

Uso, indicaciones y experiencia con Buprenorfina en parche transdérmico

L.M. TORRES

Jefe del Servicio de Anestesia del H.U. Puerta del Mar de Cádiz. lmortres@arrakis.es

Descripción del grupo de los opioides

Los analgésicos opioides ocupan el segundo y tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS o el segundo o tercer piso del ascensor analgésico y se prescriben para tratamiento del dolor moderado-intenso de carácter agudo o en el tratamiento del dolor crónico que no responde a analgésicos no opioides.

Los opioides mayores constituyen la base de tratamiento farmacológico del dolor de moderado a grave. Los enfermos necesitan preparaciones más cómodas que mantengan un alivio duradero y constante del dolor con el menor número posible de efectos secundarios (OMS 1986). Por lo tanto, el tratamiento del dolor crónico debería fundamentarse en la formulación de un opioide potente de liberación retardada. Los fármacos más importantes de este grupo son: morfina, fentanilo transdérmico, fentanilo oral transmucoso y buprenorfina transdérmica.

Buprenorfina transdérmica

El fármaco, para su uso en liberación transdérmica, debe poseer lipofilia para atravesar la barrera cutánea. Por igual motivo su peso molecular no debe exceder 1.000, y su potencia analgésica debe facilitar la administración de una dosis de tan sólo 1 a 2 mg, dada la tasa de difusión relativamente escasa que se alcanza a través de la piel humana. La buprenorfina cumple estos criterios, con lo que es candidato ideal para utilizar a través de esta vía. Dado su perfil de seguridad, tolerabilidad y su fácil manipulación, la convierten en un sistema adecuado para pacientes ancianos cuyo cumplimiento puede resultar problemático.

La buprenorfina en administración transdérmica se incorpora a una matriz polimérica que libera de forma constante el principio activo a la circulación general. El parche no requiere depósito líquido, con lo cual el riesgo de liberación brusca o el abuso potencial del fármaco se minimiza. El parche es muy plano y no produce obstáculo, con lo que resulta fácil de usar y aplicar.

Farmacocinética

Tras la aplicación de Transtec®, la buprenorfina se absorbe a través de la piel. La liberación continua de buprenorfina a la circulación sistémica se realiza a través de la liberación controlada del sistema matricial basado en polímero adhesivo. Transtec® se une altamente a proteínas plasmáticas (96%). Transtec® es metabolizado en el hígado a N-desalquilbuprenorfina (norbuprenorfina) y a metabolitos glucurónido conjugados. Dos tercios del fármaco se eliminan inalterados por las heces y un tercio se elimina sin cambios o de alquilado por vía urinaria.

Los estudios en animales han demostrado que la buprenorfina atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria.

Referente a la farmacocinética de la buprenorfina en parche transdérmico se ha realizado un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, de 3 vías, tras la aplicación única de 35 µg/h o 70 µg/h.

Después de la primera aplicación de ambos, las concentraciones plasmáticas se elevaron de forma lineal. Al cabo de 1 día (35 µg/h) o de medio día (70 µg/h) se alcanzaron las concentraciones plasmáticas clínicamente eficaces, 100 pg/ml, manteniéndose durante todo el tratamiento (Tabla 1).

La cinética tras aplicaciones múltiples de las 3 dosis del parche ha sido demostrada en 3 cohortes de pacientes. Para las 3 dosis se demostró una liberación constante y lineal (Tabla 2).

Tabla 1

Parámetro	Transtec 35 (n=16)	Transtec 70 (n=19)
AUC (µg.h/ml)	20,228 ± 9,055	43,040 ± 14,041
T _{max} (h)	57 ± 15	59 ± 16
C _{max} (pg/ml)	305 ± 117	624 ± 185
T _c (h)	21 ± 16	11 ± 6
T _{1/2} (h)	25,3 ± 9,6	27,4 ± 7,0

Tabla 2

Parámetro	Intervalo (h)	Transtec 35	Transtec 52,5	Transtec 70
AUC	0-72	12,732	17,090	19,049
	72-144	18,817	25,780	28,245
	144-216	21,902	29,557	34,723
C _{max} (h)	0-72	263	332,1	390,1
	72-144	312,3	451,4	449,7
	144-216	379,4	528,7	578,2
T _c (h)	—	30,9	13,9	12,6
T _{1/2} (h)	144-216	34,5	32,6	36,8

Dosificación

Aplicar un parche cada 72 h (ver ficha técnica). En pacientes que no han tomado previamente tratamiento con opioides seleccionar el parche con la concentración más pequeña y valorar la posibilidad de cortar el parche a la mitad. En pacientes con tratamiento previo con opioides consultar la tabla de equivalencias de la ficha técnica.

No es necesario ajuste de dosis en pacientes ancianos o en insuficiencia renal.

Efecto techo

La buprenorfina no tiene efecto techo para la analgesia en humanos. Estudios realizados en humanos con buprenorfina administrada en dosis crecientes de 0,2 mg hasta 9 mg, por vía endovenosa para analgesia postoperatoria han demostrado que no existe efecto techo (Budd K, 1981; Walsh, et al., 1994).

Depresión respiratoria

Con la buprenorfina existe un riesgo de depresión respiratoria muy bajo ya que existe efecto techo para la depresión respiratoria. En ratas a dosis superiores de 0,10 mg/kg se observó depresión respiratoria, aunque con efecto máximo inferior al encontrado con morfina y con duración del efecto, a dosis de buprenorfina (10 mg/kg), inferior que con morfina (dosis de 0,30-30 mg) (Cowan, et al., 1977). En humanos también se ha demostrado este efecto techo para la depresión respiratoria (Walsh, et al., 1994).

Indicaciones

La buprenorfina de liberación transdérmica se recomienda para el dolor de moderado o grave oncológico y dolor grave que no responde a analgésicos no opioides. Transtec no es idóneo para dolor agudo.

Presentaciones

Transtec 35 µg/h: contiene 20 mg de buprenorfina y corresponde a una dosis diaria de 0,8 mg/día.

Transtec 52,5 µg/h: contiene 30 mg de buprenorfina y corresponde a una dosis diaria de 1,2 mg/día.

Transtec 70 µg/h: contiene 40 mg de buprenorfina y corresponde a una dosis diaria de 1,6 mg/día.

Contraindicaciones

1. Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
2. En pacientes con dependencia a opioides o en tratamiento para la abstinencia de opioides.
3. Afecciones en las que las funciones y centro respiratorio estén gravemente dañadas o puedan estarlo.
4. Pacientes que estén recibiendo tratamiento con fármacos inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en las últimas 2 semanas.
5. Pacientes con miastenia gravis.
6. Pacientes con delirium tremens.
7. Embarazo. Debe evitarse el uso de Transtec durante la lactancia.

Interacciones

1. Inhibidores de la MAO en los últimos 14 días.
2. Cuando se administre Transtec con otros opioides, anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos, neurolépticos, y todos los fármacos que deprimen la respiración y el sistema nervioso central. Esto es también aplicable al alcohol.
3. Si se administra conjuntamente con inhibidores del CYP 3 A 4: antidepresivos: fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxamina; antiinfecciosos: eritromicina, metronidazol, norfloxacin, fluconazol, ketconazol; medicamentos para VIH: ritonavir, indinavir, saquinavir; anticonceptivos orales: gestodeno; antiarrítmicos: amiodarona; antiulcerosos: omeprazol, la eficacia de Transtec puede verse intensificada. Si se administra conjuntamente con inductores del CYP 3 A 4: antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona; corticoides: dexametasona; antiinfecciosos: rifabutin, rifampicina, entonces la eficacia de Transtec se puede ver debilitada.
4. Interacciones con alimentos: zumo de pomelo (inhibidor CYP 3 A 4).

Ensayos clínicos

Su eficacia, seguridad y tolerabilidad se ha investigado en 3 estudios doble ciego, con grupos paralelos y controlados con placebo y en un estudio de seguimiento abierto, involucrando 445 pacientes (Tabla 3).

El programa de desarrollo clínico para las 3 concentraciones de buprenorfina TTS consistió en 3 estu-

dios doble ciego, en grupos paralelos y controlados con placebo y en 1 estudio de seguimiento abierto. En 2 de los estudios se probaron 3 dosis de buprenorfina TTS, mientras que en el tercer estudio y en el estudio de seguimiento se utilizó una sola concentración de parche.

Se trató a pacientes con dolor oncológico y no oncológico. Basándonos en un criterio de tratamiento del dolor ético y racional, se permitió el uso de comprimidos de buprenorfina sublingual como analgésico de rescate y esto se tuvo en cuenta para la evaluación de eficacia primaria. Se consideraron como respondedores a los pacientes que reducían la ingestión de comprimidos sublinguales durante un período de tratamiento con un parche y que lograban un alivio del dolor como mínimo satisfactorio.

En los estudios doble ciego se reclutó un total de 445 pacientes, de los cuales 239 fueron tratados adicionalmente en el estudio de seguimiento abierto.

En la tabla 4 se muestran los diagnósticos más comunes.

Tolerabilidad general en los estudios a doble ciego

Los pacientes que habían participado en 2 de los 3 estudios recibieron pretratamiento con buprenorfina sublingual antes de la inclusión en la fase doble

Tabla 3

Ensayo	Características
WIS BUP 01	Ensayo sobre la eficacia y tolerancia de los parches de 35 µg/h, 52,5 µg/h y 70 µg/h tras el pretratamiento con comprimidos sublinguales de buprenorfina
WIS BUP 02	Ensayo sobre la eficacia y tolerancia de los parches de 35 µg/h, 52,5 µg/h y 70 µg/h tras un cambio desde una terapia con otros opiáceos
WIS BUP 03	Comparación entre el parche de 35 µg/h y los comprimidos sublinguales de buprenorfina (ajuste fino de dosis)
BUP FU	Seguimiento abierto de los 3 ensayos clínicos a doble ciego con el parche de 35 µg/h

Tabla 4. Tabla de distribución de los diagnósticos más comunes

Diagnósticos	Placebo TTS (n = 122)	TTS 35, 52,5; 70 (n = 323)	Total (n = 445)	Estudio de seguimiento TTS 35 (n = 239)
Tumor primario	71	184	255	135
Tumor secundario	44	89	133	73
Sistema locomotor	36	89	126	71
Poslaminectomía	13	40	53	33
Osteoporosis	5	13	18	10
Patología degenerativa espinal	8	18	26	14
Artrosis/dolor reumático	5	6	10	6
Entesopatía	1	10	11	2
Otras enfermedades del aparato locomotor	5	3	8	6
Dolor neuropático	14	38	52	27
Neuralgia postherpética	3	4	7	3
Polineuropatía	5	7	12	5
Lesión nerviosa	6	27	33	19
Dolor de otras etiologías	8	41	49	25
Posterior a traumatismo	4	8	12	5
Dolor vascular	2	15	17	11
Cefalea	—	2	2	2
Otros	2	16	18	7

ciego, mientras que los pacientes del estudio restante habían recibido su primer tratamiento con opioides fuertes directamente al ser incluidos en el estudio, lo que por general dio lugar a una mayor incidencia de reacciones adversas. En este estudio se trató principalmente a pacientes oncológicos. Es sabido que las reacciones adversas son más comunes en los pacientes oncológicos y que éstos se atribuyen en parte a las manifestaciones clínicas de la enfermedad primaria y en parte a otras circunstancias concomitantes. Según los registros de la OMS (1986), en más de un 50% de los pacientes oncológicos se producen náuseas y vómitos.

Referente a los efectos adversos, en los 3 estudios de carácter doble ciego se asemejaron al estudio de seguimiento. Menos de la mitad de los pacientes (45,6%) notificaron 1 o más síntomas generales. Los más comunes consistieron en náuseas (8,8%), mareos (4,2%) y vómitos (3,8%). El estreñimiento y la sudoración afectaron al 3,3% de los enfermos, entre el 2 y el 2,5% comunicaron prurito, eritema, exantema y cansancio. Casi la mitad de los síntomas resultaron leves o moderados, el 44% graves y el 12,5% muy graves. Ninguno de los acontecimientos de tipo muy grave se relacionó con la medicación (Tabla 5).

Así, se puede afirmar que los acontecimientos adversos resultaron leves o moderados, tolerándose de igual manera el tratamiento tanto en los pacientes con o sin tumor.

Con esto podemos decir que la tolerabilidad general del tratamiento con buprenorfina TTS fue buena. Las reacciones adversas se produjeron con una frecuencia similar en cada una de las concentraciones del TTS, lo que indica su origen específico de la sustancia, y en parte, la enfermedad primaria especialmente en los pacientes oncológicos.

El margen de seguridad de los parches transdérmicos de buprenorfina es amplio. Debido a la velocidad controlada de liberación de buprenorfina a la circulación sistémica, es muy poco probable que se produzcan concentraciones plasmáticas elevadas o tóxicas de buprenorfina. Puesto que se observó poca acumulación de buprenorfina debido a la corta semivida inicial, la administración continuada no inducirá una acumulación significativa en el organismo, alcanzando concentraciones estables muy reducidas en comparación con las concentraciones máximas tras la administración sublingual.

Es importante también señalar que, del total de pacientes que participaron en el programa de desarrollo clínico, el 90% de los pacientes calificaron su analgesia como satisfactoria, de éstos un 42,3%

Tabla 5. Porcentaje global de reacciones adversas

Síntomas	Resultados de los estudios doble ciego (%)
Náuseas	16,7
Vértigo	6,8
Cansancio	5,6
Cefalea	1,5
Somnolencia	0,9
Sedación	0,6
Vómitos	9,3
Estreñimiento	5,3
Generales	
Diaforesis	3,7
Edema piernas	1,5
Alteraciones sistema urinario	
Micción	0,9
Retención urinaria	0,6
Alteraciones sistema respiratorio	
Disnea	2,2

lograron alivio del dolor bueno y completo y un 47,7% alivio del dolor satisfactorio. De hecho, el 50% de los pacientes controlaron el dolor sin necesitar analgesia de rescate o con la adición de un único comprimido sublingual. Casi todos los pacientes, el 94,6%, calificaron el parche como cómodo de utilizar, y más de la mitad de los pacientes que participaron en los estudios doble ciego decidieron continuar el tratamiento con el parche en el estudio de seguimiento, llegando a estar de media en el mismo 4,8 meses.

En cuanto a otros datos referentes a la buprenorfina TTS en condiciones reales de práctica clínica podemos aseverar que los datos anteriormente expuestos también se cumplen.

En Alemania, donde el fármaco lleva comercializado más de 1 año, se ha realizado un estudio poscomercialización para evaluar la seguridad del fármaco en condiciones reales en práctica habitual, en una muestra de 16.000 pacientes.

Los datos mostrados en la tabla 6 son el resultado de un primer análisis realizado en un total de 10.891 pacientes.

El alivio del dolor conseguido con estos tratamientos antes de entrar en el estudio era malo o moderado en más del 80%, llegando a ser satisfactorio en un 20% una vez iniciaron tratamiento con el parche de buprenorfina, en un 46% bueno y en un 25% muy bueno, después de iniciar tratamiento con la buprenorfina TTS.

Tabla 6.

Diagnósticos más comunes	
Dolor oncológico	22,8%
Cefalea	20,5%
Artralgia	19,2%
Osteoporosis	12,7%
Síndrome doloroso	9,05%
Dolor neuropático	4,4%
Otros	11,1%
Tratamientos anteriores al inicio de terapia con Transtec	
Tramadol	23%
Tilidina/naloxona	12,3%
Fentanilo	4,2%
Oxicodona	1,9%
Buprenorfina	1,2%
Morfina	3%
No opioides	35,2%
Otros	19%

Del total de tratamientos con el parche el 77,59% usó parche de 35, el 16,89% la dosis de 52,5 y el 5% la de 70, siendo efectivos los tratamientos con las dosis administradas y en menos del 50% de los pacientes precisaron utilización de medicación analgésica de rescate.

Siguiendo en la misma línea de los resultados del estudio de seguimiento, el 84% de los pacientes consideraron fácil y sin problemas el manejo del parche.

En cuanto a efectos adversos aparecidos durante el período de observación, sólo el 15% del total de pacientes presentaron alguno, y fueron los típicos de los opioides. En la tabla 7 se pueden ver en porcentajes.

¿Cómo iniciar tratamiento con buprenorfina en pacientes tratados previamente con morfina o fentanilo TTS?

El paso de buprenorfina a otros opioides es fácil y no conlleva efectos secundarios importantes (Wallenstein, et al., 1986). Hay que calcular la dosis total oral o parenteral diaria de morfina que recibe

Tabla 7.

Efectos adversos	%
Náuseas	6,01%
Mareos	2,62%
Vómitos	2,58%
Estreñimiento	1,68%
Dermatitis	1,58%
Cansancio	1,23%
Picor	0,98%
Confusión	0,69%
Cefalea	0,57%
Alteraciones de la piel	0,40%
Diaforesis	0,39%
Rash	0,34%

el paciente y colocar el parche de Transtec que corresponda según la tabla equianalgésica (Tabla 8). Los pacientes que tomaban morfina de liberación lenta tomarán por la mañana la última dosis de morfina y al mismo tiempo se les aplicará el parche correspondiente. Los pacientes con morfina de liberación rápida o parenteral continuarán con la dosis de morfina durante 12 h desde la aplicación del primer parche.

Para pasar de los parches de fentanilo al parche de buprenorfina se recomienda seguir la tabla equianalgésica (Tabla 8). Una vez calculada la dosis correspondiente se debe colocar el parche de buprenorfina 12 h antes (si es el parche de 70) y 24 h antes (si es el parche de 35) de retirar el parche de fentanilo. La razón para ello es que, depende del parche que se aplique, se alcanzan las concentraciones plasmáticas clínicamente eficaces de 100 pg/ml (Terlindem R, 2000).

¿Cómo pasar de buprenorfina a morfina o a fentanilo TTS?

El paso de buprenorfina a otros opioides es fácil y no se presentan efectos secundarios o problemas de manejo (Atkinson, et al., 1990). Con la tabla equianalgésica arriba indicada, para cada parche hay indicado una dosis diaria de morfina a la que hay que disminuir un 30%.

Tabla 8. Equivalencia de opioides

Morfina oral	30-60 mg/d	90 mg/d	120 mg/d	240 mg/d
Morfina parenteral	10-20 mg/d	30 mg/d	40 mg/d	80 mg/d
Fentanilo transdérmico parche (TTS)	25 µg/h	25 o 50 µg/h	50 µg/h	100 µg/h
Buprenorfina transdérmica parche (TDS)	35 µg/h	52,5 µg/h	70 µg/h	2 x 70 µg/h

Bibliografía

- Ashburn MA, Staats PS. Tratamiento del dolor crónico. *Lancet* 1999;353:1865-9.
- Atkinson RE, Schofield P, Mellor P. The efficacy in sequential use of buprenorphine and morphine in advanced cancer pain. En: *Opioids in the treatment of cancer pain*. Edited by Doyle; published by Royal Society of Medicine Services, Limited. 1990.
- Budd K. High-dose buprenorphine for postoperative analgesia. *Anesthesia* 1981;36:900-3.
- Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979.
- Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain. Rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999;86:1856-66.
- Santacana E, Aliaga L, Villar JM. Tratamiento con opioides en el dolor crónico no neoplásico. *Dolor* 1998;13:6-22.
- Sanz-Ortiz J. Analgesia por vía transdérmica. *Rev Cancer* 2003;17:129-32.
- Terlinder R. Pharmacokinetic study on single application of the buprenorphine transdermal system (TDS). 3 EFIC 2000. Nice.
- Torres LM. *Medicina del dolor*. Madrid: Masson 1997.
- Torres LM, Calderón E, Pernia A, Martínez JA, Micó JA. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9:289-90.
- Wallenstein S, Kaiko R, Rogers A, Houde R. Crossover trials in clinical analgesic assays: Studies of buprenorphine and morphine. *Pharmacotherapy* 1986;6(5):228-35.
- Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 274(1):361-72.