

PRINCIPIOS ACTIVOS

DOLOR. 2007;22:195-205

Fentanilo. Sistema terapéutico transdérmico y características de las distintas formulaciones

E. GARCÍA QUETGLAS, J.R. AZANZA PEREA, B. SÁDABA DÍAZ DE RADA, M.A. CAMPANERO MARTÍNEZ
Y M. URDANETA ABATE

RESUMEN

El parche matricial de segunda generación de fentanilo es una nueva formulación transdérmica indicada en el tratamiento del dolor crónico severo susceptible de ser tratado con opioides. El fármaco se encuentra disuelto en una matriz de silicona separada del estrato cutáneo por una membrana de control de liberación cuya finalidad es mantener las concentraciones de fentanilo constantes durante todo el intervalo de aplicación (72 h). Una ventaja importante de esta formulación es que es menos susceptible de la extracción del fármaco con la finalidad de ser utilizado como fármaco de abuso. Desde un punto de vista farmacocinético, esta formulación es equivalente al parche con sistema de reservorio tal y como lo demuestran estudios de dosis única y múltiple, en los que se obtienen valores similares de C_{max} y AUC. Desde el punto de vista de la eficacia terapéutica, demuestra no ser inferior al tratamiento estándar con opioides orales y fentanilo TTS con sistema de reservorio o matricial de primera generación, tal y como avalan los resultados de un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto sobre 220 pacientes con dolor crónico oncológico. Por último, la tolerancia es similar al tratamiento estándar con opioides orales y con otros sistemas de terapéutica transdérmica.

Palabras clave: Fentanilo TTS. Opiodes. Dolor oncológico.

ABSTRACT

The second generation matrix-type fentanyl patch is a new transdermal formulation indicated for the treatment of severe chronic pain that is usually a candidate for opioid therapy. The drug is dissolved in a silicone matrix and separated from the skin by a controlled release membrane whose purpose is to maintain a constant fentanyl concentration throughout the application interval (72 hours). One important advantage of this formulation is that it is less susceptible to extraction of the drug for use by addicts. From the pharmacokinetic point of view, this formulation is equivalent to the reservoir patch system as shown by single and multiple dose studies which resulted in similar values for C_{max} and AUC. The therapeutic efficacy is no less than standard treatment with oral opioids and fentanyl TTS with a reservoir or first generation matrix system, as shown by the results of a open, multicentric, randomised study of 220 patients with chronic cancer pain. Finally, tolerance is similar to standard treatment with oral opioids and other transdermal therapeutic systems. (DOLOR. 2007;22:195-205)

Corresponding author: Emilio García Quetglas, egquetglas@unav.es

Key words: Fentanyl TTS. Opioids. Cancer pain.

Dirección para correspondencia:

Emilio García Quetglas
Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona
E-mail: egquetglas@unav.es

Una de cada diez personas en España sufre dolor crónico (según los datos de la Encuesta Europea del Dolor, 2004) por lo que el tratamiento del dolor sigue siendo asignatura pendiente, ya que hasta un 33% de los pacientes no están adecuadamente controlados¹. Únicamente el 10% de los médicos españoles (tanto de Atención Primaria como Especializada) aplican la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tratar el dolor, lo que pone de manifiesto la falta de interés general por este tema. Asimismo, a la hora de paliar este dolor la mayoría de los médicos prescribe antiinflamatorios (AINE) en lugar de opioides potentes, sin tener en cuenta los efectos secundarios que la administración repetida de AINE puede provocar. En esta línea, los resultados de la Encuesta epidemiológica sobre el uso de opioides en el tratamiento del dolor no oncológico en España (2004) revelan que más del 50% de los pacientes tienen que esperar más de seis meses para ser tratados con opioides y que a la hora de prescribirse el opioide, la mayoría de los pacientes ha alcanzado ya una puntuación en la escala analógica visual (EVA) > 7, equivalente a un dolor muy intenso-insoportable².

Desafortunadamente, esta situación no ofrece visos de estar cambiando según el mapa del dolor crónico no oncológico (2006). Entre los datos más destacados de esta encuesta se señala que los médicos estiman que el 63% de los pacientes con dolor crónico no oncológico no tienen su dolor controlado; valoración que es muy diferente de la proporcionada por los propios pacientes con respecto de la intensidad de su dolor: un 94% manifiesta encontrarse en esta situación. El 87% de los pacientes padece dolor todos los días y lleva sufriendolo siete años y medio de media³.

Con respecto al dolor oncológico, se encuentra presente en un 50% de pacientes en etapas iniciales y en un 75% en fases terminales. Los tipos de cáncer que provocan una mayor prevalencia del dolor son los que afectan al sistema músculo-esquelético (como el mieloma) y los tumores de páncreas e hígado, mientras que los cánceres hematológicos (leucemias o linfomas) son los que menos frecuentemente se asocian a este síntoma. En un 70% de los casos el dolor se deriva del cáncer o está directamente relacionado con él, debido a una infiltración directa, ya sea ósea, visceral, vascular o neurológica. El otro 30% procede de las complicaciones que conlleva el tratamiento de quimioterapia, radioterapia o cirugía⁴.

En 1982, la OMS, propuso un programa mundial con el objetivo de mejorar el tratamiento del dolor onco-

lógico. Un grupo multidisciplinar de expertos internacionales, presentó una guía clínica preliminar en 1984 y la versión final fue publicada en 1986⁵. La base de esta guía clínica (no soportada por ninguna evidencia), consistía en una escalera analgésica de tres peldaños que, dependiendo de la intensidad individual del dolor (y no de su etiología), progresa desde los analgésicos no opioides, a los opioides «débiles» y luego a los opioides potentes. La terapia paliativa oncológica y los fármacos coadyuvantes así como otros tratamientos sintomáticos podían ser integrados en cualquiera de los escalones. Actualmente la escalera analgésica de la OMS, ha continuado su consideración como una excelente herramienta educativa en los esfuerzos de la OMS en colaboración con la Federación Mundial de Sociedades de Anestesia (WFSA) y la Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP), para incrementar los conocimientos farmacológicos y la disponibilidad de opioides esenciales en todo el mundo. Este concepto que fue propuesto hace ya casi 20 años exclusivamente para el tratamiento del dolor oncológico, con el propósito fundamental de mejorar el uso de los opioides sobre todo en países donde no estaban disponibles, ha sido finalmente extendido a todos los fármacos, a todo tipo de dolor y a todos los países. Lo que, en principio, era una idea loable, con su extensión y simplificación, se ha convertido más que en una ayuda, en un obstáculo para el adecuado tratamiento del dolor hoy en día. El concepto de la escalera analgésica no se adapta a algunos tipos de dolor; además, la situación actual del tratamiento del dolor, los avances en el conocimiento de su fisiopatología, su evaluación continuada y la aparición de nuevos fármacos y nueva tecnología, hacen que el seguimiento de la escalera analgésica de la OMS se convierta en una barrera y en un retraso para el adecuado tratamiento de muchos cuadros dolorosos, al obligar al paciente a recorrer unos escalones farmacológicos hasta llegar a encontrar el fármaco más adecuado para su dolor. Por estos motivos, en el año 2002 la Sociedad Española del Dolor (SED) propuso trasladar el concepto de la escalera analgésica al del ascensor, en el que se sitúa al paciente dentro de un ascensor cuyo suelo son los coadyuvantes analgésicos y que dispone de cuatro botones para pulsar según el grado de dolor sea: leve («piso» correspondiente al paracetamol, metamizol o ibuprofeno a dosis bajas), moderado («piso» donde se encuentran tramadol o codeína asociado a paracetamol o AINE), severo («piso» de los opioides potentes) o insoportable («piso» de unidades especializadas: bloqueos nerviosos u opioides por vía intratecal). Existe asimismo, como en los ascen-

sores convencionales, un botón de alarma en el caso de que el EVA sea > 5 . Este sistema, a diferencia de la escalera, aplica el concepto de inmediatez en la respuesta, así como en el «ascenso» y «descenso» de los tratamientos y la posología, sin que necesariamente tengan que seguir un orden escalonado⁶.

FENTANILO. SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO (TTS)

Fentanilo es un opioide sintético que, al igual que la morfina, se comporta como un agonista puro. Interacciona con los receptores μ y presenta baja afinidad por los receptores δ y κ ⁷. Su potencia analgésica es entre 75 y 100 veces superior a la de morfina⁸. Probablemente, esta diferencia se debe a la naturaleza lipofílica del fármaco, que favorece que atraviese con rapidez la barrera hematoencefálica aunque, en general, el mecanismo de acción analgésico sólo se comprende parcialmente⁹.

Sus propiedades físico-químicas lo convierten en una molécula óptima para su administración transdérmica: bajo peso molecular (336,48) y elevada solubilidad en agua y grasa. La permeabilidad de fentanilo a través de la piel es 43 veces superior a la de morfina, por lo que pequeñas cantidades de fármaco que sean capaces de atravesar el estrato cutáneo, proporcionan una analgesia adecuada¹⁰. Otra ventaja de esta vía de administración es que permite evitar el efecto de primer paso, notable (25% de la dosis) con otras formas orales de presentación¹¹. Los sistemas transdérmicos permiten la liberación constante de fentanilo durante períodos de hasta 72 horas por lo que se han convertido en una alternativa eficaz a la morfina oral, en pacientes con requerimientos mantenidos de opioides; especialmente, en aquellos que no toleran la vía oral, al ser una opción menos invasiva que la infusión por vía subcutánea, tal y como señalan las recomendaciones de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos para el uso de opioides en el manejo del dolor oncológico¹².

CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS TTS

Desde el año 1998 y hasta la actualidad, los parches de fentanilo han utilizado la tecnología del reservorio (Fig. 1). Este dispositivo consiste en un depósito líquido del fármaco separado de la piel por una membrana de liberación controlada, una capa adhe-

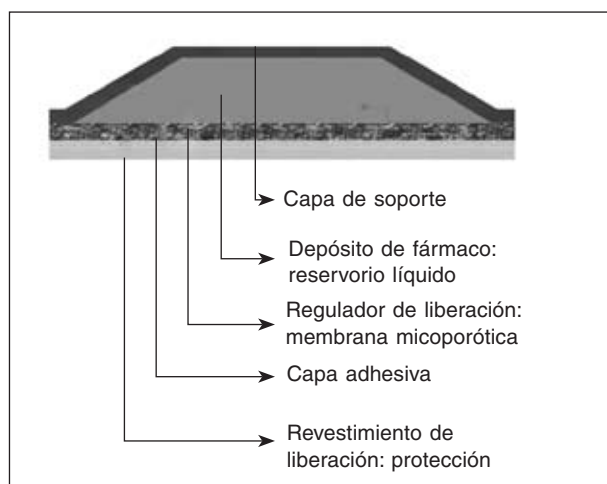


Figura 1. Fentanilo TTS (Durogesic®). Tecnología de reservorio.

siva y un revestimiento. Este sistema de reservorio permite la liberación del fármaco a favor de un gradiente de concentración, proporcional a la superficie de absorción (25 $\mu\text{g/h}$ por 10 cm^2) del parche. Aunque habitualmente la absorción percutánea de fármacos es dependiente del lugar anatómico de colocación, la absorción de fentanilo no varía de forma significativa entre tórax, abdomen y muslo¹³. Debido a que el paso de fentanilo a través del estrato cutáneo es un proceso mucho más lento que su desaparición en el flujo sanguíneo local, la repercusión en la absorción de fentanilo como consecuencia de las fluctuaciones de éste son prácticamente inapreciables, a excepción de algunas situaciones extremas¹⁴. No obstante, la biodisponibilidad de fentanilo se incrementa en aproximadamente un 30% con aumentos de la temperatura corporal por encima de los 40 $^{\circ}\text{C}$ ¹⁵. Anecdóticamente, se han comunicado otras circunstancias en las que la absorción de fentanilo puede modificarse, como lo es por el acúmulo de sudoración entre el parche y la piel¹⁶. Además, en este sistema, el reservorio se encuentra emplazado por encima de una membrana de control de liberación que reduce la variación en la permeabilidad de fentanilo en hasta un 50%¹⁴. Para evitar la excesiva limitación de la liberación de fármaco mediante esta membrana, se han añadido pequeñas y clínicamente insignificantes cantidades de alcohol al dispositivo (0,1 ml por 10 cm^2) que ejercen la función de incrementar la permeabilidad.

En cualquier caso, ésta formulación adolece de diversos defectos por lo que en los últimos años se ha intensificado la búsqueda de otras tecnologías que posibiliten la superación de estos inconvenientes. En primer lugar, puede existir una importante variación

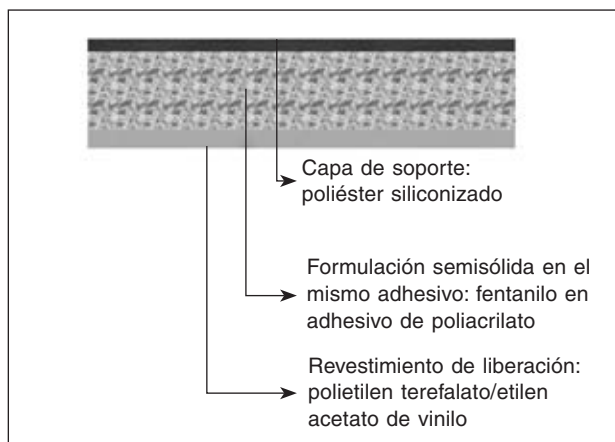


Figura 2. Fentanilo TTS (Durogesic Matrix®). Tecnología matricial.

en las dosis liberadas entre distintos pacientes; en segundo lugar, existe riesgo de derrame o sobredosis accidental a consecuencia de fugas de fentanilo que puedan producirse desde un reservorio dañado o cortado¹⁷; en tercer lugar, esta formulación se asocia al empleo de fentanilo con fines ilícitos, debido a la facilidad con la que puede realizarse la extracción intencionada del fármaco desde el reservorio y a su elevado contenido en el mismo¹⁸. De hecho, esta circunstancia ha supuesto que se haya tenido que modificar la información de prescripción y el etiquetado para incluir nuevas advertencias¹⁹. Por último, la adhesión del preparado, la compatibilidad cutánea, así como el confort y la satisfacción general son, posiblemente mejorables tal y como se refleja en un estudio en el que la valoración de estas características fue de: 3,2; 2,6; 2,8 y 2,5, respectivamente, correspondiendo el 1 a «muy buena» y el 6 a «insuficiente»²⁰. Estos argumentos se encuentran entre las causas principales de abandono del tratamiento, estimado en algunos casos en hasta un 17%²¹.

Como resultado de estas investigaciones, se ha desarrollado una nueva generación de parches con diseño matricial. En éstos, el fármaco se encuentra disuelto en una formulación semisólida de un adhesivo de poliacrilato (Fig. 2). Este dispositivo complica la extracción del fármaco con fines ilícitos y anula el riesgo de derrame accidental. Las características de esta formulación (adhesión, compatibilidad, confort y satisfacción) son valoradas por los pacientes oncológicos como sensiblemente superiores a las observadas con el sistema de depósito (1,8; 1,5; 1,5 y 1,8, respectivamente)²⁰. Adicionalmente, esta tecnología presenta la posibilidad ampliamente reconocida y apreciada (aunque no oficialmente aceptada) de ser cortada para proporcionar dosis inferiores. No

obstante, pese a las ventajosas novedades introducidas por este sistema, existen algunos detalles en esta formulación que aunque inapreciables en la observación grosera, no se encuentran exentos de cierta relevancia cuando lo que se busca es la mayor eficacia, seguridad y comodidad para los pacientes. Entre otros, pueden mencionarse: que contiene una dosis de fentanilo incluso superior a la del sistema de reservorio; es extremadamente fina, lo que favorece la tendencia que tiene a plegarse sobre sí misma, de lo que se derivan problemas de administración; es transparente, pudiendo dejarse olvidada por accidente con el riesgo sobreañadido de duplicación de dosis y que la retirada del revestimiento no se encuentra facilitada para determinados grupos de población: ancianos, discapacitados, etc.

Por estos motivos, recientemente se ha comercializado una segunda generación de parches matriciales. Esta innovadora formulación aporta una membrana de control de la velocidad de liberación del fármaco entre la matriz y el revestimiento de liberación y la capa adhesiva que es independiente de la matriz (Fig. 3). Estos elementos mejoran el control de la liberación del fármaco y garantizan una mayor estabilidad en las concentraciones de fentanilo a lo largo del período de aplicación de 72 horas. La distribución transdérmica de fentanilo tiene lugar por difusión pasiva, a favor de un gradiente de concentración entre el parche y la piel. El propósito de la membrana de control de la velocidad de liberación es el de asegurar que la liberación de fentanilo sobre la superficie cutánea es más lenta que su difusión a través de la piel en la microcirculación²². Transcurridas cuatro horas desde la aplicación, únicamente un 30% de la cantidad total de fentanilo contenido en la formulación ha sido liberado desde la misma, mientras que con otras formulaciones matriciales en ese tiempo se libera hasta un 90% de fármaco sobre la superficie cutánea.

Este diseño consigue una utilización máxima del fármaco con una carga mínima junto con un alivio del dolor idéntico al obtenido con las otras formulaciones de fentanilo y que, por añadidura, dificulta la extracción y abuso del principio activo, así como evita el riesgo de posibles fugas. No debe olvidarse que es un principio universalmente aceptado de buena práctica médica, y que debe utilizarse la mínima dosis de fármaco necesaria para alcanzar el efecto requerido. Este hecho adquiere, además, una especial importancia en los fármacos controlados ya que se evitan los efectos secundarios o simplemente se reduce la cantidad desechada y su impacto ambiental. El riesgo de sobredosificación con los parches

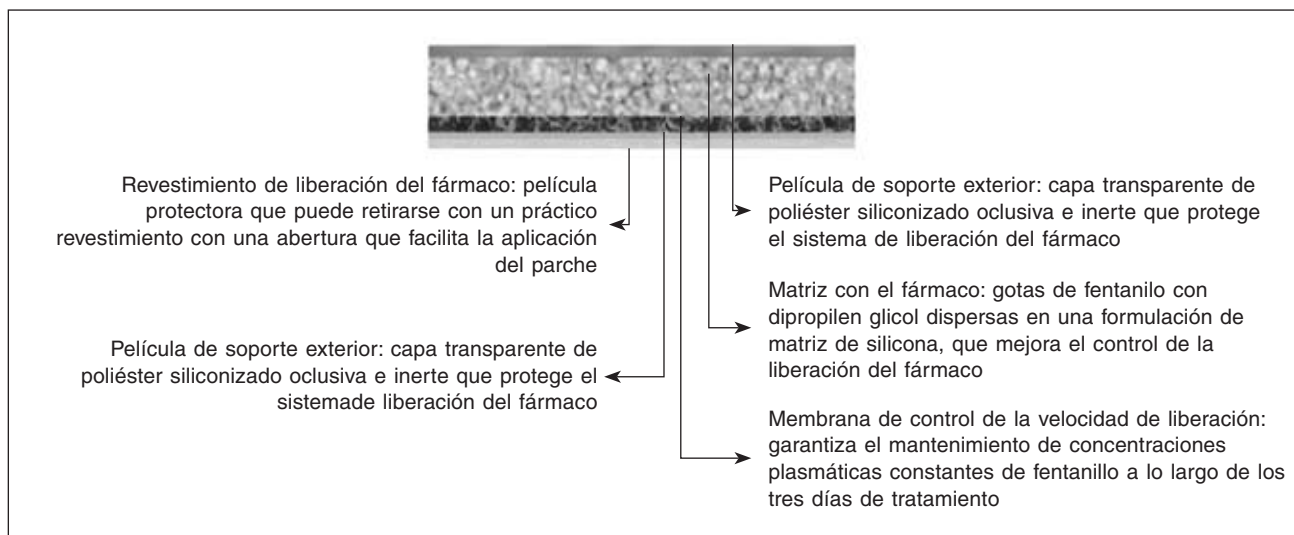


Figura 3. Fentanilo TTS (Matrifen®). Tecnología matricial nueva generación.

transdérmicos se incrementa conforme aumenta la dosis de carga; a diferencia de otras formulaciones matriciales, el parche con membrana de control de liberación contiene la dosis de carga mínima necesaria, liberándose paulatinamente a lo largo del tiempo hasta alcanzar un 95% a las 23 horas. Las concentraciones plasmáticas de fentanilo disminuyen linealmente tras la retirada del parche, objetivándose una semivida de eliminación de 35,6 horas en comparación con las 27,7 horas estimadas con la formulación reservorio. En la tabla 1 figuran las dosis liberadas, contenido total de fentanilo y porcentaje de dosis desechado en los parches matriciales de primera y segunda generación.

Todos estos argumentos redundan, por tanto, en una conclusión clara: la mayor eficiencia de esta matriz que permite que los parches presenten un menor tamaño. Un parche menor, menos molesto, puede ser una consideración importante en algunos pacien-

tes y a tener en cuenta a la hora de su conservación en armarios de fármacos controlados.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Bioequivalencia con respecto al producto de referencia

Los parches matriciales de segunda generación son bioequivalentes con el producto de referencia, en este caso, los parches que utilizan el sistema de reservorio. Decir bioequivalente no es en absoluto sinónimo de «fármaco genérico». Para poder afirmar que dos medicamentos son bioequivalentes debe demostrarse que producen el mismo efecto clínico, lo que a efectos prácticos y en términos de factibilidad se traduce en que presenten un mismo perfil de concentraciones plasmáticas frente al tiempo. Como

Tabla 1. Dosis liberada, cantidad de fentanilo contenida y porcentaje desechado para los parches matriciales de primera y segunda generación

Dosis liberada (µg/h)	Sistema matricial primera generación (Durogesic Matrix®)		Sistema matricial segunda generación (Matrifen®)	
	Contenido en fentanilo (mg)	Fentanilo desechado (%)	Contenido en fentanilo (mg)	Fentanilo desechado (%)
12,5	2,1	1,2 (57%)	1,38	0,48 (35%)
25	4,2	2,4 (57%)	2,75	0,95 (35%)
50	8,4	4,8 (57%)	5,5	1,90 (35%)
75	12,6	7,2 (57%)	8,25	2,85 (35%)
100	16,8	9,6 (57%)	11	3,80 (35%)

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de fentanilo tras la aplicación de un único parche reservorio y matricial (100 µg/h) en 24 voluntarios sanos

Parámetros farmacocinéticos	Sistema matricial segunda generación (Matrifen®)	Sistema reservorio (Durogesic®)	IC 90%
AUC _{0-t} (pg h/ml)	142.682 (25%)	135.877 (22,1%)	105,5 (99,4-112,0)
AUC _{0-∞} (pg h/ml)	145.126 (25,2%)	138.822 (22,6%)	105,3 (99,3-111,6)
C _{máx} (pg/ml)	2.352 (34,8%)	2.117 (27,2%)	111,4 (100,4-123,6)
t _{máx} (h)	31,5 (35,7%)	33,1 (40,3%)	95,2 (84,0-106,4)
t _{1/2} (h)	20,3 (22,4%)	20,9 (27,3%)	97,7 (89,8-105,5)
Cantidad residual (mg)	2,08 (49,6%)	1,69 (36,9%)	123,9 (108,8-141,1)
Adherencia (%)	63,5 (17,5%)	63,7 (21,3%)	-0,400 (-4,90-4,10)
Irritación (puntuación)	0,895 (99,3%)	0,678 (72,5%)	0,178 (-0,060-0,416)

AUC_{0-t}: valor del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas comprendido entre 0 y un tiempo, t; AUC_{0-∞}: valor del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas comprendido entre cero e infinito; C_{máx}: concentración plasmática máxima; t_{máx}: tiempo en el que se alcanza la C_{máx}.

concepto general, un fármaco genérico es una especialidad farmacéutica que tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características cinéticas, dinámicas y técnicas que un medicamento que no está protegido por patente alguna y que es utilizado como referencia legal técnica. Es obvio, tal y como se ha descrito con anterioridad, que los parches matriciales de primera y segunda generación no reúnen las mismas características técnicas por lo que, en este caso, debe hablarse de especialidades «esencialmente similares», concepto que se limita a afirmar que ambas especialidades tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a sustancias activas, la misma forma farmacéutica y son bioequivalentes, salvo que se demuestre mediante el conocimiento científico que existen diferencias respecto de la sustancia original en cuanto a su eficacia o seguridad.

Dos ensayos clínicos, en dosis única y repetidas, demuestran la equivalencia terapéutica de los parches matriciales de segunda generación con la formulación de referencia que emplea el sistema de reservorio, de donde puede deducirse que ambas formulaciones son intercambiables entre sí^{23,24}. A este respecto existe un estudio que avala la sustitución directa desde el reservorio a la formulación matricial sin dificultades sobreañadidas y sin ser necesarias nuevas titulaciones de dosis^{20,25}. En el primero de los estudios de bioequivalencia, el ratio formulación test/referencia (IC90%) fue de 105,5, 105,3 y 111,4 para el AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} y C_{máx}, respectivamente, confirmando que el grado y extensión de la absorción son similares con ambas formulaciones. Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en la adhesividad e irritabilidad ocasionadas por el parche. En el segundo estudio, los parámetros

farmacocinéticos fueron comparados tras la administración de cada formulación en tres ocasiones durante 72 horas seguidas. El IC90% fue de 95,4, 94,0, 104,8, 105,6 y 91,9% para el AUC_{0-t}, C_{máx}, C_{mín}, t_{máx} y fluctuación, respectivamente. En este último caso, sí se observaron diferencias, aunque reducidas pero estadísticamente significativas en la adhesividad, favorables a la formulación matricial. La incidencia de acontecimientos adversos fue de 54% para el nuevo sistema de administración de matriz y de un 46% para el sistema de depósito.

En las tablas 2 y 3 se presentan los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras el análisis de las concentraciones plasmáticas de fentanilo posteriormente a la administración del sistema de reservorio o nueva formulación matricial en voluntarios sanos.

Parámetros farmacocinéticos de fentanilo TTS

La biodisponibilidad (f) absoluta de fentanilo en administración transdérmica se ha establecido en un 92% con una fracción libre de fármaco en plasma de entre un 13 y un 21%^{11,26}. Las concentraciones plasmáticas de fentanilo alcanzadas mediante este sistema de administración son proporcionales a la velocidad de liberación. Aunque su eficacia analgésica se encuentra limitada, tras una dosis única, debido a los procesos de redistribución, no es menos cierto que el aclaramiento del fármaco es limitado tras su administración reiterada²⁶. El relativamente prolongado tiempo en el que se alcanza la C_{máx} (t_{máx}) se debe a la formación de un acúmulo de fármaco en los estratos superiores de la piel, que posteriormente se va liberando hacia la circulación sistémica²⁷. La aplicación

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de fentanilo tras la aplicación de un tercer parche reservorio y matricial (50 µg/h) durante 72 horas en 20 voluntarios sanos

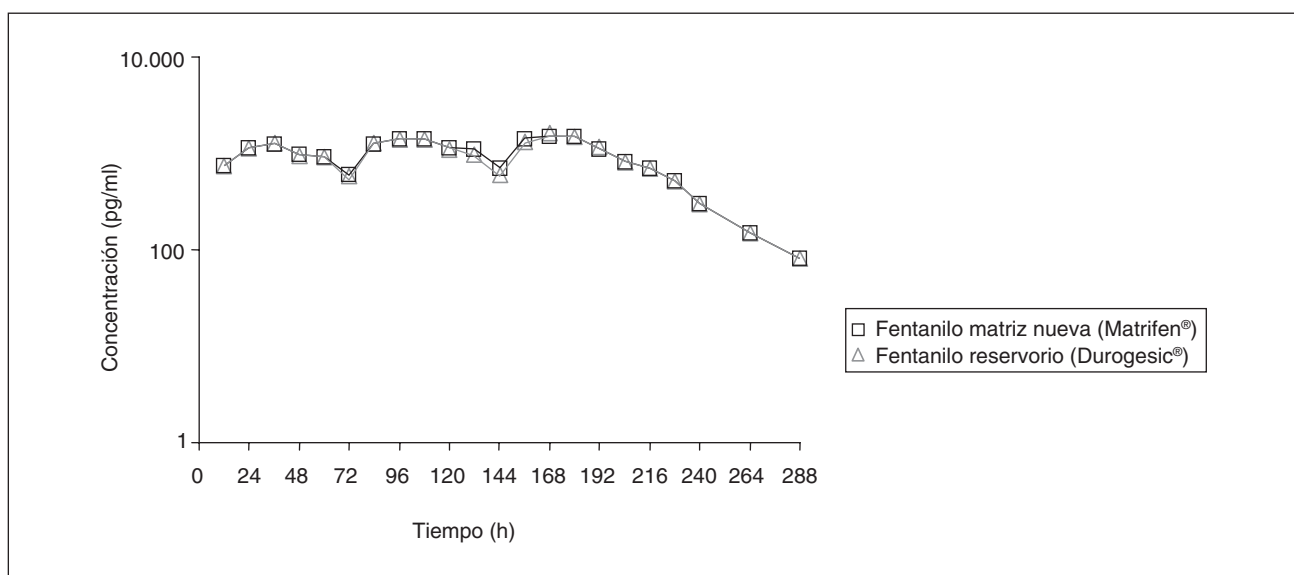
Parámetros farmacocinéticos	Sistema matricial segunda generación (Matrifen®)	Sistema reservorio (Durogesic®)	IC 90%
AUC _{0-t} (pg h/ml)	84.838 (48,2%)	87.701 (40,6%)	95,4 (87,2-104,3)
C _{máx} (pg/ml)	1.680 (50,8%)	1.753 (35,6%)	94,0 (83,1-106,3)
C _{mín} (pg/ml)	678 (57,5%)	647 (59,2%)	104,8 (96,2-114,2)
t _{máx} (h)	28,0 (43,0%)	26,8 (36,6%)	105,6 (86,9-124,3)
t _{1/2} (h)	35,6 (64,4%)	27,7 (32,8%)	129,5 (96,9-162,1)
Fluctuación (%)	0,842 (36,5%)	0,900 (32,3%)	91,9 (77,3-106,5)

AUC_{0-t}: valor del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas comprendido entre 0 y un tiempo, t; C_{máx}: concentración plasmática máxima; C_{mín}: concentración plasmática mínima; t_{máx}: tiempo en el que se alcanza la C_{máx}; t_{1/2}: semivida de eliminación.

continuada de los parches transdérmicos permite que las concentraciones de fentanilo se incrementen durante las primeras administraciones, mientras se alcanza el estado de equilibrio estacionario (EEE). Una vez obtenido éste, es importante proceder a reemplazar los parches a intervalos regulares con el fin de mantener un perfil de concentraciones adecuado²⁸. No obstante, dentro de un intervalo de 72 horas, las concentraciones de fentanilo tienden a ser superiores el primer día para disminuir ligeramente con posterioridad^{29,30}. En la figura 4 se presentan las concentraciones plasmáticas de fentanilo tras la administración de tres parches sucesivos (sistema de reservorio y matricial de segunda generación), mantenidos durante 72 horas cada uno de ellos²⁴.

Fentanilo posee un volumen de distribución muy elevado (entre 3 y 8 l/kg) con una amplia difusión tisular que alcanza pulmones, pared intestinal, hígado, músculo y tejido adiposo^{11,26}.

Se elimina fundamentalmente mediante metabolismo microsomal, a través de la isoenzima CYP3A4^{30,31}. Su principal metabolito es norfentanilo aunque también se producen otros: despropionilfentanilo, hidroxifentanilo e hidroxinorfentanilo, de escasa actividad farmacológica³². El aclaramiento renal del fármaco es bajo, y la molécula se encuentra inalterada en orina en cantidades inferiores a un 10% de la dosis; cifra, por otro lado, muy similar a la que aparece en heces, aunque ésta preferentemente en forma de me-

**Figura 4.** Concentraciones plasmáticas de fentanilo tras la administración de tres parches sucesivos (sistema de reservorio y matricial de segunda generación), mantenidos durante 72 horas cada uno de ellos.

tabolitos. El aclaramiento total del fármaco del organismo oscila entre 34,2 y 52,8 l/h¹¹. La eliminación de fentanilo tras la suspensión de la administración transdérmica es lenta. Como ya se ha señalado con anterioridad, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) tras la retirada del sistema de reservorio es de 27,7 horas, mientras que tras la retirada de los parches matriciales de segunda generación es de 34,5 horas. El valor de la $t_{1/2}$ con esta forma de administración multiplica de cuatro a seis veces la objetivada tras administrar el fármaco por vía endovenosa³³. Esta circunstancia se produce debido a la lenta liberación de fentanilo desde el depósito cutáneo hacia la circulación sistémica.

En pacientes ancianos la $t_{1/2}$ de fentanilo suele encontrarse prolongada, por lo que puede ser necesario realizar ajustes de la posología con regularidad. La información disponible sobre el uso de parches de fentanilo en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal es muy limitada por lo que se recomienda precaución, teniendo en cuenta su eliminación a través de metabolismo hepático y la excreción renal de los metabolitos.

Interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

La administración conjunta de diversos fármacos que inhiben la isoenzima CYP3A4 puede interferir con el aclaramiento de fentanilo, ocasionando un aumento o prolongación del efecto opioide. Ritonavir, un inhibidor de la proteasa, disminuye el aclaramiento de fentanilo en un 60% e incrementa su $t_{1/2}$ en un 100%⁸. Itraconazol, un antifúngico del grupo de los azoles, se ha implicado en el incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo en algunos casos aislados³⁴. También los antibióticos macrólidos son fármacos que conviene evitar en estos pacientes, utilizándose únicamente en aquellos casos en que sea estrictamente necesario y extremando las medidas cautelares.

Los fármacos inductores del CYP450 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína) aceleran el metabolismo hepático y, por consiguiente, pueden incrementar el aclaramiento de fentanilo por lo que pueden ser necesarios aumentos de la posología del opioide para mantener la misma eficacia³⁵.

La combinación de fentanilo con otros fármacos depresores del SNC puede producir una interacción de tipo farmacodinámico por suma de efectos aunque también se ha descrito que el opioide puede disminuir el aclaramiento de otros psicofármacos como midazolam³⁶.

Los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) incrementan los efectos de los analgésicos opioides, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca; por tanto, debe evitarse la administración de fentanilo TTS hasta transcurridos al menos 14 días de la administración de la última dosis del IMAO³⁷.

EFICACIA TERAPÉUTICA

La eficacia de los parches transdérmicos matriciales de fentanilo de segunda generación se ha evaluado en un ensayo abierto, multicéntrico y de grupos paralelos en el que tras su asignación aleatoria, 220 pacientes con dolor crónico oncológico recibieron el nuevo parche matricial de fentanilo (12,5 µg/h) o tratamiento con opioides orales (hidromorfona, morfina, oxycodona) o transdérmicos (parche reservorio o matricial de primera generación)³⁸. El objetivo del estudio era determinar la no inferioridad de la eficacia del nuevo parche matricial frente al tratamiento estándar y comparar la seguridad y la calidad de vida entre los dos grupos de tratamiento. Los datos fueron recogidos durante un período de 30 días, empleándose la primera semana como período de titulación de dosis. La valoración de la intensidad del dolor (ID) se realizó diariamente con el uso de una escala numérica de cero a diez puntos. La no inferioridad se consideraba demostrada cuando el límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95% (IC95%) de la diferencia media relativa entre las áreas bajo la curva de la ID (AUC ID) entre el nuevo parche matricial de fentanilo y el tratamiento de referencia era inferior a un 10%, siendo el valor del AUC ID relativo el porcentaje del AUC ID máximo posible.

De los 220 pacientes en la población por intención de tratar (ITT), 117 fueron asignados aleatoriamente al nuevo parche matricial de fentanilo y 103 a tratamiento oral con opioides u otros parches transdérmicos. La población por protocolo (PP) incluía a 173 pacientes; se excluyeron 47 pacientes por violaciones mayores de los criterios de inclusión (ausencia de más de un 50% de los registros diarios de la ID o cumplimiento terapéutico inferior al 50%).

En la figura 5 se muestran las puntuaciones medias diarias de la ID en los pacientes tratados con el nuevo parche matricial de fentanilo o con el tratamiento estándar según el análisis por ITT. Los valores medios (EE) calculados del AUC ID relativo para los grupos tratados con el nuevo parche matricial de fentanilo y el tratamiento estándar fueron del 31,8% (2,27) y 35,9% (2,47), respectivamente³⁸. El parche

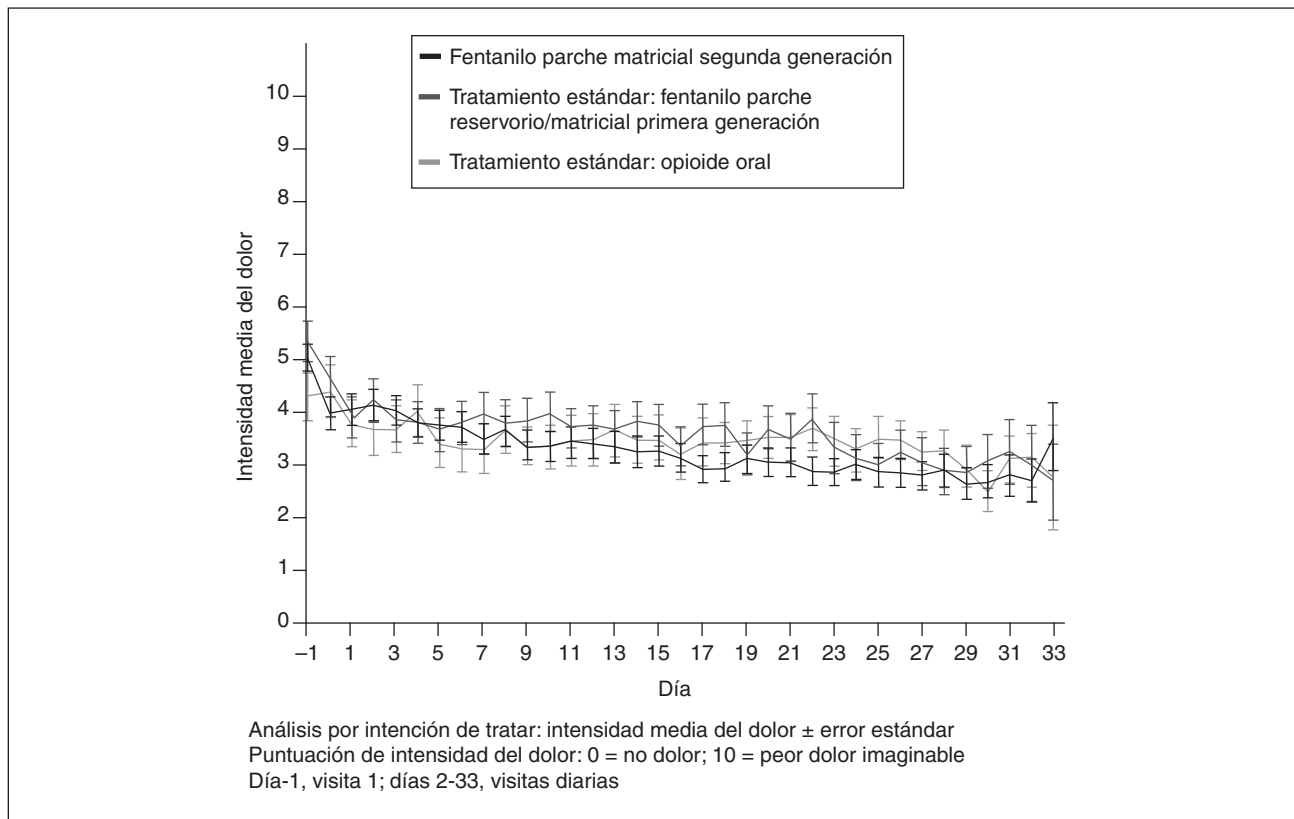


Figura 5. Puntuación de intensidad de dolor, análisis ITT.

matricial de fentanilo de segunda generación demostró no ser inferior al tratamiento con opioides orales y otras formulaciones transdérmicas ya que los límites del IC95% superior eran inferiores al 10%, tanto en el análisis ITT (diferencia: $-4,1\%$ [IC: $-9,5-1,2$]) como en el PP (diferencia: $-4,6\%$ [IC: $-10,2-1,1$]). La no inferioridad también se puso de manifiesto al comparar los límites superiores del IC para cada uno de los grupos de tratamiento estándar: opioides orales (análisis ITT: $7,0\%$; análisis PP: $6,3\%$) y otros fentanilos TTS (análisis ITT: $0,5\%$; análisis PP: $0,7\%$).

CALIDAD DE VIDA

La información disponible en relación con la calidad de vida de pacientes con dolor crónico oncológico que reciben tratamiento con los nuevos parches matriciales de fentanilo, procede de este mismo estudio³⁸. No se aprecian diferencias en los índices de calidad de vida (cuestionario EORTC) de los pacientes tratados con el nuevo parche matricial de fentanilo con respecto a los tratados con terapia estándar, tal y como puede apreciarse en la figura 6.

TOLERANCIA

El efecto adverso más grave registrado con fentanilo TTS es la hipoventilación que puede alcanzar una incidencia de un 2% en pacientes con dolor oncológico. De manera similar a como ocurre con otros analgésicos opioides, los efectos adversos observados con una frecuencia mayor son las náuseas, vómitos y el estreñimiento. No obstante, algunos estudios sugieren que la incidencia de estreñimiento es menor con este fármaco que la observada con morfina de liberación sostenida administrada por vía oral³⁹. Por el contrario, no existen diferencias en la aparición de náuseas y vómitos al comparar los pacientes tratados con fentanilo TTS y morfina de liberación sostenida. En entre un 1 y un 2% se refieren efectos adversos cutáneos: rash y reacciones cutáneas en el lugar de aplicación (eritema, pápulas, prurito y edema).

En el estudio anteriormente comentado sobre 220 pacientes con dolor crónico oncológico, los efectos adversos con el nuevo parche matricial de fentanilo fueron similares a los observados con el tratamiento estándar sin que, al menos en este estudio, se hayan

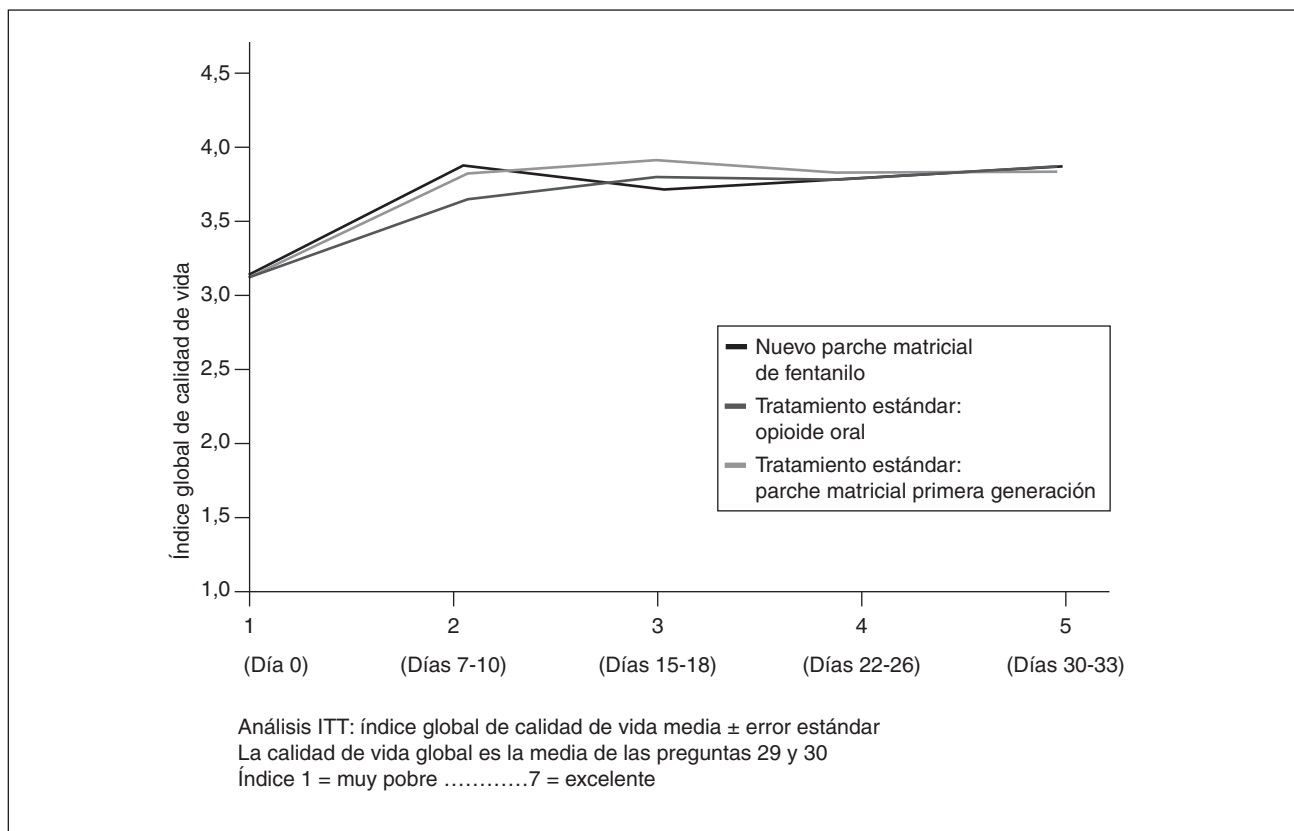


Figura 6. Índices globales de calidad de vida, análisis ITT.

notificado reacciones adversas inesperadas³⁸. La incidencia de efectos adversos fue de 72/117 (62%) –de los pacientes de los que recibieron el nuevo parche matricial de fentanilo– y de 58/103 (56%) –de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar–. La frecuencia de efectos adversos graves fue de un 22 y 26%, respectivamente. La interrupción del tratamiento como consecuencia de éstos se produjo en 12/117 (10%) –de los pacientes bajo tratamiento con el nuevo parche matricial– y en 14/103 (14%) –de los pacientes con tratamiento estándar–.

La puntuación media de ambos grupos de tratamiento para los cuatro criterios de valoración de la tolerancia fue muy similar y se resumen en la tabla 4.

CONCLUSIONES

De todo lo expuesto con anterioridad, parece obvio que el sistema de reservorio aplicado a fentanilo TTS ha sido superado por la aplicación de la tecnología matricial. La tendencia del primero a desprenderse de la piel, el riesgo de que el daño del parche cause derrame accidental del fármaco activo y la facilidad con la que los drogodependientes pueden acceder al fármaco a través del reservorio, son argumentos de una envergadura suficiente como para poder realizar esta afirmación. No obstante, la primera generación de parches matriciales adolecen del defecto

Tabla 4. Puntuación media de ambos grupos de tratamiento para los cuatro criterios de valoración de la tolerancia

Puntuación media tolerancia	Sistema matricial segunda generación (Matrifen®)	Sistema reservorio (Durogesic®)
Estreñimiento	0,8	0,9
Náuseas	0,6	0,7
Somnolencia diurna	1,2	1,2
Alteraciones del sueño	0,9	0,8

de prescindir de la membrana de control de liberación, presente en el sistema de reservorio, y que hace necesaria una concentración elevada del principio activo en la matriz con objeto de mantener la velocidad correcta de liberación del fármaco a lo largo del período de tres días de aplicación. Por el contrario, los parches matriciales de segunda generación vuelven a incorporarla, y no es necesaria una «carga» de fármaco tan importante para mantener las concentraciones. Esta mayor eficiencia de los parches matriciales de segunda generación permite que los parches tengan un menor tamaño. Un parche menor, menos molesto, puede ser una consideración importante en algunos pacientes. El menor tamaño significa que el envase puede ser menor, hecho a tener en cuenta en la conservación en armarios de fármacos controlados, por no mencionar su posible trascendencia económica.

La idéntica eficacia de los parches matriciales de segunda generación con los ya conocidos, parches matriciales de primera generación y parches con sistema de reservorio, sumados a las ventajas aquí referidas, fruto de su tecnología más avanzada, los convierte en una alternativa terapéutica perfectamente válida en lo que a eficacia y tolerancia se refiere.

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=35065>. Acceso el 21.6.07.
2. <http://www.sedolor.es/noticia.php?id=26>. Acceso el 20.6.07.
3. http://www.websalud.com/articulo.html?xref=20061013salwsdsal_3&type=Tes&anchor=wsdsalntc. Acceso el 21.6.07.
4. Ordóñez A, González-Barón M. Dolor y cáncer: hacia una oncología sin dolor. Ed. Médica-Panamericana 2003; Madrid.
5. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7(1):93-6.
6. Torres LM, Calderón E, Pernia A, Martínez-Vázquez J, Micó JA. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9:289-90.
7. Maguire P, Tsai N, Kamal J, Cometta-Morini C, Upton C, Loew G. Pharmacological profiles of fentanyl analogs at mu, delta and kappa opiate receptors. *Eur J Pharmacol* 1992;213(2):219-25.
8. Donner B, Zenz M. Transdermal fentanyl: a new step on the therapeutic ladder. *Anticancer Drugs* 1995;6 Suppl 3:39-43.
9. Herz A, Albus K, Metys J, Schubert P, Teschemacher H. On the central sites for the antinociceptive action of morphine and fentanyl. *Neuropharmacology* 1970;9(6):539-51.
10. Roy SD, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: comparative permeabilities of narcotic analgesics through human cadaver skin. *Pharm Res* 1989;6(10):825-32.
11. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989;70(6):928-34.
12. Hanks GW, Conno F, Cherny N, 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(5):587-93.
13. Roy SD, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: pH, anatomical, and subject influences on cutaneous permeability of fentanyl and sufentanil. *Pharm Res* 1990;7(8):842-7.
14. Hwang SS, Nichols KC, Southam M. Transdermal permeation: physiological and physicochemical aspects. In Lehmann KA, Zech D, editors. *Transdermal fentanyl a new approach to prolonged pain control*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag 1991:1-7.
15. Southam MA. Transdermal fentanyl therapy: system design, pharmacokinetics and efficacy. *Anticancer Drugs* 1995;6 Suppl 3:29-34.
16. Catterall RA. Problems of sweating and transdermal fentanyl. *Palliat Med* 1997;11(2):169-70.
17. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997;53(1):109-38.
18. Boddiger D. Fentanyl-laced street drugs "kill hundreds". *Lancet* 2006;368(9535):569-70.
19. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/duragesic_ddL.pdf. Acceso el 11/5/07.
20. Freynhagen R, von Giesen HJ, Busche P, Sabatowski R, Konrad C, Grond S. Switching from reservoir to matrix systems for the transdermal delivery of fentanyl: a prospective, multicenter pilot study in outpatients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(3):289-97.
21. Woodroffe MA, Hays H. Fentanyl transdermal system. *Pain management at home*. *Can Fam Physician* 1997;43:268-72.
22. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf* 2003;26(13):951-73.
23. Marier JF, Lor M, Morin J, et al. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(1):121-4.
24. Marier JF, Lor M, Potvin D, Dimarco M, Morelli G, Saedder EA. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46(6):642-53.
25. Sathyan G, Guo C, Sivakumar K, et al. Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications. *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):1961-8.
26. Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1983;8(5):422-46.
27. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cherry DA, Gaukroger P, Cousins MJ. The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989;37(2):193-202.
28. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993;78(1):36-43.
29. Broome IJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995;50(4):300-3.
30. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, Wood AJ, Guengerich FP, Wood M. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg* 1996;82(1):167-72.
31. Feierman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. *Drug Metab Dispos* 1996;24(9):932-9.
32. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1997;25(9):1072-80.
33. Holley FO, van Steennis C. Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. *Br J Anaesth* 1988;60(6):608-13.
34. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Itraconazole-fentanyl interaction in a cancer patient. *J Pain Symptom Manage*; 2002 Sep;24(3):284-6.
35. Takane H, Nosaka A, Wakushima H, Hosokawa K, Leiri I. Rifampin reduces the analgesic effect of transdermal fentanyl. *Ann Pharmacother* 2005;39(12):2139-40.
36. Hase I, Oda Y, Tanaka K, Mizutani K, Nakamoto T, Asada A. I.v. fentanyl decreases the clearance of midazolam. *Br J Anaesth* 1997;79(6):740-3.
37. http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC_PIL/Pdf/enhumspc/Matrien%20transdermal%20patch%20ENG.pdf. Acceso el 18/7/07.
38. Nolte T, Kress HG, Von der Laage D, et al. Eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der analgetischen Wirksamkeit und Sicherheit eines transdermalen Fentanyl-Pflasters im Vergleich zur Standard-Opioidtherapie bei Tumorschmerzen. *Deutsche Schmerz Forum* 2006.
39. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(5):254-61.