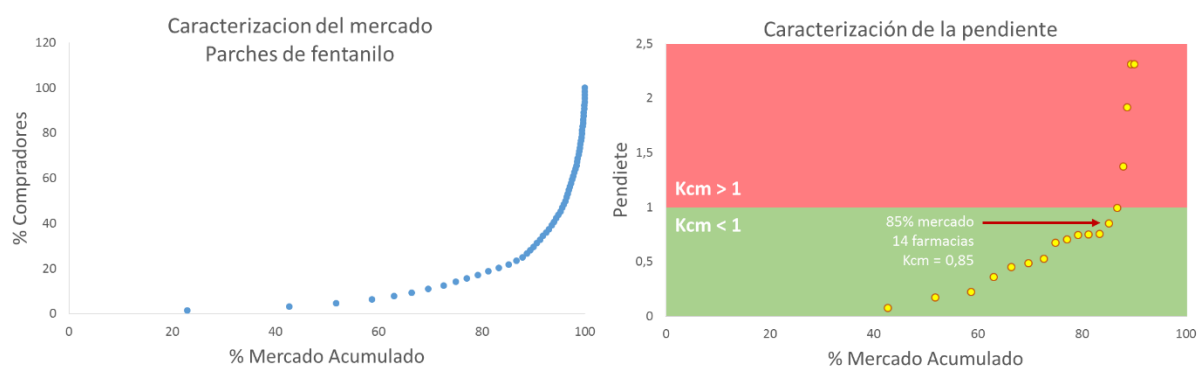
### Caracterización de la pendiente - Opioides



La caracterización de las pendientes permite ver que las mismas se agrupan en escalafones donde se dan saltos cualitativos en la eficiencia de cobertura del mercado, estos saltos ocurren al 30%, 60%, 70%, 81%, 91%, 93% y 96% del mercado acumulado. Se seleccionará, por tanto, un punto de equilibrio que corresponda a estos saltos cualitativos, encontrándose el 93% muy cercano a  $K_{cm}=1$  y el 96% por encima

del mismo. Este análisis de pendientes arroja un punto de equilibrio donde se puede alcanzar a cubrir un 91.5% del mercado de opioides por medio de la inspección a 67 farmacias, manteniendo un Kcm que indica una buena utilización de los recursos.

Este mismo análisis se realiza considerando únicamente los compradores de parches de fentanilo. A continuación, pueden observarse las gráficas correspondientes a ese análisis.



Como puede observarse en el panel de la izquierda, la curvatura en el gráfico de caracterización del mercado de parches de fentanilo es menos pronunciada que la curvatura correspondiente a la gráfica global de opioides, lo que indica una distribución más homogénea, en términos de la adquisición de este producto. Por otro lado, el estudio de las pendientes no muestra saltos cualitativos tan pronunciados, lo que dificulta la identificación del punto de equilibrio. Finalmente, se selecciona un punto de equilibrio donde se puede alcanzar a cubrir un 85% del mercado de opioides por medio de la inspección a 14 farmacias, manteniendo un Kcm que responde a una utilización subóptima de los recursos.

Como se mencionó previamente, en Uruguay no se producen principios activos farmacéuticos, lo que implica que todas las sustancias activas que utiliza la industria farmacéutica, así como los productos terminados que se importan como tales, provienen del exterior e ingresan al país por medio de los mecanismos de comercio exterior previstos por las convenciones internacionales de las Naciones Unidas. Adicionalmente, la División Sustancias Controladas es la Autoridad Competente Nacional en materia de

psicofármacos y estupefacientes, de forma que la actividad de caracterización de la importación, producción y comercialización de opiáceos nos permite obtener un panorama claro y completo de los ingresos globales de los opioides en Uruguay. *Por medio de las inspecciones realizadas a los importadores de opioides, se pudo determinar que no existe posibilidad de desvío de estos productos, dados los controles en estos establecimientos en conjunto con los controles realizados por la Dirección Nacional de Aduanas.* Los datos obtenidos durante las inspecciones también nos permitieron identificar a los establecimientos que serán visitados durante las otras actividades de este proyecto.

## **5.2 Caracterización de las condiciones de dispensación de opioides y evaluación de los posibles desvíos a canales ilícitos**

En función de los resultados obtenidos durante la actividad de caracterización de la importación, producción y comercialización de opioides en Uruguay, se logró identificar a 64 farmacias a visitar en relación con la disposición general de opioides y 14 farmacias a visitar para el relevamiento de la dispensación final de parches de fentanilo. Durante el periodo de junio a septiembre de 2019 se visitaron 77 farmacias en relación a la dispensación general de opioides y 18 farmacias en relación a la dispensación final de parches de fentanilo, superando lo identificado previamente y alcanzando una mayor cobertura del mercado. En esta etapa del proyecto se realizaron visitas a farmacias en todo el país y, dada la heterogeneidad en la situación de cada farmacia, fue necesario realizar una guía para el relevamiento de la información que se pudiera adaptar a todas ellas. Con este fin se diseñaron actas específicas para asegurar la homogeneidad en la recopilación de información. Con los datos de las primeras inspecciones comenzó a confeccionarse una base de datos de variables discretas para volcar la información recabada y poder realizar un análisis cuantitativo de lo observado durante las visitas. Esta base de datos sufrió un proceso de rediseño iterativo durante el proyecto, intentando contemplar la heterogeneidad situacional de cada establecimiento. Una vez completa, la base de datos fue curada manualmente con el fin eliminar registros vacíos y

completar aquellos faltantes por medio de un re-procesamiento de las actas correspondientes a cada relevamiento, o una nueva visita al establecimiento cuando, se entendió necesario.

De esta forma se confeccionó la base de datos de opioides que cuenta con dos secciones diferenciadas destinadas a distintos propósitos. Por un lado, una sección que refleja el cumplimiento de la normativa vigente en los establecimientos, llamada Base Normativa, y otra sección donde se recaba la información de irregularidades, como el abuso de medicación, prescripción irracional, extravíos y hurtos. Esta segunda sección fue llamada Base de Irregularidades. Cada una de las secciones a su vez se encuentra estratificada en los diferentes objetos descriptos por las variables. A continuación, se presenta una descripción del modelo de base de datos incluyendo sus secciones, subsecciones y descripción de variables.

### **Base Normativa**

#### Condiciones de almacenamiento

*Segregación\_medicamentos*: variable booleana que indica si el establecimiento segrega la medicación controlada del resto de la medicación.

*Llave\_medicamentos*: variable booleana que indica si el establecimiento guarda bajo llave la medicación controlada.

*AccesoRestringido\_medicamentos*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con medidas de acceso restringido para almacenar la medicación controlada.

*Segregación\_recetas*: variable booleana que indica si el establecimiento segrega las recetas recibidas durante la dispensación de medicación controlada del resto de las recetas.

*Llave\_recetas*: variable booleana que indica si el establecimiento guarda bajo llave las recetas recibidas durante la dispensación de medicación controlada.

*AccesoRestringido\_recetas*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con medidas de acceso restringido para

almacenar las recibidas durante la dispensación de medicación controlada.

#### Balances y recetas

*Balances\_mensuales*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con los balances mensuales de medicación controlada.

*Balances\_trimestrales*: variable booleana que indica si el establecimiento realiza un balance trimestral de medicación controlada y lo comunica al Ministerio de Salud Pública.

*Dispensacion\_receta*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con evidencias de realizar la dispensación de medicación controlada contra la receta oficial gestionada por medio del Ministerio de Salud Pública de acuerdo con lo previsto por la normativa vigente.

#### Libros reglamentarios rubricados

*LibroContralor\_presente*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con el libro de movimientos de sicofármacos, estupefacientes y anorexígenos de acuerdo con lo previsto por la normativa vigente.

*LibroContralor\_rubrica*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta una rúbrica actualizada del libro de movimientos de sicofármacos, estupefacientes y anorexígenos.

*LibroContralor\_registroCorrecto*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con un registro fidedigno de las existencias de medicamentos controlados en el libro de movimientos de sicofármacos, estupefacientes y anorexígenos.

*LibretaVales\_presente*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con la libreta de vales de estupefacientes de acuerdo con lo previsto por la normativa vigente.

*LibretaVales\_rubrica*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta una rúbrica actualizada de la libreta de vales de estupefacientes.

*LibretaVales\_registroCorrecto*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con un registro correcto en la libreta de vales de estupefacientes.

*LibroRecetario\_presente*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con el libro recetario donde asentar las recetas obtenidas durante la dispensación de medicación controlada de acuerdo con lo previsto por la normativa vigente.

*LibroRecetario\_rubrica*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta una rúbrica actualizada del libro recetario.

*LibroRecetario\_registroCorrecto*: variable booleana que indica si el establecimiento cuenta con un registro fidedigno de las recetas obtenidas durante la dispensación de medicación controlada en el libro recetario.

### **Base de Irregularidades**

#### Abuso de medicación controlada

*AbusoTotal\_casos*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de abuso de medicación controlada durante el periodo en estudio.

*AbusoPaciente\_casos*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de abuso de medicación controlada por parte del paciente durante el periodo en estudio.

*AbusoFamiliares\_casos*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de abuso de medicación controlada por parte de familiares del paciente durante el periodo en estudio.

*AbusoFuncionarios\_casos*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de abuso de medicación controlada por parte de funcionarios del establecimiento donde se atiende el paciente durante el periodo en estudio.



*Abuso\_investigacion*: variable numérica que indica la cantidad de investigaciones administrativas realizadas en relación a los casos registrados de abuso de medicación controlada durante el periodo en estudio.

*Abuso\_seguimiento*: variable booleana que indica si se realiza un seguimiento de las investigaciones administrativas realizadas en relación a los casos registrados de abuso de medicación controlada.

*Abuso\_comunicacion*: variable booleana que indica si se realiza la comunicación de los casos registrados de abuso de medicación controlada al Ministerio de Salud Pública.

#### Prescripción irracional de medicación controlada

*MedicacionRedundante\_casos*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de prescripción de medicación controlada redundante durante el periodo en estudio. Se entiende por medicación redundante la prescripción de más de un principio activo con el mismo mecanismo de acción.

*MedicacionExcesiva\_casos*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de prescripción excesiva de medicación controlada durante el periodo en estudio. Los criterios de definición de la medicación excesiva son estudiados caso a caso por la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Salud Pública.

*PrescripcionIrracional\_investigacion*: variable numérica que indica la cantidad de investigaciones administrativas realizadas en relación a los casos registrados de prescripción irracional de medicación controlada durante el periodo en estudio.

*PrescripcionIrracional\_comunicacion*: variable booleana que indica si se realiza la comunicación de los casos registrados de prescripción irracional de medicación controlada al Ministerio de Salud Pública.

#### Extravío de medicación controlada y documentación relacionada

*Extravio\_opioides*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de extravío de opioides durante el periodo en estudio.

*Extravio\_recetarios*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de extravío de recetarios enteros durante el periodo en estudio.

*Extravio\_recetas*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de extravío de recetas individuales durante el periodo en estudio.

*Extravio\_libretaVales*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de extravío de libretas de vales enteras durante el periodo en estudio.

*Extravio\_vales*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de extravío de vales individuales durante el periodo en estudio.

*Extravio\_investigacion*: variable numérica que indica la cantidad de investigaciones administrativas realizadas en relación a los casos de extravío de medicación controlada y documentación relacionada durante el periodo en estudio.

*Extravio\_denuncia*: variable booleana que indica si se realiza la denuncia policial de extravío de medicación controlada y documentación relacionada.

*Extravio\_comunicacion*: variable booleana que indica si se realiza la comunicación de extravío de medicación controlada y documentación relacionada al Ministerio de Salud Pública.

#### Hurto de medicación controlada y documentación relacionada

*Hurto\_opioides*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de hurto de opioides durante el periodo en estudio.

*Hurto\_recetarios*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de hurto de recetarios enteros durante el periodo en estudio.

*Hurto\_recetas*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de hurto de recetas individuales durante el periodo en estudio.

*Hurto\_libretaVales*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de hurto de libretas de vales enteras durante el periodo en estudio.

*Hurto\_investigacion*: variable numérica que indica la cantidad de investigaciones administrativas realizadas en relación a los casos de hurto de medicación controlada y documentación relacionada durante el periodo en estudio.

*Hurto\_denuncia*: variable booleana que indica si se realiza la denuncia policial de hurto de medicación controlada y documentación relacionada.

*Hurto\_comunicacion*: variable booleana que indica si se realiza la comunicación de hurto de medicación controlada y documentación relacionada al Ministerio de Salud Pública.

A modo de analizar la información recabada en la base de datos, se procedió a realizar un análisis de riesgo de desvío de opioides a canales ilícitos, que contempla también a los extravíos, hurtos y abuso de estas sustancias. Para llevar a cabo la evaluación de riesgo, se definió el Riesgo de Desvío (RD) como el producto de la Probabilidad de Ocurrencia de un Desvío (P) con la Severidad del mismo (S), donde la Severidad es el cociente entre la Cantidad Pasible de Desvío (Q) sobre la Capacidad de Detección del Desvío (C). De forma que el RD quedaría expresado de la siguiente forma:

$$RD = P \times \frac{Q}{C}$$

Durante la evaluación de riesgo se correlacionaron diferentes variables de la base de datos con cada una de las variables del riesgo, cuidando de mantener la independencia de P, Q y C. Se definió la Probabilidad de Ocurrencia de un Desvío (P) en función de las condiciones de almacenamiento de los medicamentos controlados y de la ocurrencia previa de irregularidades, ponderando las condiciones de almacenamiento como responsables de dos tercios de la probabilidad. También se consideraron factores atenuantes de la probabilidad (P) el seguimiento de los casos de abuso de opioides, y la notificación oportuna de cualquier irregularidad ocurrida al Ministerio de Salud Pública. Ya

que ambas acciones permiten mejorar la respuesta ante estos eventos por parte del establecimiento y la autoridad competente, respectivamente. Análogamente, se definió la Cantidad Pasible de Desvío (Q) en función de la dispensación contra la receta oficial, la presencia y correcto registro de la libreta de vales y las características de las irregularidades ocurridas. Particularmente, se tomaron como variables de mayor peso *Dispensación\_receta*, *Extravio\_opioides*, *Hurto\_opioides* y *AbusoFuncionarios\_casos*. El racional subyacente es que la dispensación sin receta oficial constituye un desvío mismo, y los antecedentes de irregularidades indican condiciones que permiten el desvío y no se encuentran dentro del alcance de estudio, como por ejemplo medios de transporte, verificación de antecedentes del personal, etc. Finalmente, la Capacidad de Detección del Desvío (C) es determinada mediante la presencia y correcto registro de las herramientas donde se llevan los movimientos de medicación controlada y recetas, a saber, las recetas mismas y sus condiciones de almacenamiento, los balances mensuales, el libro de movimientos de medicación controlada y el libro recetario. También afectan a C las investigaciones que se realizan frente a la ocurrencia de abusos, prescripción irracional, hurtos y extravíos. Estas investigaciones aumentan la capacidad de detección, ya que como resultado de las mismas se implementan nuevos controles tendientes a disminuir los riesgos de que vuelvan a ocurrir estos eventos. Tanto para Probabilidad de Ocurrencia de un Desvío (P) como para la Severidad de este, se definen tres niveles de impacto: bajo, medio y alto. Cada uno de estos niveles corresponde a un rango numérico y a una descripción cualitativa del impacto que conllevan. Es importante destacar que el rango numérico de la Severidad del Desvío (S) corresponde al cociente de entre la Cantidad Pasible de Desvío (Q) y la Capacidad de Detección del Desvío (C), de forma que las severidades mayores implican mayores cantidades y menores capacidades de detección. A continuación, se describen los rangos para la Probabilidad (P) y la Severidad (S).

Probabilidad de Ocurrencia de un Desvío (P)		
Rango	Impacto	Descripción
1 - 2.5	Bajo	Sin reportes previos, baja probabilidad de ocurrencia.
2.6 - 7	Medio	Existen reportes previos, puede ocurrir nuevamente.
7.1 - 12	Alto	Varios reportes previos, puede ocurrir nuevamente.

Severidad del Desvío (P)		
Rango	Impacto	Descripción
0.05 – 0.55	Bajo	Cantidades pasibles de desvío pequeñas, con alta probabilidad de detección que permite actuar una vez que se identifica el desvío. Bajo impacto sobre la población.
0.56 – 2.99	Medio	Cantidades pasibles de desvío media, con probabilidad media de detección, no se puede tomar acciones frente a todos los desvíos. Impacto medio sobre la población.
3.00 – 28.00	Alto	Cantidades pasibles de desvío altas, con baja probabilidad de detección que no permite actuar frente al desvío. Alto impacto sobre la población, con riesgos para la salud.

Se calcula el Riesgo de Desvío como el producto de ambas variables (P y S) y se clasifica el riesgo de acuerdo a la siguiente tabla.

RIESGO		Severidad		
		0,05 a 0,55	0,56 a 2,99	3 a 28
Probabilidad	1 a 2,5	bajo	medio	medio
	2,6 a 7	medio	medio	alto
	7,1 a 12	medio	alto	alto

Del análisis de la base de datos junto a la evaluación de riesgo antes mencionada, se obtiene que un 91% (70) de las farmacias visitadas representan un riesgo de desvío bajo respecto a la dispensación de opioides, mientras que un 9% (7) poseen un riesgo de desvío medio en la dispensación de opioides y *ninguna farmacia cuenta con alto riesgo de desvío*. Entre las farmacias de riesgo medio se destacan 4 farmacias hospitalarias del interior del país, una droguería que también abastece el interior del país, y dos farmacias hospitalarias en Montevideo. El porcentaje de cobertura del mercado para estas 7 farmacias alcanza el 12%. Esta evaluación de riesgo concluye que los desvíos a nivel de la dispensación de medicamentos en establecimientos regulados por el Ministerio de

Salud son bajos en su gran mayoría, con un alto porcentaje de cumplimiento de las condiciones de dispensación establecidas por la normativa vigente (81%).

En referencia a la frecuencia de irregularidades relacionadas con opioides y su documentación, se detectaron un total de 60 irregularidades ocurridas durante 2 años en 77 farmacias, lo que se traduce en que aproximadamente 1 de cada 3 farmacias presenta una irregularidad cada año. Podemos a su vez estratificar las irregularidades (60), las mismas que están compuestas por un 45% (27) de abusos de medicación, un 23% (14) de extravíos, un 17% (10) de casos de prescripción irracional y un 15% (9) de hurtos. Estas cifras incluyen extravíos y hurtos de documentación relacionada como recetas oficiales y vales de adquisición de estupefacientes. En términos de la proporción del mercado que representan los extravíos, la misma es despreciable, pues estos ocurren a nivel de unas pocas unidades comerciales. Asimismo, los casos de abuso registrados pueden separarse en un 78% (21) casos de abuso de opioides por parte de pacientes, un 19% (5) de casos de abuso por parte de funcionarios del establecimiento donde se dispensan y un 4% (1) de casos donde un familiar del paciente hace abuso de los opioides. Otro aspecto destacable es la frecuencia de comunicación de las irregularidades ocurridas al Ministerio de Salud Pública, en materia de hurtos y extravíos se notifica un 100% (17) de los casos, mientras que no se notifica ninguna prescripción irracional hallada, y solo se notifica un 59% (16) de los eventos de abuso registrados. Sin embargo, en todos los casos donde ocurre una irregularidad en la gestión de opioides, se realiza una investigación a nivel de la institución y se realiza la denuncia policial pertinente. Si bien estas cifras indican que hay oportunidades de mejora en la gestión de opioides en algunas instituciones, entendemos que no representan números alarmantes, si se analizan ponderados en el tiempo y se considera que la severidad de estos posibles desvíos es baja en su mayoría.

### 5.3 Estudio sobre la disposición final de parches de fentanilo a nivel doméstico e institucional

Las preparaciones transdérmicas son de particular interés, ya que son administradas de forma doméstica por los pacientes, lo que aumenta el riesgo de hurto, así como la disposición final inadecuada del producto, incluyendo la posibilidad de descartar parches conteniendo el 100% de fentanilo, por una práctica errónea en su uso. Adicionalmente, al ser descartados en un contexto doméstico, aumenta el riesgo de contacto del núcleo familiar con este producto, por recuperación del mismo desde los desechos. E incluso cuando el producto es utilizado correctamente, impidiendo su contacto con otras personas, niños o animales, existe un alto riesgo, ya que se dispensan cajas completas (actualmente de 5 unidades) aun cuando el tratamiento no requiera de todas las unidades. Como se mencionó previamente, durante el periodo de junio a septiembre de 2019 se visitaron 18 farmacias en relación a la disposición final de parches de fentanilo, superando lo planificado durante la caracterización del mercado y alcanzando una mayor cobertura del mismo (89%). Dada la heterogeneidad en la situación de cada farmacia, fue necesario realizar una guía para el relevamiento de la información, que se pudiera adaptar a todas ellas. Con este fin se diseñaron actas específicas para asegurar la homogeneidad en la recopilación de información. Con los datos de las primeras inspecciones comenzó a confeccionarse una base de datos de variables discretas, para volcar la información recabada y poder realizar un análisis cuantitativo de lo observado durante las visitas. Esta base fue rediseñada iterativamente durante la realización de las visitas, intentando contemplar la heterogeneidad situacional de cada establecimiento. Una vez completa, la base de datos fue curada manualmente con el fin eliminar registros vacíos y completar aquellos faltantes por medio de un re-procesamiento de las actas correspondientes a cada relevamiento, o una nueva visita al establecimiento cuando se entendió necesario.

La base de datos diseñada para esta etapa del proyecto recoge la información referente a la disposición final de los parches de fentanilo, una vez que ya no pueden

utilizarse, o una vez que ya fueron utilizados. A continuación, se detalla la estructura de datos correspondientes.

### **Base de Parches de Fentanilo**

#### Devoluciones

*Recepción\_paciente*: variable numérica que indica la cantidad de devoluciones de parches de fentanilo por parte del paciente registradas durante el periodo en estudio.

*Recepción\_familia*: variable numérica que indica la cantidad de devoluciones de parches de fentanilo por parte de familiares del paciente registradas durante el periodo en estudio.

*Recepción\_funcionario*: variable numérica que indica la cantidad de devoluciones de parches de fentanilo por parte de funcionarios de la institución registradas durante el periodo en estudio.

*Recepción\_otro*: variable numérica que indica la cantidad de devoluciones de parches de fentanilo por parte de otras personas registradas durante el periodo en estudio.

*MotivoDevolución\_vencimiento*: variable numérica que indica la cantidad de devoluciones de parches de fentanilo registradas durante el periodo en estudio por vencimiento del producto.

*MotivoDevolución\_deceso*: variable numérica que indica la cantidad de devoluciones de parches de fentanilo registradas durante el periodo en estudio por deceso del paciente.

*MotivoDevolución\_otro*: variable numérica que indica la cantidad de devoluciones de parches de fentanilo registradas durante el periodo en estudio por otros motivos no mencionados.

#### Roturas

*Rotura\_envaseSecundario*: variable numérica que indica la cantidad de roturas del envase secundario de los parches de fentanilo registradas durante el periodo en estudio.



*Rotura\_envasePrimario*: variable numérica que indica la cantidad de roturas del envase primario de los parches de fentanilo registradas durante el periodo en estudio.

*Rotura\_parche*: variable numérica que indica la cantidad de roturas de parches de fentanilo registradas durante el periodo en estudio.

*MotivoRotura\_manejo*: variable numérica que indica la cantidad de roturas del producto registradas durante el periodo en estudio por mal manejo del mismo.

*MotivoRotura\_almacenamiento*: variable numérica que indica la cantidad de roturas del producto registradas durante el periodo en estudio por mal almacenamiento del mismo.

*MotivoRotura\_uso*: variable numérica que indica la cantidad de roturas del producto registradas durante el periodo en estudio por su mal uso.

*MotivoRotura\_otro*: variable numérica que indica la cantidad de roturas del producto registradas durante el periodo en estudio por otros motivos.

#### Vencimientos

*Vencimiento\_enProveeduria*: variable numérica que indica la cantidad de vencimientos registrados en la proveeduría de la institución, cuando la misma cuenta con una, durante el periodo en estudio.

*Vencimiento\_enFarmacia*: variable numérica que indica la cantidad de vencimientos registrados en la farmacia de la institución durante el periodo en estudio.

*Vencimiento\_enBotiquín*: variable numérica que indica la cantidad de vencimientos registrados en los botiquines de la institución durante el periodo en estudio.

*Vencimiento\_enOtro*: variable numérica que indica la cantidad de vencimientos registrados en otras dependencias de la institución durante el periodo en estudio.

*DeteccionVencimiento\_previo*: variable numérica que indica la cantidad de vencimientos detectados en un periodo previo a la fecha de caducidad, durante el periodo en estudio.

*DeteccionVencimiento\_semana*: variable numérica que indica la cantidad de vencimientos detectados en el plazo de una semana posterior a la fecha de caducidad, durante el periodo en estudio.

*DeteccionVencimiento\_mes*: variable numérica que indica la cantidad de vencimientos detectados en el plazo de un mes posterior a la fecha de caducidad, durante el periodo en estudio.

*DeteccionVencimiento\_mayorMes*: variable numérica que indica la cantidad de vencimientos detectados en un plazo mayor a un mes posterior a la fecha de caducidad, durante el periodo en estudio.

#### Disposición Final

*Presenta\_mecanismoDisposicionFinal*: variable booleana que indica si se cuenta con un mecanismo de disposición final para los residuos de parches de fentanilo y los productos que no se encuentran en condiciones de ser dispensados.

*Mecanismo\_acopio*: variable cualitativa nominal que indica si se realiza acopio previo a la destrucción y las condiciones del mismo. Esta variable puede tomar los siguientes valores:

- *Acopio previo a la destrucción sin medidas de seguridad*
- *Acopio previo a la destrucción bajo medidas de seguridad*
- *Acopio previo a la destrucción en empresa tercerizada*

*Mecanismo\_destrucción*: variable cualitativa nominal que indica si se realiza acopio previo a la destrucción y las condiciones del mismo. Esta variable puede tomar los siguientes valores:

- *Destrucción por medio de empresa tercerizada*
- *Destrucción propia por disposición sanitaria sin inutilizar el producto*
- *Destrucción propia por disposición sanitaria inutilizando el producto*

*Intoxicaciones*: variable numérica que indica la cantidad de casos registrados de intoxicaciones accidentales con parches de fentanilo durante el periodo en estudio.

#### Capacitaciones

*Presenta\_capacitación*: variable booleana que indica si se realizan capacitaciones a los pacientes en relación al almacenamiento, aplicación y disposición final de parches de fentanilo.

*Método\_capacitación*: variable cualitativa nominal que indica la metodología de realización de las capacitaciones relacionadas al almacenamiento, aplicación y disposición final de parches de fentanilo.

En forma similar a lo realizado previamente, se llevó a cabo una evaluación del riesgo de intoxicación por acceso a preparaciones transdérmicas de fentanilo, que son de particular importancia, como se mencionó previamente.

Es en este contexto que definimos el Riesgo de Intoxicación Accidental (RIA), para cada institución, como el producto de la Probabilidad de Contacto Accidental (PCA) con la Severidad de la Intoxicación (SI):

$$RIA = PCA \times SI$$

Donde la PCA cuenta con dos componentes que evalúan tanto la probabilidad del contacto accidental, durante el uso doméstico, como durante el tiempo en que el producto se encuentra aguardando su disposición final en la institución, cuando fue devuelto, se encuentra vencido o sufrió de alguna rotura. De esta forma se correlaciona la Probabilidad de Contacto Accidental con las variables de Devoluciones, Roturas y Vencimientos de la base de datos, donde la ocurrencia de estas situaciones aumenta la probabilidad de un contacto accidental. La PCA también se encuentra afectada por la existencia de mecanismos de acopio y disposición final seguros, la presencia de estos mecanismos disminuye la PCA, mientras que la ausencia de los mismos la aumenta. Por otro lado, las capacitaciones brindadas por las instituciones a los pacientes y a su personal disminuyen la PCA, ya que alertan sobre los riesgos del producto, así como

instruyen en la correcta disposición final del mismo. Sin embargo, la Severidad de la Intoxicación no es estimada a partir de la base de datos generada, sino que se obtiene de la cantidad total de parches gestionados por cada institución, expresados como los parches de menor contenido de fentanilo. A su vez se establecen las categorías de Severidad de Intoxicación en referencia a las tres oleadas en la epidemia de sobredosis de opioides establecidas por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos. Según sus estadísticas, la primera epidemia de muertes por sobredosis de opioides se estableció en 1999 con 3 muertes anuales por cada 100.000 habitantes (severidad baja), la segunda oleada apareció en el año 2010 con aproximadamente 7 muertes anuales por cada 100.000 habitantes (severidad media), mientras que la tercera y más importante oleada de la epidemia se inició en el año 2013 con 8 muertes anuales por cada 100.000 habitantes (severidad alta). Si tenemos en cuenta que la población de Uruguay, según el último censo nacional, asciende a 3.286.314 habitantes [18], una severidad baja correspondería a menos de 98 muertes anuales, mientras que una severidad alta correspondería a más de 263 muertes anuales. Considerando que la dosis letal de fentanilo para un adulto promedio es aproximadamente de 1 miligramo [19] [20], se requerirían 102 mg y 272 mg, respectivamente, para producir la muerte de ese número de personas en un año. El fabricante del producto disponible en Uruguay indica que el mismo está diseñado para entregar al paciente un 43% del contenido del principio activo durante 3 días de uso, de forma que los parches de menor concentración (4.2 mg) contendrían 2.4 mg una vez utilizados. Podemos entonces expresar las cantidades de 102 mg y 272 mg en forma de parches ya utilizados como aproximadamente 42 y 113 parches, respectivamente. De esta forma las instituciones que dispensan menos de 42 parches, expresados como los de menor concentración disponible, representan una severidad baja en términos de la cantidad de intoxicaciones potenciales que sus residuos pueden causar, mientras que aquellas que manejan más de 113 parches representan una severidad alta.

Probabilidad de Contacto Accidental (PCA)		
Rango	Impacto	Descripción
1 – 2	Bajo	Sin devoluciones, roturas y vencimientos; o siendo estos poco frecuentes pero contando con un mecanismo seguro de

		acopio y disposición final de los residuos.
3 – 5	Medio	Con devoluciones, roturas y vencimientos poco frecuentes o frecuentes, pero contando con un mecanismo seguro de acopio y disposición final de los residuos.
6 – 10	Alto	Con devoluciones, roturas y vencimientos frecuentes y sin contar con mecanismos seguros para el acopio y la disposición final de los residuos.

Severidad de la Intoxicación (SI)		
Rango	Impacto	Descripción
1 – 42	Bajo	Cantidad de parches de fentanilo de la menor concentración disponible conteniendo menos fentanilo del necesario para producir la muerte de 98 personas.
43 – 112	Medio	Cantidad de parches de fentanilo de la menor concentración disponible conteniendo el fentanilo necesario para producir la muerte de más 98 y menos de 263 personas.
113 – 3300	Alto	Cantidad de parches de fentanilo de la menor concentración disponible conteniendo más fentanilo del necesario para producir la muerte de 263 personas.

Finalmente se evalúa el Riesgo de Intoxicación Accidental de los usuarios y funcionarios de cada institución según la siguiente tabla.

Riesgo		Severidad de Intoxicación		
		1 a 42	43 a 112	113 a 3330
Probabilidad de Contacto	1 a 2	Bajo	Medio	Medio
Accidental	3 a 5	Medio	Medio	Alto
	6 a 10	Medio	Alto	Alto

Del análisis de la base de datos, junto a la evaluación de Riesgo de Intoxicación Accidental, se obtiene que un 56% (10) de las farmacias visitadas presentan un Riesgo de Intoxicación Accidental Alto para sus usuarios y funcionarios, mientras que un 44% (8) presentan un riesgo medio y ninguna farmacia cuenta con bajo riesgo. Entre las de

alto riesgo se destacan cinco mutualistas privadas que presentan grandes movimientos de fentanilo por el número de usuarios que atienden, tres seguros médicos privados, una institución que atiende pacientes en situación terminal, y un centro departamental fronterizo del interior. Esta evaluación indica que los riesgos altos están generalmente relacionados con el volumen de pacientes o la situación particular de los mismos, y apunta a un posible foco de desvío a nivel de la frontera, que será incorporado a los planes de relevamiento de esta División. A su vez, existe un 20% de correlación positiva entre la existencia de mecanismos de dispensación controlados y el alto RIA, mientras que esta correlación asciende a un 50% para el caso de las instituciones con una RIA medio. Por otro lado, solamente un 33% (6) de las instituciones visitadas cuentan con mecanismos de acopio seguro y/o mecanismos definidos para la disposición final de estos productos. Sin embargo, un 100% de estas las instituciones (6) realizan un acopio bajo medidas de seguridad, un 66% (4) realizan una tercerización de la destrucción a través de una empresa, mientras que un 16% (1) declara no tener un mecanismo específico y otro 16% (1) declara que descarta los productos por disposición sanitaria, sin inutilizarlos. Estos datos dejan de manifiesto que un 66% (12) de todas las instituciones visitadas, representando un 51% del mercado, presentan un alto riesgo de intoxicación accidental para sus usuarios y funcionarios, por no contar con mecanismos de acopio y destrucción eficientes para los residuos de parches de fentanilo. Se hace entonces fundamental establecer lineamientos para el tratamiento y destrucción de estos residuos, y se recomienda de forma especial incorporar las recomendaciones de la guía de destrucción de parches de fentanilo, elaborada por la CICAD, como normativa.

## 6. Conclusiones

Uruguay cuenta con una gran variedad de ventajas para ejercer un control y fiscalización eficiente sobre las sustancias controladas, entre ellas, una Autoridad Nacional Competente (ANC) con una fuerte presencia en el control del comercio exterior y una tradición de colaboración con el sector privado, además de ser una plaza acotada con baja producción propia de sustancias controladas. A su vez contamos con una normativa fuerte que establece requisitos con un alto nivel de seguridad y contamos también con un gran compromiso de los técnicos del sector privado, lo que queda de manifiesto a través del estudio de dispensación a nivel nacional.

### **Identificación de importadores y productores de opioides**

En Uruguay la totalidad de los opioides con uso lícito del país ingresan por medio de la importación de los mismos, regulada a su vez por la División Sustancias Controladas de acuerdo con la normativa vigente. Estos ingresos pueden tratarse de materias primas para la elaboración de especialidades farmacéuticas o en su defecto pueden tratarse de productos terminados de uso farmacéutico. Entre los importadores contamos entonces con laboratorios farmacéuticos que fabrican sus propias especialidades o que las importan ya elaboradas y las comercializan posteriormente, y con importadores de materias primas que no fabrican especialidades farmacéuticas, pero que las comercializan a laboratorios nacionales fabricantes. Ambos tipos de organizaciones requieren una habilitación del Ministerio de Salud Pública y el movimiento de opioides es regulado por medio de balances de masa y libros de contralor fiscalizados a posteriori por la División Sustancias Controladas.

### **Caracterización del mercado lícito de opioides**

Este análisis contempla toda la comercialización realizada desde que los opioides ingresan al país hasta que los mismos llegan a la institución donde serán dispensados al consumidor final contra la presentación de una prescripción médica reglamentaria en la receta oficial dispuesta a tales fines. En nuestro país existen actualmente dos vías posibles de distribución para los medicamentos controlados, por un lado, el laboratorio

fabricante o importador puede vender la especialidad farmacéutica a las farmacias que luego la dispensarán, o puede comercializarla a droguerías (mayoristas) que luego la distribuyen entre las farmacias que finalmente dispensarán los productos.

Luego de evaluar la totalidad de las ventas de importadores de opioides se llegó a la conclusión de que el mercado responde a una variante del principio de Pareto donde el 20% de los compradores mayoritarios es responsable por más de un 90 % del volumen de los opioides en estudio, expresados como el número de dosis comercializadas en el periodo en estudio. A partir de este hallazgo se utiliza un análisis de pendientes para determinar un punto de equilibrio que permite definir la totalidad del mercado que será relevado, alcanzando la cifra de 67 farmacias que responden a un 91.5% del mercado total de los opioides en estudio.

### **Auditorias del sistema de gestión de opioides**

Durante esta etapa se investigó la presencia y uso de los elementos previstos por la normativa vigente para el control de los sicofármacos y estupefacientes que blindan la cadena de comercialización de estas sustancias en Uruguay. Como resultado se encuentra una gran adhesión a la normativa vigente (81% de cumplimiento) con un 100% de comunicación de las irregularidades ocurridas a las autoridades competentes.

### **Relevamiento de posibles desvíos y abusos**

A los fines del presente estudio se definen las irregularidades como los apartamientos de lo previsto por la normativa vigente en los establecimientos visitados, así como las situaciones que según ésta requieran de una comunicación formal a la autoridad competente. Podemos entonces estratificar las irregularidades (60) en un 45% (27) de abusos de medicación, un 23% (14) de extravíos, un 17% (10) de casos de prescripción irracional y un 15% (9) de hurtos. Estas cifras incluyen extravíos y hurtos de documentación relacionada como recetas oficiales y vales de adquisición de estupefacientes. En términos de la proporción del mercado que representan los extravíos, la misma es despreciable, pues estos ocurren a nivel de unas pocas unidades comerciales. Asimismo, los casos de abuso registrados pueden separarse en un 78% (21) casos de abuso de opioides por parte de pacientes, un 19% (5) de casos de abuso por parte de funcionarios del establecimiento donde se dispensan y un 4% (1) de casos



donde un familiar del paciente hace abuso de los opioides. Cabe destacar que en todos los casos de abuso se encontró una investigación realizada a nivel de la institución donde ocurriese, así como la toma de medidas correctivas para evitar futuras ocurrencias por motivos similares.

### **Evaluación de riesgo de la dispensación de opioides**

Con el fin de evaluar la posibilidad de ocurrencia de desvíos durante la dispensación de opioides en Uruguay, se llevó a cabo una evaluación de riesgo de desvío durante la dispensación. La misma contemplo desde las herramientas normativas implementadas hasta la ocurrencia de irregularidades como un criterio predictivo de futuros desvíos. Incluyendo las investigaciones formales y acciones correctivas y preventivas como factores de mitigación de ese riesgo de desvío. Esta evaluación de riesgo arrojó que un 91% (70) de las farmacias visitadas representan un riesgo de desvío bajo respecto a la dispensación de opioides, mientras que un 9% (7 farmacias con un 12% de cobertura del mercado) poseen un riesgo de desvío medio en la dispensación de opioides y *ninguna farmacia cuenta con alto riesgo de desvío*. Esta evaluación de riesgo concluye que los desvíos a nivel de la dispensación de medicamentos en establecimientos regulados por el Ministerio de Salud son bajos en su gran mayoría.

### **Evaluación de riesgo de la intoxicación accidental con parches de fentanilo**

El sistema de contralor en Uruguay en torno a los sicofármacos y estupefacientes blindo a la cadena de comercialización contra los desvíos, hasta que la misma culmina con la dispensación al paciente contra la presentación de la receta oficial. Sin embargo, el ciclo de vida del producto no culmina con la cadena de comercialización, ya que algunas especialidades farmacéuticas, como los parches de fentanilo, tienen posibilidad de abuso incluso luego de haber sido utilizadas. Es en este entendido que el relevamiento de la disposición final de parches de fentanilo arroja un alarmante resultado, ya que la legislación vigente, ampliamente respetada y cumplida, es insuficiente a la hora de tratar con estos productos, cuyos residuos representan un riesgo sanitario grave. La evaluación de Riesgo de Intoxicación Accidental indica que un 56% (10) de las farmacias visitadas presentan un Riesgo de Intoxicación Accidental Alto para sus usuarios y funcionarios,

mientras que un 44% (8) presentan un riesgo medio y ninguna farmacia cuenta con bajo riesgo. Entre las de alto riesgo se encuentran mutualistas privadas, seguros médicos privados, una institución que atiende pacientes en situación terminal, y un centro departamental fronterizo del interior del país. Esta evaluación indica que los riesgos altos están generalmente relacionados con el volumen de pacientes o la situación particular de los mismos, y apunta a un posible foco de desvío a nivel de la frontera, que será incorporado a los planes de relevamiento de la División Sustancias Controladas.

### **Evaluación de los metodos de disposicion final de los parches de fentanilo**

Es critico evaluar los diferentes métodos de disposición final de estos productos así como su impacto en el riesgo de intoxicación accidental, ya que la forma en la que se descartan y la seguridad con la que se hace son crucial para evitar su contacto con personas para las que no fue prescrito. Del análisis de la base de datos sabemos que solamente un 33% (6) de las instituciones visitadas cuentan con mecanismos de acopio seguro y/o mecanismos definidos para la disposición final de estos productos. *Estos datos dejan de manifiesto que aproximadamente un 66% (12) de todas las instituciones visitadas, representando un 51% del mercado, presentan un alto riesgo de intoxicación accidental para sus usuarios y funcionarios, por no contar con mecanismos de acopio y destrucción eficientes para los residuos de parches de fentanilo.* Es entonces fundamental establecer lineamientos para el tratamiento y destrucción de estos residuos, y se recomienda de forma especial incorporar las recomendaciones de la guía de destrucción de parches de fentanilo, elaborada por la CICAD, como normativa.

### **Perspectivas a futuro**

Como perspectivas a futuro, se pretende continuar con el monitoreo del mercado nacional y de la cadena de comercialización, ampliando el estudio a otras sustancias controladas de uso masivo en la clínica como las benzodiazepinas, los antidepresivos y los antipsicóticos. A su vez se buscará implementar la normativa tendiente a la regulación de los residuos de psicofármacos y estupefacientes que representen un riesgo a la salud de la población, trabajando con el fin de salvaguardar a nuestros usuarios y minimizar el impacto sobre ellos.

## 7. 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] Disponibilidad de sustancias sometidas a fiscalización Internacional. JIFE(2015). [https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2015/Spanish/Supplement-AR15\\_availability\\_Spanish.pdf](https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2015/Spanish/Supplement-AR15_availability_Spanish.pdf)
- [7] Global SMART Update 2017, Vol. 17. INCB, UNODC. United Nations. <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/global-smart-update-2017-vol-17.html>

[8] Green, T.C., Gilbert M. (2016). "Counterfeit Medications and Fentanyl". JAMA Intern Med. 176 (10): 1555 - 1557.

[9] Drug Overdose Deaths. Centers for Disease Control and Prevention.  
<https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/statedeaths.html>

[10] Global SMART Update 2019, Vol. 21. INCB, UNODC. United Nations.  
[https://www.unodc.org/documents/scientific/Global\\_SMART\\_21\\_spanish\\_web.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_21_spanish_web.pdf)

[11] Informe Mundial sobre las Drogas 2018: análisis de los mercados de drogas. UNDOC (2018). <https://www.unodc.org/wdr2018>

[12] O'Donnell, J. K., Gladden, R. M., & Seth, P.(2017), "Trends in Deaths Involving Heroin and Synthetic Opioids Excluding Methadone, and Law Enforcement Drug Product Reports, by Census Region - United States, 2006–2015". MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 66(34), páginas. 897 a 903.

[13] Health Alert Network: Rising Numbers of Deaths Involving Fentanyl and Fentanyl Analogues, Including Carfentanil, and Increased Usage and Mixing with Non-opioids. Centers for Disease Control and Prevention. <https://content.govdelivery.com/accounts/USCDC/bulletins/1fdd9bf>

[14] Understanding the Epidemic. Centers for Disease Control and Prevention.  
<https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html>

[15] National report: Apparent opioid-related deaths in Canada (2017). Gobierno de Canadá, Organismo de Salud Pública de Canadá. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/national-report-apparent-opioid-relateddeaths-released-march-2018.html>

[16] Obtenido de: [http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10\\_availability\\_English.pdf](http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf)

[17] OEA-CICAD. Proyecto SMS 1707: Amenazas emergentes: Opioides, NSP y otros fenómenos nuevos. [http://www.oas.org/saf/saf/2017-Dec/Spa/Proj\\_CEP-dec-17-SPA.pdf](http://www.oas.org/saf/saf/2017-Dec/Spa/Proj_CEP-dec-17-SPA.pdf)

[18] Obtenido de: <http://www.ine.gub.uy/documents/10181/35289/analisispais.pdf>

[19] Imagen 4 de 17, fotografía tomada el 07/02/2018. Obtenido de: <https://www.dea.gov/galleries/drug-images/fentanyl/>

[20] Marquardt, K. A., Tharratt, R. S., Musallam, N. A., (1995) "Fentanyl Remaining in a Transdermal System Following Three Days of Continuous Use", The Annals Of Pharmacotherapy, 29 (10), páginas. 969-71.

## **Anexo – Marco normativo**

### **Leyes**

[Decreto Ley 14.222 - Aprobación de Acuerdo Internacional - Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes.](#)

[Decreto Ley 14.369 - Aprobación de Acuerdo Internacional - Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.](#)

[Decreto-Ley 14.294 - Comercialización y uso de estupefacientes. Medidas contra el comercio ilícito de las drogas](#)

[Ley 17.016 - Referente a Estupefacientes, Sicofármacos, Precursores y Productos Químicos](#)

### **Decretos Reglamentarios**

[Decreto 454/976 - Reglamenta Decreto-Ley 14.294- Estupefacientes y Sicotrópicos](#)

[Decreto 537/978 - Estupefacientes. Especialidades farmacéuticas. Recetas médicas.](#)

[Decreto 164/982 - Zooterápicos](#)

[Decreto 95/988 - Estupefacientes. Instituciones de asistencia médica colectiva. Recetas de productos sicofármacos.](#)

### **Decretos de Resoluciones Mercosur**

[Decreto 152/000 - Resolución GMC 57/99 - Prohibición de muestras médicas de Sicofármacos y Estupefacientes](#)

[Decreto 210/000 - Resolución GMC 39/99 - Aprobación del reglamento técnico sobre las asociaciones de drogas que contienen anorexígenos en medicamentos y reparaciones magistrales](#)

[Decreto 235/000 - Resolución GMC 46/99 - Prohibición de compra y venta de Sicofarmacos y Estupefacientes por Internet](#)

[Decreto 263/000 - Resolución GMC 37/99 - Zonas Francas](#)

[Decreto 388/003 - Resolución GMC 66/00 - Adopción del mecanismo de control de entrada y salida de estupefacientes y sustancias sicotrópicas para uso en casos especiales y uso compasivo de medicamentos en pacientes](#)

[Decreto 321/014 - Resolución GMC 21/10 - Factores de Conversión para Sicofarmacos y Estupefacientes](#)

[Decreto 322/014 - Resolución GMC 02/04 - Exportación e Importación de Sicofarmacos y Estupefacientes](#)

[Decreto 230/017 - Resolución GMC 46/15 - Requisitos mínimos para inspección en establecimientos que trabajan con productos controlados](#)

[Decreto 257/017 - Resolución GMC 22/15 - Notificación previa de exportación de efedrina, pseudoefedrina y las especialidades farmacéuticas que las contengan](#)

## **Decretos de Modificaciones a las Listas de Control**

[Decreto 310/015 - Modificación del convenio sobre sustancias psicotrópicas y de la convención única sobre estupefacientes de 1961](#)

[Decreto 320/016 - Modificación del convenio sobre sustancias psicotrópicas y de la convención única sobre estupefacientes](#)

[Decreto 439/016 - Transferencia de determinada sustancia de la lista IV a la lista II del convenio sobre sustancias psicotrópicas, suscrito en Viena el 21 de febrero de 1971](#)

[Decreto 266/017 - Modificación de la convención única sobre estupefacientes de 1961](#)

[Decreto 34/018 - Actualización de la lista de Sustancias Controladas](#)

[Decreto 66/018 - Ampliación De La Nómina De Sustancias Con Acción Psicofarmacológica - Escopolamina y sus sales](#)

[Decreto 209/018 - Inclusión de Nuevas Sustancias a las Listas de Control](#)

[Decreto 361/018 - Ampliación de la Nómina de Sustancias con Acción Psicofarmacológica](#)