

EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR. 2008;23:55-63

Citrato de fentanilo oral transmucoso y dolor de espalda bajo (lumbalgia)

J. PÉREZ CAJARAVILLE¹, J.R. ORTIZ GÓMEZ² Y D. ABEJÓN GONZÁLEZ³

INTRODUCCIÓN

El dolor de espalda bajo (lumbalgia) puede estar originado por varias etiologías y cursar con una intensidad variable. Generalmente, es una manifestación de alteraciones de la columna lumbar, espacio lumbosacro o de la región sacroilíaca. La lumbalgia se puede clasificar de diversas formas. Una de ellas es atendiendo la estructura anatómica afectada: lumbalgia por alteración de las estructuras vertebrales, lumbalgia por alteraciones de la estática y lumbalgia por alteraciones no vertebrales¹ (Tabla 1).

La lumbalgia por lesiones traumáticas, inflamatorias, degenerativas, metabólicas y neoplásicas tiene su origen en los tejidos blandos que rodean la columna. Estos son: músculos, ligamentos, tendones o cambios patológicos en el disco intervertebral.

Es un síndrome doloroso muy frecuente en la población general, y en ocasiones es tan intenso que llega a ser incapacitante, llegando a necesitar analgesia de base junto a una potente analgesia de rescate para los paroxismos dolorosos que caracterizan a veces a las lumbalgias.

Estas crisis sobreañadidas de dolor están precipitadas, en ocasiones, por una acción voluntaria, como puede

ser un movimiento o la carga de un peso, y se denominan dolor «incidental» o «irruptivo». Estas crisis representan a menudo un fenómeno clínico desafiante, que dificulta la eficacia terapéutica de los pacientes con lumbalgia. Los pasos a seguir son: valoración clínica del dolor, tratamiento de la etiología subyacente, ajuste de la dosis basal del analgésico pautado de forma regular y, por último, pautar un analgésico específico dirigido directamente al tratamiento del dolor incidental. A los fármacos seleccionados para este objetivo, denominados «fármacos de rescate», se les exige que cumplan unos requisitos «ideales» para el tratamiento de las crisis sobreañadidas de dolor, como son: rápido inicio de acción, duración del efecto tan largo como la duración típica de los episodios dolorosos, no poseer metabolitos activos de larga duración, formulación no invasiva y una elevada biodisponibilidad y bajo coste².

Los más usados hoy día son los agonistas μ -opioides puros, de semivida relativamente breve, ya que son los fármacos que más se aproximan a cumplir las características que debe tener el fármaco «ideal»³.

En el presente artículo se analizan los estudios concernientes a las características del citrato de fentanilo oral transmucoso (CFOT) y su empleo en el tratamiento del dolor irruptivo en general y en la lumbalgia en particular.

¹Unidad del Dolor
Clínica Universitaria
Pamplona, Navarra

²Servicio de Anestesiología
Hospital García Orcoyen
Estella, Navarra

³Unidad del Dolor
Clínica Puerta de Hierro
Madrid

Dirección para correspondencia:

Juan Pérez-Cajaraville
Unidad del Dolor
Clínica Universitaria de Navarra
Pío XII
31008 Pamplona
E-mail: jjperezca@unav.es

Tabla 1. Causas de dolor lumbar**Alteraciones de las estructuras vertebrales**

- Anomalías óseas congénitas: bloques espina bífida, mielomeningocele, espondilisis, espondilolistesis
- Anomalías óseas adquiridas: traumatismos, infecciones, neoplasias, enfermedades endocrinas y metabólicas, neurológicas y hematológicas
- Alteraciones discuales:
 - Congénitas o del desarrollo
 - Adquiridas: degenerativas, hernia discal, inflamatorias, infecciosas, metabólicas
- Alteraciones de las articulaciones interapofisarias:
 - Congénitas: agenesia, bloque congénito
 - Adquiridas: degenerativas, inflamatorias, traumáticas, infecciosas
- Alteraciones musculares y ligamentosas: traumáticas, inflamatorias, por sobrecarga

Alteraciones de la estática

- Escoliosis estructurales y posturales
 - Estructurales: alteración morfológica y visible radiológicamente y no reductible. Congénita o adquirida
 - Posturales: sin alteración morfológica de la estructura vertebral y reductible en decúbito o con los movimientos
 - Otras alteraciones posturales: hiperlordosis

Alteraciones no vertebrales

- Enfermedad articular: caderas, sacroilíacas
- Enfermedad vascular: aneurisma de aorta abdominal
- Enfermedad intestinal: ulcus gastroduodenal, tumores de páncreas, estómago, duodeno y colon, colecistitis, pancreatitis
- Retroperitoneal: hemorragia, fibrosis, linfomas
- Genitourinaria: carcinomas aparato genital femenino, endometriosis, neoplasia vesical o anal, prostatitis, tumor prostático
- Enfermedad psiquiátrica: depresión, histeria

CITRATO DE FENTANILO ORAL TRANSMUCOSO

El CFOT fue introducido inicialmente como un fármaco de uso clínico en situaciones de premedicación previas a la cirugía o a procedimientos dolorosos (estudios diagnósticos invasivos, curas...) a dosis únicas.

La tecnología empleada en el diseño de este fármaco permitía administrar la medicación sin la necesidad de agujas (motivo por el que obtuvo una rápida aceptación en pediatría), a la vez que se obtenía una absorción más rápida y completa que con la administración de la presentación de fentanilo endovenoso por la vía oral tradicional. Precisamente por este motivo, se valoró desde el principio el potencial de este fármaco en el tratamiento del dolor irruptivo, ya que el médico puede evaluar su efecto más fácilmente que por la vía oral tradicional y además titular la dosis, suspendiendo su administración cuando lo estime conveniente, de un modo tan simple como retirando el fármaco de la boca.

Estas características hicieron que el uso del CFOT fuera derivando progresivamente desde las aplicaciones iniciales hacia el tratamiento del dolor irruptivo. Así, en 1998 la *Food and Drug Administration* (FDA)

aprobó este fármaco para el tratamiento de las crisis sobreañadidas de dolor relacionadas con el cáncer³.

MECANISMO DE ACCIÓN

El fentanilo es un opioide sintético liposoluble agonista puro de los receptores opioides μ de semivida corta.

FARMACOCINÉTICA

El fentanilo administrado por vía endovenosa tiene una semivida de eliminación de entre 2 y 7 horas (dependiendo de si se administra una única dosis o varias), con una duración del efecto aproximada de 1 hora. Es aclarado rápidamente por biotransformación hepática de tal modo que menos de un 8% de la dosis se elimina sin metabolizar (aproximadamente el 6% en orina y un 1% en heces). La ruta hepática de metabolismo más importante es la N-dealquilación a norfentanil, aunque existen otras vías, algunas de ellas no bien determinadas. En cualquier caso, los metabolitos derivados del fentanilo no poseen actividad farmacológica importante y se eliminan fundamentalmente por orina.

Tabla 2. Instrucciones básicas de manejo del CFOT

Acción	Explicación
– Chupar la matriz durante aproximadamente 15 minutos	– Si se disuelve más rápidamente, se podría tragar más fármaco, lentificando su inicio de efecto a causa del metabolismo de primer paso hepático – Permite al paciente interrumpir inmediatamente la toma del medicamento en caso de que aparezcan efectos secundarios
– Evitar fumar antes del CFOT	– Alteración de la absorción
– No tomar bebidas calientes antes del CFOT	– Posibilidad de incrementar la absorción
– Evaluar los pacientes con mucositis grave	– El inicio de acción puede acelerarse debido a la falta de integridad de la mucosa
– Abrir la medicación con tijeras	– Con la boca se puede romper o tragar
– Disolver la matriz por completo, salvo efectos secundarios	– No debe consumirse parcialmente y guardarla para usos posteriores
– Desechar los restos	– Cuidado con niños u otras personas

Por vía transdérmica, el fentanilo tiene una biodisponibilidad del 90% y alcanza su efecto máximo en 14 horas, con una duración de 24-72 horas.

Para su absorción por la mucosa oral se diseñó el CFOT, que es una formulación de fentanilo, un agente no ionizado y altamente lipofílico en una matriz sólida de sucrosa diseñada para su rápida absorción oral. La mucosa oral permite una absorción rápida y eficaz del CFOT por su gran superficie de absorción, alta permeabilidad (20 veces más que la piel) y rica vascularización.

Presenta una biodisponibilidad en torno al 50% derivada de la absorción oral transmucosa y de la absorción gástrica del fentanilo disuelto en la saliva deglutida⁴.

Este aspecto es importante, y la correcta administración del fármaco (Tabla 2) es esencial para la obtención de un resultado satisfactorio. Aproximadamente el 25% de la dosis total es absorbida por la mucosa oral (y, por tanto, no padece el fenómeno del primer paso hepático), mientras que el 75% restante es deglutido y absorbido a nivel gastrointestinal (sujeto al metabolismo hepático). De la parte deglutida, sólo un tercio es disponible, con lo cual la biodisponibilidad total se sitúa en torno al 50%.

Aparte de la metabolización hepática del fentanilo por el citocromo P450, se ha demostrado la existencia de ciertas isoformas de citocromo P450 en el duodeno, yeyuno e incluso, aunque en menor proporción, en el íleon, que ejercen un metabolismo del fentanilo, cuya importancia permanece aún por determinar en toda su extensión⁵.

Se ha observado que tras la administración de CFOT las concentraciones plasmáticas de fentanilo muestran una cierta variabilidad interindividual^{4,6,7}. Este

aspecto se ha atribuido, por una parte, a variaciones en el pH oral⁸ y a la cantidad de saliva impregnada de fentanilo que escapa de la absorción oral al ser engullida⁴, y por otra, a las diferencias de metabolización por parte de las distintas isoformas del citocromo P450 intestinales⁵.

El CFOT inicia la analgesia en 5-10 minutos y llega al máximo en unos 20 minutos, aspecto atribuido a la rápida absorción transmucosa, mientras que la absorción digestiva justifica que la duración de acción del preparado se prolongue de 2,5 a 5 horas, dependiendo de la dosis⁹.

Con relación a la vía oral, el CFOT tiene un ritmo de absorción más rápido y también una mayor biodisponibilidad sistémica, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 86 minutos antes y el doble de cuantía que con la administración oral⁴. Este aspecto tiene importancia, puesto que los niveles plasmáticos máximos están directamente relacionados con el efecto producido por el fármaco.

Si se compara con la administración endovenosa, el CFOT posee una vida media de eliminación similar, lo que sugiere que no existe secuestro del fármaco en la mucosa oral⁴.

El «problema» de la aplicación de estos parámetros farmacocinéticos surge cuando al ser el CFOT una medicación de uso a demanda, en función de la necesidad (el dolor irruptivo no es predecible en numerosas ocasiones), la farmacocinética y farmacodinamia pueden ser variables. No es lo mismo, en teoría, administrar una única dosis de 800 µg que dos de 800 µg o cuatro de 200 µg. Por este motivo, se han realizado numerosos estudios farmacocinéticos y de eficiencia clínica en función del rango de dosis administrado.

Y se ha comprobado que las concentraciones plasmáticas obtenidas son proporcionales a las dosis administradas (200, 400, 800 o 1.600 µg) y que el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) no es dosis dependiente. La semivida de eliminación se mantiene dentro de un rango estrecho (358-386 minutos), excepto para dosis de 200 µg, que podría ser inferior¹⁰.

Al comparar una única dosis de 800 µg con dos simultáneas de 400 µg, se observó que ambas dosis eran bioequivalentes, con $C_{\text{máx}}$ de 1,09 ng/ml para la doble dosis de 400 µg y de 1,10 ng/ml para la dosis única de 800 µg, y un área bajo la curva (AUC) de 8,2 ng/ml.h y 7,2 ng/ml.h, respectivamente, sin diferencias en el tiempo para alcanzar la concentración pico ($T_{\text{máx}}$) o el tiempo medio de residencia (MRT)¹¹.

También se ha estudiado la posibilidad de acumulación cuando la administración de CFOT se realizaba en dosis sucesivas. Egan, et al. no encontraron evidencias de efectos acumulativos con tres dosis de 800 µg¹².

En cuanto a la influencia de la edad, no parece ser necesario realizar ajustes de dosificación en la población anciana al no observarse diferencias farmacocinéticas significativas¹³.

En niños, a pesar de que los perfiles farmacocinéticos del CFOT y el fentanilo IV administrado por vía oral son similares, se ha observado que existe una marcada variabilidad interindividual, especialmente en las primeras horas de la administración del fentanilo IV administrado por vía oral. Estos datos sugieren la prudencia en la administración en niños hasta que haya más estudios disponibles¹⁴.

Por último, señalar que hay estudios farmacocinéticos sobre nuevas presentaciones de fentanilo oral, concretamente sobre las tabletas bucales efervescentes de fentanilo (TBEF), que demuestran que respecto al CFOT esta presentación penetra más rápidamente en la circulación sistémica, obteniendo mayor $C_{\text{máx}}$ y un $T_{\text{máx}}$ más rápidamente (especialmente con dosis de 1.300 µg, ya que con dosis de 810 µg este efecto ya no es tan manifiesto)¹⁵.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La incidencia de efectos secundarios de tipo respiratorio se correlaciona con la dosis. Por tanto, hay que ser prudentes cuando se utilizan fármacos capaces de inhibir el metabolismo, ya que pueden provocar concentraciones más altas de las esperadas por la dosis administrada y producir toxicidad¹⁰.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

El CFOT ha demostrado ser más eficaz que el placebo a los 15-60 minutos de su administración en los estudios realizados, logrando un rápido alivio del dolor y, por tanto, índices de satisfacción elevados. La mayor experiencia en dolor incidental con el CFOT se ha obtenido en pacientes con cáncer^{4,16,17}. En aproximadamente el 75% de estos pacientes, se logra ajustar el requerimiento de medicación en forma de dosis estables durante largos periodos, aunque hay otros pacientes que necesitan ajustar la dosis conforme progresa la enfermedad. Si el producto se consume durante un tiempo prolongado, el inicio del efecto puede ser más lento.

Los efectos secundarios más frecuentes (Tabla 3) son similares a los que aparecen con otros opioides y disminuyen rápidamente de modo habitual con el uso frecuente de la medicación¹⁷. Se han descrito muy pocos efectos secundarios graves o intensos, incluso con dosis repetidas, sin que la acumulación del fármaco represente un problema³.

Por otro lado, hay que considerar que los pacientes que requieren tratamiento con CFOT están generalmente en tratamiento concomitante con otros fármacos (antidepresivos, gabapentina, otros morfínicos o el fentanilo por vía transdérmica). Por este motivo, a veces hay dificultades para poder atribuir con exactitud qué efecto adverso se debe a un cierto fármaco en particular. Hay que considerar, no obstante, que estos fármacos se potencian entre sí. Además, un paciente sano no se encuentra en la misma situación física que uno oncológico, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, donde la aparición de caquexia, anemia, insuficiencia hepática o renal, etc. influye sobre la tolerancia a cualquier medicación y sus efectos secundarios.

Por todo lo anterior, un estudio esclarecedor de los efectos secundarios del CFOT fue el realizado por Stanley, et al.⁶ a un grupo de voluntarios sanos, a quienes se administraron diferentes dosis de CFOT (5, 4, 2, 1, y 0,5 mg), ya fuese chupando la medicación rápidamente o permitiendo su lenta disolución. Se observó que el consumo rápido iba acompañado de un inicio precoz de sensación de placidez (la primera sensación subjetiva), pero no de sedación (comprobada de forma objetiva) o de analgesia que en el caso de la disolución pasiva. Las dosis mayores se acompañaron de mayor sedación, analgesia, depresión respiratoria, náuseas y vómitos que las dosis más reducidas. El prurito apareció de forma independiente a la dosis (33-87%). La frecuencia cardíaca y

Tabla 3. Efectos secundarios del CFOT

Efectos secundarios	Incidencia
Náuseas	23%
Vértigo	17%
Somnolencia	17%
Vómitos	12%
Cefalea	6%
Estreñimiento	5%
Prurito	2%

la presión arterial no se modificaron de forma significativa durante la administración de CFOT. Los autores concluyeron que el CFOT a dosis de 0,5 y 1 mg (equivalentes a 5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de citrato de fentanilo) produce analgesia y sedación con una mínima incidencia de efectos secundarios y depresión respiratoria en adultos sanos. Merece la pena destacar la elevada incidencia de prurito en este estudio, no tan elevado en otras series de pacientes (oncológicos).

Por último, en cuanto a efectos secundarios, reseñar que, como con cualquier opioide, el consumo excesivo de fentanilo puede llevar a situaciones de abuso y dependencia, especialmente en la administración de dolor motivado por enfermedades crónicas de larga evolución, aunque este aspecto sea posiblemente mucho menos trascendente para el CFOT por su modo de aplicación, que para otras vías de administración del fentanilo, especialmente la transdérmica, por su efecto *depot*¹⁸.

Respecto a la bioequivalencia, el CFOT es, en promedio, 10 veces más potente que la morfina endovenosa (2 mg de morfina ev. = 0,2 mg de CFOT = 200 μg de CFOT). No obstante, debe indicarse que la dosis total de opioides consumidos antes de iniciar el tratamiento con CFOT no se correlaciona adecuadamente con las necesidades de CFOT, y que su administración debe comenzar por dosis de 200 μg de CFOT a consumir durante 15 minutos, administrando una segunda dosis de 200 μg de CFOT si tras esos 15 minutos no se produce alivio del dolor.

Tabla 4. Indicaciones del CFOT

Indicación	Dosis
–Premedicación previa a la cirugía, especialmente en anestesia pediátrica	Dosis única
–Premedicación previa a procedimientos dolorosos (estudios diagnósticos invasivos, curas...)	Dosis única
–Tratamiento del dolor incidental en pacientes neoplásicos afectados de dolor crónico tratados con derivados morfínicos a largo plazo	Dosis múltiple
–Tratamiento del dolor incidental intenso en pacientes no oncológicos afectados de dolor crónico	Dosis múltiple

USOS CLÍNICOS

El CFOT está indicado en diferentes circunstancias (Tabla 4), ya sea a dosis única o a demanda, a dosis múltiples.

Las ventajas de su administración para el tratamiento del dolor irruptivo (Tabla 5) permiten extender sus indicaciones a otras situaciones clínicas caracterizadas por la aparición de episodios súbitos de dolor muy intenso en pacientes no oncológicos¹⁹.

Un ejemplo muy típico es el paciente con lumbalgia, ya sea aguda o crónica, que puede experimentar episodios de dolor hiperagudo. La situación basal de estos pacientes es muy variable, desde episodios iniciales a dolor lumbar bajo crónico. En cualquier caso, los episodios de dolor irruptivo merecen tratarse adecuadamente, ya que se ha comprobado que la deambulación precoz y el mantenimiento de la actividad física favorecen la recuperación.

La administración de opioides en el dolor lumbar bajo crónico y su repercusión sobre la tolerancia al ejercicio es discutida, aunque algún grupo ha encontrado resultados favorables con la administración de fentanilo endovenoso (1 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$), dosis que, evidentemente, no son aplicables en la clínica diaria extrahospitalaria²⁰, pero que mantienen la posibilidad terapéutica abierta a los opioides. En cualquier caso, el empleo de opioides (especialmente si se sigue una adecuada rotación) resulta un tratamiento adecuado en los casos de lesiones reumatológicas articulares crónicas, incluyendo el dolor lumbar bajo crónico²¹.

Las presentaciones de fentanilo transdérmicas han obtenido un papel importante en el tratamiento de este cuadro, con menor incidencia de efectos secundarios que otros morfínicos por vía oral^{22,23}, y un adecuado control del dolor, salvo los episodios de dolor irruptivo, donde las presentaciones de fentanilo con rápida absorción, como el CFOT, tienen su indicación, como se expone en el caso clínico. De hecho, la incidencia de este dolor en pacientes con dolor crónico no on-

Tabla 5. Ventajas del CFOT

Ventajas	Explicación
– Rápido alivio del dolor	– El perfil del CFOT se asemeja al de la administración endovenosa, tanto en términos farmacocinéticos como de eficacia analgésica
– Administración no invasiva	– No requiere agujas – Más fácil que la administración endovenosa o subcutánea – No necesita experiencia previa
– No tiene efecto <i>depot</i>	– A diferencia de la vía transdérmica – Duración de acción mucho más limitada
– Rápido control de los efectos adversos	– La forma de presentación del producto permite interrumpir inmediatamente la ingesta en caso de aparición de efectos secundarios

cológico se ha establecido como elevada (alrededor del 74%)²⁴ y con una gran afectación en la calidad de vida del paciente²⁵. Así mismo, se ha observado que el tratamiento de estas crisis con formulaciones de rápida acción, como el CFOT, mejora de forma significativa la calidad de vida de este tipo de pacientes²⁵. La tendencia farmacéutica progresa por este camino, como lo demuestran las investigaciones con nuevas formas galénicas de dispensación de fentanilo, aún no disponibles en España, como son las tabletas de fentanilo bucales²⁶ o las preparaciones por vía nasal o inhalatoria. En cualquier caso, se busca una rápida absorción, a ser posible eliminando el efecto del primer paso hepático, para conseguir un alivio inmediato del dolor. Sin embargo, debe destacarse que, al igual que se podrían acelerar el inicio de acción y la analgesia, también podrían aparecer antes los efectos secundarios. Habrá que valorar, con estudios clínicos, tanto los beneficios sobre las formas galénicas disponibles como la posibilidad de revertir los efectos secundarios, especialmente la sedación y la depresión respiratoria al cesar su administración, como sucede con el CFOT.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Cajaraville J, et al. Plan maestro en abordaje integral del dolor. ISBN 84-689-6017-9.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41:273-82.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain*. 1999;79:303-13.
- Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1991;75:223-9.
- Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, et al. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos*. 1997;25:1072-80.
- Stanley TH, Hague B, Mock DL, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (lollipop) premedication in human volunteers. *Anesth Analg*. 1989;69:21.
- Streisand JB, Stanley TH, Hague B, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate premedication in children. *Anesth Analg*. 1989;69:28-34.
- Streisand JB, Zhang J, Niu S, et al. Buccal absorption of fentanyl is pH-dependent in dogs. *Anesthesiology*. 1995;82:759-64.
- Chandler S. Oral transmucosal fentanyl citrate: a new treatment for breakthrough pain. *Am J H Pall C*. 1999;16:489-91.
- Streisand JB, Busch MA, Egan TD, et al. Dose proportionality and pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1998;88:305-9.
- Lee M, Kern SE, Kisicki JC, et al. A pharmacokinetic study to compare two simultaneous 400 microg doses with a single 800 microg dose of oral transmucosal fentanyl citrate. *Journal of pain and symptom management*. 2003;26:743-7.
- Egan TD, Sharma A, Ashburn MA, et al. Multiple dose pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2000;92:665-73.
- Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 2004;101:738-43.
- Wheeler M, Birmingham PK, Lugo RA, et al. The Pharmacokinetics of the intravenous formulation of fentanyl citrate administered orally in children undergoing general anesthesia. *Anesth Analg*. 2004;99:1347-51.
- Darwish M, Tempero K, Kirby M, et al. Relative bioavailability of the fentanyl effervescent buccal tablet (FEBT) 1,080 pg versus oral transmucosal fentanyl citrate 1,600 pg and dose proportionality of FEBT 270 to 1,300 microg: a single-dose, randomized, open-label, three-period study in healthy adult volunteers. *Clinical therapeutics*. 2006;28:715-24.
- Christie JM, Simmonds M, Patt R, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncology*. 1998;16:3238-45.
- Fine PG, Marcus M. An open-label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*. 1991;45:149-54.
- Liappas IA, Dimopoulos NP, Mellos E, et al. Oral transmucosal abuse of transdermal fentanyl. *J Psychopharmacol*. 2004;18:277-80.
- Guarino AH, Myers J, Cornell ME. A descriptive case series: oral transmucosal fentanyl use in patients with noncancerous pain. *J Opioid Manag*. 2006;2:81-7.
- Rashiq S, Koller M, Haykowsky M, et al. The effect of opioid analgesia on exercise test performance in chronic low back pain. *Pain*. 2003;106:119-25.
- Grillo RM, Bertin P, Scotto di Fazano C, et al. Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint Bone Spine*. 2002;69:491-4.
- Allan L, Richarz U, Simpson K, et al. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine*. 2005;30:2484-90.
- Simpson RK Jr, Edmondson EA, Constant CF, et al. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage*. 1997;14:218-24.
- Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic non-cancer pain. *J Pain*. 2006;7:583-91.
- Taylor DR, Webster LR, Chun SY, et al. Impact of breakthrough pain on quality of life in patients with chronic, noncancer pain: patient perceptions and effect of treatment with oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC, ACTIQ). *Pain Med*. 2007;8:281-8.
- Portenoy RK, Messina J, Xie F, et al. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:223-33.

CASO CLÍNICO

Paciente con lumbalgia tratado con citrato de fentanilo oral transmucoso

J. PÉREZ CAJARAVILLE, J.R. ORTIZ GÓMEZ Y D. ABEJÓN GONZÁLEZ

Varón de 46 años, diagnosticado de espondilitis anquilosante (EA) de tres años de evolución remitido a la consulta de la Unidad del Dolor por su médico de familia por cuadro de dolor lumbar de cinco años de evolución, que no mejora con tratamiento conservador (fisioterapia y analgésicos).

HISTORIA CLÍNICA

El paciente presenta un cuadro de dolor lumbar de características mecánicas y de intensidad variable, con épocas muy sintomáticas, desde hace más de cinco años y que relaciona con su actividad laboral (hostelería). Inicio insidioso con dolores glúteos y dorsolumbares e irradiación ciática.

Ha sido valorado en Traumatología y Rehabilitación, sin obtener mejoría con los tratamientos realizados. También ha sido visto por Reumatología y Neurocirugía, realizando una resonancia magnética (RM) que objetiva varias protusiones discales sin cumplir criterios de hernia y sin ocupar foramen de conjunción.

SEMIOLOGÍA ACTUAL DEL DOLOR

En el momento actual, el paciente presenta lumbociatalgia derecha desde hace ocho meses, con predominio matutino, que mejora muy discretamente con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fisioterapia. Mejora con el ejercicio y refiere un dolor de base soportable, continuo (EVA 20) acompañado de dolor «puntual» matutino de > 70, haciéndose realmente insoportable el levantarse.

El dolor no aumenta con la actividad física, tampoco disminuye con el reposo y ocasionalmente se acompaña de adormecimiento de la planta del pie. El

paciente presenta gran rigidez matutina sin antecedentes inmediatos de fiebre, pérdida de peso, infección urinaria ni pérdida del control de esfínteres.

Entre sus antecedentes personales cabe destacar manifestaciones articulares propias de la enfermedad con sinovitis de repetición: sindesmositos y erosiones del cartílago articular, con predominio a nivel de la cintura pélvica (sacroileitis).

El paciente no presenta signos de afectación pulmonar, cardíaca o renal.

No tiene artritis periférica, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal y utiliza AINE de forma constante.

El dolor de ritmo inflamatorio se localiza en el cuadrante superointerno de las nalgas y puede irradiarse por cara posterior del muslo sin sobrepasar la rodilla simulando una ciática. Refiere alternancia de una nalga a la otra en los últimos tres años. Dicho dolor le condiciona para desarrollar su vida normal, tanto laboral como familiar, pues el dolor persiste durante unas 3-4 horas todas las mañanas. No presenta antecedentes de ansiedad, depresión o enfermedad psíquica.

En la exploración apreciamos maniobras sacroilíacas positivas (dolor al realizar apertura y cierre de estas articulaciones); Laguerre positivo (se lleva el muslo a la máxima flexión y abducción, mientras con una mano se sujeta el ilíaco opuesto y se ejerce presión sobre la rodilla flexionada); Fabere positivo (miembros inferiores en cuatro, el tobillo del miembro flexionado sobre la rodilla en extensión del que se coloca estirado, presionando sobre la rodilla flexionada se reproduce dolor en la articulación sacroilíaca).

No se observa dolor lumbar a la palpación de espinosas, junto a signos de Lasegúe y Bragard negativos en ambos lados. Los reflejos, sensibilidad y fuerza se conservan.

PRUEBAS DE IMAGEN Y COMPLEMENTARIAS

Radiografía de tórax y columna cervical normal.

Radiografía lumbar y RM reciente muestran sacroileitis bilateral grado I (ensanchamiento arrosariado de los márgenes articulares con esclerosis subcondral más evidente en el margen ilíaco). No se observan fracturas espontáneas y/o subluxaciones (Fig. 1).

A nivel L2-L4 se aprecian signos de erosión de los extremos anteriores de las plataformas vertebrales por entesitis en la zona de inserción del anillo fibroso discal en el cuerpo vertebral (signo de Romanus), subrayada por esclerosis reactiva, borrando la concavidad que forma la cara anterior del cuerpo vertebral a esos niveles (cuadratura vertebral o *squaring*).

El estudio densitométrico de columna lumbar mostró densidad mineral ósea (BMD) en 1,257 g/cm², con valor T en +1,99 y Z en +3,20, la incidencia lateral de columna lumbar mostró BMD 0,51 g/cm², valor T 3,21 y Z en -1,30, valores que se encuentran en el rango de osteoporosis.

La tipificación del HLA fue positiva para el HLA-B27, HLA-B60 y HLA-B7.

TRATAMIENTOS ANTERIORES DE DOLOR

- Fármacos de primer escalón (AINE: indometacina, ibuprofeno y paracetamol): insuficiente.
- Fármacos de segundo escalón (tramadol retard): Intolerancia por náuseas y sedación.
- Fármacos de tercer escalón (morfina y oxicodona): efectos adversos.
- Coadyuvantes: anticomiciales, antidepresivos y relajantes musculares.
- Infiltraciones lumbares con anestésico local y corticoides: no efectivas.
- Rehabilitación y fisioterapia.

TRATAMIENTO ACTUAL

- Eterocoxib (60 mg/día).
- Fentanilo transdérmico (37,5 mg/hora, 25 + 12).
- Amitriptilina + medacepam (12,5 mg/5 mg).



Figura 1. Sacroileitis bilateral*.

- Complejo vitamínico B.
- Pregabalina (150 mg/día).
- Metamizol y paracetamol PRN.
- Rehabilitación y fisioterapia.

PLAN DE TRATAMIENTO

Dado que la RM realizada es reciente, se considera que no está indicado hacer más pruebas de imagen, preparando un plan terapéutico para controlar el dolor, consistente en:

- Pautamos fentanilo oral transmucosa a dosis de 400 µg para administrar a primera hora de la mañana.
- Disminuimos paulatinamente la dosis de fentanilo transdérmico por producir sobre el paciente lentitud mental, estreñimiento y somnolencia diurna.
- Mantenemos dosis de ciclooxigenasa 2 (COX-2).
- Mantenemos dosis de pregabalina.
- Retiramos benzodiacepinas por potenciación sobre los opioides.
- Faja lumbosacra para periodos de más dolor y cuando esté trabajando.
- Planeamos la realización de un bloqueo sacroilíaco previo a una posible radiofrecuencia.
- Programa de ejercicios de espalda y natación, cuyo efecto depende de la persistencia del paciente en hacerlos.

*Imagen cedida por la Unidad de Reumatología del Hospital Vall d'Hebron

Tabla 1. Criterios de Nueva York modificados para la espondilitis anquilosante**Diagnóstico**

– Criterios clínicos

- Dolor bajo de espalda y rigidez durante más de tres meses, el cual mejora con el ejercicio, pero que no es aliviado con el reposo
- Limitación de movimientos de la columna lumbar en ambos planos, sagital y frontal
- Limitación de la expansión torácica respecto de valores normales corregidos para edad y sexo

– Criterio radiológico

- Sacroilitis > de grado II o sacroilitis unilateral grado III-IV

Clasificación

– EA definida si el criterio radiológico se asocia con al menos un criterio clínico

– EA probable si:

- Están presentes los tres criterios clínicos
- El criterio radiológico está presente sin ningún signo o síntoma que satisfaga los criterios clínicos (deben de considerarse otras causas de sacroilitis)

- Dejar de fumar: mejora de la capacidad respiratoria.

Valorando al paciente regularmente los siguientes tres meses, la situación clínica cambia, logrando el destete completo de fentanilo transdérmico, refiere somnolencia importante con pregabalina, por lo que se suspende la dosis matutina y logramos controlar el dolor únicamente con fentanilo oral transmucosa a dosis de 600 µg (EVA < 20 a primera hora, manteniéndose el mismo dolor de base). Sorprendentemente, la infiltración sacroilíaca realizada bajo control de escopia fue negativa, por lo que no se considera la radiofrecuencia

COMENTARIO

El caso clínico que se presenta es el de una EA. El término deriva del griego, *spondylos* («vértebra») y *ankylos* («rigidez o fusión») y es una enfermedad reumática inflamatoria crónica autoinmune de origen desconocido que se produce por excesiva reacción ag-ac, que afecta de forma predominante al esqueleto axial, pelvis, columna vertebral y tórax, siendo su localización más constante y característica las articulaciones sacroilíacas, pudiendo igualmente afectar las articulaciones periféricas. Causa una restricción progresiva del movimiento y se asocia a la calcificación de los ligamentos espinales

El diagnóstico de la EA es clínico y radiológico. Una buena anamnesis y una exploración física minuciosa

ayudan a establecer un diagnóstico de sospecha que habrá de ser confirmado por el estudio radiológico. Es necesaria la presencia de síntomas axiales, junto a la demostración de una sacroilitis generalmente bilateral y simétrica. Los criterios para el diagnóstico de la enfermedad más ampliamente utilizados en la actualidad son los criterios modificados de Nueva York (Tabla 1).

Nuestro paciente no presenta un dolor incidental o irruptivo típicamente descrito en el contexto de enfermedad oncológica, pero sí una manifestación clínica constante en la espondiloartropatías como el dolor matutino o nocturno según casos. En nuestra situación no necesitábamos de medicación de base con opioides, pues la intensidad de dolor era baja y controlada con COX-2. Por el contrario, el dolor a primera hora podía ser controlado con opioides de acción rápida.

BIBLIOGRAFÍA

- Romero Yuste S. Revisiones y actualizaciones: Enfermedades del sistema inmune: Espondilitis anquilosante. *Medicine Volumen 08*. 2001;31:1608-11.
- Wendling D, Léaustic M, Toussiot E, et al. Ankylosing spondylitis and Sweet's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2008 Jan 19.
- Duarte-Salazar C, Guzmán-Vázquez S, Soto-Molina H, et al. Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):922-7.
- Chee MM, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis. *Scott Med J*. 2007 Nov;52(4):32-5; quiz 35, 54.
- Feldtkeller E, Erlandsson J. Definition of disease duration in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2007 Dec 12.