

El fentanilo transdérmico en el tratamiento del dolor crónico

C. FARRIOLS

El dolor es una experiencia desagradable que interfiere en la calidad de vida de los pacientes y en su evolución, por lo que es esencial su manejo y tratamiento. Existe una gran cantidad de fármacos para solventar el dolor, pero aun así en muchas ocasiones es dificultoso. Un mejor conocimiento de las enfermedades y de los fármacos conlleva un tratamiento más acertado.

Hay que diferenciar entre el dolor agudo y el dolor crónico¹. "El mayor dolor del mundo no es el que mata de golpe, sino aquel que, gota a gota, horada el alma y la rompe", decía Villaespesa. El dolor agudo es protector, limitado en el tiempo, y suele acompañarse de ansiedad. El dolor crónico es destructor, ilimitado en su duración, y se acompaña con mayor frecuencia de depresión, constituyendo una enfermedad en sí mismo. El dolor desencadena consecuencias en el paciente de tipo físico, psíquico, familiar, social, laboral y económico, empeorando considerablemente la calidad de vida. Es importante el tratamiento precoz del dolor crónico para que no se perpetúe.

La escalera analgésica de la OMS consta de 3 peldaños que sistematizan racionalmente la estrategia de administración de fármacos en el tratamiento del dolor. El primer escalón incluye analgésicos no opioides, el segundo opioides débiles y no opioides, y el tercero opioides potentes y no opioides. Actualmente, con la aparición de nuevos fármacos y el mejor conocimiento de las vías de administración, esta escalera está sufriendo modificaciones.

El fentanilo es un opioide mayor, por lo que forma parte del tercer escalón. Es el primer opiáceo del que se ha dispuesto de una forma terapéutica de administración transdérmica. Constituye un avance significativo gracias a su administración cómoda para el paciente y analgesia eficaz y mantenida durante 72 h. El fentanilo transdérmico se utiliza básicamente para el manejo del dolor crónico en pacientes que requieren opioides. En esta revisión nos centraremos en el fentanilo transdérmico y en el lugar que ocupa en el tratamiento del dolor en el momento actual.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

El fentanilo es un compuesto altamente lipofílico y liposoluble, analgésico opioide sintético, agonista selectivo puro de los receptores opiáceos tipo m. Su denominación química es N-fenil-N-(1-(2-feniletíl)-4-piperidil) propanamida. Fue sintetizado en la década de los 60 por Janssen, y su potencia es de 50 a 100 veces superior a la de la morfina; 10 mg de morfina intramuscular es equivalente a 150-200 mg de fentanilo endovenoso, 360 mg/día de morfina oral es similar a 150 mg de fentanilo transdérmico¹.

El fentanilo se puede administrar en múltiples vías². La vía endovenosa, a dosis de 50 a 150 mg/kg está indicada para la anestesia en cirugía cardíaca. La vía intramuscular, a dosis de 50 a 100 mg es efectiva como premedicación y medicación coadyuvante en

Dirección para correspondencia:

Cristina Farriols
Muntaner, 530 Bis, 3º 3ª
08022 Barcelona

anestesia regional. La vía oral transmucosa está indicada en niños previo a cirugía pediátrica, para inducir analgesia y como ansiolítico, a dosis de 5 a 15 mg/kg (máximo 400 mg); en adultos es útil en el dolor incidental oncológico, y la dosis en pacientes con tolerancia a opioides oscila entre 200 y 1.200 mg. La dosis oral transmucosa inicial en el adulto es de 200 mg, y con un seguimiento estrecho se puede ir incrementando la dosis hasta conseguir la analgesia. La vía transdérmica es posible gracias a sus propiedades fisicoquímicas (bajo peso molecular y alta solubilidad), su potencia analgésica y sus propiedades no irritantes; es útil en el manejo del tratamiento del dolor crónico, a dosis entre 25-100 mg/h.

El sistema de fentanilo transdérmico (sistema terapéutico transdérmico, TTS)^{2,3} disponible comercialmente en España consta de 4 partes: un film protector de poliéster impermeable que impide el contacto del fármaco con el exterior; un reservorio que contiene las moléculas activas de fentanilo en fase de gel; una membrana microporosa que permite el paso del fármaco con el exterior, y una capa adhesiva por la que tiene que pasar el fármaco. Si se deteriora o se destruye la membrana microporosa la velocidad de absorción sería mucho mayor, pudiendo alcanzar niveles tóxicos.

La absorción por vía transdérmica está sometida a una gran variabilidad interindividual, y también varía según la zona del cuerpo, el área de difusión, la temperatura de la piel, el flujo sanguíneo regional, y la permeabilidad de la piel. Un aspecto importante a tener en cuenta es el de la temperatura. Cualquier aumento de la temperatura de la piel produce un aumento de la perfusión cutánea, lo que hace incrementar la absorción sistémica de fentanilo. Se han descrito varios casos de toxicidad por este motivo^{4,5} (estados febriles, extremada actividad física, mantas eléctricas).

El dispositivo funciona como un "reservorio cutáneo de fentanilo" (RCF)³. Tras la aplicación de la primera dosis, la concentración plasmática de fentanilo aumenta progresivamente hasta un máximo que permanece estable entre las 12 y las 24 h. Su contenido se libera de manera continua durante las siguientes 48 h. Si a los 3 días se sustituye por otro, se mantiene un equilibrio estacionario. Una vez alcanzada la concentración estable, la administración transdérmica resulta homologable a la infusión endovenosa. Una vez retirado el parche, la concentración desciende un 50% a las 17 h, dado que sigue siendo absorbido por la piel (grasa celular subcutánea) donde se ha formado un verdadero reservorio. Tiene una semivida de entre 14 y 25 h (media 17 h).

La cantidad del fármaco liberado desde el reservorio es directamente proporcional a la superficie de la membrana del parche¹ (Tabla 1). El fentanilo transdérmico está disponible en parches de 25, 50, 75 (no comercializado en España) y 100 mg/h, y las concentraciones finales de fentanilo logradas son respectivamente 0,5, 1, 1,5, y 2 ng/ml. Si se precisan dosis superiores, deberán utilizarse varios parches⁶.

El fentanilo se metaboliza principalmente en el hígado, siendo su primer metabolito el norfentanilo, sin actividad analgésica apreciable. Se excreta en su mayor parte por la orina, principalmente en forma de metabolitos.

Tabla 1. Equivalencia entre la superficie del parche y la dosis liberada de fentanilo

Dosis (µg/h)	Tamaño parche (cm ²)	Contenido fentanilo (mg)
25	10	2,5
50	20	5
75	30	7,5
100	40	10

DOSIFICACIÓN

La dosis del fentanilo transdérmico debe ser individualizada y replanteada regularmente. El factor más importante para determinar la dosis apropiada de fentanilo es la toma previa de opioides. La dosis inicial debería ser reducida en pacientes ancianos o debilitados.

Pacientes sin tratamiento previo con opioides^{2,7}

En pacientes que no han tomado opioides, la dosis inicial no debe ser superior a 25 mg/h. Durante las primeras 24 h deberían recibir analgésicos de vida media corta a demanda. La dosis de fentanilo puede ser incrementada a partir del tercer día de tratamiento, basándose en los suplementos de analgésicos de vida media corta requeridos en el segundo y tercer día tras la primera aplicación.

Pacientes en tratamiento previo con opioides¹⁻³

En pacientes que ya reciben opioides, se debe calcular la dosis equianalgésica y hacer el cambio progre-

sivo, teniendo en cuenta que el efecto analgésico máximo del fentanilo transdérmico se alcanza a las 12-24 h. Se debe titular la dosis cada 3 días, según la respuesta, y en aumentos de 25 mg/h.

Los pasos a seguir son los siguientes:

- El primer paso es seleccionar bien al paciente. Debe responder al tratamiento con opioides y tener una dosis estable de los mismos, con pocos episodios de dolor agudo o incidental.
- El segundo paso es calcular el requerimiento analgésico de las 24 h previas y calcular la dosis equianalgésica de morfina oral (Tabla 2).
- El tercer paso es la conversión de la dosis de morfina oral diaria a la dosis de fentanilo equivalente (Tabla 3).

Tabla 2. Dosis equianalgésicas

	Vía intramuscular (mg)	Vía oral (mg)
Morfina	10	60 (30*)
Metadona	10	20
Oxycodona	15	30
Meperidina	75	-
Codeína	130	200

*La conversión de 10 mg de morfina vía parenteral a 60 mg v.o. está basada en la experiencia clínica en el dolor crónico, y la conversión de 10 mg vía parenteral a 30 mg v.o. en un estudio en el dolor agudo (Ashburn & Lipman, 1993). Todas las dosis vía parenteral y v.o. se consideran equivalentes a 10 mg de morfina intramuscular en el efecto analgésico²

Tabla 3. Conversión de la dosis de morfina en 24 h a la dosis equivalente en fentanilo transdérmico

Morfina (mg/día)	Fentanilo (mg/h)
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1.035-1.124	300

- Suspender la dosis de morfina oral (u otro opioide previo) y colocar el parche de fentanilo transdérmico.

Desde ese momento hasta las 12-24 h tomar morfina de liberación inmediata cada 4 h. A partir de las 24 h sólo tomar dosis de rescate si es necesario.

- A las 48-72 h (dependiendo del enfermo) sustituir el parche.

Esta tabla representa una conversión conservadora para evitar una potencial sobredosis con la primera dosis, por lo que aproximadamente el 50% de pacientes precisan incrementar la dosis inicialmente aplicada².

Los aumentos de dosis se realizan en base a los suplementos de analgésicos utilizados, que deben ser de acción rápida y vida media corta. Los incrementos apropiados de dosis deben basarse en la dosis de opioides de rescate en 24 h, con la equivalencia de 90 mg/día de morfina oral a 25 mg/h de fentanilo transdérmico. La eficacia analgésica no debe ser evaluada antes de las primeras 24 h de la nueva dosis. Al iniciar un incremento de dosis, el paciente puede requerir 6 días en alcanzar el equilibrio en la nueva dosis. Por lo tanto, los ajustes de dosis deben realizarse tras un mínimo de 2 aplicaciones del parche de fentanilo transdérmico².

Algunas advertencias para el paciente son: se debe aplicar sobre un área de piel intacta, sin vello, limpia (con agua) y seca, debiéndose rotar las zonas cutáneas de aplicación; no exponer al sol ni a altas temperaturas la zona del reservorio, ya que incrementaría la velocidad de adsorción del fentanilo; no se recomienda cortar el parche; está contraindicado en menores de 12 años o mayores de 18 años con peso inferior a 50 kg.

Dosificación en insuficiencia renal: en pacientes con filtrado glomerular de 10 a 50 ml/min, se debería administrar el 75% de la dosis, y si es menor de 10 ml/min, se debería administrar el 50% de la dosis².

Dosificación en insuficiencia hepática: algunos datos sugieren que se debería disminuir la dosis en insuficiencia hepática crónica (Corall, et al., 1980). Sin embargo, está más relacionado con la irrigación sanguínea hepática que con la insuficiencia hepatocelular, por lo que la cirrosis no influiría en la dosificación (Wood & Wood, 1990; Stoelting, 1991; Willens, et al., 1993)².

Dosificación en pacientes geriátricos: aunque la farmacocinética del fentanilo transdérmico no ha sido bien estudiada en pacientes geriátricos, por sus características biológicas, las dosis deberían ser menores. La dosis inicial nunca debería ser mayor a

25 mg/h, a no ser que ya esté recibiendo más de 135 mg/d de morfina oral o una dosis equivalente de otro opioide².

APLICACIÓN CLÍNICA

La seguridad y la eficacia del fentanilo transdérmico se ha reflejado en distintos estudios^{8,9}, habiendo sido aprobado para el tratamiento del dolor crónico oncológico y del dolor crónico no maligno en adultos. Hay que tener en cuenta que siempre se debería disponer de opioide de liberación inmediata para la crisis de dolor agudo o incidental. En el caso de pacientes con dolor inestable, sin dosis titulada de opioides, con enfermedad oncológica en progresión y con cambios rápidos en su sintomatología, su utilización es más problemática. En estas circunstancias son más útiles los opioides de acción corta por vía oral o subcutánea, que permiten una rápida titulación de la dosis o las modificaciones diarias necesarias¹.

Dolor crónico oncológico

En múltiples estudios clínicos se ha demostrado la eficacia del fentanilo para tratar el dolor crónico moderado-grave de origen neoplásico, que se comporta con un patrón basal estable, pudiéndose sustituir el tratamiento con morfina por fentanilo transdérmico manteniéndose el efecto analgésico¹⁰⁻¹⁵. A pesar de que algunos pacientes tratados con fentanilo precisan más medicación de rescate, la incidencia de efectos adversos como náuseas, vómitos y estreñimiento es menor con el fentanilo¹³.

La mayor unanimidad por todos los expertos en el tema se ha conseguido para las siguientes indicaciones: tumores de la región de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal, los pacientes con náuseas y vómitos graves, y los pacientes con estreñimiento pertinaz que están recibiendo otros opiáceos³.

Dolor crónico no oncológico

Se dispone de pocos ensayos clínicos sobre el fentanilo transdérmico en el dolor crónico no oncológico, aunque los datos existentes apuntan hacia el buen control de este tipo de dolor. La somnolencia y el estreñimiento son las barreras, junto con la "opiofobia" generalizada, que retrasan que un número estimable de pacientes se beneficien del alivio del dolor.

Un estudio aleatorizado comparó el fentanilo transdérmico con la morfina oral para el tratamiento del dolor crónico no maligno¹⁶. Durante el tratamiento con fentanilo, los pacientes experimentaron mayor alivio del dolor, mejor calidad de vida, y menos estreñimiento. El 65% de los pacientes prefirieron fentanilo que morfina.

Se realizó un estudio en pacientes con lumbalgia crónica¹⁷ que demostró no sólo un alivio significativo del dolor respecto a la analgesia previa, sino también una reducción en las dificultades en las actividades de la vida diaria, por lo que reveló una reducción significativa en la incapacidad general. También se ha usado con éxito en pacientes con síndrome del intestino corto para el alivio del dolor abdominal crónico^{18,19}. La utilización en el dolor neuropático no oncológico ha demostrado ser eficaz en tratamientos prolongados de hasta 1 año²⁰.

El fentanilo transdérmico está contraindicado en el dolor postoperatorio porque el riesgo de depresión respiratoria es superior al efecto terapéutico^{7,21}.

EFFECTOS SECUNDARIOS^{1,2}

Los efectos adversos del fentanilo transdérmico parecen ser similares al resto de opioides, aunque parecen existir algunas ventajas (Tabla 4). En general es bien tolerado en pacientes que reciben opioides de forma crónica. La incidencia de hipoventilación respiratoria es baja (2%). Las náuseas son frecuentes pero transitorias (23%) de forma inicial. En un 10% de los casos aparece boca seca, astenia, sudoración y somnolencia. Un 4% de los pacientes presentan reacciones tóxicas cutáneas. La menor incidencia de estreñimiento es una gran ventaja para los pacientes. Se estima en 35% de los casos incluso sin el uso de laxantes como profilaxis. La sedación es transitoria y a largo plazo se comprueba una disminución de la somnolencia con respecto a la morfina oral. Estas circunstancias contribuyen a la calidad de vida del paciente. Se ha descrito algún caso de *delirium*³.

Tabla 4. Efectos secundarios del fentanilo y la morfina¹

Efecto secundario	Morfina oral	Fentanilo transdérmico
Estreñimiento	43%	14%
Náuseas y vómitos	33%	23%
Mareos	16%	6%
Somnolencia	20%	10%

CONCLUSIÓN

El manejo del tratamiento del dolor crónico, oncológico o no, debe ser un objetivo para cualquier profesional de la salud. El envejecimiento de la población general conlleva un aumento en la cantidad y longevidad de las enfermedades crónicas, asociándose la mayoría de ellas a algún tipo de dolor crónico. Su tratamiento precoz y eficaz es esencial para que no se perpetúe y para mejorar la calidad de vida del enfermo y de su entorno. A pesar de que se precisan más estudios (especialmente en el campo del dolor crónico no oncológico), parece ser que el fentanilo transdérmico es una buena opción para el tratamiento del dolor crónico.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Andrés J, Bueso MP, Cabrera-Iboleón JE, et al. El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica. Madrid: Janssen-Cilag 2001.
2. Hill EM, Marjomacki D, Wang RHH. Fentanyl, most recent revision 09/2002. Base de datos de medicamentos: Micromedex,.
3. Sánchez FJ, Zubiaur A, Lizán L. Fentanilo transdérmico para el tratamiento del dolor: revisión. Formación Médica Continuada 1999;6:547-60.
4. Carter A. Heat- associated increase in transdermal fentanyl absorption. American Journal of Health-System Pharmacy 2003;60:191-2.
5. Thompson JP, et al. Pharmacokinetics of Transdermal Fentanyl. Critical Care and Pain Management 2003;95:781.
6. Jeal W, Benefield P. Transdermal fentanyl. Drugs 1997; 53(1):109-38.
7. Laporte JR. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Fentanil transdèrmic. Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya 2002;13(2):7-8.
8. Simmonds MA, Richenbacher J. Transdermal fentanyl: longterm analgesis studies. J Pain Symptom Manage 1992;7(Suppl 3):36-9.
9. Miser AW, Narang PK, et al. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. Pain 1989;37:15-21.
10. Cerezo A, Marín A, et al. Evaluación clínica prospectiva del fentanilo transdérmico en el tratamiento del dolor oncológico. Rev Oncología 200;2:159-63.
11. Simmonds MA. Transdermal fentanyl development in the United States. Anticancer Drugs 1995;3(Suppl 6):35-8.
12. Slover R. Transdermal fentanyl: clinical trial of the University of Colorado Health Sciences Center. Journal of Pain Symptom Manage 1992;Suppl 7: 45-7.
13. Ahmezdai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. Journal Pain Symptom Manage 1997;13:254-61.
14. Efficacy and safety of Durogesic in the treatment of chronic cancer pain in routine clinical practice. Janssen Pharmacoceutical (Canadá), data on file, report number 109.759/2. 1995, Durogesic clinical evaluation program.
15. Levy MH, Rosen SM, Kedziera P. Transdermal fentanyl: seeding trial in patients with chronic cancer pain. Journal of Pain Symptom Manage 1992;Suppl 7:48-50.
16. Alan, Jaise, Jensen, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. British Medical Journal 2001;322:1154-8.
17. Simpson RK, Edmonson EA, Constant CF, Collier C. Durogesic patch and chronic low back pain. Pain Symptom Manage 1997;14:218-24.
18. Sofelt S, Rotboll-Neilsen P, Staun M. The use of opioids in patients with chronic abdominal pain and short bowel syndrome (resumen). European Federation of IASP Chapters. Pain in Europe 1995; Verona 100:18-21.
19. Hansen HM, Andersen S. TTS fentanyl a transdermal therapeutic system: Registration of its effects on patients with malignant and non-malignant pain (resumen). European Federation of IASP Chapters. Pain in Europe 1995; Verona 100:18-21.
20. Andersen S, Leikersfeldt G. Management chronic no malignant pain. Br J Clin Pract 1996;50(6):324-30.
21. Rafael MD, Joel M, et al. Postoperative Pain Control with the New Transdermal Fentanyl Delivery System: a multicenter trial. American Society of Anesthesiology 1995;83:470-7.