

## BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA

### EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE DOLOR Y PALIATIVOS DEL ION – SOLCA. GUAYAQUIL - ECUADOR.

Dra. Mariana Vallejo Martínez<sup>(a)</sup>, Dra. Nancy Lino Gutierrez<sup>(b)</sup>, Dra. Mercedes Ayllón Suquí<sup>(c)</sup>, Dr. Washington Cedeño<sup>(d)</sup>, Dra. Mayra Cadena García<sup>(e)</sup>, Dr. José F. Mendoza Delgado<sup>(f)</sup>

(a), (b), (c), (d), (e), (f) Médico del Servicio de Dolor y Cuidados Paliativos del ION - SOLCA. Guayaquil - Ecuador.

#### RESUMEN

**Introducción.-** Se conoce que el 40% de los pacientes en tratamiento oncológico activo y el 90% de los que se encuentran en fase terminal experimentan algún tipo de dolor. El manejo del mismo en estos pacientes debería efectuarse con el opioide que brinde menos efectos deletéreos.

**Material y Métodos.-** Las primeras experiencias con buprenorfina transdérmica la obtuvimos cuando efectuamos un estudio piloto previo al lanzamiento en nuestro país. Este fue un estudio observacional prospectivo que lo efectuamos en la unidad de dolor y cuidados paliativos del ION - SOLCA desde diciembre del 2007 hasta diciembre del 2008.

**Resultados.-** Se evaluaron 271 pacientes, de los cuales 173 fueron mujeres y 98 varones, con una edad media de 57 años, el mayor porcentaje de estos pacientes fueron declarados fuera de recursos terapéuticos específicos (67,8%); y se encontraban en tratamiento activo el 32,1%.

Los fármacos que utilizamos para rescate fueron buprenorfina, tramadol, morfina, fentanilo, se observó muy buena sinergia. Los efectos adversos relevantes durante las primeras semanas fueron náuseas en un 20,2%, somnolencia y sedación en un 2,9%, y más tardíamente eritemas en el sitio de aplicación.

**Conclusiones.-** Al finalizar este estudio se demostró que la buprenorfina transdérmica es una buena alternativa en el paciente oncológico porque brinda menos efectos adversos y es de fácil manejo por parte del paciente y la familia.

**Palabras clave.-** Dolor, cáncer, opioide, buprenorfina transdérmica

#### ABSTRACT

**Introduction.-** It is well known that 40% of patients under active oncological treatment and 90% in terminal stage disease feel some type of pain. The management on these patients should be with the opioid that causes less adverse effects.

**Methods and materials.-** The first experiences with transdermic buprenorphine were obtained when we first did a case and control study previous to its presentation in our country. This was a prospective observational study done in the pain unit and intensive care unit of ION – SOLCA from December 2007 to December 2008.

**Results.-** 271 patients were evaluated, 173 were women and 98 men, with an average age of 57 years. The highest percentage of these patients were stated as no longer treatment (67.8%); and 32.1% were in active treatment.

The drugs used for relieving pain were buprenorphine, tramadol, morphine, fentanyl, a good combination was observed to relieve pain. The relevant adverse effects during the first weeks were nausea and in 20,2%, somnolence and sedation in 2,9% and in a late stage erythema at the application site.

**Conclusions.-** At the end of this study, it was clearly shown that transdermic buprenorphine is a good alternative in the oncological patient because it has less adverse effects and is easily managed by the patient and the family.

**Key words.-** Pain, cancer, opioid, transdermic buprenorphine.

#### CORRESPONDENCIA:

Dra. Mariana Vallejo M. Médico del Servicio de Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" Guayaquil - Ecuador - Telf.: (593-4) 2288088 ext. 120. E-mail: m2vallejo@yahoo.com

# INTRODUCCIÓN

Debido al carácter sistémico de las neoplasias, a menudo se requiere un enfoque terapéutico sistémico, es decir quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, los efectos colaterales de estas terapias son numerosos y, en ocasiones pueden causar tasas de mortalidad del 2-10%, y altas tasas de morbilidad del 50-100% debido a la inmunosupresión, que es el efecto colateral más peligroso.

Se conoce que el 40% de los pacientes en tratamiento oncológico activo y el 90% de los que se encuentran en fase terminal experimentan algún tipo de dolor<sup>1-3</sup>. De allí la importancia de reconocer que el manejo del mismo es un problema médico y social de gran magnitud en la que constantemente se debe investigar o buscar nuevos fármacos y nuevas vías de administración de los analgésicos para lograr un mejor control.

Estos últimos con características que brinden menos efectos secundarios o colaterales como los ya conocidos por la mayoría de los opioides (náuseas, vómito, estreñimiento, depresión). Además de éstos, un efecto secundario muy relevante es la implicación en el sistema inmune, como ocurre con la morfina y el fentanilo.

A finales del siglo XIX, Cantacuzene demostró que el opio suprimía la inmunidad celular y disminuía la resistencia de los cobayos a la infección bacteriana. En las últimas dos décadas el interés en los efectos inmunitarios de los opioides ha ganado un terreno importante de forma simultánea a la diseminación de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y el aumento alarmante de patologías oncológicas generadoras de dolor y sufrimiento.

A pesar de ser la morfina, el patrón gold estándar en el manejo del dolor oncológico; múltiples estudios realizados han comprobado que altera negativamente las defensas del huésped contra diversos organismos responsables de enfermedades infecciosas y más aún en el paciente oncológico donde su sistema inmune sufre frecuentemente cambios importantes.<sup>4</sup>

La buprenorfina es un analgésico de acción central, agonista parcial potente de receptores  $\mu$  y antagonista de receptores  $\kappa$ , treinta a cincuenta veces más potente que la morfina. Ha sido un fármaco enigmático por sus variadas y erróneas definiciones acerca de la manera en que brindan la analgesia y su interrelación con la familia de receptores opioides.

Se sintetizó por primera vez a finales de 1960; posteriormente se comercializó en formulaciones sublingual y parenteral para el tratamiento del dolor moderado a severo, agudo, crónico, nociceptivo, neuropático, y en dolor oncológico.<sup>5-6</sup>

La bibliografía recogida acerca de la buprenorfina en su contexto inmunitario reafirma la existencia de un perfil diferente de esta molécula en relación a la morfina o fentanilo. Se menciona que esta molécula está desprovista de efectos inmunodepresores asociados a otros opioides. Por tanto, la buprenorfina se presenta como un opioide con una ventaja potencial para los pacientes inmunocomprometidos.<sup>7</sup>

La reciente aparición de una nueva vía de administración de la buprenorfina, en parches transdérmicos ha generado expectativas en el manejo del dolor oncológico. La Sociedad Española del Dolor ha realizado, a través de su Grupo de Estudio de Opioides y en colaboración con diversas Unidades de Dolor españolas, un importante proyecto de estudio sobre el uso clínico del parche transdérmico, dándonos a conocer sus experiencias con el uso de este fármaco que ha provocado controversias interesantes por la facilidad de combinarse con otros opioides.

Al conocer de esta innovadora alternativa para el manejo del dolor de nuestros pacientes, y enterados de la experiencia española que nos proporcionan estudios que resaltan la eficacia y seguridad analgésica del fármaco, con menos efectos colaterales que otros opioides, decidimos experimentar esta alternativa para valorar su aplicación en la práctica clínica en nuestros pacientes.

El objetivo principal de nuestro estudio consistió en valorar la titulación, y eficacia analgésica de los parches transdérmicos de buprenorfina. Como objetivos secundarios se plantearon la documentación de reacciones adversas y fármacos de rescate utilizados.

## MATERIALES y MÉTODOS

En la unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" SOLCA-Guayaquil-Ecuador se realizó un estudio observacional de carácter prospectivo, con buprenorfina transdérmica de 35ug/h. Se excluyeron

pacientes con EVA mayor de 8 y con disminución importante de la función hepática. Se elaboró una hoja de datos que permitió recoger la información durante un año, desde diciembre 2007 hasta diciembre 2008, en edades comprendidas entre 35 a 80 años, con dolor crónico oncológico moderado a severo (EVA mayor de 5), hospitalizados o de consulta ambulatoria.

Nuestra experiencia se inicia en diciembre del 2006, cuando efectuamos el estudio piloto en base a estudios publicados y congresos que reafirmaban sus ventajas.<sup>8</sup> Decidimos comenzar la titulación con ¼ y ½ parche, en pacientes vírgenes de tratamiento y con patologías subyacentes como insuficiencia renal, patologías digestivas y geriátricos. Permittiéndonos de esta manera, conocer las bondades de la buprenorfina transdérmica.<sup>6</sup>

Se realizó un registro de datos con las historias clínicas en un seguimiento de tres meses, con evaluación rigurosa a la primera (S1), segunda (S2), tercera (S3) y cuarta (S4) semanas. Se documentaron los tratamientos concomitantes recibidos (quimioterapia (QT), radioterapia (RT), o fuera de recursos terapéuticos específicos (FRT), durante el periodo de estudio); así como los detalles de la medicación de rescate (tramadol, buprenorfina, morfina, fentanilo), presencia de eventos adversos (prurito, eritema, náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca) con las fechas de inicio y fin de presentación.

La eficacia analgésica se la valoró con la medición de la escala visual análoga (EVA) sobre la intensidad del dolor y el cuestionario de Latineen sobre calidad de vida. El análisis estadístico se realizó a través de parámetros considerados en el estudio aplicando técnicas descriptivas que incluyeron variables cuantitativas y cualitativas.

## RESULTADOS

Se estudió un total de 271 pacientes tras la revisión del expediente clínico de dolor, el 63,8% (173) correspondían al sexo femenino y el 36,1% (98) al sexo masculino, con una edad media de 57 años (Tabla 1).

Tabla 1: PORCENTAJES DE PACIENTES DE ACUERDO A LA DISTRIBUCION ETARIA

Edad	20-40	41-60	61-80	Más 81
Pacientes	41	128	75	27
Porcentaje	15%	47%	28%	10%

El 62% de la población refirió dolor de tipo nociceptivo, el 21 % dolor neuropático y el 17% de características mixtas. Un porcentaje importante, el 96% estaba recibiendo tratamiento analgésico previo sin respuesta positiva, de estos el 87% recibía tratamiento con opioides.

Se observó mayor atención de cuadros álgidos en pacientes declarados fuera de recursos terapéuticos (FRT), 184 pacientes que correspondían al 67,80% de la población total, y en menor proporción en pacientes que se encontraban en tratamiento activo, sea esto quimioterapia (QT), radioterapia (RT), solas o combinadas. (Tabla 2)

Tabla 2: DISTRIBUCION DE PACIENTES DE ACUERDO A TRATAMIENTO PREVIO RECIBIDO

Tratamientos	NºPacientes	Porcentaje
QT	27	9,90%
RT	14	5,10%
QT + RT	46	16,90%
FRT	184	67,80%

De la población total, 192 pacientes toleraron bien la medicación pautaada, y solo 79 pacientes presentaron reacciones adversas, evaluadas durante las cuatro primeras semanas (S) como se detalla en la Tabla 3. Es destacable notar que las náuseas y vómitos se presentaron durante la primera semana (S1), disminuyendo rápida e importantemente durante la segunda semana y desapareciendo este síntoma adverso después de la tercera semana. Una conducta similar se presentó con la somnolencia. De otra forma, las alteraciones cutáneas se presentaron en un 2 y 4%, a partir de la tercera y cuarta semana respectivamente. Esto ocurrió en mujeres de raza blanca y mestiza, presentando lesiones eritematosas tipo planchazos (Fig. 1) que desaparecían con lentitud, a pesar de la educación dada sobre los cuidados de la piel.



Fig.1 - Lesión tipo planchazo en área de colocación del parche.

**Tabla 3: DISTRIBUCION DE PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS POR SEMANA**

REACCIONES ADVERSAS	1 Semana		2 Semana	
	N	%	N	%
Náuseas - Vómitos	56	20.2 %	27	9.9 %
Eritema	0		0	
Prurito	0		0	
Somnolencia/Sedación	8	2.9 %	5	1.8 %
Sequedad de Boca	0		10	3.6 %
Total	64	23.11 %	42	15.3 %

REACCIONES ADVERSAS	3 Semana		4 Semana	
	N	%	N	%
Náuseas - Vómitos	0		0	
Eritema	6	2.2 %	11	4.0 %
Prurito	0		0	
Somnolencia/Sedación	0		0	
Sequedad de Boca	4	1.47 %	0	
Total	10	3.67 %	11	4.0 %

Se observó alivio importante en los pacientes de este estudio a la cuarta semana con 1 parche 35ug/h en 118 pacientes que correspondería 44%, 123 pacientes (45 % ) con medio parche, 28 pacientes (10%) con ¼ de parche, y apenas 2 pacientes (1%) requirieron aumento de dosis relevantes como dos parches. (Tabla 4)

**Tabla 4: DOSIS UTILIZADAS EN LOS PACIENTES.**

TTS Dosis ug/h	1ra Semana		2da Semana	
	N	%	N	P
8.5 ug/h	146	54%	102	38%
17.5 ug/h	108	40%	125	46%
35ug/h	17	6%	44	16%
70 ug/h		0	0	0%
	271	100%	271	100%

TTS Dosis ug/h	3ra Semana		4ta Semana	
	N	P	N	P
8.5 ug/h	87	32%	28	10%
17.5 ug/h	98	36%	123	45%
35ug/h	86	32%	118	44%
70 ug/h	0	0	2	1%
	271	100%	271	100%

La Escala Visual Análoga (EVA), nos permitió valorar la intensidad del dolor inicial que en nuestros pacientes oscilaba entre 5 -10 /10, realizándose controles semanales, permitiéndonos alivio del 60 al 80% a la cuarta semana, quedando un remanente de pacientes con dolor del 1 al 2% .

Realizando la conversión equianalgésica de

pacientes que usaron previamente opioides fue bajo el porcentaje de los que recibieron un parche completo y con dosis equipotente de morfina, en el que pudimos experimentar la seguridad con que se podía utilizar mayores dosis de buprenorfina a las que estábamos acostumbradas a usar.

Observamos que había una muy buena sinergia de la buprenorfina transdérmica con los distintos opioides (Tabla 5), tanto como con la buprenorfina sublingual o subcutánea que se usó en 24 pacientes. Este hallazgo, fue una novedad para el equipo, quienes siempre habíamos actuado utilizando rescate con la misma sustancia de liberación lenta empleada como terapia analgésica base.

**Tabla 5: PORCENTAJE DE LOS DIFERENTES OPIOIDES UTILIZADOS COMO RESCATES**

Fármacos	No. Pacientes	Porcentajes %
Tramadol	89	32.80 %
Buprenorfina SL/EV	24	8.8 %
Morfina	146	53.8 %
Fentanilo	12	4.40 %

## DISCUSIÓN

El carácter sistémico de las patologías oncológicas, requiere un enfoque terapéutico integral, (cirugía, quimioterapia y radioterapia etc), pero los efectos secundarios de estas alternativas terapéuticas son numerosos y, en ocasiones pueden causar altas tasas de morbilidad debido a la inmunosupresión, que es el efecto colateral de mayor riesgo.

Por ello basándonos en el conocimiento de que la buprenorfina en su contexto inmunitario, que está desprovista de efectos inmunodepresores asociados a otros opioides como la morfina, fentanilo. Considerándola de esta manera como un opioide con una ventaja potencial para los pacientes inmunocomprometidos y especialmente pacientes oncológicos como lo reafirma la literatura española.<sup>7</sup>

## CONCLUSIONES

El conocimiento de nuevas alternativas de manejo como la buprenorfina transdérmica, brindó:

- Comodidad y alivio a nuestros pacientes, lo que nos permitió comenzar a experimentar, la eficacia de la misma y el sinergismo con otros opioides que facilitó el incremento de dosis con una mayor seguridad, logrando valorar los resultados obtenidos en este proyecto.

- Observamos escasa tolerancia permitiendo en algunos pacientes mantenerse con la dosis inicial del parche hasta su fallecimiento y algunos por situaciones antes mencionadas solo permanecían durante meses.
- Clínicamente se pudo observar que la combinación con tramadol y morfina al administrar como rescates produce un efecto sinérgico. El mantenimiento constante de niveles plasmáticos del fármaco disminuye la necesidad de utilizar los rescates o los elimina, evitando costos de equipo de bombas o infusores para medicación subcutánea o intravenosa.

- Se observó igualmente mayor comodidad de administración lo que permite un mejor cumplimiento terapéutico.

La buprenorfina tiene un comportamiento neutral en el sistema inmunitario. Por tanto no hay efecto inmunosupresor, lo que la convierte en una alternativa útil para los pacientes oncológicos, siendo necesario continuar con la realización de nuevos estudios comparativos con otros opioides y conocer sus bondades.

## Bibliografía

- 1.- World Health Organization. Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva: World Health Organization;1996.
- 2.- Foley KM. Pain assessment and cancer pain syndromes. In: Doyle D, Hanks GWC, Calman K, Cherny N, editores. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2003; p. 40-57
- 3.- Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ulrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. J Pain Symp Manag. 2002; 24: 91-6
- 4.- Mojadadi S, Jamali A, Khansarinejad B, Soleimanjahi H, Bamdad T. Acute morphine administration reduces cell-mediated immunity and induces reactivation of latent herpes simplex virus type 1 in BALB/c mice. Cell Mol Immunol. 2009 Apr; 6(2):111-6
- 5.- Evans HC, Easthope SE. Transdermal Buprenorphine. Drugs 2003; 63(19):1999-2010.
- 6.- Rull M, Puig R. Manejo de buprenorfina transdérmica en pacientes que no han usado previamente opioides. Rev Soc Esp Dolor. 2006;13: 3-10
- 7.- Martucci C; Panerai AE; Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. Pain 2004 Jul; 110(1-2):385-9
- 8.- Tassain V, Attal N, Fletcher D. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. Pain 2003; 104: 389-400

### Del Editor

## PUBLICACIÓN DUPLICADA

El estándar de una publicación científica dicta que los artículos originales enviados para publicación no han sido publicados previamente ni están siendo considerados simultáneamente para su publicación en otra revista científica periódica. Los autores que envíen artículos para ser considerados en "ONCOLOGÍA" serán recordados de este requerimiento al firmar la carta de exclusividad y la de cesión de los derechos de autor sobre la publicación enviada. La duplicación de una publicación es contraria a la ética que gobierna la difusión de la información científica y los autores de trabajos científicos deben estar conscientes de que esta conducta es inaceptable.