

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

CURSO ACADÉMICO 2019-2020

CRISIS DE OPIOIDES EN ESTADOS UNIDOS

ALUMNA

Soraya Suárez Castellano

TUTORA

Carmen Rubio Armendáriz

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	4
MÉTODO	4
1. La crisis de opioides en Estados Unidos	4-17
a) Características generales y causas. La crisis en cifras	4-7
b) Analgésicos opiáceos involucrados en la crisis de EE. UU.	7-14
c) Uso abusivo y dependencia a analgésicos opioides: factores relacionados con la prescripción, el prescriptor y el paciente.	15
d) La gestión de la crisis. Consecuencias para la industria farmacéutica.	16-17
2. Análisis y comparación con España	18-24
a) Características del modelo de prescripción y dispensación español que previenen el consumo abusivo y dependencia a analgésicos opiáceos	18-20
b) Papel de las oficinas de farmacia y los farmacéuticos	20-24
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26-30

RESUMEN

La crisis de opioides en EEUU ha supuesto un antes y un después para el país. El consumo abusivo de los analgésicos opiáceos prescritos derivó en la generación de pacientes adictos a estos fármacos, que buscaban combatir el síndrome de abstinencia con otros fármacos e incluso con opioides ilegales, lo que se asoció a un incremento del número de fallecido por sobredosis a opiáceos. El desconocimiento o la falta de transparencia en la comunicación sobre la tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia que estos analgésicos opiáceos podían generar en el consumidor crónico ha sido identificada como una de las principales causas de esta crisis.

En esta revisión bibliográfica se estudia el papel que tuvieron las industrias farmacéuticas comercializadoras de los analgésicos opiáceos involucrados en esta crisis. ¿Antepusieron las farmacéuticas el beneficio económico frente a la salud del paciente? ¿Ocultaron información sobre el potencial adictivo de los analgésicos opiáceos?

Industrias farmacéuticas, médicos prescriptores, pacientes usuarios, farmacéuticos dispensadores y normativa vigente son pilares esenciales en el análisis y la gestión de esta crisis, pero también en el diseño de políticas y estrategias de prevención de situaciones similares en el futuro. El farmacéutico juega un papel central en el control y seguimiento del uso y consumo de este grupo de medicamentos en España. El uso racional y seguro de estos fármacos se beneficia del conocimiento sobre ellos y por esto, el farmacéutico está comprometido con la educación sanitaria en cualquiera de sus intervenciones asistenciales.

Palabras clave: crisis, opiáceos, Estados Unidos, adicción, sobredosis

ABSTRACT

The opioid overdose crisis in USA has been a before and after for the country. The abusive consumption of prescription opioid analgesics derived in the generation of patients addicted to these drugs that seeks to combat abstinence syndrome with other drugs and even with illegal opioids, which was associated with an increase in the number of deaths from opioid overdoses. Ignorance or lack of transparency in communication about tolerance, dependency and abstinence syndrome that these chronic consumer-generated opioid pain relievers have been identified as one of the main causes of this crisis.

In this bibliographic review, the role of the pharmaceutical marketing companies of the opiate analgesics involved in this crisis is studied. Did the pharmaceutical companies put the economic benefit ahead of the patient's health? Did they hide information about the addictive potential of opioid pain relievers?

Pharmaceutical industries, prescribing doctors, patient users, dispensing pharmacists and current policies are fundamental pillars in the analysis and management of this crisis, but also in the design of policies and strategies to prevent similar situations in the future. The pharmacist plays a central role in the control and monitoring of the use and consumption of this group of drugs in Spain. The rational and safe use of these drugs benefits from knowledge about them and for this reason, the pharmacist is committed to health education in any of his health care.

Keywords: crisis, opiates, United States, addiction, overdose

CRISIS DE OPIOIDES EN ESTADOS UNIDOS

Introducción

El consumo masivo de analgésicos opiáceos ha sido asociado a un incremento en la prevalencia de dependencia a opioides legales e ilegales en Estados Unidos. Esta crisis ha cuestionado desde la prescripción hasta la dispensación de estos medicamentos. Sin embargo, la escasa información y comunicación del potencial adictivo de estas moléculas por parte de la industria farmacéutica a profesionales sanitarios y pacientes ha sido identificada como la principal causa de esta crisis^(1,2).

Objetivos

Estudiar y analizar la crisis de opioides en Estados Unidos y sus consecuencias, al tiempo que profundizar en el conocimiento de los analgésicos opiáceos implicados. Además, reflexionar sobre el estado en España y el papel que desempeñan las oficinas de farmacia.

Método

Se han consultado artículos e informes científicos, webs de instituciones americanas, europeas y españolas (NIDA, EMEA, AEMPS, entre otras) y las fichas técnicas de los analgésicos opiáceos comercializados en España.

1. La crisis de opioides en Estados Unidos

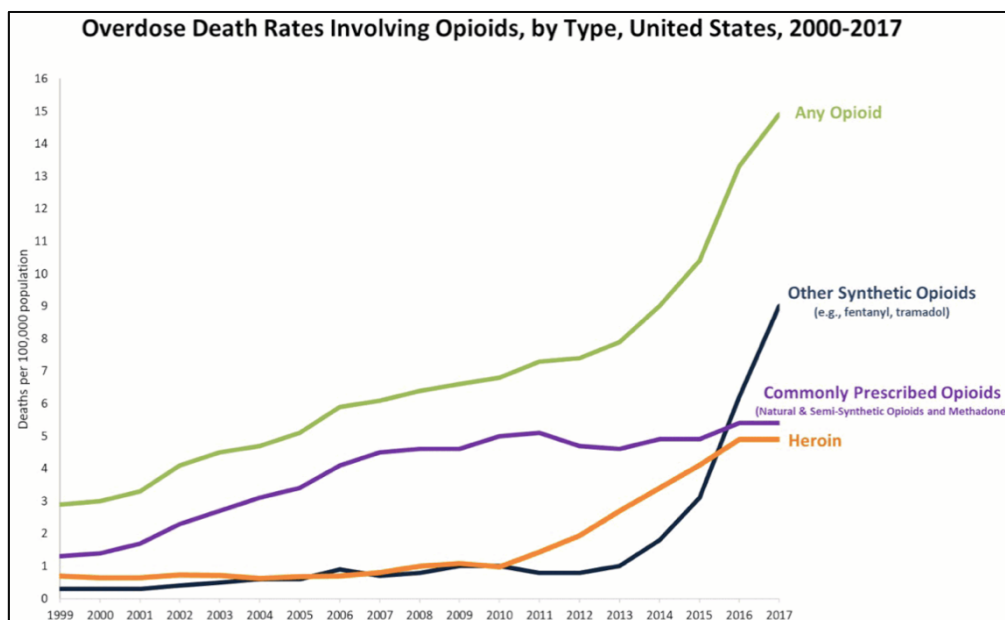
a. Características generales y causas. La crisis en cifras.

La crisis de opioides hace referencia al aumento exponencial en el número de consumidores abusivos y muertes relacionadas directamente con el uso inadecuado de analgésicos opiáceos en EEUU entre 2010 y 2017. El abuso de estas sustancias fue anterior a las evidencias de la adicción y sobredosis que generaban⁽³⁾.

En el artículo <<La crisis de opioides>> del NIH, National Institute on Drug Abuse, en 2017, se afirmaba que “En el 2015, más de 33.000 estadounidenses murieron por sobredosis de opioides, incluidos los opioides recetados, la heroína y el fentanilo de fabricación ilegal”⁽¹⁾.

Entre los analgésicos opiáceos se incluyen morfina, fentanilo, oxycodona, hidrocodona, codeína y algunos otros ^(4,5), siendo oxycodona e hidrocodona los principales causantes de esta crisis en EEUU. Todos presentan actividad analgésica por activación de receptores específicos en el SNC y SNP, y su uso prolongado e inadecuado puede generar tolerancia, dependencia y riesgo de sobredosis ^(4,6).

La gráfica 1 del *Centers for Disease Control and Prevention*, instituto nacional de salud pública de los EEUU, indica los fallecidos por cada 100.000 personas, entre 1999 y 2017, con una elevación notable a partir del año 2010. El número de muertes por analgésicos opiáceos pasó de 3 a 15 por cada 100.000 habitantes entre 1999 y 2017 ⁽²⁾.



Gráfica 1. Tasa de mortalidad por sobredosis de opiáceos. Estados Unidos, 2000-2017.

https://es.wikipedia.org/wiki/Crisis_de_opioides_en_los_Estados_Unidos#/media/Archivo:Timeline._Overdose_deaths_involving_opioids._United_States.gif

La elevada prescripción, dispensación y consumo de analgésicos opiáceos para cualquier tipo de dolor, incluso el dolor agudo, fueron los desencadenantes del aumento de fallecidos ⁽⁷⁾.

El artículo <<Por qué los opiáceos se convirtieron en un problema tan grave para Estados Unidos>> (Amus, 2017), defiende que las causas de esta crisis son diversas, siendo el exceso de prescripciones de analgésicos opiáceos en tratamientos para el dolor agudo y la publicidad las causas más relevantes. Según este artículo el Dr. Hershel Jick defendía ya en 1980 la ausencia de adicción en aquellos pacientes sin antecedentes de adicción. La escasa

o errónea información proporcionada por las industrias farmacéuticas sobre el potencial adictivo de estos principios activos, conllevó al aumento de las prescripciones con mínimo control⁽⁸⁾.

McGreal, en su artículo publicado en El diario (2017), comentó la opinión del presidente Trump acerca de las bonificaciones de la industria farmacéutica. En la última década las empresas farmacéuticas habían desembolsado 2.100 millones de euros a responsables políticos y existían incentivos de los laboratorios farmacéuticos a los facultativos estadounidenses por la prescripción de analgésicos opiáceos⁽⁹⁾.

La elección de un analgésico opioide frente a fisioterapia u otros analgésicos menos potentes, como paracetamol o metamizol, se debía a la comodidad para el paciente de no tener que acudir a fisioterapia, una terapia más costosa y duradera⁽⁹⁾.

Otra de las causas de esta crisis fue la promoción de estos medicamentos televisivamente. La población acudía a sus médicos para solicitar la prescripción de “*la droga que habían visto por la televisión*” o iban a las farmacias para conseguir su dispensación⁽⁸⁾.

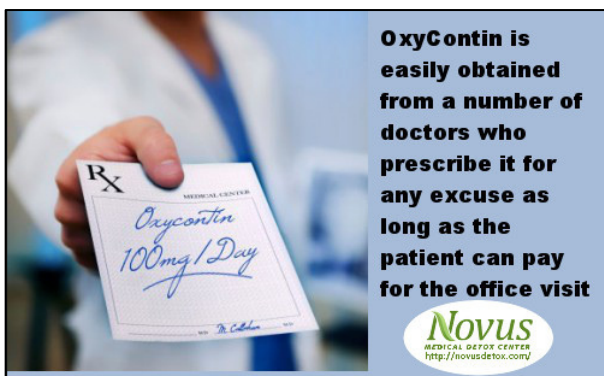


Imagen 1

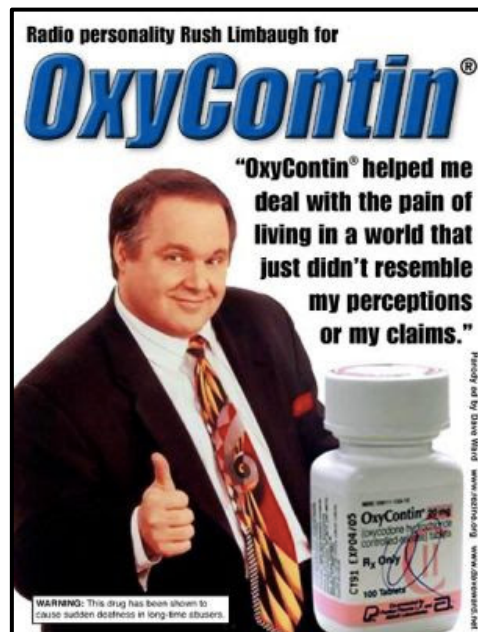
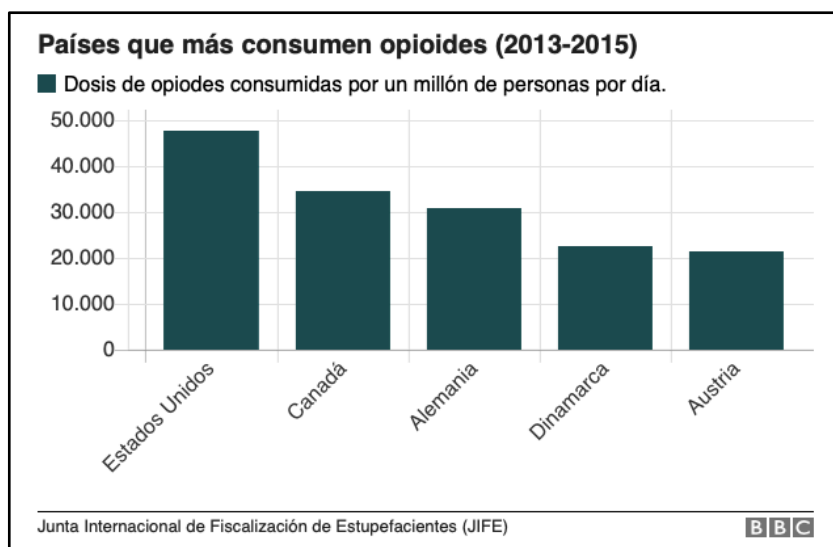


Imagen 2

Imágenes 1 y 2. Publicidad de Oxycontin.

La gráfica 2, perteneciente a un artículo publicado por la revista BBC news (2017), muestra los países que más dosis/día de opioides consumieron por millón de personas entre 2013 y 2015. EEUU encabeza el listado con 50.000 dosis de opioides/ millón de personas al día ⁽⁸⁾.



Gráfica 2. Países que más opioides consumen (2013-2015).

<https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-41755400>

b. Analgésicos opiáceos involucrados en la crisis de EE. UU.

Oxicodona generó un incremento exponencial de pacientes adictos. Comercializada por la farmacéutica Purdue como OxyContin® ⁽²⁾, llegó a ser el opioide más vendido y el de prescripción más abusado en EEUU ⁽³⁾. También destacó Percocet®, combinación de oxicodona y acetaminofeno ⁽¹⁰⁾, comercializado por Endo Labs ⁽¹¹⁾.

Hidrocodona, comercializada como Vicodin® por la compañía farmacéutica Abbott ⁽¹¹⁾, también ha jugado un papel relevante. Prescrita para el abordaje del dolor moderado, severo y crónico, su uso abusivo por vía parenteral o inhalatoria se asoció a una mayor prevalencia de paros respiratorios ⁽¹²⁾.

Otro opiáceo destacable fue el fentanilo, el más potente de los opioides disponibles para su uso médico. Usado para el dolor asociado al cáncer, el fentanilo preocupó a las autoridades en EEUU por el incremento alarmante de las sobredosis relacionadas, en su mayoría, con fentanilo de producción clandestina comercializado y consumido ilegalmente junto a heroína ^(2, 13, 24).

Para profundizar en los riesgos y toxicidad de estas moléculas se han consultado las fichas técnicas publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Oxicodona

Analgésico opioide del grupo de los alcaloides naturales del opio. Su potente acción analgésica y sedante se relaciona a su afinidad por los receptores opiáceos delta, kappa y mu cerebrales, de la médula espinal y órganos periféricos. Es potencialmente adictivo ^(14, 15).

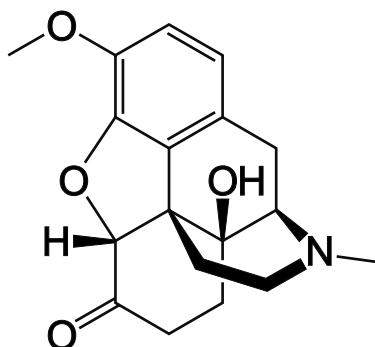


Figura 1. Estructura química de la oxicodona ⁽¹⁶⁾.

Según la AEMPS, en España existen 18 presentaciones de esta molécula en diferentes formas farmacéuticas ⁽¹⁷⁾. La dosificación correcta para cualquier paciente es aquella que controla el dolor y que es bien tolerada durante las 12 horas (AEMPS, 2018). La Tabla 1 presenta los nombres, dosis y formas farmacéuticas de oxicodona comercializadas en España y la Tabla 2 resume las indicaciones y posología autorizadas ⁽¹⁸⁾.

Tabla 1. Oxicodona en España (AEMPS)		
NOMBRE	DOSIS	FORMA FARMACÉUTICA
Oxicodona Sandoz	10, 20, 40 y 80 mg	Comprimido de liberación prolongada EFG
Oxycontin®	5, 10, 20, 40 y 80 mg	Comprimido de liberación prolongada
Taioma®	5, 10, 20, 40 y 80 mg	Comprimido de liberación prolongada
Oxynorm®	5, 10, 20 mg	Cápsula dura
Oxynorm® Concentrado	10 mg/ml	Solución oral

Oxycontin® abarca presentaciones de 5, 10, 20, 40 y 80 mg de hidroclicloruro de oxicodona equivalentes a un 90% de la dosis total de oxicodona (5 mg de hidroclicloruro de oxicodona equivalen a 4,5 mg de oxicodona) ⁽¹⁸⁾.

Tabla 2. Oxicodona: indicaciones terapéuticas y posología (AEMPS)			
Tratamiento del dolor intenso; indicado en pacientes a partir de 20 años.			
POBLACIÓN	Adultos a partir de 20 años	Paciente de edad avanzada debilitado	Pacientes con insuficiencia renal o hepática
INDICACIONES	Tratamiento de dolor intenso. Tomarse con intervalos de 12 horas.	Dolor intenso no controlado con opioides más débiles. Comenzar con 10 mg/12 h.	La dosis inicial se reducirá un 50% en adultos.
Población pediátrica y adultos < 20 años: uso no recomendado			

En dolor no-oncológico la administración de oxicodona deberá ser breve e intermitente con el fin de minimizar el riesgo de dependencia. La necesidad de un tratamiento continuado debe ser evaluado a intervalos regulares. Los pacientes no deberán tomar más de 160 mg diarios ⁽¹⁸⁾.

En dolor oncológico se evaluará la dosis de oxicodona hasta que se consiga suprimir el dolor, salvo que las reacciones adversas al fármaco no puedan manejarse ⁽¹⁸⁾.

En el momento de la prescripción y dispensación de oxicodona hay que informar al paciente de las recomendaciones de uso. En caso de comprimidos, deberán tragarse enteros, sin partir, masticar, ni triturar, ya que podría conducir a una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente fatal ⁽¹⁸⁾.

Ante el olvido de la toma de una dosis, si se recuerda dentro de las 4 h siguientes, el paciente podrá tomar la dosis de oxicodona inmediatamente. Pasadas más de 4 h, el médico puede considerar como alternativa una medicación de rescate hasta la siguiente dosis ⁽¹⁸⁾.

La duración del tratamiento con oxicodona debe ser corta, pues su uso crónico conlleva a desarrollar tolerancia pudiendo llegar a necesitar dosis más altas para controlar el dolor. Además, el uso prolongado puede provocar una dependencia física ⁽¹⁸⁾.

Entre todas las reacciones adversas de oxicodona, cabe destacar el síndrome de abstinencia y la tolerancia (Tabla 3) ⁽¹⁸⁾.

Tabla 3. Oxidodona: reacciones adversas más relevantes (AEMPS)

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, dolor de cabeza	Temblor, letargia	Amnesia, convulsión, hipercinesia, hipertonia, contracciones musculares involuntarias
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, vómitos	Dolor abdominal, diarrea	Disfagia, eructos, flatulencia, gastritis, alteraciones GI
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Erupción, hiperhidrosis	Sequedad en la piel
Trastornos renales y urinarios		Trastornos urinarios	Retención urinaria

En la retirada del tratamiento con oxidodona es aconsejable reducir la dosis paulatinamente para evitar síntomas de abstinencia. Una interrupción brusca del tratamiento puede generar síndrome de retirada, caracterizado por midriasis, rinorrea y temblores, entre otros ⁽¹⁸⁾.

La sobredosis aguda con oxidodona puede manifestarse con depresión respiratoria, que progresa a estupor o coma, hipotonía, miosis, bradicardia, hipotensión, edema pulmonar y muerte. Ante una sobredosis por oxidodona se usan antídotos específicos como la naloxona. En ocasiones se realizará vaciado gástrico para retirar el fármaco no absorbido, en especial si son formulaciones de liberación prolongada ⁽¹⁸⁾.



Imagen 3. Envase de Oxycontin® de diferente dosificación.

https://elpais.com/sociedad/2019/03/20/actualidad/1553102048_959398.html

Fentanilo

Pertenece al grupo de derivados de fenilpiperidina ⁽¹⁹⁾ y se comporta como agonista narcótico sintético ⁽²⁰⁾. Utilizado por sus acciones analgésicas y anestésica, interacciona predominantemente con el receptor opioide mu presentando una potencia superior a la morfina ^(19, 20).

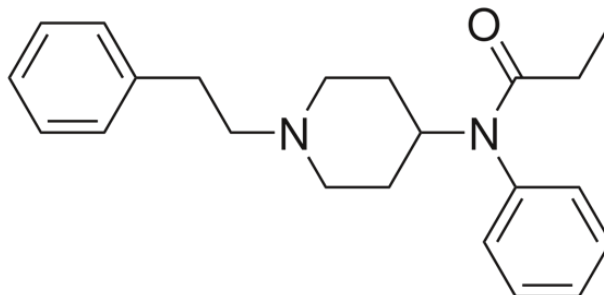


Figura 2. Estructura química de fentanilo ⁽²⁰⁾.

Existen 115 presentaciones de esta molécula. En la Tabla 4 se enumeran las presentaciones, dosis y formas farmacéuticas de fentanilo comercializadas en España ⁽²¹⁾.

Tabla 4. Fentanilo: presentaciones (AEMPS)		
NOMBRE	DOSIS	FORMA FARMACÉUTICA
Durogesic® Matrix Durogesic® Sandoz Durogesic® Stada	12, 25, 50, 75 y 100 µg/hora	Parche transdérmico EFG
Durogesic® Cinfa Durogesic® Normon	25, 50, 75 y 100 µg/hora	Parche transdérmico EFG
Doloxital® Durgenta® Fendivia®	12, 25, 50, 75 y 100 µg/hora	Parche transdérmico EFG
Fentanilo Aurovitas Spain Fentanilo Matrix Kern Pharma Fentanilo Matrix Mylan	25, 50, 75 y 100 µg/hora	Parche transdérmico EFG

Fentanilo Matrix Aristo Fentanilo Matrix Ratiopharm	12, 25, 50, 75 y 100 µg/hora	Parche transdérmico
Matrifen®	12, 25, 50, 75 y 100 µg/hora	Parche transdérmico
Abstral®	100, 200, 300, 400, 600 y 800 µg	Comprimido sublingual
Avaric®	67, 133, 267, 400, 533 y 800 µg	Comprimido sublingual
Breakyl®	200, 400, 600, 800 y 1200 µg	Película bucal
Abfentiq®	100, 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 µg	Comprimido para chupar
Actiq®	200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg	Comprimido para chupar con aplicador bucal integrado
Effentora®	100, 200, 400, 600 y 800 µg	Comprimido bucal
Pecfent®	100 y 400 µg	Pulverización, solución para pulverización nasal
Instanyl®	50, 100 y 200 µg	Solución para pulverización nasal en envase unidosis
Instanyl®	50, 100 y 200 µg	Solución para pulverización nasal

Una de las presentaciones más utilizada es Durogesic Matrix®. En general, la vía transdérmica no está recomendada en pacientes sin tratamiento previo con opioides. Se recomienda que estos pacientes reciban dosis bajas de opioides de liberación inmediata ⁽²²⁾.

Las indicaciones terapéuticas del fentanilo aparecen recogidas en la Tabla 5 y en la Tabla 6 se citan las reacciones adversas más destacables ⁽²²⁾.

Tabla 5. Fentanilo: indicaciones terapéuticas (AEMPS)			
No utilizar en niños menores de 2 años: no se ha establecido su eficacia y seguridad.			
POBLACIÓN	Adultos >16 años	Niños 2-16 años	Pacientes con insuficiencia renal o hepática/ pacientes de edad avanzada
INDICACIONES	Control del dolor crónico intenso	Control a largo plazo del dolor crónico intenso.	Tener especial vigilancia; individualizar la dosis. Evaluar beneficios/riesgos

Tabla 6. Fentanilo: reacciones adversas (AEMPS)			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareo, cefalea	Temblor, parestesia	Hipoestesia, convulsión, amnesia, disminución del nivel de la consciencia o pérdida de ella
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, estreñimiento	Diarrea, sequedad bucal, dolor abdominal	
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis, prurito, exantema, eritema	Eczema, dermatitis alérgica, trastorno de la piel, dermatitis de contacto
Trastornos cardíacos		Palpitaciones, taquicardia	Bradycardia, cianosis

La retirada del tratamiento con fentanilo debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia. En el caso de parches, los pacientes con reacciones adversas graves deben ser monitorizados durante al menos 24 h tras la retirada del parche ⁽²²⁾.

La sobredosis por abuso de comprimidos sublinguales de fentanilo, forma farmacéutica consumida en la crisis de EEUU, genera alteración del estado mental, pérdida de consciencia, coma, depresión respiratoria e incluso muerte. El tratamiento inmediato incluye la retirada del comprimido si todavía está en la boca, asegurar las vías respiratorias, estimulación física y verbal del paciente y ventilación asistida ⁽²²⁾.

En ingesta accidental sin contacto previo con opioides se instaurará vía intravenosa y se empleará naloxona u otro antagonista opioide ⁽²²⁾.

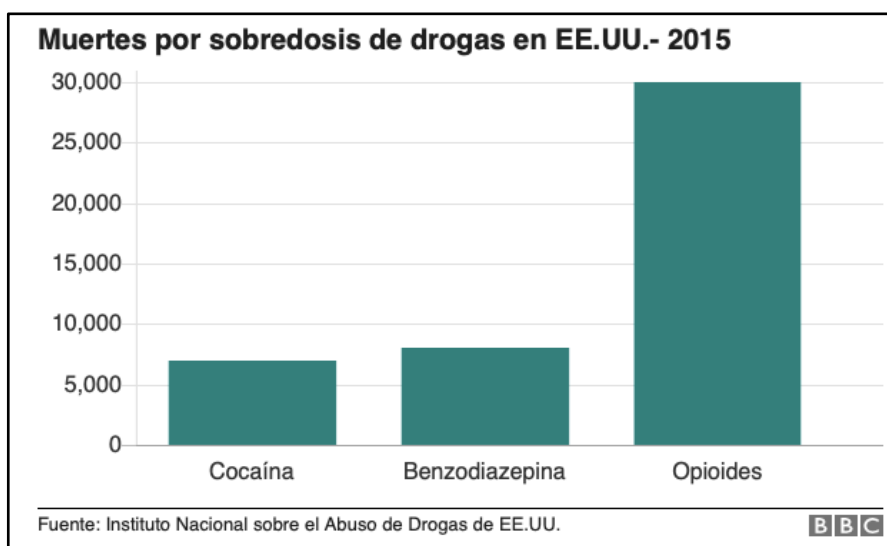


Imagen 4. Envases de Durogesic® de diferente dosificación.

http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin_errones Medicacion/documents/arxius/but_EM_v12_n2_CAST.pdf

Tras abordar dos de las muchas moléculas de analgésicos opiáceos asociadas a esta crisis podemos adelantar algunas reflexiones. Las sobredosis con estas sustancias se asocian con tratamientos de duración larga. Muchos de los pacientes terminaron consumiendo heroína u otras drogas ilegales para bloquear el síndrome de abstinencia (2, 13, 24).

El gráfico 3 muestra las muertes por sobredosis en EEUU en 2015, observándose una notable diferencia en el caso de los opiáceos, que supone 20.000 muertes más que con la cocaína y las benzodiazepinas (23).



Gráfica 3. Muertes por sobredosis de drogas en EEUU (2015).

<https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-40451574>

c. Uso abusivo y dependencia a analgésicos opiáceos: factores relacionados con la prescripción, el prescriptor y el paciente.

Pardo (2019) muestra en su artículo publicado en EL MUNDO las declaraciones de McFarland: “*la supuesta epidemia de opiáceos ha llamado la atención de los medios de comunicación porque están muriendo blancos de zonas rurales con drogas que han adquirido legalmente*”⁽¹⁰⁾.

Ante la pregunta *¿por qué pacientes con dolores agudos o crónicos recibían prescripción de analgésicos opiáceos?*, posiblemente la respuesta sea la ausencia de advertencias en sus prospectos sobre la adicción que creaban. La adicción, la tolerancia y la sobredosis eran temas desconocidos para los prescriptores y, sobretodo, para los pacientes^(3, 7).

Los incentivos que recibían los médicos por parte de las farmacéuticas también se asocian a este abuso. “*Más de 630.000 médicos tenían registros de pago, llegando a un total de 8.000 millones de dólares en 2016*”, afirma Amos en BBC news (2017)⁽⁸⁾.

El consumo de analgésicos opiáceos no se vincula a grupos sociales pobres o minoritarios, como sucedió con el “crack”. Pacientes de clase social alta y baja acudían por dolores oncológicos, no oncológicos y agudos para su prescripción y dispensación. Por tanto, no había distinción ni en la clase social de los consumidores ni en su edad debido a la normalidad en la prescripción⁽²⁴⁾.

La publicidad de especialidades como Oxycontin® condujo a la normalización de su prescripción y uso. Estos medicamentos eran objeto de publicidad y esto indujo a su abuso. La publicidad de estos medicamentos conllevó a un incremento de la demanda y consumo de estos analgésicos llegando a generar tolerancia y dependencia⁽⁸⁾. Los pacientes padecían síndrome de abstinencia, lo que generó un consumo irracional de opiáceos legales y búsqueda y consumo de opiáceos ilegales (heroína y otros) que generaron múltiples sobredosis^(2, 13, 24). El consumo concomitante de estas sustancias fue el desencadenante de esta crisis de opiáceos que condujo a la muerte de muchos consumidores por sobredosis.

d. La gestión de la crisis. Consecuencias para la industria farmacéutica.



Imagen 5. Título de artículo publicado en el periódico El País.

https://elpais.com/sociedad/2019/03/20/actualidad/1553102048_959398.html

Una de las empresas más perjudicadas durante esta crisis fue Purdue Pharma, que llegó a un pacto con el Estado de Oklahoma para compensar la devastación provocada por OxyContin® (25).



Imagen 6. Título de artículo publicado en el periódico El País.

https://elpais.com/sociedad/2019/08/27/actualidad/1566858403_430298.html

Purdue Pharma y Teva Pharmaceutical llegaron a acuerdos extrajudiciales por un valor de 270 y 85 millones de dólares respectivamente, siendo destinado gran parte de ese dinero a financiar un centro de estudios sobre adicciones en la Universidad Estatal de Oklahoma (26).

La farmacéutica Johnson & Johnson fue condenada en 2019 a pagar 515 millones de euros por su responsabilidad en el aumento de adictos a estos medicamentos. El dinero iría destinado al tratamiento de todas aquellas personas que desarrollaron adicción y a los familiares que perdieron seres queridos ⁽²⁶⁾.



Imagen 7. Título de artículo publicado en el periódico El País.

https://elpais.com/sociedad/2019/04/23/actualidad/1556054755_598169.html

Laborde habla en su artículo publicado en EL PAÍS (2019) de la primera imputación a un distribuidor farmacéutico por contribuir a la crisis de los opioides: “*se presentaron los cargos contra la Cooperativa de Medicamentos de Rochester por distribuir ilegalmente oxiconona y fentanilo, y conspirar para estafar a la agencia antidrogas EEUU (DEA)*”. El juicio se retrasó y se llegó a un acuerdo que permitía a la distribuidora seguir operando bajo supervisión durante tres años ⁽²⁷⁾.

Esta crisis ha derivado en el desarrollo de una estrategia por parte del Departamento de la Salud y Servicios Humanos de los EEUU (HHS) que, publicada en el National Institute on Drug Abuse, consiste en la mejora del acceso al tratamiento y recuperación, profundizar en el conocimiento de la epidemia mejorando la salud pública, apoyar investigaciones avanzadas sobre el dolor y la adicción, y fomentar mejores prácticas clínicas para controlar el dolor ⁽¹⁾.

2. Análisis y comparación con España

a. Características del modelo de prescripción y dispensación español que previenen el consumo abusivo y dependencia a analgésicos opiáceos.

Los riesgos derivados del uso indebido y el tráfico ilícito de las sustancias estupefacientes y psicotrópicas, la importancia de garantizar la disponibilidad de estas, así como su uso racional para fines médicos y científicos, hace necesaria una especial actuación de las autoridades reguladoras en la intervención, control y vigilancia de estas en todos los campos, desde la producción al consumo. Así se conciben la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas ⁽²⁸⁾, suscrita por España en 1961 y ratificada en 1966 y, el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 ⁽²⁹⁾.

A nivel nacional, la Ley 17/1967 ⁽³⁰⁾ actualiza la legislación española sobre estupefacientes adaptándola a lo establecido en la Convención Única de 1961, vigente en 185 Estados y que somete a control internacional 124 estupefacientes clasificados en 4 listas. La lista I incluye sustancias estupefacientes que requieren obligatoriamente “receta oficial de estupefacientes”, regulada mediante el RD 1675/2012 ⁽³¹⁾, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario y cuyos anexos I, II, III y IV han sido modificados por la ORDEN PRE/2436/2013 ⁽³²⁾.

BOE **BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO**

Núm. 313 **Sábado 29 de diciembre de 2012** Sec. I. Pág. 89272

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA

15711 *Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario.*

El uso terapéutico de los medicamentos estupefacientes tiene una gran importancia en el alivio del dolor de los pacientes. Los avances realizados, en los últimos años, en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos del dolor, han hecho posible el desarrollo de nuevos fármacos para su tratamiento y la utilización de nuevas vías de administración. Todo ello, ha permitido que se incremente considerablemente el número de medicamentos y presentaciones disponibles, lo que supone importantes mejoras en el tratamiento farmacológico del dolor.

Imagen 8. RD 1675/2012.

El Artículo 8 del RD 1675/2012 detalla la duración máxima del tratamiento con analgésicos opiáceos.

Artículo 8. Condiciones de prescripción.

1. En cada receta de estupefacientes se podrá prescribir un solo medicamento.
2. La prescripción formulada en una receta oficial de estupefacientes podrá amparar como máximo la medicación precisa para tres meses de tratamiento y sin superar un total de cuatro envases.
3. Solo podrán prescribirse medicamentos totalmente dispuestos para su inmediata administración al paciente.
4. El prescriptor entregará al paciente la receta adjunta a la hoja de información. El paciente, en ningún caso, estará obligado a mostrar la hoja de información al farmacéutico.

Imagen 9. Artículo 8 del RD 1675/2012.

A través de la aplicación LABOFAR, a la que se accede desde la sede electrónica de la web de la AEMPS, las entidades de distribución pueden notificar de forma telemática los datos mensuales de movimientos de medicamentos y sustancias estupefacientes ⁽³³⁾.

Este control, la no excesiva prescripción y no publicitar estos medicamentos en España son algunas razones de la diferencia que presenta con Estados Unidos.

Además, la AEMPS, siguiendo el modelo de la EMEA, refleja en las fichas técnicas y en los prospectos las precauciones asociadas al uso de los fármacos. En las siguientes imágenes se observan la ficha técnica y el prospecto de Oxycontin® ⁽¹⁸⁾.

FICHA TECNICA OXYCONTIN 10 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA	
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	
3. FORMA FARMACÉUTICA	
4. DATOS CLÍNICOS	
4.1. Indicaciones terapéuticas	
4.2. Posología y forma de administración	
4.3. Contraindicaciones	
4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo	<p>El paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento con el uso crónico y necesitar progresivamente dosis más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este medicamento puede producir dependencia física y la suspensión repentina del tratamiento puede ocasionar un síndrome de abstinencia. Cuando un paciente no requiera continuar con el tratamiento con oxycodona, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia. Los síntomas de abstinencia pueden incluir bostezos, midriasis, lagrimeo, rinorrea, temblores, hiperhidrosis, ansiedad, agitación, convulsiones e insomnio.</p>
4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	<p>Puede ocurrir hiperalgesia que no responde a un incremento de la dosis de oxycodona, especialmente en dosis altas. Se puede requerir una reducción de la dosis o un cambio a un opiáceo alternativo.</p>
4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia	<p>Los opiáceos, tales como hidrocloreto de oxycodona, pueden influir en los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal o en el eje gonadal. Algunos cambios que se han observado incluyen un incremento de la prolactina sérica y un descenso de cortisol y testosterona en plasma. Los síntomas clínicos pueden manifestarse a causa de estos cambios hormonales.</p>
4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas	<p>Oxycodona tiene un perfil de abuso similar a otros agonistas opiáceos potentes. Oxycodona puede ser objeto de búsqueda y abuso por personas con alteraciones de adicción latentes o manifiestas. Existe riesgo potencial para el desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a analgésicos opiáceos, incluyendo oxycodona. Los comprimidos de OxyContin deben ser utilizados con especial precaución en pacientes con historia de alcoholismo y abuso de drogas.</p>
4.8. Reacciones adversas	
4.9. Sobre dosis	
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	<p>Los comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros y no deben romperse, masticarse o triturarse.</p>
6. DATOS FARMACÉUTICOS	<p>La administración de comprimidos de liberación prolongada de oxycodona rotos, masticados o triturados, provocan una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente fatal de oxycodona (ver sección 4.9).</p>
7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	<p>El uso concomitante de <i>OxyContin</i> y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de <i>OxyContin</i>, se debe evitar el uso concomitante.</p>
8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	<p>Cabe esperar que el abuso de formas farmacéuticas orales por administración parenteral provoque efectos adversos graves, que pueden ser fatales.</p>
9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN	<p>Se debe hacer hincapié que una vez que los pacientes han alcanzado una dosis efectiva de algún opiáceo, no deben cambiar a otras preparaciones analgésicas opiáceas sin una evaluación clínica y una cuidadosa revisión de la dosificación, si fuera necesario. De lo contrario, no se asegura una acción analgésica continua.</p>
10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO	

Imagen 10. Ficha técnica Oxycontin 10 mg comprimidos de liberación prolongada.

El paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento con el uso crónico y necesitar progresivamente dosis más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este medicamento puede producir dependencia física y la suspensión repentina del tratamiento puede ocasionar un síndrome de abstinencia. Cuando un paciente no requiera continuar con el tratamiento con oxidodona, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia. Los síntomas de abstinencia pueden incluir bostezos, midriasis, lagrimeo, rinorrea, temblores, hiperhidrosis, ansiedad, agitación, convulsiones e insomnio.

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63446/FT_63446.html#4-4-advertencias-y-precauciones-especiales-de-empleo

The image shows a screenshot of a prospectus for Oxycontin 10 mg prolonged release tablets. The header includes the logo of the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) and the text 'PROSPECTO OXYCONTIN 10 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA'. The left sidebar contains a table of contents with items 1 through 6. Item 4, 'Posibles efectos adversos', is highlighted. The main content area under this heading states: 'Al igual que todos los medicamentos, estos comprimidos pueden tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.' It then describes allergic reactions and respiratory depression. A red box highlights the sentence: 'Al igual que todos los analgésicos fuertes, existe un riesgo de adicción o dependencia a estos comprimidos.' Below this, it lists 'Muy frecuentes' side effects: constipation, dizziness/vomiting, somnolence, dizziness, headache, and skin itching.

Imagen 11. Prospecto Oxycontin 10 mg comprimidos de liberación prolongada.

Al igual que todos los analgésicos fuertes, existe un riesgo de adicción o dependencia a estos comprimidos.

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/63446/P_63446.html#4-posibles-efectos-adversos

b. Papel de las oficinas de farmacia y los farmacéuticos

La adquisición de especialidades farmacéuticas o sustancias estupefacientes por parte de Oficinas de Farmacia o Servicios de Farmacia se realiza a través de la distribución farmacéutica mediante la entrega de “vales oficiales de estupefacientes” (RD 1675/2012) (31).

El modelo de ordenación farmacéutica en España asegura la dispensación por parte de un farmacéutico de toda prescripción de analgésico opiáceo tras la verificación de aspectos relacionados con seguridad (34).

La Receta Oficial de Estupefacientes (ROE) es el documento imprescindible para la dispensación de medicamentos que contengan sustancias incluidas en la Lista I de la Convención Única de Estupefacientes de 1961. La ROE debe reunir varios requisitos a los efectos de su validez.

En la dispensación, el farmacéutico comprobará que la ROE cumple las condiciones y requisitos establecidos y ante cualquier sospecha sobre la validez hará las comprobaciones

oportunas. Además, anotará entradas, salidas y existencias (saldo) en el Libro de Contabilidad de Estupefacientes y en el Libro Recetario.

La AEMPS ha desarrollado una aplicación informática para notificar de forma telemática los datos anuales de movimientos de estupefacientes en las oficinas y servicios de farmacia.

Uno de los papeles del farmacéutico es instruir al paciente en el uso de los medicamentos e informarle de aquellos aspectos relevantes para su uso eficaz y seguro. Tanto en un tratamiento de inicio como en un tratamiento de continuación con analgésicos opiáceos, informará al paciente sobre los riesgos del abuso de estas sustancias: tolerancia, adicción y abstinencia. Además, en la dispensación y seguimiento de estos tratamientos el farmacéutico vigilará que el paciente no desarrolle dependencia ni síndrome de abstinencia. La educación proporcionada por el farmacéutico contribuye a mejorar el conocimiento del paciente sobre su tratamiento y el uso del fármaco ⁽³⁵⁾.

Durante toda la asistencia sanitaria la comunicación entre prescriptor y farmacéutico es esencial en la detección y prevención del uso abusivo de estos medicamentos.

En ocasiones, la industria farmacéutica y los farmacéuticos dispensadores recurren a material gráfico para trasladar al paciente y los cuidadores las instrucciones de uso de alguna de las formas farmacéuticas en las que se comercializan los analgésicos opiáceos. A continuación, las imágenes muestran las instrucciones de uso de PecFent® (pulverizador nasal de fentanilo) ⁽³⁶⁾.

PecFent® sólo se debe utilizar mediante pulverización en el orificio nasal.

Prepare el frasco de PecFent® para utilizarlo

Antes de usar un nuevo frasco de PecFent®, tiene que prepararlo. Esto se denomina “cebado”. Para cebar el frasco, siga las instrucciones siguientes:

1. Un nuevo frasco de PecFent® muestra dos líneas rojas en la ventana de recuento del tapón de plástico blanco del frasco (Figura 1 y Figura 3-a).
2. Retire la tapa protectora de plástico transparente de la boquilla (Figura 1).

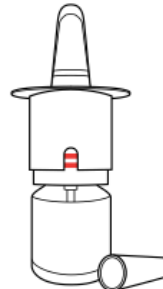


Figura 1

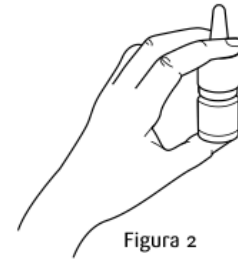


Figura 2



Figura 3

3. Dirija el pulverizador nasal lejos de usted (y de cualquier otra persona o animales).
4. Sujete recto el pulverizador nasal PecFent® con el pulgar en la parte inferior del frasco y con los dedos índice y medio sobre las lengüetas a cada lado de la boquilla (Figura 2).
5. Apriete con firmeza hacia abajo sobre las lengüetas hasta oír un “clic” y luego suelte las lengüetas (Figura 2). Oirá un segundo “clic” y ahora debe haber una sola barra roja grande en la ventana de recuento (Figura 3-b).

6. Repita el paso cinco 3 veces. Conforme lo haga, la barra roja disminuirá de tamaño hasta que vea una barra verde en la ventana de recuento (Figura 3-e). La barra verde significa que el pulverizador nasal PecFent® está listo para usar.
7. Limpie la boquilla con un pañuelo de papel y tírelo por el inodoro.
8. Si no va a utilizar el medicamento inmediatamente, ponga la tapa protectora. A continuación, introduzca el frasco en el envase a prueba de niños. Una vez que haya cebado el frasco de PecFent®, debe empezar a utilizarlo en un plazo de 5 días.

Deseche el frasco de PecFent® y empiece uno nuevo si:

- han transcurrido 14 días o más desde que cebó o utilizó el frasco por primera vez
- han transcurrido 5 días o más desde que utilizó por última vez este frasco de PecFent®.

Debe desechar el frasco de PecFent® en su envase a prueba de niños.

Uso de PecFent®

1. Compruebe que hay una barra verde o un número en la ventana de recuento (Figura 4): esto confirma que se ha cebado el frasco de PecFent® (véase antes “Prepare el frasco de PecFent® para utilizarlo”).
2. Suéñese la nariz si cree que lo necesita.
3. Siéntese con la cabeza recta.
4. Retire la tapa protectora de la boquilla.
5. Sujete el frasco de PecFent® con el pulgar en la parte inferior y los dedos índice y medio en las lengüetas (Figura 4).



Figura 4



Figura 5

6. Ponga la boquilla a poca distancia (aproximadamente 1 cm) de su orificio nasal. Sitúela ligeramente hacia dentro, hacia la pared media de la nariz. Esto inclinará el frasco ligeramente (Figura 5).
7. Cierre el otro orificio nasal con un dedo de la otra mano (Figura 5).

8. Apriete con firmeza hacia abajo sobre las lengüetas, de forma que PecFent® se pulverice en el orificio nasal. Cuando oiga un clic, suelte las lengüetas. Nota: Es posible que no note nada en la fosa nasal; no se base en ello para pensar que el pulverizador no funciona, básese en el clic y en el contador.
9. Introduzca suavemente el aire por la nariz y échelo por la boca.
10. El contador avanzará después de cada uso e indicará cuántas pulverizaciones se han utilizado.
11. Si su médico le ha prescrito una segunda pulverización, repita los pasos 5 a 9, empleando el otro orificio nasal.

No utilice más dosis de la que su médico le haya prescrito para tratar cualquier episodio individual de dolor.
12. Ponga el frasco en el envase a prueba de niños después de cada uso. Manténgalo fuera del alcance y la vista de los niños (Figura 6).
13. Permanezca sentado durante al menos 1 minuto después de utilizar el pulverizador nasal.
14. No se suene la nariz inmediatamente después de usar el pulverizador nasal PecFent®.

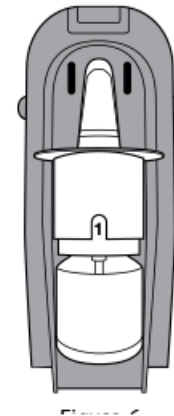


Imagen 14

Imágenes 12, 13 y 14. Instrucciones del uso de Pecfente® (pulverizador nasal).

<https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2012/10/24/52992.pdf>

Conclusiones

La crisis de los analgésicos opiáceos en EEUU es consecuencia de la adicción generada en pacientes que seguían tratamientos de duración larga con estos analgésicos y que acababan exponiéndose al riesgo de sobredosis por el uso de otras sustancias ilegales, principalmente heroína, para combatir el síndrome de abstinencia. Asimismo, esta crisis supuso una elevación de la mortalidad por sobredosis de opiáceos en este país.

La prescripción masiva y el uso irracional de estos analgésicos opiáceos junto con el desconocimiento y la falta de transparencia en la comunicación de los riesgos (adicción, tolerancia y síndrome de abstinencia) vinculados al uso crónico de estas sustancias han sido analizadas como causas de esta crisis. En base a las lecciones aprendidas, varias estrategias han sido diseñadas para prevenir situaciones similares de abuso de fármacos. Entre ellas destaca la promoción de la coordinación y comunicación entre los profesionales sanitarios responsables de la prescripción, dispensación y seguimiento, pero también la mejora del conocimiento de los pacientes y su corresponsabilidad en los tratamientos. La educación del paciente en el acto de dispensación por parte del farmacéutico es crucial para promover el uso seguro de estos fármacos y evitar los riesgos asociados a su uso. En España, los profesionales sanitarios mantienen cierta comunicación y, la vigilancia de la prescripción y dispensación de este grupo de fármacos ha sido y es más estrecha, por lo que no ha existido una situación de abuso similar a la norteamericana.

Bibliografía

1. Opioid overdose crisis [Internet]. NIDA Res Monogr; 2020 [Consultado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/opioids/opioid-overdose-crisis>
2. Colaboradores de Wikipedia. Crisis de opioides en los Estados Unidos [Internet]. Wikipedia, La enciclopedia libre; 2020 [Consultado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Crisis_de_opioides_en_los_Estados_Unidos&oldid=125862821
3. Duarte F. Crisis de opioides en Estados Unidos: la ciudad de 3.000 habitantes que fue inundada con más de 20 millones de pastillas para el dolor [Internet]. BBC NEWS; 2019 [Consultado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-47682894>
4. Opioid [Internet]. NIDA Res Monogr; 2017 [Consultado 20 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/opioids>
5. Pain medications – narcotics [Internet]. Medline Plus; 2020 [Consultado 10 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/ency/article/007489.htm>
6. BBC Mundo. La enorme brecha entre la epidemia de abuso de opioides en Estados Unidos y la escasez en muchos otros países [Internet]. BBC NEWS; 2017 [Consultado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-41696347>
7. Voss C. Epidemia en Estados Unidos por el abuso de opiáceos [Internet]. DW – Made for minds; 2019 [Consultado 3 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.dw.com/es/epidemia-en-estados-unidos-por-el-abuso-de-opiáceos/a-48489934>

8. Amos O. Por qué los opioides se convirtieron un problema tan grave para Estados Unidos [Internet]. BBC NEWS; 2017 [Consultado 13 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-41755400>
9. McGreal C. Cómo la industria farmacéutica (y sus políticos) alimentan la crisis del opio en EE. UU. El diario. 2017 [Consultado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.eldiario.es/theguardian/industria-farmaceutica-politicos-alimentan-Unidos_0_698881032.html
10. Pardo P. Opiáceos: el cáncer silencioso que devora a EE. UU. El mundo. 2019 [Consultado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/internacional/2019/01/06/5c30e18121efa0d70f8b466a.html>
11. Bowersox H. J. The Bowersox Protocol for Fibromyalgia and Chronic Fatigue. Primera Edición. Garden City, NY; Morgan James; 2005.
12. Tobella J. S. Opioides, muertes y multas [Internet]. Blog de Farmacogenética y Medicina Genómica; 2019 [Consultado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.medicinapersonalizadagenomica.com/opioides-muertes-y-multas/#.Xt415y_To6U
13. BBC Mundo. Fentanilo, la droga 50 veces más potente que la heroína que tiene en alerta a EE. UU [Internet]. BBC NEWS; 2016 [Consultado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/03/160329_fentanilo_droga_50_veces_mas_potente_que_heroina_alerta_eeuu_dgm
14. Oxidodona [Internet]. Vademecum; 2019 [Consultado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-oxidodona-n02aa05>
15. Oxidodona [Internet]. Wikipedia; 2020 [Consultado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Oxidodona>

16. Colaboradores de Wikipedia. Oxycodone [Internet]. Wikipedia; 2019 [Consultado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxycodone.svg>
17. Oxidona Hidrocloruro [Internet]. AEMPS: CIMA; 2017 [Consultado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
18. Oxycontin [Internet]. AEMPS: CIMA; 2019 [Consultado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68605/68605_ft.pdf
19. Fentanilo [Internet]. Vademecum; 2019 [Consultado 17 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-fentanilo-N02AB03>
20. Colaboradores de Wikipedia. Fentanilo [Internet]. Wikipedia; 2020 [Consultado 17 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Fentanilo>
21. Fentanilo [Internet]. AEMPS: CIMA [Consultado 17 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
22. Prospecto Durogesic matrix [Internet]. AEMPS: CIMA; 2019 [Consultado 17 de marzo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/61961/Prospecto_61961.html
23. Sulbarán Lovera P. ¿Qué tiene que ver China con la epidemia de adicción a los opioides que se ha cobrado miles de muertos por sobredosis en Estados Unidos? [Internet]. BBC NEWS; 2017 [Consultado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-40451574>
24. Esquivada G. Legales y letales: la epidemia de los analgésicos opiáceos en Estados Unidos [Internet]. Infobae; 2016 [Consultado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.infobae.com/america/eeuu/2016/06/25/legales-y-letales-la-epidemia-de-los-analgicos-opiaceos-en-estados-unidos/>
25. Pozzi S. Una farmacéutica paga 270 millones en la primera demanda por la crisis de opiáceos en EE. UU. El País; 2019 [Consultado 5 de abril de 2020]. Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2019/03/20/actualidad/1553102048_959398.html

26. Laborde A. Un juez ordena a Johnson & Johnson pagar 515 millones por su papel en la crisis de los opioides en EE. UU. El País; 2019 [Consultado 5 de abril de 2020]. Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2019/08/27/actualidad/1566858403_430298.html
27. Laborde A. La justicia estadounidense imputa por primera vez a un distribuidor por la crisis de opioides. El País; 2019 [Consultado 5 de abril de 2020]. Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2019/04/23/actualidad/1556054755_598169.html
28. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas: «BOE» núm. 264, de 4 de noviembre de 1981, páginas 25865 a 25880; 16 págs.
29. Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971: «BOE» núm. 218, de 10 de septiembre de 1976, páginas 17684 a 17692; 9 págs.
30. Ley 17/1967: «BOE» núm. 86, de 11 de abril de 1967, páginas 4806 a 4809; 4 págs.
31. RD 1675/2012: «BOE» núm. 313, de 29 de diciembre de 2012, páginas 89272 a 89298; 27 págs.
32. ORDEN PRE/2436/2013: «BOE» núm. 311, de 28 de diciembre de 2013, páginas 105970 a 105981; 12 págs.
33. LABOFAR. AEMPS; 2015 [Consultado 13 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://labofar.aemps.es/labofar/inicial.do#nav-no>
34. Farmacia comunitaria en España. Portalfarma web; 2017 [Consultado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/organizacioncolegial/profesionfarma/Paginas/colegiaciondatestadisticos.aspx>
35. Álvarez Mazariegos J. A, Calvete Waldomar S, Fernández-Marcote Sánchez-Mayoral R.Mª, Guardia Serecigni J, Henche Ruiz A.I, Lligoña Garreta A, et al. Ministerio de Sanidad; 2015 [Consultado 24 de mayo de 2020]. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf

36. Guía para el paciente. Cómo usar Pecfent® [Internet]. Bot Plus Web; 2012 [Consultado 13 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2012/10/24/52992.pdf>