

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Uso de buprenorfina transdérmica en el alivio del dolor por cáncer

René Rodríguez MD MSc.*, Paola Daza MD*, Mario Fernando Rodríguez MD*

RESUMEN

Los fármacos opioides tienen un papel importante en el control del dolor crónico moderado o severo, con una firme posición de preferencia en el tratamiento del dolor por cáncer y su uso expreso y ampliamente aceptado por el sistema escalonado con arreglo a la disposición de la Organización Mundial de la Salud. Dentro de los principios generales de aplicación, las guías establecen que los analgésicos usados en el manejo del dolor crónico no deben inducir concentraciones séricas en forma de pico, a menudo responsables de los efectos adversos. Además, las guías de la OMS recomiendan la formulación de sustancias de liberación sostenida, las cuales resultan efectivas y fáciles de autoadministrar. Los métodos de liberación transdérmica generan una solución efectiva al problema de aplicar analgésicos al paciente con dolor crónico. El compuesto activo difunde pasivamente en la circulación sistémica y permite que el método de liberación transdérmica mantenga niveles terapéuticos séricos por 72 horas, a continuación de una aplicación simple. La buprenorfina tiene un bajo peso molecular, de alta potencia y liposolubilidad combinada a una favorable tolerabilidad y un bajo potencial de abuso. Por dichas razones la buprenorfina es ideal para aplicación transdérmica. El nuevo esquema libera la droga a dosis de 35 mcg/h en 72 horas, que corresponden a 0,8mg/día.

Palabras clave: Buprenorfina, opioides, analgesia, dolor crónico, dolor por cáncer, liberación transdérmica

SUMMARY

Strong opioids play an important role in the management of chronic moderate to severe pain. Opioids have been resolutely advocated as a treatment for cancer pain, and their use was formalised in the widely accepted three-step analgesic ladder set out by the World Health Organization. Among several important principles, the guidelines state that the analgesics used to treat chronic pain should not induce sudden serum concentration peaks, which are often responsible for adverse events. Moreover, WHO guidelines recommend the use of sustained-release formulations, which are effective and easy to self administer. Transdermal delivery systems (TDS) provide an effective solution to the problem of administering analgesics to patients with chronic pain. The active compound passively diffuses into the systemic circulation, allowing TDS to maintain therapeutic serum levels over 72 hours following a single application. The proven analgesic buprenorphine has a low molecular weight, high lipophilic and polar properties, and a high potency, combined with a favourable tolerability and low abuse potential. For these reasons buprenorphine is ideally suited for transdermal patch application. This new design releases buprenorphine at rates of 35 mcg/h over 72 hours, corresponding to 0.8 mg/day.

Key Words: Buprenorphine; opioids; analgesia; chronic pain; cancer pain; transdermal delivery.

INTRODUCCIÓN

El dolor es el síntoma principal en el 70% de los pacientes que padecen cáncer avanzado. El dolor es manejado en forma inadecuada en más del 80%

de estos pacientes. La terapia farmacológica con analgésicos es un componente esencial del tratamiento en virtud de que, si se utiliza en forma adecuada, controla el dolor en la mayoría de los pacientes.¹

* Universidad Libre. Seccional Cali. Clínica para Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos Instituto del Seguro Social de Cali (Colombia). Email: renerodriguez@telesat.com.co.

Los avances en el tratamiento del dolor por cáncer se fundamentan en mejor evaluación del dolor, el reconocimiento, profilaxis y tratamiento de los efectos adversos inducidos por los analgésicos, las ventajas de una adecuada rotación de opioides y el empleo de nuevas vías y nuevas formas galénicas de administración de analgésicos.

Los objetivos que se buscan al tratar el dolor de los pacientes con cáncer se encuentran en la tabla 1. Para alcanzar estos objetivos, los analgésicos opioides constituyen la base del tratamiento farmacológico del dolor, cuando la intensidad es moderada o severa.²

Tabla 1.

Objetivos del tratamiento del dolor en pacientes con cáncer

-
- Aliviar el dolor en reposo.
 - Aliviar el dolor inducido por el movimiento.
 - Optimizar la tolerabilidad: lograr la menor cantidad posible de efectos colaterales.
 - Mantener al paciente lúcido y consciente durante el día.
 - Aumentar la calidad y la cantidad de horas de sueño durante la noche.
-

Fuente: Rodríguez RF. Manejo farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. En: Rodríguez RF. Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Edit. Universidad Libre. Santiago de Cali.1998; pp173-183.

GUIAS DE LA OMS

Como guía para el adecuado manejo farmacológico del dolor por cáncer, la OMS diseñó una escalera analgésica de tres pasos, que en 2006 cumplió veinte años de existencia. Durante este periodo la escalera ha sido sometida a debate, elogiada por su simpleza y claridad y criticada por sus omisiones. Si bien la escalera de la OMS ha demostrado gran importancia, también ha sido criticada por autores que ponen en duda la necesidad del paso dos y abogan por el uso temprano de opioides potentes.³ Otra crítica frecuente se basa en que los pacientes con dolor severo puedan iniciar su tratamiento directamente con opioides potentes, sin tener que recorrer los diferentes peldaños de la escalera. Pese a estos cuestionamientos, es útil como instrumento para la práctica clínica y las labores académicas.

En el primer paso de la escalera se recomienda el uso de analgésicos no opioides, en el segundo

paso se recomienda el uso de analgésicos opioides débiles solos o acompañados de analgésicos no opioides y en el tercer peldaño se recomiendan analgésicos opioides potentes solos o acompañados de analgésicos no opioides.¹

Esta guía recomienda como aspecto clave, administrar los analgésicos con horario fijo, reloj en mano, para mantener niveles plasmáticos constantes. Para cumplir esta recomendación los pacientes necesitan preparaciones galénicas que aseguren un alivio duradero y constante del dolor, por lo que idealmente el tratamiento debe basarse en el empleo de opioides de efecto prolongado y que utilicen una vía de administración fácil, cómoda y segura. La buprenorfina transdérmica cumple estas condiciones y es el objetivo central de esta revisión.

BUPRENORFINA

La buprenorfina es un opioide derivado de la tebaína. Su farmacología en humanos ha sido completamente revaluada en los últimos años. Aunque se clasifica como agonista parcial de los receptores *mu* y antagonista de los receptores *k* y *delta*, se considera que clínicamente, la buprenorfina, se comporta como agonista *mu*.⁴ Otros aspectos de la buprenorfina que se han confirmado en la práctica clínica y en estudios recientes son: la ausencia de efecto techo, la reversibilidad de la acción opioide con naloxona y la posibilidad de asociar buprenorfina con opioides como la morfina y el tramadol en la fase inicial de ajuste de la dosis con el parche de buprenorfina o como analgésicos de rescate.^{4,5}

La buprenorfina se caracteriza por una acción prolongada sobre los receptores *mu*, relacionada con una disociación lenta del receptor. Microgramo a microgramo la buprenorfina transdérmica posee una potencia analgésica equivalente al fentanilo transdérmico. Comparando morfina versus fentanilo se estimó una potencia analgésica de 1:100, la comparación morfina oral versus buprenorfina transdérmica es de 1:110.⁶

La buprenorfina posee una vida media de 4 a 5 horas, debido a su alta lipofilia se distribuye rápidamente en el tejido nervioso, donde progresivamente supera los niveles plasmáticos. Esta característica, junto a su bajo peso molecular (467,6 Dalton) le permite atravesar con relativa facilidad la barrera cutánea. Se une a las proteínas plasmáticas y se inactiva por transformación enzimática a través de conjugación y desalquilación. Por la reacción de conjugación, un 80-90% se transforma en metabolitos inactivos, mientras que por

desalquilación producida por la enzima 3A4 del citocromo P450 produce norbuprenorfina.^{4,5,6}

La buprenorfina comparte los mismos efectos adversos que otros opioides, la somnolencia y el mareo son los más frecuentes. Es importante destacar que la buprenorfina no tiene efecto deletéreo sobre el sistema inmune, como si lo hacen la morfina, la metadona o el fentanilo; esto la hace especialmente apropiada en pacientes con cáncer que usualmente tienen compromiso inmunitario.^{7,8}

ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los analgésicos opioides ideales para ser administrados por vía transdérmica deben ser muy lipofílicos, tener un peso molecular inferior a 1000 Dalton y ser muy eficaces. La buprenorfina cumple con estas características. La vía transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, permite controlar la velocidad de liberación del medicamento y proporciona concentraciones plasmáticas estables, evitando las concentraciones máximas y mínimas que caracterizan la administración oral o parenteral de medicamentos. La menor fluctuación de las concentraciones plasmáticas garantiza un alivio constante y duradero del dolor, con analgesia de más calidad y reducción de los efectos adversos.^{9,10}

SISTEMA TRANSDÉRMICO DE BUPRENORFINA

Recientemente se dispone en América Latina de parches matriciales que liberan 35 mcg/h de buprenorfina, es decir entregan una dosis diaria total de 0,8 mg.¹¹ La buprenorfina se encuentra incorporada homogéneamente en una matriz polimérica adhesiva, que permite su liberación continua hacia la piel y luego su paso al sistema circulatorio. La liberación de buprenorfina es regulada por el gradiente de concentración entre el parche y la piel.

Este sistema permite alcanzar concentraciones plasmáticas analgésicas a partir de 24-72 horas. Debido a que las concentraciones plasmáticas analgésicas se alcanzan en forma lenta, se debe mantener la pauta analgésica previa durante las primeras 12-24 horas después de colocar el primer parche. La buprenorfina se libera en cantidades suficientes durante un periodo de 96 horas, esto significa que para garantizar un alivio continuo del dolor, el parche se debe cambiar dos veces a la semana. El estado de equilibrio se alcanza tras la apli-

cación del tercer parche, con posterioridad, no se observan fluctuaciones en la concentración plasmática. Al fraccionar el parche con una tijera no se altera la liberación controlada, pues no se producen escapes del principio activo, esto permite administrar dosis bajas que permiten el ajuste inicial.¹²

USO DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA EN ALIVIO DEL DOLOR POR CÁNCER

La buprenorfina está indicada en el manejo del dolor por cáncer de intensidad modera-severa. Considerando que una de las ventajas de la escalera de la OMS es servir de guía en la utilización de analgésicos iniciando por los menos potentes y finalizando con los opioides potentes, debería recomendarse su utilización en el paso tres de la escalera analgésica, ya que la buprenorfina es un opioide potente.

Al igual que con otros opioides, el inicio del tratamiento con buprenorfina debe ser lento, utilizando dosis bajas, que se deben incrementar hasta obtener el efecto deseado.

En pacientes de edad avanzada o muy debilitados o que no han sido tratados previamente con opioides se debe iniciar con medio parche (17,5 mcg/h).

Los pacientes deben controlarse después de 24 horas de iniciado el tratamiento con buprenorfina TD, con el fin de evaluar la analgesia y la presencia e intensidad de efectos colaterales. La buprenorfina TD se puede administrar como analgésico único o junto con analgésicos no opioides como acetaminofén o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Si se presenta dolor intercurrente, mientras el paciente es tratado con buprenorfina TD, se deben administrar opioides de liberación inmediata y acción corta como rescate; se puede usar buprenorfina sublingual, tramadol gotas o morfina.¹²

Si al momento de sustituir un parche se observa que durante el último día el paciente requirió con frecuencia dosis adicionales de opioide de rescate, es preferible aumentar la dosis de buprenorfina TD (p.e. pasar de medio parche a usar el parche completo, también es posible usar dos parches de 35 mcg/hora en forma simultánea).

Cuando se necesita rotar opioides, al iniciar el cambio por morfina, no se ha observado un periodo refractario entre la desaparición de la acción de buprenorfina y el inicio de acción de la morfina; tampoco se ha observado efecto antagonista que teóricamente podría reducir la analgesia o inducir síntomas de abstinencia.¹³

EQUIVALENCIA CON OTROS OPIOIDES

Para fines prácticos se acepta que el efecto analgésico producido por un parche de 35 mcg/h de buprenorfina, es similar al producido por 60 mg/día de morfina oral o un parche de 25 mcg/h de fentanilo. Al suspender el tratamiento con buprenorfina TD se debe recordar que la disociación desde el receptor es muy lenta, por lo que su efecto persistirá varias horas después de retirar el parche; por consiguiente, si el paciente se encuentra libre de dolor no se debe administrar un nuevo opioide durante las primeras 12-24 horas después de retirado el parche.⁶

ENSAYOS CLÍNICOS CON BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA EN DOLOR POR CÁNCER

Varios estudios han evaluado la utilización de buprenorfina TD en alivio del dolor por cáncer: En un ensayo clínico controlado, multicéntrico, doble ciego con asignación aleatoria de pacientes Sittl⁽¹⁰⁾ comparó la eficacia analgésica y seguridad de tres dosis diferentes de buprenorfina TD (35, 52.5 y 70 mcg/h) frente a placebo, durante un periodo de quince días. La eficacia se evaluó por medio de la EVA y cuantificando la dosis de buprenorfina sublingual requerida como medicación de rescate. Se incluyeron 157 pacientes con dolor crónico, de los cuales 121 (77%) padecían dolor por cáncer. La eficacia analgésica de buprenorfina TD de 52,5 mcg/h y 35 mcg/h fue superior a la de los parches de placebo (47,5% 36,6% y 16,2%, $p=0,03$ y $0,003$). Se observaron los efectos colaterales sistémicos típicos de los opioides como náusea, vómito, mareo, cansancio y estreñimiento. Se presentaron reacciones locales transitorias como eritema y prurito, de intensidad leve o moderada. Antes del ingreso al estudio algunos pacientes recibían tramadol o morfina, es importante anotar que no se presentaron reacciones adversas atribuibles al cambio de opioide.

Böhme¹⁴ realizó un ensayo clínico, controlado con placebo, con asignación aleatoria de pacientes, para evaluar la eficacia y seguridad de buprenorfina TD. Incluyó 151 pacientes con dolor crónico, de los cuales 56% padecían dolor por cáncer. Utilizó parches de buprenorfina de 35, 52,5 y 70 mcg/h, encontrando una eficacia dependiente de la dosis. En los grupos tratados con buprenorfina se redujo el consumo de analgésicos de rescate, y se logró mayor tiempo de sueño y de alivio del dolor. Los efectos adversos sistémicos como náusea, vómito y estreñimiento fueron similares al grupo control; los efectos locales eritema y prurito tampoco fueron diferentes en los grupos evaluados.

Sorge y Sittl¹² realizaron un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego controlado con placebo, con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de buprenorfina TD. Se incluyeron 137 pacientes con dolor crónico, de los cuales el 33% presentaba dolor por cáncer. El grupo tratado con parches de buprenorfina TD de 35 mcg/h presentó mayor reducción de la dosis de rescate ($p=0,03$), mayor reducción global del dolor ($p=0,05$) y aumento en el número de horas de sueño al ser comparado con placebo. No hubo diferencias en la incidencia de efectos colaterales sistémicos y locales.

Likar¹⁵ realizó un seguimiento a largo plazo de 239 pacientes incluidos en los tres estudios anteriores, de los cuales 134 (56%) presentaban dolor por cáncer. El periodo promedio de seguimiento fue de 7.5 meses, 15,5% de los pacientes fueron observados por un periodo superior a 12 meses. Se observó adecuada adherencia al tratamiento en el 79% de los pacientes. Las dosis de rescate se redujeron en el 50% de los pacientes, observándose alivio del dolor en 86.6% de ellos. Los principales efectos adversos reportados fueron los típicos de los opioides: náusea, vómito y mareo. Se reportó estreñimiento en el 3.8% de los pacientes, siendo menor a lo observado por Nugent¹⁶ en un estudio de seguimiento a largo plazo con fentanilo transdérmico y por Allan⁽¹⁷⁾ en una evaluación de pacientes tratados con morfina. Los efectos adversos locales reportados más frecuentemente fueron eritema (12%) y prurito leve (10%). Es importante anotar que a pesar del seguimiento prolongado, en este estudio no se reportó fenómeno de tolerancia clínicamente importante, observándose que el 44% de los pacientes mantuvieron dosis estables de buprenorfina.

CONCLUSIONES

- Los ensayos clínicos publicados, con seguimiento a corto y a largo plazo, ofrecen buen nivel de evidencia sobre la eficacia y seguridad de la buprenorfina TD en el manejo del dolor por cáncer de intensidad moderada a severa, comparado con placebo
- Es destacable que la buprenorfina TD se puede combinar con opioides agonistas *mu*, usados como medicamentos de rescate sin efectos problemáticos.
- Gracias a la ausencia de inmunodepresión importante, a diferencia de morfina, buprenorfina es una opción lógica en pacientes con cáncer, los cuales pueden estar inmunosuprimidos por la enfermedad o el tratamiento.

- En particular, las nuevas formulaciones transdérmicas facilitan el uso y reducen la sobrecarga de medicación de pacientes polimedicados.
- Se puede aprovechar la posibilidad de cortar el parche de buprenorfina TD, para ajustar la dosis de cada paciente a sus necesidades individuales de alivio del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva, 1996; pp 3-37
2. Rodríguez RF. Manejo farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. En: Rodríguez RF. Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Edit. Universidad Libre. Santiago de Cali. 1998; pp173-183
3. De Craen AJM, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers A, Kessels AGH, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996;313:321-325
4. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17:81-119
5. Sittl, R Transdermal buprenorphine in clinical practice. In: Buprenorphine: The unique opioid analgesic: pharmacology an clinical application. Budd K and Raffa R (Eds). Stuttgart, Thieme, 2005
6. Sittl R, Likar R, Poulsen B. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin. Ther.* 2005; 27 (2): 225-237
7. Budd K. Pain, the immune system and opioimmunotoxicity. *Reviews in Analgesia* 2004; 8:1-10
8. Martucci C, Paneral A, Sacerdote P. Chronic fentanyl buprenorphine infusión in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004; 110:385-392
9. Muriel CV. Presentación novedosa de la buprenorfina por la vía transdérmica. V Reunión de la SED y jornada de actualización en dolor 2001. URL: http://revista.sedolor.es/pdf/2001_09_12.pdf
10. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic Efficacy and Tolerability of Transdermal Buprenorphine in Patients with Inadequately Controlled Chronic Pain Related to Cancer and Other Disorders: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Clin Ther* 2003;25:150-168.
11. Rodríguez RF, Daza P. Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. *Colomb Med* 2006; 37: 242-246
12. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26: 1808-1820
13. Koegel B, Cristoph T, Strassburger W, Friderichs E. Interaction of mu-opioid receptor agonist and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur J Pain* 2005; 9:599-611
14. Böhme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Pain Clinic*, 2003; 15:193-202
15. Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-Term Management of Chronic Pain with Transdermal Buprenorphine: A Multicenter, Open-Label, Follow-Up Study in Patients from Three Short-Term Clinical Trials. *Clin Ther* 2006;28: 943-952
16. Nugent M, Davis C, Brooks D, Ahmedzai SH. Long-term observations of patients receiving transdermal fentanyl after a randomized trial. *J Pain Symptom Manage.* 2001; 21: 385-391
17. Allan L, Hays H, Jensen NH, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ.* 2001; 322:1134-1135