

SELECCIÓN DE OPIOIDES: ¿CUÁL ES EL PAPEL DEL FENTANILO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO?

En el año 1984, la OMS emitió una serie de recomendaciones acerca del uso de analgésicos en el tratamiento del dolor crónico oncológico, en el que se señalaba a la morfina como el analgésico de elección en el dolor moderado-severo¹.

Desde entonces, la aparición de nuevos analgésicos opioides en el tratamiento del dolor crónico (fentanilo, oxicodona, buprenorfina, entre los más conocidos en nuestro país) ha supuesto una modificación del tercer escalón analgésico, desplazando a la morfina como primera elección^{2,3,4}.

El opioide más empleado en la actualidad en el tratamiento del dolor crónico es el fentanilo. Al incremento de su consumo ha contribuido en gran medida el éxito de la presentación en parches transdérmicos, suponiendo actualmente en Baleares el 60% de las DDD prescritas de opioides mayores⁵.

El fentanilo, ¿es más eficaz o más seguro que la morfina?

En el caso del dolor crónico oncológico, la evidencia científica actual es suficiente para afirmar con rotundidad que los analgésicos opioides son eficaces en el control analgésico, constituyendo el tratamiento de elección.

En esta línea, la EAPC (Asociación Europea de Cuidados Paliativos) elaboró unas recomendaciones para el uso de los opioides. Considera a la morfina oral como el opiáceo de primera línea y al fentanilo transdérmico como una alternativa eficaz a ésta, aunque aconsejan reservarlo para pacientes con requisitos estables en las dosis diarias de opiáceos^{6,7}.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática en Cochrane sobre el uso de morfina en el dolor oncológico⁸. Se incluyeron 54 estudios con un total de 3.749 pacientes, 3 de ellos comparando la morfina oral con el fentanilo transdérmico. Los resultados de dicha revisión concluyen que la morfina oral es un analgésico efectivo para los pacientes con dolor asociado al cáncer, además de continuar siendo el tratamiento de referencia (gold standard) para el dolor moderado o severo, no existiendo diferencia en el alivio del dolor entre la morfina de liberación retardada y la morfina rápida en su presentación oral, y advierte que los ensayos aleatorios son escasos (con número de pacientes la mayoría menores de 100).

Si hablamos del dolor crónico no oncológico, los datos que se extraen son menos claros. En una revisión sistemática reciente, los opioides orales parecen ser eficaces en la reducción del dolor, pero los autores no pueden formular conclusiones acerca de la eficacia del fentanilo transdérmico, debido al escaso número de ensayos recogidos⁹. También mencionan la alta tasa de abandono terapéutico debido a los efectos secundarios de los opioides y a un insuficiente control analgésico.

En cuanto a la seguridad, el fentanilo comparte con el resto de opioides los mismos efectos adversos. En algunos estudios con fentanilo, el estreñimiento, las náuseas y los vómitos parecen menos frecuentes^{10,11,12,13}, sin embargo, en otros trabajos no se han evidenciado estas diferencias^{14,15}. Queda por determinar si la incidencia de efectos adversos gastrointestinales es debida al fármaco o, si por el contrario, es debida a la vía de administración¹⁶. Llama la atención el número de casos de sobredosis de fentanilo asociados a un uso incorrecto de la forma farmacéutica: recambio del parche con excesiva frecuencia, aplicación de más parches de los prescritos, exposición a fuentes de calor externas^{17,18}, lo que ha obligado a la FDA a

incluir nuevas advertencias en la ficha técnica y a recordar la necesidad de instruir al paciente o cuidadores en el uso correcto del parche transdérmico.

Fentanilo: el éxito del parche

El perfil farmacocinético del fentanilo transdérmico se caracteriza por una mayor duración de acción que la morfina oral, lo que permite la administración de un solo parche cada 72 horas, y una supuesta mejora de la adherencia que no se ha puesto de manifiesto en los estudios, ya que aunque hay algunos que demuestran una mayor preferencia de los pacientes por el fentanilo (54% vs 36%), no se ha demostrado un mayor cumplimiento¹⁰.

Tras la aplicación del parche de fentanilo, se forma un reservorio de fármaco en la piel y tejido subcutáneo, que alarga el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima (12-24 horas),¹⁹ pudiendo llegar a las 48 horas^{20,21}, retrasando además la eliminación tras la retirada del parche¹⁹. Esto se traduce en un inicio de acción mas lento y una duración de acción prolongada en comparación con la morfina, lo que obliga a cubrir las necesidades analgésicas con formas de liberación rápida al inicio del tratamiento, imposibilita un control de pacientes con necesidades fluctuantes de opioides^{22, 23} y dificulta el manejo en caso de toxicidad, especialmente en presencia de depresión respiratoria²⁴. Por ello, se recomienda precaución en caso de enfermedad pulmonar obstructiva, ya que existe predisposición a la hipoventilación, incluso a dosis terapéuticas.

El fentanilo, a diferencia de la morfina, es metabolizado por el citocromo P-450, de modo que sus concentraciones plasmáticas se pueden incrementar debido a la administración concomitante de fármacos que utilicen o inhiban la isoenzima CYP3A4. La eliminación por vía renal es inferior al 10%, y no existen metabolitos activos que se eliminen por esta vía¹⁹.

Según la información recogida en ficha técnica, la equivalencia de dosis entre fentanilo transdérmico y morfina oral es de 150:1, pero existen otros estudios que la sitúan en 100:1¹¹ e incluso 70:1²⁵, ello implica una dificultad en la conversión de dosis entre ambos opioides, y obliga a extremar las precauciones. Además, durante la titulación con opioides, se recomienda la escalada de dosis en un 20-30% en aquellos pacientes que inician con dosis altas, y en un 50% en los que inician a dosis bajas. Sin embargo, las presentaciones de fentanilo transdérmico que habitualmente se emplean proporcionan incrementos de 25 mcg/h, lo que supone desde un 25% hasta el 100% de la dosis previa, sin posibilidad de una mayor flexibilidad, a diferencia de la morfina, que dispone de una amplia gama de presentaciones que permite incrementos mas escalonados.

Desde el punto de vista económico, el impacto derivado del uso de opioides en España ha aumentado, pasando de 5.079.727 euros en 1992 a 187.029.904 euros en 2006, según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo⁴. En Baleares, en los últimos tres años se ha producido un aumento anual del gasto en torno a los 600.000 euros, siendo el fentanilo transdérmico el responsable en un 40% y la morfina oral en un 2%. Esta diferencia está originada no sólo por un mayor uso de fentanilo transdérmico, sino también por un coste por paciente y día un 70% superior al de la morfina de liberación retardada.

En resumen: ¿cuál es el papel del fentanilo transdérmico en el dolor moderado-severo?

El uso de fentanilo transdérmico tendría su indicación en pacientes con dolor oncológico estable, tratados previamente con otros opioides, con una correcta tolerancia y ausencia de patología pulmonar que predisponga a la hipoventilación. Es especialmente útil en aquellos pacientes que no toleren la morfina vía oral,

debido a problemas en la absorción intestinal y/o difícil acceso venoso periférico, o en caso de insuficiencia renal. Puede ser una alternativa cuando no haya garantías del cumplimiento terapéutico, debido a la polimedicación, y en casos de estreñimiento refractario.

En cambio, **la morfina continua siendo el opioide de elección**, por su mayor evidencia clínica, mayor experiencia de uso, amplia gama de presentaciones y formas farmacéuticas -que permiten establecer una titulación correcta- y un coste económico bajo.

En todo caso, cuando se prescriba fentanilo transdérmico a un paciente, es esencial instruirlo acerca del correcto manejo de la vía transdérmica y vigilar los signos de sobredosis, con el fin de evitar problemas de seguridad.

Enrique Ferrer Mygind. Médico. ESAD, Atención Primaria de Mallorca
Ana Padilla López. FAP. Área sanitaria de Mallorca, sector Migjorn
Marta Verdguer Vidal. Médico. ESAD, Atención Primaria de Mallorca

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (1996) Cancer pain relief, 2nd edn. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
2. De Conno F, Ripamonti C and Brunelli C. Opioid purchase and expenditure in nine western European countries: "Are we killing off morphine?". Palliat Med 2005;19:179-84.
3. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C and De Conno F. Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. Support Care Cancer 2006;14:400-7.
4. Garcia del Pozo J, Carvajal A, Vilorio JM, Velasco A, Garcia del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:411-15.
5. Fuente: GAIA. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut. Año 2008.
6. Hanks GW, De Conno F, Cherny, Hanna NM, Kalso E, et al. (Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001;84:587-93.
7. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. Annals of oncology 18. 2007.
8. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst. Rev 2008;17:CD003868.
9. Noble M, Tregear S, Treadwell J and Schoelles K. Long term opioide therapy for chronic non cancer pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. J Pain Symptom Manage 2008;35:214-28.
10. Ahmedzai S, Brooks D. TTS-Fentanyl Comparative Trial Group: transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. J Pain Symptom Manage 1997;13:254-61.
11. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. Pain 1996;64:527-34.
12. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. J Clin Oncol 1998;16:1588-93.
13. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. Acta Anaesthesiol Sin 1997;35:25-32.
14. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl. Eur J Pain 2008; 10:40-6.
15. Weschules DJ, Bain KT, Reifsnnyder J, McMath JA, Kupperman DE, et al. Towards evidence-based prescribing at end of life: a comparative analysis of sustained release morphine, oxycodone, and

- transdermal fentanyl, with pain, constipation, and caregiver interaction in hospice patients. *Pain Med* 2006;7:320-9.
16. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, et al. Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-54.
 17. FDA Drug Safety Podcast. Fentanyl Transdermal System. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl_2007HCP.htm
 18. Canadian adverse reaction newsletter 2008;18:1-2. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n3-eng.php#Reactions.
 19. Ficha técnica de Durogesic (Fentanilo transdérmico). Noviembre 2004.
 20. Broome IJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995;50: 300-3.
 21. Duthie DJ, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988;60: 614-8.
 22. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993;78:36-43.
 23. Korte W, de Stoutz N, Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:139-46.
 24. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-Risk Assessment of Transdermal Fentanyl for the Treatment of Chronic Pain. *Drug Safety* 2003;26:951-73.
 25. Breitbart W, Chandler S, Egel B, Ellison N, Enck RE, et al. An alternative algorithm for dosing transdermal fentanyl for cancer-related pain. *Oncology* 2000;14:695-705.