FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Escribir Título TFG en Castellano

LA EPIDEMIA DE OPIOIDES EN ESTADOS UNIDOS

Escribir Título TFG en Inglés

THE OPIOID EPIDEMIC IN THE UNITED STATES

Autor/a: PALOMA ARNAIZ GARCÍA

Director/es: MARIA AMOR HURLÉ GONZÁLEZ

Santander, JUNIO **20**21

ÍNDICE

Resumen ____ *2*

Abstract ____ *2*

1. INTRODUCCIÓN ____ *3*

2. LOS ORÍGENES DE LA EPIDEMIA ____ *6*

3. DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE OPIOIDES ____ *8*

4. INICIO EN EL CONSUMO DE OPIOIDES ____ *10*

5. ASPECTOS SOCIOSANITARIOS DEL USO INADECUADO DE OPIOIDES ____ *10*

5.1. Impacto sanitario del trastorno por consumo de opioides ____ **10**

5.2. Aspectos económicos del trastorno por consumo de opioides ____ **11**

5.3. Aspectos sociales del trastorno por consumo de opioides ____ **11**

6. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE OPIOIDES ____ *15*

6.1. Metadona ____ **15**

6.2. Buprenorfina ____ **16**

6.3. Naltrexona ____ **17**

7. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN ____ *18*

8. CONCLUSIONES ____ *20*

9. BIBLIOGRAFÍA ____ *22*

10. AGRADECIMIENTOS ____ *26*

Resumen

La epidemia de abuso de opioides y sobredosis mortales está alcanzando unos niveles sin precedentes en Estados Unidos, lo que condujo a la declaración del Estado de Emergencia de Salud Pública en 2017. El aumento descontrolado de las prescripciones de analgésicos opioides es uno de los principales factores subyacentes, pero no el único. En este TFG, analizaremos las causas que han contribuido a este grave problema, con un enfoque que no se centra exclusivamente en el aumento de la oferta y el consumo de opioides prescritos o no, sino que abordaremos también aspectos relacionados con las desigualdades socioeconómicas del país, la mayor afectación de los grupos más desfavorecidos socialmente, aspectos raciales y aquellos relacionados con el sexo y el género. Se analizarán también los aspectos preventivos, así como los tratamientos disponibles para el trastorno por consumo de opioides (TCO). Mencionaremos las consecuencias del choque entre la epidemia de opioides y la pandemia de Covid-19 en EEUU.

Palabras clave: "opioides" "epidemia de opioides" "síndrome de abstinencia" "trastorno por consumo de opioides"

Abstract

The epidemic of opioid abuse and deadly overdoses is reaching unprecedented levels in the United States, leading to the declaration of a State of Public Health Emergency in 2017. The out-of-control increase in opioid painkiller prescriptions is one of the main underlying factors, but not the only one. In this TFG, we will analyze the causes that have contributed to this serious problem, with an approach that does not focus exclusively on the increase in the supply and consumption of prescribed and non-prescribed opioids, but we will also address aspects related to socioeconomic inequalities in the country, the greater affectation of the most socially disadvantaged groups, racial aspects and those related to sex and gender. Preventive aspects will also be discussed, as well as available treatments for opioid use disorder (OUD). We will mention the consequences of the clash between the opioid epidemic and the Covid-19 pandemic in the USA.

Key words: "opioids" "opioid epidemic" "withdrawal syndrome" "opioid use disorder"

1. INTRODUCCIÓN

Los opioides juegan un papel muy relevante a la hora de tratar el dolor relacionado con el cáncer y en el final de la vida, pero su uso fuera de estas indicaciones ha aumentado considerablemente en los últimos años (Daubresse et al. 2013). En la actualidad, en EEUU se prescriben opioides a un ritmo superior a cualquier otro país; casi el 100% de la hidrocodona y el 80% de la oxicodona que se consumen en el mundo lo hacen los estadounidenses (Salmond and Allread 2019). Según los datos del Center for Disease Control and Prevention (CDC), en 2012, en EEUU se prescribieron 259 millones de recetas de analgésicos, lo que constituye tantas prescripciones como adultos hay en el país (CDC 2014).

EEUU vive desde hace años una epidemia de adicción y muertes por sobredosis de opioides, cuyas cifras han alcanzado una magnitud sin precedentes, a pesar de los esfuerzos gubernamentales por poner fin a esta situación. Según las estadísticas de mortalidad del Sistema Nacional de Estadísticas Vitales de los CDC, en el periodo comprendido entre 1999 y 2018, murieron casi 450.000 personas por sobredosis de opioides de cualquier tipo y, para la próxima década, se esperan 500.000 muertes más. Según un informe de los National Institutes of Health (NIH) (www.drugabuse.gov/drugs-abuse), las compañías farmacéuticas convencieron a la comunidad médica del escaso riesgo de adicción que presentaban los pacientes con dolor tratados con analgésicos opioides prescritos. Como resultado, en los últimos 15 años la venta de opioides con receta y el número de muertes accidentales en las que están implicados analgésicos opioides prescritos se han cuadruplicado (Jones et al. 2018). La gravedad del problema condujo a la declaración del Estado de Emergencia de Salud Pública en 2017.

En ese mismo año, la compañía farmacéutica Purdue tuvo que pagar una multa de más de 600 millones US$ tras declararse culpable de engañar sobre el riesgo de adicción de su medicamento OxyContin (oxicodona). Fue una de las multas más grandes jamás impuesta a una compañía farmacéutica en la historia corporativa de EEUU. Se estima que OxyContin ha generado ganancias a Purdue superiores a los 35.000 millones US$.

Para entender cómo se ha llegado a este punto, es importante analizar retrospectivamente la sucesión de hechos hasta llegar al momento actual. La intención de esta introducción es revisar el proceso cronológicamente, pero siempre teniendo en cuenta que se trata de un complejo problema multidimensional, ya que no puede ser considerado un fenómeno de carácter individual.

En EEUU, y en el resto del mundo, el dolor crónico es un problema muy prevalente, que afecta a cerca de 100 millones de adultos (Gaskin and Richard 2012). Con anterioridad al siglo XX, el dolor crónico era considerado una consecuencia del envejecimiento (Meldrum 2003). Por otro lado, no existía ningún tipo de regulación para la prescripción de los opioides como analgésicos, y su uso era generalizado no solo como analgésicos, sino para muchas dolencias de índole menor, incluidas la tos y la diarrea (Hagemeier 2018). En este contexto, en 1898 la farmacéutica Bayer comercializó diacetilmorfina (Heroína) como antitusígeno de uso general, incluido para los niños (Dayer et al. 2019). Sin embargo, en 1889, James Adams ya alertó sobre los efectos

dañinos del opio, afirmando que “si bien supera a otros remedios en sus efectos benéficos” es “igualmente notable su poder de daño” (ver Lyden and Binswanger 2019).

En 1914, la Ley Harrison de Control de Estupefacientes (ver Lyden and Binswanger 2019), fue un primer intento de regulación de la prescripción de opioides, como respuesta al incipiente abuso de heroína en las calles. Este hecho, sumado al progresivo aumento de casos de dependencia a la morfina, provocó que tanto médicos como pacientes quisiesen evitar los analgésicos opioides (Meldrum 2016), hasta el punto de que, en la década de 1920, los pacientes con dolor extremo que consumían opioides se consideraban abusadores. En la década de los 50, a los pacientes con cáncer no se les prescribían opioides hasta que sus esperanzas de vida “pudieran medirse en semanas” (Schiffrin 1956). Esta actitud fue común durante la segunda mitad del siglo XX y se hablaba de “opiofobia” generalizada.

Como reacción a este rechazo al uso de analgésicos opioides, en 1973, Marks y Sachar alertaron sobre el tratamiento inadecuado del dolor. Su apreciación era que el tratamiento del dolor intenso no se llevaba a cabo con las dosis adecuadas de opioides y que, por tanto, se estaba fracasando en su alivio (Marks and Sachar 1973). Dos décadas después, Marks seguía denunciando la misma situación, afirmando que “el uso terapéutico de analgésicos opiáceos rara vez provoca adicción". Su afirmación se basaba en dos estudios de 1980: el primero de ellos era una carta al director carente de todo rigor científico, que contemplaba tasas de adicción muy bajas (0,03%) para pacientes hospitalizados con dolor agudo que recibían opioides. La segunda era una revisión retrospectiva que contaba con 38 pacientes con dolor crónico tratados con opioides y de los que tan solo dos habían desarrollado problemas de abuso de opioides posteriormente (Porter and Jick 1980; Porteny and Foley 1986).

A partir de los años 80, comenzó a extenderse la idea de la infrautilización de los analgésicos opioides y el inadecuado tratamiento del dolor tanto en Europa como en Norteamérica (Morgan 1985; Zenz and Willweber-Strumpf 1993). Antes de 1987 no existía una recomendación general para el uso de opioides como analgésicos en el dolor crónico, reservándose su uso para el tratamiento del dolor agudo (Pawl 2008). El problema fue reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que, en 1986 publicó un monográfico sobre el Dolor en el que se describía el infratratamiento tanto del dolor postoperatorio como del oncológico (WHO 1986). El resultado fue que muchos facultativos y autoridades sanitarias tomaron conciencia de esta situación y el tratamiento analgésico del dolor oncológico mejoró de forma sustancial rápidamente. Así, en 1987, se empezó a generalizar un cambio de actitud en este sentido. El Dr. Ronald Melzack, por aquel entonces presidente de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), abogó por un mayor uso de los opioides, ya que estos podían utilizarse de manera segura en el tratamiento del dolor crónico no maligno asegurando que “la mayoría de los pacientes con dolor expuestos a los narcóticos no se convierten en adictos" (ver Pawl 2008). En 1990, Ronald Melzack publicó un artículo en Scientific American en el que cuestionaba los motivos por los qué no se utilizaban los opioides para tratar el dolor crónico y se reservaban solo para el dolor oncológico (Melzack 1990). Echando la vista atrás, este discurso parece que fue uno de los momentos decisivos desencadenantes del subsiguiente uso extensivo de opioides para tratar el dolor.

Desde ese momento, se desarrollaron nuevas estrategias para cambiar la opiofobia y el estigma que existía a la hora de recetar opioides. Una de las más influyentes fue la extrapolación de que si el dolor maligno respondía muy bien a los opioides, llegando a restablecer la funcionalidad y calidad de vida, también lo haría en el dolor crónico no maligno (Porteny and Foley 1986). Como la tolerancia, la dependencia física, el abuso y la adicción no eran preocupaciones en el tratamiento del dolor maligno, tampoco deberían serlo en el tratamiento de otros tipos de dolor. Comenzó a extenderse la idea de que el problema obedecía a un prejuicio cultural (Dayer et al. 2019). Todo ello dio lugar a un cambio de actitud terapéutica de los médicos, de las actitudes de los organismos reguladores y cambios en las leyes (Portenoy 1996).De este modo, los opioides se transformaron en la principal forma de tratamiento farmacológico del dolor tanto oncológico como no oncológico en EEUU (Stein 1997).

Paralelamente, la Sociedad Americana del Dolor en 1996 comenzó una campaña de sensibilización sobre el problema del alivio inadecuado del dolor, dirigida a los profesionales de la salud. Para ello propuso la incorporación del dolor como "el quinto signo vital" durante la anamnesis y exploración de todos los pacientes (Dayer et al. 2019). Como veremos más adelante, transcurridos los años, y llegados al punto en el que el país se ha visto abocado, la propia Sociedad Médica Americana solicitó en 2016 una rectificación al respecto, para que el dolor dejase de ser considerado como el quinto signo vital (Johnson 2016).

Los cambios que se sucedieron tuvieron importantes consecuencias socio-sanitarias y económicas. Por ejemplo, The International Joint Commission, de EEUU y Canadá, reconoció el derecho del paciente con dolor a recibir medicación analgésica eficaz, hasta el punto de que los hospitales que no cumplían con los nuevos estándares determinados por la normativa corrían el riesgo de perder los fondos federales para asistencia sanitaria. Ello, obviamente, obligó a los médicos a tratar el dolor de una forma mucho más agresiva (Jones et al. 2018)

Por su parte, las empresas farmacéuticas impulsaron el uso de opioides como un tratamiento efectivo y seguro para todo tipo de dolor, a través de falaces campañas de promoción y publicidad, extraordinariamente agresivas, siguiendo el modelo de las compañías tabaqueras. En ocasiones, utilizaron consultores médicos pagados para dar soporte a la seguridad y beneficios de los opioides. El resultado fue que la sociedad empezó a considerar como inhumanos a aquellos facultativos que no prescribían opioides a demanda para el tratamiento del dolor, pudiendo incluso ser sometidos a demandas judiciales por ello (Tucker et al. 2004).La terrible consecuencia fue que un elevadísimo número de pacientes con dolor desarrollasen dependencia a los opioides que les habían sido prescritos por sus médicos.

Uno de los momentos clave en esta situación fue el lanzamiento, en 1996, de nuevas formulaciones de opioides, como la oxicodona de liberación prolongada (OxyContin). Su supuesto escaso poder adictivo y menor probabilidad de abuso, en comparación con los opioides habituales, preconizados por la compañía farmacéutica Purdue, convirtió a la oxicodona en un analgésico enormemente popular. En su primer año en el mercado, sus ventas fueron de unos 48 millones de dólares. En el año 2000

habían aumentado aumentando 1.100 millones (Upp and Waljee 2020). Entre 1997 y 2002, sus prescripciones aumentaron de 670.000 a 6,2 millones (Kolodny et al. 2015).

En 2003, la Food and Drug Administration (FDA) exigió a Purdue Pharmaceutical que "cesara inmediatamente la difusión" de los anuncios publicados en el Journal of the American Medical Society (JAMA) en relación con OxyContin. Estos anuncios omitían información sobre el riesgo de abuso y adicción relacionados con el fármaco, haciendo que pareciese seguro (Dayer et al. 2019).

En 2014, la FDA pasó los medicamentos que contenían hidrocodona de la Lista III a la Lista II. Este cambio implicó una política de prescripción más estricta, puesto que los pacientes debían recibir la receta por escrito, y no se les permitían las reposiciones del fármaco sin una nueva receta. Por su parte, la Drug Enforcement Administration (DEA) solicitó una limitación de la cantidad de opioides que se podían fabricar (Dayer et al. 2019). En 2016, los CDC recomendaron la reducción de prescripciones de opioides para el tratamiento del dolor crónico. Simultáneamente, se publicaron directrices actualizadas, y más estrictas, para el tratamiento del dolor crónico. La idea principal era empezar con terapias alternativas antes de iniciar los analgésicos opioides (Dowell et al. 2016). Es interesante destacar que en el año 2018 aún no existían pruebas de nivel I sobre la seguridad y eficacia reales del uso a largo plazo de los opioides en el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, existían pruebas claras de sus efectos adversos, como la hiperalgesia, el aumento de la discapacidad, alteraciones endocrinas y psicológicas, etc. (Jones et al. 2018).

Parece claro que las empresas farmacéuticas tuvieron un papel muy importante en el desarrollo de esta epidemia. Tanto es así, que en 2007 Purdue Pharmaceutical, la empresa que desarrolló OxyContin, se declaró culpable de los cargos federales en relación con su medicamento. Se les acusaba de minimizar intencionadamente el riesgo de adicción y de engañar al sector sanitario, exagerando sus beneficios en el tratamiento del dolor crónico (Jones et al. 2018).

Otro problema, no previsto, que condujo a la situación actual fue la cantidad de opioides con receta que se desviaban para uso recreativo. Así, los opioides que más se desvían son la hidrocodona y la oxicodona que, como se mencionó anteriormente, también son los que más se recetan, seguidos de fentanilo, hidromorfona y metadona (Salmond and Allread 2019). Los CDC afirman que "la mayoría de las personas que abusan de los opioides recetados los obtienen gratis, a través de un amigo o familiar" (CDC 2017). Esta gran disponibilidad no sorprende si se tiene en cuenta que el 72% de los opioides que se prescriben tras un acto quirúrgico nunca se llegan a utilizar (Salmond and Allread 2019).

2. LOS ORÍGENES DE LA EPIDEMIA

El dolor contribuye a la morbilidad, mortalidad y discapacidad de millones de estadounidenses. Cuando no se gestiona de una manera adecuada las consecuencias van más allá de la persona que lo sufre afectando a su entorno cercano, el sistema sanitario, el mundo laboral y la sociedad (Hagemeier 2018). Evidentemente el tratamiento con opioides es beneficioso especialmente en los casos de dolor agudo y

dolor relacionado con el cáncer. Sin embargo, no está claro su beneficio en el tratamiento para el dolor crónico no maligno, en el que su uso prolongado puede incluso producir hiperalgesia empeorando el problema de base. El tratamiento del dolor con opioides es legítimo, siempre que haya unas indicaciones claras para ciertos casos. Sin embargo, en EEUU los datos demuestran que, cuando se recetan en exceso, su abuso puede tener efectos devastadores en la sociedad y provocar una epidemia de sobredosis y muerte como la que ese país padece actualmente (Compton et al 2015).

Según las estadísticas de mortalidad del Sistema Nacional de Estadísticas Vitales de los CDC en el periodo comprendido entre 1999 y 2018, en EEUU murieron casi 450.000 personas por sobredosis de opioides de cualquier tipo. En los últimos 15 años la venta de opioides con receta y la mortalidad provocada por estos se han cuadruplicado (Jones et al. 2018).

Los CDC identifican tres olas en la epidemia, definidas por los cambios en las tendencias de las tasas de mortalidad según los diferentes tipos de opioides. La **primera ola** comienza en los 90 y tiene relación con los opioides recetados. A principios de los años 80, los opioides se recetaban principalmente para el dolor agudo y una parte importante de las muertes relacionadas se atribuía al desvío de estas sustancias para uso no médico. Sin embargo, en los últimos años del siglo XX, las prescripciones de opioides para el tratamiento del dolor crónico crecieron como respuesta a la percepción social de un tratamiento insuficiente del dolor. Profundizando más detenidamente en la primera ola, desde finales de los 90 las prescripciones de opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer se dispararon. De 1990 a 1996, los informes sugerían que esa tendencia al alza de prescripción de opioides para tratar el dolor no estaba favoreciendo el aumento de la salud, sino todo lo contrario, como consecuencia del abuso de los analgésicos opioides. Los datos publicados de 1997 a 2002 confirman esa apreciación; el aumento del uso de opioides era indicativo general de una escalada en el tratamiento del dolor, pero con la advertencia de que el aumento del consumo de opioides se estaba convirtiendo en un problema de salud pública cada vez mayor (Manchikanti et al. 2016). La **segunda ola** empieza en 2010 y se caracteriza por el rápido aumento de las muertes por sobredosis de heroína. Durante la segunda ola el ascenso del consumo de heroína fue meteórico, pasando de 1 por 100.000 en 2010 a 3,4 por 100.000 en 2014. La tasa de mortalidad aumentó un 26% de 2013 a 2014. (Manchikanti et al. 2016). La **tercera ola**, comenzó en 2013 y lo que la caracteriza es el aumento de la incidencia de los opioides sintéticos como fentanilo. La gran potencia de este opioide permitía envíos por correo regular, procedentes de China y posteriormente de Méjico, de pequeñas cantidades no detectables por el servicio de correos americano. El fentanilo clandestino invadió las calles y es uno de los actores clave en las muertes por sobredosis, debido a su extraordinaria potencia.

Si tenemos en cuanta los datos más recientemente publicados por los CDC, que corresponden al periodo 2017-2018, el número de muertes por sobredosis de cualquier tipo de droga de abuso descendió en un 4%. Aun así, el número de muertes relacionadas con sobredosis por drogas fue 4 veces mayor en 2018 que en 1999 (NVSS 2020). Los CDC estiman que casi el 70% de las 67.367 muertes que ocurrieron en 2018 involucraban al menos un opioide (Mattson et al. 2021). Estos datos indican que de 2017 a 2018 se produjeron algunos cambios significativos relacionados con las tasas de muerte por

sobredosis de opioides: (i) las tasas de muerte relacionadas con opioides descendieron un 2%; (ii) las tasas de muerte relacionadas con opioides de prescripción descendieron un 13,5%; (iii) las tasas de muerte relacionadas con la heroína descendieron un 4%; (iv) las tasas de muerte relacionadas con opioides sintéticos (excluyendo la metadona) aumentaron un 10% (Wilson et al. 2020).

Posteriormente, en el año 2019, los datos proporcionados por el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) refieren 70.630 muertes por sobredosis de drogas (Hedegaard, Miniño, and Warner 2020) y 1.6 millones de estadounidenses con trastorno por consumo de opioides (TCO) (NSDUH 2020). La heroína fue responsable de 14.480 muertes y los opioides sintéticos (excluyendo la metadona) de 48.000 (NVSS 2021). Pero las muertes son solo la punta del iceberg ya que más de 10 millones de estadounidenses abusaron de opioides con receta en este periodo (NSDUH 2020).

3. DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE OPIOIDES

El consumo de sustancias puede alterar el estado de ánimo, controlar el dolor o aliviar otras dolencias y síntomas mentales y físicos es un fenómeno común ayudando a las personas a sobrellevar enfermedades graves. Sin embargo, algunas sustancias que son efectivas alterarando el estado de ánimo, el estado mental y físico pueden tener el potencial de ser mal utilizadas. El mal uso incluye un mayor uso del recomendado o prescrito (tiempo entre dosis o dosis múltiples al mismo tiempo) que persigue un efecto recreativo. Los patrones de uso continuado para lograr efectos recreativos pueden dar lugar a consecuencias adversas que incluyen deterioro severo, dependencia física y psicológica y uso incontrolado.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) define el Trastorno por Consumo de opioides (TCO) como “un modelo problemático de consumo de opiáceos que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo”. Establece 11 criterios para su diagnóstico. Se considera diagnóstico positivo de TCO cuando ocurren al menos dos de los siguientes fenómenos durante los últimos 12 meses:

1. Se consumen opiáceos con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de opiáceos.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir opiáceos, consumirlos o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir opiáceos
5. Consumo recurrente de opiáceos que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de opiáceos a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
7. El consumo de opiáceos provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.

8. Consumo recurrente de opiáceos en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de opiáceos a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por ellos
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
    a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de opiáceos para conseguir la intoxicación o el efecto deseado
    b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de un opiáceo
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los hechos siguientes:
    a. Presencia del síndrome de abstinencia característico de los opiáceos.
    b. Se consumen opiáceos (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia" (American Psychiatric Association 2014).

En relación con el síndrome de abstinencia a los opioides, el DSM-V lo describe como:

A. Presencia de alguno de los hechos siguientes:
1. Cese (o reducción) de un consumo de opiáceos que ha sido muy intenso y prolongado (es decir, varias semanas o más)
2. Administración de un antagonista de los opiáceos tras un consumo prolongado de opiáceos.

B. Tres (o más) de los hechos siguientes, que aparecen en el plazo de unos minutos o varios días tras el Criterio A:
1. Humor disfórico.
2. Náuseas o vómitos.
3. Dolores musculares.
4. Lagrimeo o rinorrea.
5. Dilatación pupilar, piloerección o sudoración.
6. Diarrea.
7. Bostezos.
8. Fiebre.
9. Insomnio.

C. Los signos o síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento del individuo.

D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno mental, incluidas una intoxicación o abstinencia de otra sustancia (American Psychiatric Association 2014).

Por su parte, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), 10ª edición, define el síndrome de abstinencia como "un grupo de síntomas de agrupación y gravedad variables que se producen en la abstinencia absoluta o relativa de una sustancia psicoactiva tras el consumo persistente de dicha sustancia" (Organización Mundial de la Salud, 2007).

La duración de la abstinencia está en relación sobre todo con la vida media del opioide. Por ejemplo, los opioides con vidas medias larga (metadona hasta 96 horas) podrían producir síntomas de abstinencia diferidos hasta tres días tras el último consumo, mientras que opioides con vidas medias más cortas (heroína 3-5 horas) producen síntomas dentro de las primeras 12 horas. De igual manera, la duración del síndrome también suele relacionarse con la vida media del opioide. Por ejemplo, el síndrome con la metadona es de 7 a 14 días y el de la heroína de 4-5 días (Srivastava, Mariani, and Levin 2020).

4. INICIO EN EL CONSUMO DE OPIOIDES

La progresión típica del consumo abusivo para aquellos que comenzaron con opioides recetados en forma de pastillas es la siguiente: primero consumen la medicación por vía oral de forma regular, luego mastican las pastillas y continúan triturándolas en polvo para esnifarlas o fumarlas. A esto le sigue esnifar o fumar heroína, que normalmente es un opioide más barato y fácil de conseguir que los recetados y produce "subidones" más intensos a aquellas personas que han desarrollado tolerancia (Bolshakova et al. 2019). Los consumidores que se inyectan ya son dependientes y tienden a sufrir síndrome de abstinencia cuando no lo hacen. Los que consumen formulaciones farmacéuticas de más de un tipo de opioide durante el último año muestran más probabilidades de ser consumidores de heroína y/o inyectables. Lo mismo sucede con los que mantienen el consumo durante dos o más años, aunque sea del mismo opioide (Bolshakova et al. 2019). Los propios consumidores admiten en numerosas ocasiones haber pensado que "nunca harían algo así" y, sin embargo, los "nunca" se hicieron realidad. La transición hasta el consumo de heroína fue la consecuencia del desarrollo de tolerancia y dependencia (Bolshakova et al. 2019).

5. ASPECTOS SOCIOSANITARIOS DEL USO INADECUADO DE OPIOIDES

Sin duda, el uso inadecuado y el abuso de los opioides es un gran problema de Salud Pública en EEUU. Sus consecuencias repercuten de forma dramática sobre las esferas sanitaria, social, económica y por supuesto la individual de la población norteamericana.

5.1. Impacto sanitario del trastorno por consumo de opioides

En 2017, los CDC informaron de que la esperanza de vida de los norteamericanos había disminuido por tercer año consecutivo, impulsada por las sobredosis mortales y los suicidios. Este descenso de la esperanza de vida es el más importante desde el periodo entre 1915 y 1918, que coincidió con la Primera Guerra Mundial y la pandemia de gripe española que mató a unos 50 millones de personas (Bote 2019).

Además de su elevada mortalidad, la epidemia de opioides está aumentando de manera notoria la transmisión de enfermedades infecciosas. Los CDC estiman que una de cada 23 mujeres y uno de cada 36 hombres que se inyectan drogas serán diagnosticados de VIH a lo largo de su vida. La infección por virus de la hepatitis tipo C se ha triplicado entre 2000 y 2015 (Gostin et al 2017).

Se observan también mayores tasas de antecedentes de depresión mayor, que afecta al 50% de los pacientes con TCO (Bote 2019). Otros estudios a largo plazo estimaban que la proporción de depresión en los consumidores al comienzo del tratamiento de deshabituación rondaba el 20-30% (Bolshakova et al. 2019).

Leslie et al. (2019) mostraron un importante crecimiento de los costes asociados al TOC en el programa de Medicaid. Los costes han aumentado debido, fundamentalmente, a las comorbilidades asociadas o desatendidas por la adicción (Leslie et al. 2019). Apoyar la ampliación de Medicaid, la integración del tratamiento de la adicción en la atención sanitaria general y facilitar el acceso a los fármacos necesarios para el tratamiento del TOC son aspectos clave para la resolución del problema (Kawasaki and Sharfstein 2019).

5.2. Aspectos económicos del trastorno por consumo de opioides

Desde el punto de vista económico, hay muchos gastos que derivan del uso, mal uso, abuso y consecuencias adversas de su utilización. Es evidente que todos los problemas de salud se traducen en costes económicos para la sociedad. Los costes sanitarios de las personas que consumen opioides son casi nueve veces mayores que los que no lo hacen (Slevin and Ashburn 2011). Los CDC calculan que la carga económica anual, que incluye los costes directos derivados de los servicios sanitarios, la pérdida de productividad, el tratamiento para la adicción y los costes del sistema judicial-penal, asciende a 78.500 millones de dólares (Bote 2019).

Profundizando más en los costes derivados del sistema judicial/penal, se observan grandes gastos ocasionados por los encarcelamientos. En este sentido, cada vez son más numerosas las opiniones escépticas respecto al enfoque legal represivo tradicional, que lo consideran innecesario e incluso contraproducente (Kawasaki and Sharfstein 2019). Los estados más duros con las drogas no tienen menos consumo ni menor número de muertes por sobredosis. De hecho, en muchas ocasiones el arresto implica el desarrollo de un síndrome de abstinencia con graves consecuencias sin atención médica. Además, con el encarcelamiento muchos consumidores pierden la tolerancia que tenían y esto se asocia a altas tasas de sobredosis mortales cuando son puestos en libertad (Kawasaki and Sharfstein 2019).

5.3. Aspectos sociales del trastorno por consumo de opioides

La hipótesis generalmente aceptada es que los opioides son los agentes causales del daño, los médicos los directores involuntarios, y las empresas farmacéuticas los promotores egoístas (Madras 2017). Sin embargo, abordar la epidemia de opioides en su modelo vectorial donde la prescripción masiva es el origen del problema parece una aproximación bastante limitada (Dasgupta et al. 2018). Sin embargo, esta es una opinión muy generalizada. A menudo se trata al paciente sin tener en cuenta diferentes factores como su origen étnico, sexo o circunstancias sociales y eso puede conducir a errores en la elección de un tratamiento adecuado (Damiescu et al. 2021). Es necesario llevar a cabo un análisis de las causas y consecuencias del TOC con una visión más crítica y menos simplista (Dasgupta et al. 2018).

Algunos autores consideran que la crisis de los opioides está alimentada fundamentalmente por las desventajas socio-económicas, el aislamiento y la desesperanza de los sectores más desfavorecidos de la sociedad norteamericana. Su origen estaría estrechamente relacionado con el papel de los opiáceos como refugio ante los traumas físicos y psicológicos (Dasgupta et al. 2018). El TOC puede ser considerado como una respuesta social reactiva normal frente a sucesos traumáticos masivos, especialmente para las personas de niveles socioeconómicos más bajos (Dasgupta et al. 2018). Hay estudios que sugieren que cuando las personas se mudan a barrios mejores su consumo de drogas se modera (Linton et al. 2017).

Es bien conocido que durante los períodos de crisis económica aumenta el consumo de sustancias por la población, incluidos opioides. El aumento del desempleo, la tensión económica y la reducción de recursos favorecen el desarrollo de un entorno que aumenta las probabilidades de consumo abusivo de sustancias (Seltzer 2020). La pobreza y los problemas de abuso de sustancias parecen sinérgicos, reforzados en muchas ocasiones por trastornos psiquiátricos y la inestabilidad de la vivienda.

Además, en las zonas más pobres, los trabajos que más ingresos generan presentan riesgos para la salud. Las lesiones que estos trabajos producen dan lugar frecuentemente al desarrollo de dolor crónico, que conlleva discapacidad, que a su vez genera pobreza cerrándose así un círculo vicioso (Dasgupta et al. 2018). Burke et al. (2018) también analizan el problema desde esta perspectiva. Para estos autores, los sectores de entrenamiento, alimentación, ocio y construcción tienen una prevalencia superior a la media en trastorno por consumo de sustancias (ver Bote 2019).

Existen conexiones entre la mala salud y diversos factores estructurales, como la falta de oportunidades, la pobreza y las condiciones de vida y trabajo inferiores. Las consecuencias del desempleo y la desinversión empresarial de los mercados laborales van más allá de los trabajadores en paro, afectando a sus familias y a la comunidad en general. Varios estudios recientes han demostrado la relación existente entre el deterioro económico de los mercados y el aumento de las muertes por opioides (Seltzer 2020).

Parece correcto asumir que el aumento de la disponibilidad de opioides aumenta las tasas de sobredosis; sin embargo, un enfoque del problema basado exclusivamente en la oferta hace difícil alcanzar soluciones eficaces. Dasgupta et al. (2018) plantean que la falta de oportunidades económicas, la evolución de los enfoques del tratamiento para el dolor y la limitación del tratamiento farmacológico serían causas importantes del aumento de consumo de sustancias en general, y más específicamente de los opioides. Así, para estos autores, las personas que hoy en día acceden a los programas de tratamiento para el TCO tienen más probabilidades de haberse iniciado en el consumo con la heroína que con los opioides de venta con receta (Dasgupta et al. 2018).

Los consumidores de opioides fallecidos por sobredosis inducida por opioides prescitos presentan mayores tasas de tabaquismo, bajo nivel de estudios, separación, divorcio y vida en soledad. Además, presentan deficiente cobertura sanitaria y hacen peor uso de los opioides tanto recetados como no recetados (Bolshakova et al. 2019).

En estos individuos, las posibilidades de tener problemas de desempleo y económicos, discapacidad física, enfermedad mental y problemas de consumo de alcohol y otras sustancias son significativamente superiores en comparación con la población general (Johnson et al. 2012). La carencia de vivienda también es un factor estructural fundamental para el inicio del consumo de drogas inyectables. En muchas ocasiones, los consumidores se reúnen en las llamadas "casas seguras" aumentando así la probabilidad de compartir agujas con los riesgos asociados (Bolshakova et al. 2019).

Los aspectos raciales de la pandemia por mal uso de opioides son complejos y son percibidos por la sociedad americana con gran alarma. Las mayores tasas de prescripción y consumo de opioides y, consecuentemente de TOC y muertes por sobredosis, se encuentran en ciudades pequeñas, de población mayoritariamente de raza blanca no hispanos, con elevadas tasas de desempleo y de afiliación a Medicaid (Goetz et al 2021). En este sentido, Diez Roux afirma que "deberíamos evitar centrarnos en el aumento de las tasas de mortalidad de la población blanca (por muy significativa que sea) ya que restaría atención a las persistentes desigualdades sanitarias por raza y clase social" (Diez Roux 2017). La realidad es que la epidemia cada vez está afectando con más rigor a la población negra, con tasas de mortalidad por sobredosis que se han duplicado en poco tiempo. El problema no radica en si la epidemia está afectado a los blancos, que desde luego lo está haciendo y con cifras récord, sino en la exclusión sistemática de la población afroamericana. Hay estados donde los estadounidenses de raza negra están muriendo, por cualquier causa, a un ritmo superior a cualquier otro grupo racial (James and Jordan 2018). Para ilustrar un poco más las diferencias raciales que existen se puede hablar de la epidemia de heroína ya que ahí se consigue ver cómo la forma de responder a los delitos que acompañan a la adicción es diferente dependiendo de lo mucho que nos preocupemos por las víctimas de los delitos y por los delincuentes. Los heroinómanos blancos reciben tratamiento para las sobredosis, rehabilitación y programas de reinserción social durante el encarcelamiento, mientras que los negros no suelen tener acceso a tales "beneficios" (James and Jordan 2018).

Los aspectos relacionados con el sexo y el género cobran gran importancia en el TOC, ya que en la población femenina existe un fuerte estigma social asociado al consumo de opioides, derivado principalmente de la percepción social de las conductas consideradas adecuadas en las mujeres (Goetz et al. 2021).

Goetz et al. (2021) demostraron que las mujeres manifiestan dolor con más frecuencia, tienen mayor sensibilidad al dolor inducido experimentalmente y, a menudo, refieren niveles más severos de dolor clínico que los hombres (Goetz et al. 2021). El uso de opioides con receta es significativamente mayor entre las mujeres que entre los hombres (mujeres 6,4% vs hombres 4,9%), que podría estar relacionado con la mayor prevalencia de patologías que cursan con dolor crónico en las mujeres. A ello hay que sumar algunos estudios que muestran mejor respuesta analgésica a los opiáceos por parte de los varones (Goetz et al. 2021).

Un aspecto que invita a la reflexión es el hecho de que la probabilidad de consumo intravenoso de opioides es mayor en aquellas mujeres cuya pareja también lo hace. Parece que la presión social y las relaciones interpersonales podrían ser factores

importantes para el inicio en el consumo de opioides inyectados en la población femenina (Bolshakova et al. 2019).

Muchas mujeres con TOC refieren violencia por parte de su pareja y, frecuentemente, el abuso de sustancias les permite afrontar esos abusos físicos y emocionales. Se ha demostrado que la coexistencia de TCO con abusos y maltrato doméstico se asocia a un incremento del riesgo de las recaídas, una escasa participación en los programas de deshabituación y una menor adherencia a dichos programas (Back et al. 2011).

El tratamiento para el TCO también es un campo de desigualdad de género principalmente porque los programas de tratamiento están básicamente enfocados hacia los hombres, y como consecuencia las mujeres suelen sentirse en un ambiente hostil, con servicios que no están dirigidos a sus necesidades específicas (Goetz et al. 2021). En segundo lugar, las mujeres embarazadas, o que son madres, tienen miedo de ser procesadas y/o perder la custodia de sus hijos si empiezan con el tratamiento sustitutivo. En 25 estados y el Distrito de Columbia existen leyes que consideran el consumo de sustancias durante el embarazo un delito de abuso infantil y pueden ser denunciadas por ello. Algunos estados además estipulan que el consumo prenatal de sustancias es motivo de finalización de los derechos de patria potestad de los padres por abuso o negligencia (Goetz et al. 2021). Estas diferencias ponen en evidencia la necesidad de un enfoque especifico de género tanto en los programas de tratamiento como en la prevención e intervención temprana (Goetz et al. 2021).

5.4. Crisis sanitaria por Covid-19 y epidemia por opioides

La pandemia de Covid-19 parece que está ocultando mediante el distanciamiento social una nueva ola de abuso de opioides con su consiguiente aumento de morbilidad y mortalidad (Silva and Kelly 2020). Al principio de la pandemia Becker y Fiellin (2020) reivindicaron diferentes propuestas para tratar de evitar que la epidemia de opioides colisionara con la pandemia por Covid-19. Entre las medidas que sugirieron están el acceso ininterrumpido a la metadona y la buprenorfina por parte de las clínicas de tratamiento substitutivo, la promoción del uso de buprenorfina al tener un perfil de seguridad mayor y formulaciones que pueden dosificarse en tres veces por semana o incluso mensuales. Para ello la Administración para el Control de Drogas (DEA) permitió la teleprescripción de buprenorfina en aquellos casos en los que existiese un canal de comunicación audiovisual entre el paciente y el prescriptor (Becker and Fiellin 2020).

Mason et al. (2021) recientemente examinaron las tendencias con relación a la Covid-19 y la epidemia de opioides en el condado de Cook, Illinois. Aunque los datos se correspondan a un pequeño territorio de Estados Unidos, seguramente puedan ser extrapolables a muchas otras áreas del país. Previamente a la pandemia por Covid-19 que estamos viviendo, el condado de Cook llevaba 2 años experimentando un aumento en las muertes por sobredosis de opioides. Su informe describe la tendencia existente de muertes semanales por sobredosis de opioides a lo largo de 3 años (Mason et al. 2021). Las conclusiones de su investigación son que durante el periodo de confinamiento domiciliario de 11 semanas (del 21 de marzo al 5 de junio) hubo un

aumento de las muertes semanales por sobredosis en comparación con las semanas previas de ese mismo año y que una vez que acabó dicho confinamiento las muertes volvieron a bajar. El análisis de estas tendencias nos puede hacer pensar que la pandemia por Covid-19 puede estar influyendo de manera notoria en la epidemia de opioides.

Tratando de buscar una explicación a esta situación se deben tener en cuenta diferentes factores como las grandes interrupciones en las clínicas de tratamiento y recuperación. Además, debido a la pandemia se destruyeron muchos puestos de trabajo en el sector servicios y eso dejaba a la gente sin cobertura médica en muchas ocasiones. También hubo una pérdida de apoyo social en persona que aumentó los niveles de depresión, ansiedad y aislamiento social (Mason et al. 2021). Este aislamiento social y pérdida de los grupos de apoyo puede haber producido recaídas, además de que estas personas debían consumir individualmente lo que hacia más difícil que se les administrase naloxona en caso de sobredosis (Mason et al. 2021).

Si el distanciamiento social está reforzando la epidemia de opioides, los esfuerzos deberían centrarse en estrategias como la educación sanitaria, el acceso a tratamientos alternativos o modalidades terapéuticas interdisciplinares integradas. Está claro que para conseguir resultados diferentes se necesitan tratamientos novedosos que se adecuen a la nueva situación que se está desarrollando, ya que las propuestas previas empiezan a estar desfasadas (Silva and Kelly 2020).

6. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE OPIOIDES

Tratamiento de mantenimiento:

Actualmente la FDA tiene aprobados 3 medicamentos para el tratamiento crónico de las personas con TCO. Son la metadona, la buprenorfina y la naltrexona. Son tratamientos que se basan en la evidencia científica y a través de diferentes estudios han demostrado mejorar la adhesión al tratamiento de la adicción y la remisión del TCO, la reducción del consumo continuado y los eventos adversos (Wakeman 2020).

6.1. Metadona

6.1.1. Historia

La metadona nace en 1937 de forma sintética. No fue hasta 1964 cuando se inició el programa de investigación en la Universidad Rockefeller para probar es uso de la metadona en los adictos a los opioides. Dados los buenos resultados, en 1974 se aprobó la Ley de Tratamiento de Adictos a los Estupefacientes que permitía su uso como tratamiento para la adicción a los opioides, siempre que existiese una estricta supervisión de los centros de tratamiento (McElrath and Joseph 2018).

6.1.2. Utilidades

Está demostrado que el uso de metadona en los programas de mantenimiento reduce el consumo de opioides ilícitos, la criminalidad y las tasas de mortalidad por sobredosis, permitiendo a los pacientes mejorar su

productividad social y salud. También reduce la transmisión de enfermedades infecciosas como la hepatitis o el VIH. Sus principales efectos son la supresión del síndrome de abstinencia y el bloqueo de los efectos eufóricos que produce la heroína, además de aliviar el ansia de consumo (Farrell et al. 1994). Es la opción de tratamiento más exitosa para el TCO severo a largo plazo (McElrath and Joseph 2018).

6.1.3. Retos

La metadona tiene un mayor riesgo de sobredosis accidental en comparación con otros tratamientos para el TCO (Molero et al. 2018). Resulta ciertamente controvertida la idea de administrar un opioide a una persona que es adicta a los opioides, especialmente porque la duración del tratamiento es indefinida dado que no es una medicación curativa sino sustitutiva. A diferencia de la buprenorfina, la metadona tiene valor en la calle y eso conlleva riesgo de desvío al mercado clandestino (McElrath and Joseph 2018).

6.1.4. Administración

Es un agonista sintético de los receptores μ con un inicio de acción muy lento y una vida media de eliminación larga (24 a 36 horas). Habitualmente se administra mediante formulación líquida en unas dosis medias de entre 80 y 120 mg al día (McElrath and Joseph 2018). Para evitar el riesgo de abuso las clínicas tienen reglas estrictas de administración. Los 3 primeros meses de tratamiento, los pacientes deben ir 6 días a la semana al programa. Con el tiempo, cuando van ganando confianza pueden recibir 3 dosis en la clínica y 4 para llevar a casa y al cabo de 1 año solo tienen que acudir una vez a la semana, recibiendo 6 dosis para casa. Para comprobar que están cumpliendo con la desintoxicación, se les realizan controles supervisados de drogas en orina y pruebas de alcoholemia (Weimer et al. 2011).

6.2. Buprenorfina

6.2.1. Historia

Fue descubierta en 1966. Es un opioide semisintético que actúa como agonista parcial en los receptores μ y antagonista completo de los receptores κ. El uso terapéutico que actualmente se le da a buprenorfina está basado en sus propiedades como agonista parcial. Cuando es utilizada como único fármaco opioide, la buprenorfina produce todos los efectos opioides, aunque su efecto máximo tiene un techo más bajo que el de un agonista puro. Si el paciente que está siendo tratado con buprenorfina consume eventualmente heroína, fentanilo u otro agonista puro, la buprenorfina firmemente unida al receptor opioide μ le resta eficacia al agonista puro y, desde el punto de vista funcional, se comporta como si fuera un antagonista (McElrath and Joseph 2018).

6.2.2. Utilidad

Su eficacia en el tratamiento del TCO es clara. Su cumplimiento es elevado y está asociado a una mejora de las tasas de sobriedad, una disminución de la

actividad delictiva y una reducción de las sobredosis accidentales (Molero et al. 2018).

6.2.3. Retos

Normalmente, el mayor inconveniente es el proceso de inducción ya que suele requerir que se ponga la dosis en el consultorio y habitualmente volver el mismo día para el seguimiento. Otro reto es la duración del tratamiento, puesto que no existe un tiempo claramente establecido para su interrupción, además las evidencias disponibles, no muestran buenos resultados cuando se hace esto (McElrath and Joseph 2018). El potencial de abuso de la buprenorfina sí es motivo de preocupación. Se sabe que produce refuerzo positivo especialmente cuando se administra inyectada (Yokell et al. 2011).

6.2.4. Administración

Es una medicación con un buen perfil de seguridad. La administración de 32 mg no produce una depresión respiratoria mayor que una administración de 16 mg. Sin embargo, al combinarse con otros depresores respiratorios, como el alcohol o las benzodiacepinas, se incrementa el riesgo de parada respiratoria y muerte. La dosis media es de 16 mg, pudiéndose aumentar hasta los 24 mg. Su escasa biodisponibilidad por vía oral condiciona su administración por vía sublingual. De esta manera se puede co-administrar con naloxona para evitar su potencial de abuso. Ello se explica porque la naloxona tiene muy escasa biodisponibilidad sublingual y, por tanto, no interferiría con los efectos de la buprenorfina. Sin embargo, en administración intravenosa, la naloxona antagonizaría completamente el efecto de la buprenorfina. Actualmente existen nuevas formulaciones que pueden bien implantarse, bien inyectarse (McElrath and Joseph 2018).

6.3. Naltrexona

6.3.1. Historia

Fue sintetizada por primera vez en 1965. Es un derivado sintético que actúa como antagonista competitivo puro de todos los tipos de receptores opioides, bloqueando el efecto opiáceo por ocupación. Presenta una mayor duración, potencia y biodisponibilidad oral en comparación con la naloxona. La FDA la aprobó como tratamiento de la dependencia de los opioides y el alcohol y como antídoto en las sobredosis por opioides exógenos (McElrath and Joseph 2018).

6.3.2. Utilidad

Algunos sostienen que gracias a su capacidad para bloquear los receptores de opiáceos puede ser útil como elemento disuasorio de un consumo mayor. Los estudios demuestran que, si se toma según lo pautado, la probabilidad de mantenerse libre de opioides aumenta y disminuye el riesgo de sobredosis. Otro beneficio de la naltrexona es que carece de potencial de abuso, no tiene valor en la calle y con su consumo no se desarrolla tolerancia ni

dependencia. Además, parece que es relativamente segura a largo plazo, aunque puede elevar las enzimas hepáticas (McElrath and Joseph 2018).

6.3.3. Administración

La dosis habitual es de 50 mg al día. Para intentar mejorar el cumplimiento se están desarrollando formulaciones de acción prolongada. La FDA ya ha aprobado la naltrexona inyectable de liberación prolongada con una dosis mensual. Proporciona unos niveles relativamente constantes al paciente. Los estudios al respecto parecen prometedores (McElrath and Joseph 2018).

7. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

La crisis actual es evidente. Diferentes organizaciones como la Organización Mundial de la Salud, la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes y las Naciones Unidas, entre otras, han advertido sobre el aumento de consumo de opioides en el mundo, especialmente en Estados Unidos (Bolshakova et al. 2019). Este aumento ejerce una gran presión sobre los sistemas sanitarios, con consecuencias fatales, sobre todo en aquellos más frágiles y con menores coberturas y servicios dirigidos a la prevención y tratamiento del TCO (Bolshakova et al. 2019).

A nivel gubernamental, se han ido proponiendo a lo largo de los años diversas iniciativas políticas, directrices y programas de control de medicamentos con receta, con el objetivo de frenar el consumo abusivo de opioides para controlar esta epidemia. De esta manera, los CDC han implementado directrices para garantizar prescripciones lo más seguras posibles (Bolshakova et al. 2019). Por su parte, la FDA ha insistido en numerosas ocasiones en la regulación de las prescripciones con movimientos como el "fortalecimiento de las etiquetas de advertencia y la exigencia de autorización de los prescriptores para reponer los medicamentos en lugar de simplemente permitir que se repongan automáticamente" (US Food and Drug Administration 2018).

Sin embargo, estas políticas pueden producir efectos indeseados como el aumento del consumo de heroína o fentanilo al reducir la cantidad de opioides con receta disponibles. En cierto modo se estaría dirigiendo a estas personas a buscar alternativas más accesibles (Bolshakova et al. 2019).

Es evidente que además de centrar los esfuerzos en intentar reducir el consumo, no se debe perder de vista la demanda. Es fundamental intentar comprender y abordar los factores que están impulsando esta epidemia para implementar soluciones. Los pilares básicos son la prevención primaria, el tratamiento de aquellos que ya tienen un trastorno de consumo de opioides y los programas de prevención de sobredosis. El objetivo que persiguen es la reducción del consumo y de la mortalidad asociada a las sobredosis. Los programas de prevención que se han desarrollado incluyen la derivación de los pacientes con TOC a clínicas de tratamiento substitutivo con buprenorfina o metadona, y la potenciación de los programas de rehabilitación. Por otro lado, la educación en el uso de naloxona por los consumidores de opioides para revertir las sobredosis ha confirmado que reduce su desenlace fatal (Manchikanti et al. 2016).

Bolshakova et al. (2019) describen 3 tipos de prevención:

- **Prevención universal**: programas dirigidos a todos los individuos que intentan evitar que la sociedad en general abuse de los opioides.
- **Prevención selectiva**: programas dirigidos a grupos de alto riesgo (como los que reciben tratamiento con opioides para el dolor crónico o sus familiares).
- **Prevención indicada**: programas dirigidos a subgrupos de alto riesgo (como los consumidores de opioides con receta, para evitar que se cambien a las drogas inyectadas) (Bolshakova et al. 2019).

La educación es un pilar fundamental en la prevención del consumo de opioides. La Sociedad Americana de Médicos Intervencionistas del Dolor (SAMID) ha ofrecido durante los últimos 20 años amplios recursos de formación continuada. Estas medidas preventivas comenzaron en el año 2000 mediante el programa nacional "National All Schedules Prescription Electronic Reporting Act" (NASPER). En 2005 NASPER se convirtió en ley como un programa estatal de control de medicamentos con receta (PDMP) (Manchikanti et al. 2018). Con su creación lo que se intentó fue mejorar la toma de decisiones clínicas, dado que eran capaces de vincular a los médicos con bases de datos que detectaban a los consumidores problemáticos (Compton et al. 2015).

Los PDMP son gestionados por los estados de manera individual y como consecuencia la aceptación, cumplimiento y el efecto de estos programas varían, afectando a su eficacia. Los estados donde el PDMP es obligatorio han conseguido reducir los niveles de prescripción y dosis consumidas de opioides (Strang et al. 2020). Una revisión sistemática de 2021 analiza los obstáculos y facilitadores del éxito del programa en Estados Unidos. Martin, Modi y Feldman (2021) afirmaron que los PDMP son programas capaces de recopilar, monitorizar, analizar y transmitir datos de manera que aumentan el conocimiento de las prescripciones por parte de los médicos. Además, son capaces de reducir el tiempo de detección de desvío y cambiar los comportamientos de prescripción por parte de los médicos (Martin et al. 2021). Otro de los beneficios del programa es que permite realizar un seguimiento de las cantidades y frecuencias de los opioides que se dispensan por cada proveedor a cada paciente. El objetivo de esto es proporcionar a los prescriptores acceso a esta información para promover el cumplimiento de las directrices de los CDC y permitir la observación de los hábitos de reposición de los pacientes (Martin et al. 2021).

La limitación principal de los PDMP es que no se aplican de manera igualitaria en todos los estados. La administración, el financiamiento y las capacidades del PDMP varían entre los estados lo que produce diferencias en el acceso y el intercambio de datos. No todos los estados incluyen los mismos medicamentos en el programa, además algunos de ellos tienen excepciones para las recetas de corta duración, las recetas en enfermos terminales y las que se administran en los hospitales e instalaciones de larga duración (Martin et al. 2021). Aunque a priori parece un programa prometedor, una mayor adhesión por parte de todos los estados es necesaria para poder cumplir con los objetivos.

A pesar de ser considerada una parte fundamental de la estrategia, se sabe poco sobre cuál podría ser la mejor forma de educar a los médicos y demás profesionales de la salud. Por la prevalencia del TCO, la facultad o la residencia podrían ser idóneos para adquirir esta competencia. Sin embargo, pocos programas de residencia incluyen

formación para el tratamiento farmacológico del TCO. Además, muchas de las personas con la formación necesaria para proporcionar medicamentos para el TCO no la ofrecen, lo que sugiere que una formación adecuada podría ser insuficiente para solucionar el problema, sobre todo en los entornos rurales (Blanco and Volkow 2019).

Otra de las estrategias posibles es la utilización de elementos disuasorios para disminuir el potencial de abuso. Para ello se pueden cambiar los procesos de formulación, comercialización, distribución y prescripción de los opioides. Existen formulaciones específicas como las resistentes a la manipulación, las disuasorias de abuso con propiedades que hacen que sean más difíciles de inyectar o esnifar, o la asociación de naloxona en la formulación que elimina su potencial de administración intravenosa (Pergolizzi and Lequang 2014). Todas estas formulaciones de opioides son menos gratificantes y por tanto menos atractivas para el consumo. Sin embargo, los opioides no pueden ser completamente a prueba de abuso por la biodisponibilidad que precisan para ser efectivos (Shipton et al. 2018).

En 2018, el Congreso de los Estados Unidos dotó con 500 millones de dólares a los NIH. Gracias a los cuales se pudo desarrollar la iniciativa HEAL (Helping to End Addition Long-term). Esta iniciativa aborda diferentes áreas de oportunidad, desde la mejora del manejo del dolor y la minimización de la dependencia, hasta la mejora del tratamiento del TCO (Blanco and Volkow 2019). Se priorizan tres campos principales de actuación como la utilización de recursos para la identificación de nuevas dianas farmacológicas y desarrollo de nuevos medicamentos o reutilización de los existentes, centrando los esfuerzos en la mejora de los tratamientos para revertir las sobredosis. La optimización de los tratamientos ya existentes mejorando la Red de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de Estados Unidos para la investigación de los opioides. Por último los ensayos clínicos que se están desarrollando sobre las mejores prácticas para el tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal (Blanco and Volkow 2019).

8. CONCLUSIONES

La prescripción incontrolada y el aumento del consumo de opioides durante años ha degenerado en consecuencias catastróficas. Sin embargo, el aumento de la oferta no es la única causa del problema. Un análisis holístico, en el que se tienen en cuenta otros factores, como las desigualdades sociales y económicas suponen una aproximación más correcta al problema. La reducción de las prescripciones es el primer paso hacia la disminución de las tasas de adicción y sobredosis, pero evidentemente no puede ser el único.

De igual manera, debería tenerse en cuenta el efecto negativo de una reducción brusca de los opioides con receta. En el transcurso de los años, se ha ido creando una población con dolor crónico y, además, adicta, para la cual reducir la oferta tiene como consecuencia la búsqueda desesperada de opioides en el mercado clandestino, donde las drogas que abundan son la heroína y el fentalino.

Otro resultado de esta epidemia es una tendencia a la disminución de las prescripciones de opioides para el tratamiento del dolor, tanto agudo como crónico.

Esto supone un paso atrás en el alivio del dolor. El péndulo de la historia nos retrotrae a la época de opiofobia, en la que los opioides se recetaban con miedo y el dolor estaba infratratado. Es primordial establecer claramente las enfermedades y situaciones que precisan opioides para el tratamiento del dolor. Encontrar el equilibrio entre el tratamiento óptimo y el infratratamiento es clave para poder empezar a solventar el problema de manera definitiva.

Otro problema importante es la ausencia de tratamientos curativos para el TCO. Los fármacos que se utilizan son opioides cuya finalidad es sustitutiva. Es un tratamiento de mantenimiento que lo que pretende evitar es el consumo clandestino y las recaídas. Tampoco debería perderse de vista que la metadona y la buprenorfina, aunque tienen un perfil de seguridad mayor, no están exentos de riesgos y hay que considerarlos con precaución.

La necesidad de nuevos analgésicos no opioides para el tratamiento eficaz del dolor es evidente. En los últimos años muchas líneas de investigación han parecido prometedoras, pero actualmente no existe en el mercado ninguna alternativa válida para este problema. Más investigaciones son necesarias si queremos poner fin a está situación cada vez más descontrolada.

A pesar de que la crisis de opioides podría suponer una amenaza también para los países europeos, nuestras sociedades tienen herramientas de protección, como son nuestros sistemas sanitarios universales y bien controlados. Ahora bien, habría que reflexionar sobre el riesgo de que una progresiva desinversión en nuestros sistemas de bienestar social pueda hacer a los individuos más vulnerables a la adicción (Damiescu et al. 2021).

9. BIBLIOGRAFÍA

2019 National Survey of Drug Use and Health (NSDUH) Releases. (2020, septiembre). Recuperado 29 de marzo de 2021, de https://www.samhsa.gov/data/release/2019-national-survey-drug-use-and-health-nsduh-releases

American Psychiatric Association. 2014. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

Back, Sudie E., Rebecca L. Payne, Amy Herrin Wahlquist, Rickey E. Carter, Zachary Stroud, Louise Haynes, Maureen Hillhouse, Kathleen T. Brady, and Walter Ling. 2011. "Comparative Profiles of Men and Women with Opioid Dependence: Results from a National Multisite Effectiveness Trial." *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 37(5):313–23. doi: 10.3109/00952990.2011.596982.

Becker, William C., and David A. Fiellin. 2020. "When Epidemics Collide: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Opioid Crisis." *Annals of Internal Medicine* 1–2. doi: 10.17226/25310.

Blanco, Carlos, and Nora D. Volkow. 2019. "Management of Opioid Use Disorder in the USA: Present Status and Future Directions." *The Lancet* 393(10182):1760–72. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33078-2.

Bolshakova, Maria, Ricky Bluthenthal, and Steve Sussman. 2019. "Opioid Use and Misuse: Health Impact, Prevalence, Correlates and Interventions." *Psychology & Health* 34(9):1105–39. doi: 10.1007/978-3-030-34280-7_7.

Bote, Sunghee H. 2019. "U.S. Opioid Epidemic: Impact on Public Health and Review of Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs)." *Online Journal of Public Health Informatics* 11(2). doi: 10.5210/ojphi.v11i2.10113.

Centers for Disease Control and Prevention. (2014, July). Opioid painkiller prescribing. CDC Vital Signs. Retrieved from https:// www.cdc.gov/vitalsigns/opioid-prescribing/

Compton, Wilson M., Maureen Boyle, and Eric Wargo. 2015. "Prescription Opioid Abuse: Problems and Responses." *Preventive Medicine* 80:5–9. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.04.003.

Damiescu, Roxana, Mita Banerjee, David Y. W. Lee, Norbert W. Paul, and Thomas Efferth. 2021. "Health(Care) in the Crisis: Reflections in Science and Society on Opioid Addiction." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(1):1–17. doi: 10.3390/ijerph18010341.

Dasgupta, Nabarun, Leo Beletsky, and Daniel Ciccarone. 2018. "Opioid Crisis: No Easy Fix to Its Social and Economic Determinants." *American Journal of Public Health* 108(2):182–86. doi: 10.2105/AJPH.2017.304187.

Daubresse, Matthew, Hsien Yen Chang, Yuping Yu, Shilpa Viswanathan, Nilay D. Shah, Randall S. Stafford, Stefan P. Kruszewski, and G. Caleb Alexander. 2013. "Ambulatory Diagnosis and Treatment of Nonmalignant Pain in the United States, 2000-2010." *Medical Care* 51(10):870–78. doi: 10.1097/MLR.0b013e3182a95d86.

Dayer, Lindsey E., Jacob T. Painter, Kelsey McCain, Jarrod King, Julia Cullen, and Howell R. Foster. 2019. "A Recent History of Opioid Use in the US: Three Decades of Change." *Substance Use and Misuse* 54(2):331–39. doi: 10.1080/10826084.2018.1517175.

Diez Roux, Ana V. 2017. "Despair as a Cause of Death: More Complex than It First

Appears." *American Journal of Public Health* 107(10):1566–67. doi: 10.2105/AJPH.2017.304041.

Dowell, Deborah, Tamara M. Haegerich, and Roger Chou. 2016. "CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016." *JAMA* 315(15):1624–45. doi: 10.1001/jama.2016.1464.

Farrell, M., J. Ward, R. Mattick, W. Hall, G. V. Stimson, D. Des Jarlais, M. Gossop, and J. Strang. 1994. "Fortnightly Review: Methadone Maintenance Treatment in Opiate Dependence: A Review." *Bmj* 309(6960):997. doi: 10.1136/bmj.309.6960.997.

Gaskin, Darrell J., and Patrick Richard. 2012. "The Economic Costs of Pain in the United States." *Journal of Pain* 13(8):715–24. doi: 10.1016/j.jpain.2012.03.009.

Goetz, Teddy G., Jill B. Becker, and Carolyn M. Mazure. 2021. "Women, Opioid Use and Addiction." *Federation of American Societies for Experimental Biology* 35(2):e21303. doi: 10.1096/fj.202002125R.

Gostin, Lawrence O., James G. Hodge, and Sarah A. Noe. 2017. "Reframing the Opioid Epidemic as a National Emergency." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 318(16):1539–40. doi: 10.1001/jama.2017.13358.

Hagemeier, Nicholas E. 2018. "Understanding Pain; Introduction to the Opioid Epidemic: The Economic Burden on the Healthcare System and Impact on Quality of Life." *American Journal of Managed Care* 24:200–206.

Hedegaard, Holly, Arialdi M. Miniño, and Margaret Warner. 2020. "Drug Overdose Deaths in the United States, 1999-2018." *NCHS Data Brief* (356):1–8.

James, Keturah, and Ayana Jordan. 2018. "The Opioid Crisis in Black Communities." *Journal of Law, Medicine and Ethics* 46(2):404–21. doi: 10.1177/1073110518782949.

Johnson, S. (2016, June 15). AMA seeks move toward opioid alternatives. Retrieved from http://www.modern- healthcare.com/article/20160615/NEWS/160619941

Johnson, Erin M., William A. Lanier, Ray M. Merrill, Jacob Crook, Christina A. Porucznik, Robert T. Rolfs, and Brian Sauer. 2012. "Unintentional Prescription Opioid-Related Overdose Deaths: Description of Decedents by next of Kin or Best Contact, Utah, 2008-2009." *Journal of General Internal Medicine* 28(4):522–29. doi: 10.1007/s11606-012-2225-z.

Jones, Mark R., Omar Viswanath, Jacquelin Peck, Alan D. Kaye, Jatinder S. Gill, and Thomas T. Simopoulos. 2018. "A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine." *Pain and Therapy* 7(1):13–21. doi: 10.1007/s40122-018-0097-6.

Kawasaki, Sarah, and Joshua M. Sharfstein. 2019. "The Cost of the Opioid Epidemic, in Context." *The American Journal of Managed Care* 25(13):S241–42. doi: 10.1136/bmj.j1550.12.

Kolodny, Andrew, David T. Courtwright, Catherine S. Hwang, Peter Kreiner, John L. Eadie, Thomas W. Clark, and G. Caleb Alexander. 2015. "The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction." *Annual Review of Public Health* 36:559–74. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031914-122957.

Leslie, Douglas L., Djibril M. Ba, Edeanya Agbese, Xueyi Xing, and Guodong Liu. 2019. "The Economic Burden of the Opioid Epidemic on States: The Case of Medicaid." *The American Journal of Managed Care* 25(13):S243–49.

Linton, Sabriya L., Danielle F. Haley, Josalin Hunter-Jones, Zev Ross, and Hannah L. F.

Cooper. 2017. “Social Causation and Neighborhood Selection Underlie Associations of Neighborhood Factors with Illicit Drug-Using Social Networks and Illicit Drug Use among Adults Relocating from Public Housing.” *Social Science & Medicine* 185:81–90. doi: 10.1016/j.socscimed.2017.04.055.Social.

Lyden, Jennifer, and Ingrid A. Binswanger. 2019. “The United States Opioid Epidemic.” *Seminars in Perinatology* 43(3):123–31. doi: 10.1053/j.semperi.2019.01.001.

Madras, Bertha K. 2017. “The Surge of Opioid Use, Addiction, and Overdoses: Responsibility and Response of the US Health Care System.” *JAMA Psychiatry* 74(5):441–42. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0163.

Manchikanti, Laxmaiah, Adam M. Kaye, and Alan D. Kaye. 2016. “Current State of Opioid Therapy and Abuse.” *Current Pain and Headache Reports* 20(5). doi: 10.1007/s11916-016-0564-x.

Manchikanti, Laxmaiah, Jaya Sanapati, Ramsin M. Benyamin, Sairam Atluri, Alan D. Kaye, and Joshua A. Hirsch. 2018. “Reframing the Prevention Strategies of the Opioid Crisis: Focusing on Prescription Opioids, Fentanyl, and Heroin Epidemic.” *Pain Physician* 21(4):309–26. doi: 10.36076/ppj.2018.4.309.

Marks, Richard M., and Edward J. Sachar. 1973. “Undertreatment of Medical Inpatients With.” *Annals of Internal Medicine* 78(2):173–82.

Martin, Heather D., Shikha S. Modi, and Sue S. Feldman. 2021. “Barriers and Facilitators to PDMP IS Success in the US: A Systematic Review.” *Drug and Alcohol Dependence* 219(December 2020):108460. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108460.

Mattson, Christine L., Lauren J. Tanz, Kelly Quinn, Mbabazi Kariisa, Priyam Patel, and Nicole L. Davis. 2021. “Morbidity and Mortality Weekly Report Trends and Geographic Patterns in Drug and Synthetic Opioid Overdose Deaths-United States, 2013-2019.” *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70(6):202–7.

McElrath, Karen, and Herman Joseph. 2018. “Medication-Assisted Treatment (MAT) for Opioid Addiction: Introduction to the Special Issue.” *Substance Use and Misuse* 53(2):177–80. doi: 10.1080/10826084.2017.1404106.

Meldrum, Marcia L. 2003. “A Capsule History of Pain Management.” *JAMA* 290(18):2470–75. doi: 10.1001/jama.290.18.2470.

Meldrum, Marcia L. 2016. “The Ongoing Opioid Prescription Epidemic: Historical Context.” *American Journal of Public Health* 106(8):1365–66. doi: 10.2105/AJPH.2016.303297.

Melzack R. (1990). The tragedy of needless pain. *Scientific American*, *262*(2), 27–33. https://doi.org/10.1038/scientificamerican0290-27

Molero, Yasmina, Johan Zetterqvist, Ingrid A. Binswanger, Clara Hellner, Henrik Larsson, and Seena Fazel. 2018. “Medications for Alcohol and Opioid Use Disorders and Risk of Suicidal Behavior, Accidental Overdoses, and Crime.” *American Journal of Psychiatry* 175(10):970–78. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17101112.

Morgan J. P. (1985). American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. *Advances in alcohol & substance abuse*, *5*(1-2), 163–173. https://doi.org/10.1300/J251v05n01_11

NVSS - Drug Overdose Deaths. (2020). Recuperado 29 de marzo de 2021, de https://www.cdc.gov/nchs/nvss/drug-overdose-deaths.htm

Organización Mundial de la Salud (2007). *CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades* (10ª ed). Ginebra, CH

Pawl, Ron. 2008. "Prescription Narcotic Drug Abuse: 'We Have Met the Enemy and They Are Ourselves.'" *Surgical Neurology* 69(5):538–41. doi: 10.1016/j.surneu.2007.10.013.

Pergolizzi, Joseph V., and Jo Ann Lequang. 2014. "Abuse-Deterrent Formulations of Opioid Analgesics." *Pain Practice* 14(3):204–6. doi: 10.1111/papr.12093.

Portenoy, Russell K. 1996. "Opioid Therapy for Chronic Nonmalignant Pain: Clinicians' Perspective." *Journal of Law, Medicine and Ethics* 24:296–309.

Portenoy, R. K., & Foley, K. M. (1986). Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain*, *25*(2), 171–186. https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90091-6

Porter, Jane, and Hershel Jick. 1980. "Addiction Rare in Patients Treated with Narcotics." *The New England Journal of Medicine* 302(2):123.

Salmond, Susan, and Virginia Allread. 2019. "A Population Health Approach to America's Opioid Epidemic." *Orthopaedic Nursing* 38(2):95–108. doi: 10.1097/NOR.0000000000000521.

Schiffrin M. J. (1956). The management of pain in cancer. *St Louis: Year Book*;. p. 7–8

Seltzer, Nathan. 2020. "The Economic Underpinnings of the Drug Epidemic." *SSM - Population Health* 12. doi: 10.1016/j.ssmph.2020.100679.

Shipton, Edward A., Elspeth E. Shipton, and Ashleigh J. Shipton. 2018. "A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It?" *Pain and Therapy* 7(1):23–36. doi: 10.1007/s40122-018-0096-7.

Slevin, K. A., & Ashburn, M. A. (2011). Primary care physician opinion survey on FDA opioid risk evaluation and mitigation strategies. *Journal of opioid management*, *7*(2), 109–115. https://doi.org/10.5055/jom.2011.0053

Srivastava, A. Benjamin, John J. Mariani, and Frances R. Levin. 2020. "New Directions in the Treatment of Opioid Withdrawal." *The Lancet* 395(10241):1938–48. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30852-7.

Stein, Christoph MD. 1997. "Opioid Treatment of Chronic Nonmalignant Pain." *Anesthesia and Analgesia* 84(4):912–14.

Strang, John, Nora D. Volkow, Louisa Degenhardt, Matthew Hickman, Kimberly Johnson, George F. Koob, Brandon D. L. Marshall, Mark Tyndall, and Sharon L. Walsh. 2020. "Opioid Use Disorder." *Nature Reviews Disease Primers* 6(1). doi: 10.1038/s41572-019-0137-5.

Tucker, Kathryn L., David B. Brushwood, Sandra H. Johnson, David E. Joranson, Ron Joseph, Ronald J. Kulich, Nina J. Pelletier, and Albert Ray. 2004. "Medico-Legal Case Report and Commentary: Inadequate Pain Management in the Context of Terminal Cancer. The Case of Lester Tomlinson." *Pain Medicine* 5(2):214–17. doi: 10.1111/j.1526-4637.2004.4029_2.x.

Upp, Lily A., and Jennifer F. Waljee. 2020. "The Opioid Epidemic." *Clinics in Plastic Surgery* 47(2):181–90. doi: 10.1016/j.cps.2019.12.005.

US Food and Drug Administration. 2018. "The Opioid Epidemic and the Food and Drug Administration : Legal Authorities and Recent Agency Action."

Wakeman, Sarah E. 2020. "Diagnosis and Treatment of Opioid Use Disorder in 2020." *JAMA* 323(20):2082–83. doi: 10.1136/bmj.j1550.

Weimer, Melissa B., P. Todd Korthuis, George S. Behonick, and Martha J. Wunsch.

2011. “The Source of Methadone in Overdose Deaths in Western Virginia in 2004.” *J Addict Med* 5(3):188–202. doi: 10.1038/jid.2014.371.

Wilson, Nana, Mbabazi Kariisa, Puja Seth, Herschel Smith, and Nicole L. Davis. 2020. “Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2017–2018.” *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 69(11):290–97. doi: 10.15585/mmwr.mm6911a4.

World Health Organization. (1986). Cancer pain relief. Geneva: WHO. Retrieved from https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944

Yokell, Michael A., Nickolas D. Zaller, Traci C. Green, and Josiah D. Rich. 2011. “Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone Diversion, Misuse, and Illicit Use: An International Review.” *Current Drug Abuse Reviews* 4(1):28–41. doi: 10.2174/1874473711104010028.

Zenz, M., and A. Willweber-Strumpf. 1993. “Opiophobia and Cancer Pain in Europe.” *The Lancet* 341(4):1075–76.

10. AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que se cruzaron durante este tiempo en mi camino, gracias por lo bueno y por lo malo. Por haber entendido lo que implica cumplir un sueño y el sacrificio que muchas veces conlleva. Gracias por haber estado siempre ahí.