

**CARTAS AL DIRECTOR****Formulaciones opioides que disuaden de su uso recreativo: más preguntas que respuestas sobre su utilidad**

Opioid formulations that prevent the recreational use: more questions than answers about their utility

DOI: 10.20986/resed.2018.3645/2017

Sr. Director:

En 2015, los opioides fueron responsables de la muerte por sobredosis de más de 33.000 estadounidenses, y casi la mitad de estas muertes se debieron a un opioide recetado por prescripción médica. Las muertes por estos últimos se han cuadruplicado desde 1999, lo que indica una tendencia alarmante y creciente. La perturbación social en los Estados Unidos desencadenada por el abuso generalizado de los opioides ha llevado a invertir miles de millones de dólares en la búsqueda de soluciones integrales. Hasta la fecha, ninguna iniciativa ha sido completamente efectiva para reducir las consecuencias del uso indebido de opioides a pesar del consumo de recursos federales, estatales, locales y los mejores diseños aportados tanto por el entorno clínico como científico [1]. La actual denominada "epidemia de opioides" en EE. UU. ha conllevado a la administración norteamericana a la implantación de una serie de medidas para intentar frenar su avance, entre las cuales están la creación y el fomento de formulaciones orales de opioides que eviten o disuadan de un uso recreativo o abusivo. La respuesta que está siendo implementada por la industria farmacéutica bajo la dirección de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), como parte de un extenso programa federal para combatir un importante problema de salud pública, es la creación de formulaciones de fármacos opioides que eviten su uso recreativo denominadas: "Abuse Deterrent Formulations" (ADFs) [2]. Estas nuevas tecnologías están diseñadas para limitar la capacidad de los usuarios de manipular la formulación del medicamento y separar el opioide de los excipientes, un proceso que permite el abuso por inhalación o inyección. Esta conducta está diseñada para aumentar profundamente el "subidón" inmediato que experimenta el consumidor y está fuertemente asociada con el desarrollo de la adicción [3]. En el caso de la inyección intravenosa de opioides manipulados de liberación prolongada/acción prolongada (ER/LA), la muerte es una consecuencia relativamente común, y esto ha provocado gran parte de la preocupación sobre la consecuencia del abuso de opioides, aunque este problema es de dimensiones socioculturales más profundas y muy difíciles de abordar en su totalidad.

Después de casi cinco años de planificación cuidadosa, orientación detallada de la normativa y numerosos estudios que han intentado determinar si los ADFs son, de hecho, eficaces para reducir el abuso de opioides,

todavía muchas viejas preguntas siguen sin respuesta mientras surgen nuevos problemas [4]:

1. ¿Se puede esperar que el uso de los ADFs reduzca la adicción a opioides recetados a corto plazo, o las tecnologías diseñadas para disuadir el abuso son tan débiles que los químicos ilegales continuarán encontrando métodos para extraer eficientemente los opioides a pesar de formulaciones cada vez más sofisticadas?
2. ¿Podrían estos métodos de anulación de la tecnología ADFs realizarse a gran escala, permitiendo el vertido de grandes cantidades de opioides en el mercado de drogas ilícitas?
3. ¿Los ADFs salvan vidas o solo conducen a que los que abusan busquen otras formulaciones de drogas recetadas y/o ilícitas que posean una tecnología de disuasión del abuso más débil o nula?
4. Y quizás lo más importante, ¿con la presencia de los ADFs podría ser que los médicos, previamente instruidos en el conocimiento de que el aumento irracional de la prescripción conduce a mayor morbilidad, aumenten en número las prescripciones para pacientes crónicos en la creencia de que las nuevas formulaciones son completamente seguras, disminuyendo su control y trazabilidad?

Sinceramente, se plantean muchas interrogantes y pocas respuestas.

Los enfoques tecnológicos para desarrollar mecanismos de protección contra la sobredosis varían mucho. Para disuadir del abuso de los opioides recetados, la industria ha diseñado nuevos métodos para el envasado de fármacos, incluyendo la asociación de agentes bloqueadores de los receptores opioides como naloxona o naltrexona, así como métodos fisicoquímicos que impiden la manipulación física como los comprimidos "anti-crush". Una estrategia es introducir excipientes que limiten la liberación del opioide de la formulación o su absorción cuando se ingieren en cantidades mayores a las previstas. Una segunda estrategia es un mecanismo de profármaco que requiere que el opioide se escinda de la molécula del fármaco mediante una enzima fisiológica. Con dosis más altas, dicha enzima puede saturarse y, por lo tanto, limitar la exposición al opioide. Actualmente, varios fabricantes están desarrollando nuevas tecnologías que pueden frenar el consumo excesivo de su formulación de opioides. Por ejemplo, se está desarrollando una tecnología de protección contra sobredosis que depende de un sistema de polímero dependiente del pH para la liberación de opioides y está incluido en la formulación como un agente alcalino. Bajo la administración de comprimidos individuales, el pH gástrico permanece bajo y la liberación de opioide conserva sus características de liberación inmediata. Sin embargo, cuando se combinan varios comprimidos, el pH del fluido gástrico en el estómago aumenta, lo que provoca un retraso en la liberación del opioide evitando su uso recreativo. El etiquetado de las tecnologías de protección contra la sobredosis,

obedecería presumiblemente a la orientación actual de la FDA sobre las medidas disuasorias del abuso, que deben basarse en directrices de etiquetado de Categoría 1, 2 y 3, según estudios de potencial de abuso *in vitro*, farmacocinético y humano, respectivamente. Los estudios de potencial de abuso humano son la base de las pruebas de Categoría 3 que examinan la efectividad de una formulación en la población usuaria de drogas recreativas. Para determinar la protección real a una sobredosis, un estudio relevante debería basarse en la administración oral en condiciones de consumo excesivo, lo cual es muy difícil de reproducir. Además, se deberían considerar otras vías de administración y si la tecnología de protección contra sobredosis incluye barreras para impedir el uso intranasal y por vía intravenosa [5].

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática para responder a la pregunta "¿La introducción de un analgésico opioide con propiedades de disuasión reduce el abuso general del mismo en la comunidad?". Se estudiaron los analgésicos opioides comercializados con propiedades que impiden su uso abusivo/recreativo (hidrocodona, morfina, oxicodona) con resultados restringidos al idioma inglés, uso en humanos y años de publicación 2009-2016. Se incluyeron todos los artículos que contenían datos que evaluaban el mal uso, abuso, sobredosis, adicción y muerte. Los resultados fueron categorizados usando los criterios de Bradford-Hill. En esta revisión se encontró que solo la oxicodona ER (OxyContin® en los Estados Unidos y Australia, OxyNeo® en Canadá) tenía información disponible para evaluar la disuasión al consumo y la disminución de uso recreativo en su comunidad. En cada país, la reformulación fue seguida por una marcada reducción en las medidas de abuso de oxicodona ER. El grado de reducción del consumo no se pudo calcular con exactitud debido al conjunto de datos heterogéneos, pero el rango de disminuciones fue estimado entre 10 al 90 %, dependiendo de la duración del seguimiento. Un solo estudio no encontró efecto en el uso recreativo inicialmente, aunque un análisis posterior del conjunto de datos para un periodo más largo encontró que el uso no médico había disminuido sustancialmente [6].

Las reducciones drásticas y sostenidas en la adicción y las muertes provocadas por el mal uso de fármacos opioides requieren que se creen estrategias de mitigación de riesgos más efectivas y que los médicos que recetan opioides demuestren un mayor conocimiento de los peligros de su uso a largo plazo. Una parte de la solución del uso indebido de opioides requeriría que todos los estudiantes de medicina o de enfermería se graduaran con una comprensión sofisticada de que el control del dolor se trata no solo con la administración de opioides y se debe valorar junto con los riesgos derivados de la prescripción de esta clase de medicamentos dentro de un abordaje biopsicosocial interdisciplinar. La reflexión final requiere que continuemos investigando nuevas moléculas opioides derivadas de la planta original *papaver somniferum*, que ha proporcionado

analgésica adecuada para millones de pacientes durante los cuatro mil años de nuestra civilización moderna. De este modo, encontraremos soluciones que puedan implementarse y brinden analgesia sin tolerancia, riesgo elevado de adicción o depresión respiratoria. La difícil solución, por tanto, pasa por que continuemos la búsqueda de nuevos compuestos que proporcionen analgesia con menos efectos secundarios y sin riesgo de adicción. Los ADFs representan el primer paso de un largo camino que puede conducir a la resolución parcial de este problema.

Esperamos que los próximos años y el trabajo de muchos científicos y sanitarios nos ayuden a responder algunas de las muchas preguntas que ha planteado esta nueva tecnología farmacéutica [7].

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ: Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA* 2013;309(7):657-9. DOI: 10.1001/jama.2013.272.
2. FDA: Abuse deterrent opioids - evaluation and labeling guidance for industry. In: U.S. Department of Health and Human Services, F.A.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (ed); 2015.
3. Cicero TJ, Ellis MS. Abuse deterrent formulations and the prescription opioid epidemic in the United States: Lessons learned from Oxycontin. *JAMA Psychiatry* 2015;72(5):424-30. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3043.
4. Brown Jr RE. Abuse-deterrent formulations of opioids: Many questions still to answer. *J Opioid Manag* 2017;13(6):353-6. DOI: 10.5055/jom.2017.0402.
5. Setnik, B. Opioid overdose protection: an inevitable need to address an alarming epidemic. *J Opioid Manag* 2017;13(6):363-4. DOI: 10.5055/jom.2017.0414.
6. Dart RC, Iwanicki JL, Dasgupta N, Cicero TJ, Schnoll SH. Do abuse deterrent opioid formulations work? *J Opioid Manag* 2017;13(6):365-77. DOI: 10.5055/jom.2017.0415.
7. Hale ME, Moe D, Bond M, Gasior M, Malamut R. Abuse-deterrent formulations of prescription opioid analgesics in the management of chronic noncancer pain. *Pain Manag* 2016;6(5):497-508. DOI: 10.2217/pmt-2015-0005.

B. Mugabure Bujedo

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Unidad del Dolor. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián, España

Correspondencia: Borja Mugabure Bujedo
mugabure@yahoo.es