

SISTEMA DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO DE FENTANILO: UNA NUEVA FORMA DE ANALGESIA ONCOLÓGICA

Navarro Ruiz, A., *Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutico Adjunto*;
Borrás Blasco, J., *Licenciado en Farmacia, Residente III*; Martínez Ramírez, M., *Licenciado en Farmacia,*
Residente II; González Delgado, M., *Licenciada en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria,*
Jefa del Servicio.

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche.

Palabras clave:

Fentanilo. Analgesia. Dolor oncológico. Morfina.
Sistemas de liberación transdérmica.

Resumen:

Una de las principales complicaciones asociada al cáncer es el dolor. Durante mucho tiempo el tratamiento se ha realizado mediante el empleo de analgésicos opiáceos, como la morfina. En los últimos años, y debido a los efectos adversos más frecuentes de la morfina (estreñimiento, depresión respiratoria, etc.), se han desarrollado nuevas formas de tratamiento del dolor oncológico, como el fentanilo en forma de parches transdérmicos.

Esta nueva forma farmacéutica se encuentra enclavada en el tercer escalón de la escala analgésica de la OMS, se administra mediante técnicas no invasivas y presenta numerosas ventajas frente a la vía parenteral. Una alta aceptación por parte del paciente, un intervalo posológico elevado, una administración relativamente cómoda y sencilla los hacen adecuados en pacientes con dolor crónico canceroso que no pueden ser tratados con morfina oral, si bien hay que tener precaución y aumentar la dosis lentamente por los problemas que plantea la sobredosificación. La disminución del estreñimiento frente a la morfina oral y la administración cada setenta y dos horas incrementa la calidad de vida de los pa-

cientes y facilita el cumplimiento de la pauta analgésica.

A pesar de que los datos disponibles hasta ahora no son concluyentes y la ausencia de estudios de coste efectividad frente a morfina oral de liberación retardada, el parche de fentanilo puede ocupar en un futuro inmediato un lugar estratégico en la terapia del dolor oncológico, sustituyendo a la administración parenteral de morfina y en aquellos pacientes en los que por diversas causas no resulte recomendable o no es posible la administración oral de la misma, considerada hasta el momento de elección en este tipo de terapia.

FENTANYL TRANSDERMAL RELEASE SYSTEM: A NEW FORM OF ONCOLOGIC ANALGESIA

Key words:

Fentanyl. Analgesia. Oncologic pain. Morphine.
Transdermal release systems.

Summary:

One of the main complications of cancer is pain. Its treatment has long been opiate analgesics like morphine, but common adverse effects (constipation, respiratory depression) have lead to the development of new forms of treatment for oncologic pain, such as transdermal fentanyl patches. This new pharmacological form is classified on the third step of the WHO analgesic scale, is administered noninvasively, and has many advantages compared with parenteral administration. It is well accepted by patients, has a long dosing interval, and is relatively comfortable and easy to administer, properties that make it suitable for patients with chronic cancer pain who cannot be

Correspondencia: Andrés Navarro Ruiz. Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Elche. Partida Huertos y
Molinos, s/n. 03202 Elche. E-mail: anavarroru@nexo.es

Fecha de recepción: 30-6-99

treated with oral morphine. However, care should be taken to increase the dose slowly because of potential overdosing. The decreased incidence of constipation compared with oral morphine and 72-hour administration interval enhance patients' quality of life and facilitate compliance with analgesic guidelines.

Although available data are inconclusive and studies of the product's cost effectiveness compared with slow-release oral morphine are needed, fentanyl patches may soon play a strategic role in the treatment of oncologic pain. They are useful as a replacement for parenteral morphine administration and for the treatment of patients who should not, or cannot, receive oral treatment, which is considered the best form of administration in this type of treatment.

Farm Hosp 2000;24(2):64-73

INTRODUCCIÓN

Una de las principales complicaciones asociada al cáncer es el dolor. Aproximadamente un 55% de los pacientes ambulatorios oncológicos lo padecen (1), incrementándose este porcentaje hasta el 90% en el caso de los pacientes con tumores en estadios avanzados (2). En el control del dolor oncológico el empleo de analgésicos opiáceos como la morfina mediante las vías habituales de administración, oral, subcutánea e intramuscular ha sido y es práctica habitual con excelentes resultados. No obstante, la dificultad de la administración parenteral en el paciente ambulatorio fundamentalmente y los efectos adversos atribuibles a la morfina como el estreñimiento y la depresión respiratoria, entre otros, han motivado la investigación y desarrollo de nuevos analgésicos opiáceos presentados bajo formas farmacéuticas de dosificación innovadoras que implican, asimismo, nuevas vías de administración. Dentro de este grupo los parches transdérmicos (3), forma farmacéutica que emplea una vía de absorción alternativa, la percutánea, presentan algunas ventajas terapéuticas frente a las vías clásicas de administración de fármacos:

- Se evitan las variaciones de absorción y metabolismo que aparecen al administrar fármacos por vía oral.
- Se mejora la biodisponibilidad de ciertos medicamentos al obviar el efecto de primer paso.
- Permite la utilización de fármacos de semivida biológica muy baja.
- Reduce la posibilidad de que se produzcan importantes variaciones en la dosis.
- Proporciona un régimen terapéutico con excelente aceptación por parte del paciente.

El fentanilo es un potente agonista opiáceo de los receptores μ con actividad analgésica que, gracias a su bajo peso molecular, gran potencia —80 veces más potente

que la morfina (4)— y lipofilia cumple las condiciones necesarias para considerarlo como un fármaco adecuado para su administración por la vía transdérmica (5-8). El fentanilo presentado bajo la forma farmacéutica denominada sistema terapéutico transdérmico (STT-fentanilo) es una especialidad farmacéutica estupefaciente que se encuentra registrada en España con el nombre comercial de Durogesic® (Janssen Farmacéutica). Existen comercializadas tres dosis que liberan, respectivamente, de 25, 50 y 100 μ g de fentanilo a la hora durante setenta y dos horas. Se presenta en un envase de cinco parches transdérmicos al PVP (año 1999) de 7.998, 14.374 y 24.786 pesetas, respectivamente, por envase.

FARMACOCINÉTICA

La forma farmacéutica del parche de fentanilo es el sistema terapéutico transdérmico (STT). Incluye una membrana de liberación sostenida que reduce la variabilidad interindividual en aproximadamente un 50% frente a otros sistemas de administración transdérmica clásicos (5, 9) y un promotor percutáneo, el etanol, con un factor de promoción de 500 (9). Gracias a estos dos componentes el STT libera el fármaco a un flujo constante durante setenta y dos horas. La penetración transdérmica de fentanilo es similar en toda la superficie corporal, aunque se debe tener en cuenta, en primer lugar, las diferencias interindividuales de cada paciente (10), y en segundo lugar que la cantidad de fentanilo liberado es proporcional a la superficie del parche. La absorción percutánea del fentanilo se realiza mediante un proceso cinético de orden cero (de liberación sostenida), depositándose en un reservorio por debajo de la zona cutánea donde se aplica el parche, desde donde accede a la circulación sistémica de forma sostenida y constante, hasta alcanzar concentraciones plasmáticas significativas una vez transcurridas dos horas tras la aplicación (11). No obstante, la absorción percutánea del fentanilo puede verse afectada por distintos factores intrínsecos propios de la barrera cutánea como son la temperatura de la piel y el flujo sanguíneo periférico. Distintos estudios han demostrado que estos factores no afectan significativamente la absorción transdérmica del fármaco en un paciente con temperatura normal (9, 12), pero al tratarse de un proceso temperatura corporal-dependiente en pacientes con fiebre la absorción percutánea del fentanilo se incrementa en un tercio, por lo que debería vigilarse la posible aparición de toxicidad. En estos casos se debe ajustar la dosis de fentanilo. Otro factor que afecta la absorción percutánea del fentanilo es el ejercicio físico. Durante el mismo se incrementa de una manera notable el flujo sanguíneo cutáneo, que se traduce en un incremento del paso de fentanilo desde su reservorio en la dermis hacia la circulación sistémica. Otros factores que afectan la absorción percutánea son una excesiva hidratación y la oclusión de la zona de aplicación del STT-fentanilo; en ambos casos se incrementa la absorción percutánea (7, 13, 14).

La biodisponibilidad del fármaco es aproximadamente del 92% (15), que indica que el fentanilo no es degradado por la flora y el metabolismo cutáneo (16). Se distribuye en tejidos y zonas de naturaleza grasa del organismo del mismo modo que lo hacen otras sustancias de naturaleza lipófila (17, 18). Su unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 79-87% (19) y se metaboliza a nivel hepático mediante un proceso de N-dealquilación, no presentando metabolitos activos en proporción adecuada para ser considerados efectivos en clínica. Su principal vía de eliminación es la renal (20).

La liberación percutánea de fentanilo desde el STT-fentanilo determina unas concentraciones séricas que van aumentando gradualmente hasta alcanzar un valor constante entre las doce a veinticuatro horas de su administración, permaneciendo constantes a lo largo del período posológico normal de tres días. Portenoy et al (21) realizaron un estudio en el que se valoraba cuánto tiempo era necesario para alcanzar el estado estacionario tras la administración de cinco dosis de STT-fentanilo en pacientes oncológicos con dolor crónico. Los resultados del estudio indican que es en la segunda aplicación del parche, una vez formado el reservorio de fentanilo dentro de la zona cutánea contigua al parche, cuando se alcanza el estado estacionario, permaneciendo los niveles constantes a lo largo de todo el tratamiento. Este comportamiento farmacocinético, en cuanto a la cinética de eliminación del fentanilo y la absorción percutánea del mismo, puede variar por las características individuales del paciente (22-26). La vida media cuando se administra transdérmicamente es de trece a veinticinco horas (27), mientras que es de seis a ocho horas cuando se administra por vía intravenosa (15, 28). Este dato es importante, puesto que va a ser mucho más difícil revertir los efectos tóxicos asociados a una posible intoxicación cuando el fentanilo se administra por vía transdérmica respecto a la parenteral. Por último, cabe resaltar que la edad del paciente no afecta al tiempo de obtención de niveles plasmáticos terapéuticos estables (estado estacionario) de fentanilo (29, 30). En un estudio preliminar realizado en niños se ha observado que los parámetros farmacocinéticos estimados son similares a los de los adultos (31).

ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN

Los parches transdérmicos de fentanilo se aplican por encima de la cintura en una zona de piel sin pelo. El vello debe ser cortado, no afeitado, para evitar microheridas en la piel que puedan afectar a la posterior absorción. La piel debe ser lavada únicamente con agua y meticulosamente secada (no debe limpiarse con jabón, alcohol o lociones que pudieran irritar la piel, lo que favorecería la absorción, rompiendo la cinética de orden cero). Una vez acondicionada la piel se destapa el parche y se pone presionando durante treinta segundos sobre la zona de administración. Finalmente se comprobará que los bordes del STT-fentanilo han quedado adheridos a la piel.

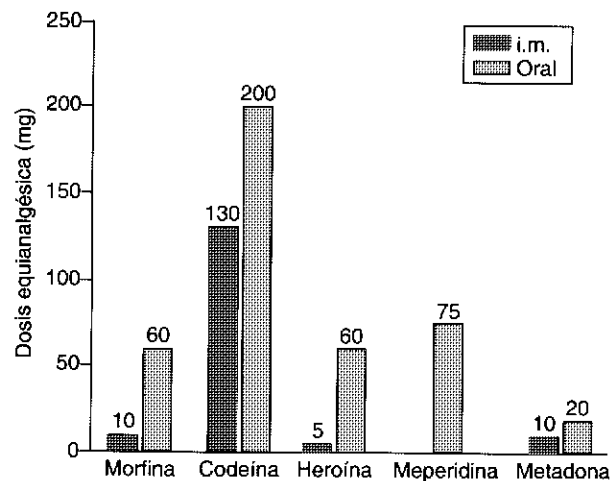


Figura 1.—Potencia equianalgésica de los agentes opiáceos. Todas las dosis intramusculares y orales se consideran equianalgésicas a 10 mg de morfina intramuscular.

En pacientes geriátricos, caquécticos o debilitados que presentan alteraciones farmacocinéticas (disminución del aclaramiento, pérdida de masa muscular, etc.) y también en pacientes a los que nunca se les han administrado opiáceos, la dosis inicial no debe ser superior a 25 µg/h. En aquellos pacientes que han recibido ya analgésicos opiáceos la dosis de fentanilo debe calcularse en función de la tolerancia opiácea desarrollada por ellos. La dosificación en pacientes con tolerancia a opiáceos debe realizarse siguiendo estos pasos:

- Se calcula cuáles son las necesidades analgésicas del paciente para las siguientes veinticuatro horas.
- Se transforma el valor del opiáceo empleado en el valor equianalgésico de morfina oral siguiendo la figura 1 (32).
- Se transforma el valor de morfina oral o subcutánea en el de STT-fentanilo siguiendo la figura 2 (32).

En los ensayos clínicos realizados la determinación inicial de la dosis STT-fentanilo fue adecuada en aproximadamente el 50% de los pacientes, mientras que el resto necesitaron incrementar la dosis. Durante la dosificación inicial se puede combinar la dosis de STT-fentanilo con morfina oral o s.c. El fabricante recomienda por lo menos tres días de administración conjunta de ambas pautas analgésicas, ya que se considera que el estado estacionario de fentanilo se alcanza a partir de la segunda aplicación del parche. El posterior incremento de dosis de fentanilo se debe basar en las necesidades de analgesia del paciente. Existen estudios en la bibliografía donde la titulación de la dosis se realiza mediante la administración de dosis de fentanilo por vía intravenosa. De este modo se consigue alcanzar más rápidamente el estado estacionario y el tiempo hasta obtener un control de la analgesia es menor (33, 34).

En el caso de retirada del tratamiento con STT-fentanilo se debe hacer lentamente y con una disminución

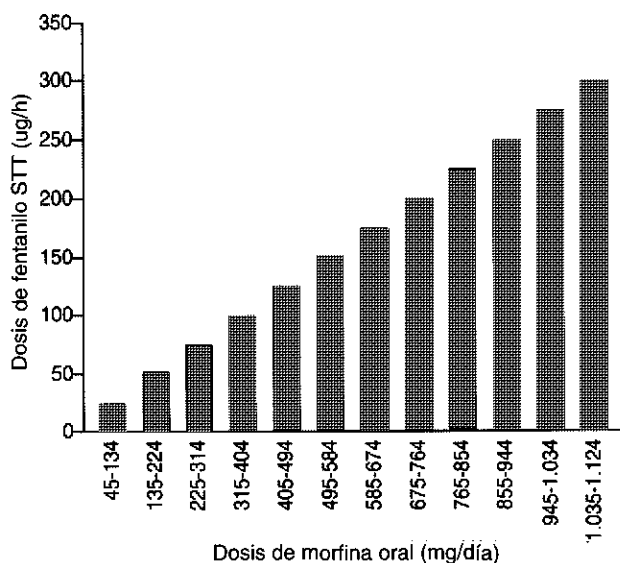


Figura 2.—Dosis (µg/h) recomendada de STT-fentanilo equivalentes a la dosis mg/día de morfina oral.

progresiva de la dosificación con el fin de evitar el síndrome de abstinencia a opiáceos relacionado con una dependencia física y no psicológica del paciente. Ahmedzai et al (35) describen 45 casos en los que el síndrome de abstinencia aparece a los pocos días de retirar la morfina oral, presentando los pacientes cuadros frecuentes de dolor abdominal, agitación y síntomas gripales. En todos los casos el control del dolor se restableció una vez finalizado el período de abstinencia.

ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO CON STT-FENTANILO

El uso del STT-fentanilo en el tratamiento del dolor en pacientes oncológicos ha sido evaluado en distintos ensayos clínicos frente al estándar, la morfina oral. En la tabla 1 se presenta el resumen de todos ellos (revisión de Medline años 1966-1999) (33, 35-52). Los ensayos encontrados no son ciegos, lo cual es un inconveniente a la hora de obtener resultados concluyentes, en especial en patologías tan subjetivas como es el dolor crónico. Obviamente no pueden realizarse ensayos controlados frente a placebo por razones éticas, pero sí frente al estándar, la morfina oral, utilizando técnicas de enmascaramiento que permitan mantener oculta la asignación aleatoria. No es el caso de ninguno de los ensayos revisados, lo que compromete la validez de los mismos.

Los ensayos incluyeron a un total de 958 pacientes. En todos ellos la eficacia del STT fentanilo es comparable a la morfina oral. Ahmedzai et al (35) administran morfina oral durante quince días y posteriormente cambian a STT-fentanilo durante el mismo período de tiempo. No se encontraron cambios significativos en el control de los síntomas relacionados con el dolor canceroso

crónico entre las dos opciones y sí una mejora significativa de la calidad de vida del paciente con la utilización de STT-fentanilo. Hammack (44), Ahmedzai (35) y Payne (51) concluyen resultados similares en relación a la mejora de la calidad del sueño. La aceptación del STT-fentanilo fue superior al uso de morfina oral en la mayoría de los estudios. En la valoración de la eficacia del parche frente a la morfina oral existen varios estudios que recogen la preferencia de los pacientes que previamente habían recibido morfina oral a recibir STT-fentanilo. Esta preferencia oscila entre el 61-95% (39, 53). El uso de los STT-fentanilo para el control del dolor crónico oncológico parece mejorar también las relaciones del paciente con su entorno familiar (33, 35).

Un aspecto negativo recogido en la mayoría de los ensayos fue el inadecuado control de la analgesia los primeros días de tratamiento, originado por la mayor dificultad para alcanzar la titulación de la dosis con la utilización del STT-fentanilo.

TOLERANCIA Y EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CANCEROSOS

El fentanilo administrado de forma intravenosa tiene una semivida de eliminación relativamente corta de aproximadamente seis a ocho horas, mientras que la administración transdérmica proporciona una semivida que excede en muchos casos las veinticuatro horas. Esta larga semivida de eliminación puede dificultar la reversión de efectos adversos.

Los efectos adversos que se pueden esperar con este tratamiento son casi los mismos que los producidos por los derivados opiáceos:

- El más grave asociado a la terapia con STT-fentanilo es la depresión respiratoria, que en los ensayos revisados oscila alrededor de un 2% de los pacientes tratados (6).
- Aparición de estreñimiento. En este caso la incidencia fue ligeramente inferior que con la morfina oral (35, 42, 43, 50, 54, 55). La causa de esta diferencia la encontramos en que la relación entre dosis analgésica y antidiarreica en la morfina es mucho menor que en el fentanilo, por lo que a dosis equianalgesicas con la morfina se produce una mayor disminución de la motilidad gastrointestinal que con el fentanilo.
- Aparición de eritema y prurito en el punto de aplicación, aunque parece ser que esta reacción es debida al plástico o al adhesivo (56-59). El eritema fue transitorio y afectó a un 3% de los pacientes (35, 40, 54).
- Aparición de náuseas y vómitos. Este efecto adverso aparece con similar incidencia en los pacientes tratados con morfina oral (54, 60), si bien existen estudios en los que hay diferencias significativas entre uno y otro a favor del STT-fentanilo (48, 55).

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos comparativos de STT-fentanilo y morfina administrada por vía oral

Ensayo	Número pacientes	Duración (días)	Control del dolor Grado satisfacción	Efectos secundarios	Comparación vs morfina oral	Ajuste de dosis
Slover, 1992 (36).	5	28	Efectivo. Mejora del apetito y del carácter frente a morfina oral.	Menor estreñimiento con el STT-fentanilo.	=	
Levy et al, 1992 (37).	6	55	Efectivo.	Similares a los de la morfina oral.	=	A las dos semanas se duplicó la dosis y a las cuatro se la triplicó la dosis. Al final del estudio la dosis media de 240 µg/h.
Herbst y Strause, 1992 (38).	11	28	Efectivo.	Similares a los de la morfina oral.	=	
Maves y Barcellos, 1992 (39).	10	28	Efectivo. Bueno.	Similares a los de la morfina oral.	=	
Korte y Morant, 1994 (40).	20	28	Efectivo.			Se realiza el ajuste de dosis diariamente según las necesidades del paciente. La dosis de fentanilo aumentó progresivamente en las dos primeras semanas de ensayo.
Zech y Lehman, 1995 (33).	70		Efectivo.	Similares a los de la morfina oral.	=	La dosis de fentanilo se ajusta mediante la administración de fentanilo i.v. y a partir de ahí se añaden los parches necesarios.
Simonds, 1995 (41).	39	84 (5-365)	Efectivo.			
Donner et al, 1996 (42).	—		Efectivo. El 94,7% de pacientes prefieren recibir STT-fentanilo de fentanilo frente al uso de morfina oral.	Similares a los de la morfina oral, pero menor estreñimiento. Tres pacientes sufrieron síndrome de abstinencia.	=	Uso conversión de morfina oral a STT-fentanilo en ratio 100:1.
Korte et al, 1996 (43).	39		Efectivo. Más aceptado que morfina. Bueno.	Similares a los de la morfina oral, pero menor estreñimiento.	=	Adición de un nuevo parche durante las 48 horas iniciales caso de aparecer dolor.
Hammack et al, 1996 (44).	35	7	Efectivo. El 59% de pacientes muy satisfechos; 6% de pacientes insatisfechos.	Similares a los de la morfina oral.	Disminuyó el dolor en un 24-29% e incrementó las horas de sueño en un 25%.	
Leelanuntaki, 1996 (45).			Efectivo.	Menores a los producidos por la morfina oral.		
Grond et al, 1997 (46).	50	66 (5-535)	Efectivo. Dolor en inicio de tratamiento 45%, en fase de titulación 19% y a lo largo del estudio 15%.	Similares a los de la morfina oral. Tres pacientes sufrieron depresión respiratoria.	La determinación de las necesidades de fentanilo i.v. produjo un menor período de dolor al inicio del tratamiento con STT-fentanilo.	Se usó la titulación con fentanilo i.v. para ver las necesidades del paciente, convirtiendo luego estos mg i.v. de fentanilo en dosis de STT-fentanilo en µg/h.
Woodroffe y Hays, 1997 (47).	44	2-384	Efectivo.	Similares a los de la morfina oral. El 17% de pacientes se retiraron del estudio por efectos secundarios.	80% de pacientes obtuvieron buena analgesia. Muy buena satisfacción por su simpatía y período de administración.	Dosis de STT-fentanilo entre 25-300 µg/h, recibiendo morfina subcutánea.

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos comparativos de STT-fentanilo y morfina administrada por vía oral (Continuación)

Ensayo	Número pacientes	Duración (días)	Control del dolor Grado satisfacción	Efectos secundarios	Comparación vs morfina oral	Ajuste de dosis
Wong et al, 1997 (48).	40		Efectivo.	Similares a los de la morfina oral.	Pero el STT-fentanilo es mejor en pacientes con vómitos, disfagia y náusea grave.	
Ahmedzai y Brooks, 1997 (35).	202		Efectivo. No existen diferencias en la calidad de vida, aunque los pacientes prefieren el STT-fentanilo vs a la morfina oral.	Disminuye el estreñimiento, pero se produce un aumento de problemas de sueño.	STT-fentanilo proporciona buen control del dolor con menor sedación y estreñimiento al producido por la morfina oral.	
Yeo et al, 1997 (49).	14	14	Efectivo para el 43%.	Dos pacientes desarrollaron náuseas importantes, lo que les retiró del ensayo.	Principal problema es la dificultad de ajustar la dosis de inicio.	
Donner et al, 1998 (50).	51	158 (15-855)	Efectivo.	Similares a los de la morfina oral, pero menor estreñimiento.	Se considera medicación alternativa en el escalón III del protocolo de la OMS en el control del dolor del cáncer.	Se incrementó la dosis de STT-fentanilo a lo largo del tratamiento por el curso del cáncer.
Payne et al, 1998 (51). Aleatorizado.	504		Efectivo. Pacientes más satisfechos con el STT-fentanilo.	Menores efectos secundarios con el STT-fentanilo.	Produce mejor control de la intensidad de dolor y menor afectación sobre el sueño de los pacientes.	
Sloan et al, 1998 (52).	53	58	Efectivo. El 63% de los pacientes prefieren el STT-fentanilo.	El 17% abandonaron el ensayo por distintos efectos secundarios (náuseas, vómitos, rash cutáneo).	Es efectivo, seguro y bien tolerado.	La dosis de morfina oral de 189 mg se tradujo en una dosis de STT-fentanilo de 58 µg/h y al final del tratamiento fue de 169 µg/h.

- Aparición de somnolencia. Los estudios comparativos del STT-fentanilo y la morfina oral no son concluyentes, existiendo estudios con resultados a favor del uso de STT-fentanilo y otros a favor del uso de la morfina oral.
- Otros efectos adversos pero de menor frecuencia (1-2%) fueron la aparición de anorexia, sudoración, problemas urinarios, sequedad de boca, flatulencia, distensión abdominal, bradicardia, temblor, agitación, síncope, vértigo, estupor y faringitis.

INTOXICACIÓN

Se realizó una búsqueda en Medline (1966-1999) de casos graves de toxicidad asociados a la utilización del STT-fentanilo.

Hasta enero de 1994 la FDA había recogido un total de 50 casos de muerte aparecidos durante el tratamiento con parches transdérmicos de fentanilo, de los cuales 34 se debieron a la patología de base del paciente. De los 16 restantes, la FDA sólo asoció cuatro al empleo de los parches.

Las altas concentraciones de fármaco que se almacenan en el parche, junto con una mala manipulación del mismo, pueden llevar a la sobredosificación e intoxicación del paciente. Sabemos que entre el 28 y el 84% de la dosis inicial permanece en el parche tras la retirada del mismo al paciente que lo ha llevado durante tres días (61). Aplicando los valores farmacocinéticos del fentanilo (volumen de distribución de 4 l/kg), junto con la dosis potencialmente mortal del mismo, que varía según la tolerancia del individuo a los opiáceos, llegamos a la conclusión que la cantidad de fármaco remanente en un parche puede superar en gran medida la dosis mortal para una persona.

La potencia del fentanilo (80 veces superior a la morfina) puede provocar la aparición de intoxicaciones accidentales o dependencias y abusos en personas especialmente predisuestas. Se han descrito casos de personas que han ingerido intencionadamente el parche o que se han inyectado por vía intravenosa su contenido (62-68). De todo ello se deduce que se debe establecer un especial control sobre el uso de esta forma farmacéutica del fentanilo, así como de la eliminación del mismo una vez utilizado.

Tabla 2. Coste en pesetas/día de la morfina oral (360 mg/24 h), morfina subcutánea (60 mg/24 h), morfina en infusor de veinticuatro horas (60 mg/24 h) y STT-fentanilo 100 µg/h (2,4 mg/24 h)

	Costes pesetas/día				
	Adquisición medicamento	Tiempo preparación/administración		Equipamiento	Coste directo total/día
		Minutos	Pesetas		
Morfina oral, 360 mg/24 h (3 cáp. de 100 mg y 1 cáp. de 60 mg)	426	3	63	—	489
Morfina subcutánea, 60 mg/24 h (6 amp. de 10 mg)	312	20	420	17	749
Morfina en infusor de veinticuatro horas, 60 mg/24 h (6 amp. de 10 mg)	312	20	420	6.850	7.582
STT-fentanilo, 100 µg/h (2,4 mg/24 h) (1 parche de 100 µg)	1.652	2 (6 min/3 días)	42	—	1.694

ASPECTOS FARMAECONÓMICOS

Las últimas mejoras tecnológicas que se vienen aplicando en la terapia del dolor encarecen los tratamientos y lo seguirán haciendo cada vez más en los próximos años. En una valoración económica de los tratamientos del dolor no sólo debe considerarse los costes de adquisición del medicamento, sino también el equipamiento empleado, así como el tiempo utilizado por el personal sanitario en la preparación, administración y adiestramiento del paciente o de sus cuidadores en las técnicas empleadas en cada caso. Teniendo en cuenta los aspectos citados hemos comparado los costes diarios de adquisición del STT-fentanilo de 100 µg/h frente a: 1) la dosis equivalente de morfina oral administrada como morfina de liberación retardada cada doce horas (≈ 360 mg/24 h), y 2) la dosis equivalente de morfina parenteral (≈ 60 mg/24 h) administrada mediante las técnicas más comúnmente empleadas en la Unidad de Cuidados Paliativos del hospital para la vía parenteral: vía subcutánea con o sin sistema continuo de infusión. Los datos se recogen en la tabla 2.

Se han considerado los costes de adquisición del medicamento a PVP (año 1999) según las presentaciones utilizadas en cada caso: cápsula de morfina de liberación gradual, ampolla de cloruro mórfico al 1% y STT-fentanilo de 100 µg/h.

La valoración del tiempo necesario para la preparación, administración y adiestramiento se ha realizado considerando que en todo momento es el personal de enfermería el que interviene (en atención domiciliaria parte del tiempo es reemplazado por el personal que cuida al paciente). Los tiempos medidos han sido: tres minutos/día para la administración oral, veinte minutos/día para la parenteral y dos minutos/día para la administración del parche de fentanilo (realmente el tiempo utilizado fue de seis minutos, pero hay que tener en cuenta que el parche se administra cada tres días). Los

costes del material fungible básico utilizado se han obtenido del Departamento de Suministros del hospital, cuya gestión de compras se realiza a través de la Unidad Central Logística (Central de Compras) de la Administración Sanitaria Autonómica. El coste total del equipamiento necesario para la administración subcutánea de morfina con y sin sistema de infusión continua se obtiene considerando que el material se renueva cada diez días, excepto cuando se utiliza un infusor (uno por día) (tabla 3).

El coste directo total por día es de 489 pesetas para la morfina oral, 749 pesetas para la subcutánea, 7.582 para la administración con infusor de veinticuatro horas y de 1.694 pesetas para el STT-fentanilo. En la valoración comparativa no se ha incluido ni el tiempo utilizado por la enfermería para la suplementación analgésica durante el período inicial de titulación, el coste de dichos suplementos hasta alcanzar la analgesia adecuada. Se trata de un aspecto que puede ser importante considerar en algunos pacientes, por lo que debería ser evaluado en estudios posteriores diseñados para conocer el coste-efectividad del STT-fentanilo frente a la morfina oral de liberación retardada.

Tabla 3. Coste de adquisición del material sanitario utilizado en la administración de morfina parenteral

Artículo	Precio unidad (año 1999) en pesetas
Guantes	4
Infusor 24 horas	6.848
Palomilla	11
Jeringa	5
Aguja hipodérmica	2
Apósito tipo <i>Op-site</i>	150
Apósito	20

DISCUSIÓN

Ventajas de los parches de fentanilo frente a la morfina

- Administración mediante técnicas no invasivas, lo que supone una ventaja frente a la vía parenteral de morfina.
- Se evita el efecto de primer paso hepático.
- Cuando el STT-fentanilo se administra a dosis adecuadas se consiguen concentraciones plasmáticas constantes que evitan el inconveniente de la administración repetida de la morfina oral. El que no existan niveles pico y valle plasmático probablemente ocasione una disminución de los efectos adversos y tóxicos debido a los picos sanguíneos de los opiáceos convencionales.
- La administración del STT-fentanilo es simple y cómoda, se puede realizar en casa del paciente con un intervalo posológico de setenta y dos horas, reduciendo los problemas psicológicos asociados a una dosificación más frecuente de morfina. Al administrarse en intervalos de tres días el paciente tiene menos presente su enfermedad. Todo esto hace que sea una forma farmacéutica ideal para personas impedidas o no cooperantes (niños, ancianos, etc.) o que no toleren la administración de analgésicos opiáceos por vía oral (por presencia de vómitos, baja absorción intestinal o enfermedades intestinales en general) y presenten dificultad para el acceso venoso.
- La aplicación del parche sobre la piel, además de favorecer la adherencia al tratamiento, parece ocasionar un menor número de efectos adversos, fundamentalmente en el caso del estreñimiento, mejorando la calidad de vida del paciente.
- El STT-fentanilo podría resultar coste-efectivo cuando se considera la administración de opiáceos a través de infusor. Los costes directos de su administración son superiores a la administración oral de morfina y frente a la subcutánea, aunque en esta situación la diferencia es menor y la valoración de la calidad de vida del paciente y sus cuidados sería un factor a tener en cuenta.

Inconvenientes de los parches de fentanilo frente a la morfina

- El retraso en alcanzar la analgesia frente al dolor durante el período de titulación de la dosis. Actualmente se soluciona usando fentanilo por vía intravenosa durante la fase inicial o administrando suplementos de otros analgésicos en el período inicial de tratamiento. En el futuro este problema podrá subsanarse con el desarrollo y comercialización inmediata de una nueva formulación de fentanilo absorción rápida a través de la mucosa oral —oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC)—. Es-

ta nueva forma farmacéutica permitirá paliar los picos de dolor que aparecen en el período de titulación de la dosis con STT-fentanilo (69, 70).

- A dosis de STT-fentanilo elevadas se precisa cubrir áreas muy extensas de la piel —280 cm² para una dosis de 700 µg/h (40).
- Una amplia variabilidad de la absorción percutánea pasiva, pese a que en los STT-fentanilo se ha reducido bastante.
- Su vida media (trece a veinticinco horas) puede ocasionar problemas en la reversión de posibles efectos tóxicos.
- La misma facilidad y comodidad que supone la administración de estos parches puede ser un inconveniente por la facilidad con la que se puede suspender el tratamiento por desprendimiento accidental o intencionado del mismo. Por otra parte, la pauta cada setenta y dos horas puede ocasionar errores por olvido en relación al día en el que el parche debe ser sustituido.
- Las altas dosis remanentes en los parches de fentanilo retirados cada tres días a los pacientes pueden ocasionar problemas de toxicidad graves si no se garantiza su eliminación adecuada.
- Los costes directos de la administración del STT-fentanilo son superiores a la morfina oral retardada considerada como tratamiento estándar.

A pesar de que los datos disponibles hasta ahora no son concluyentes, el STT-fentanilo puede ocupar en un futuro inmediato un lugar estratégico en la terapia del dolor oncológico en aquellos pacientes con intolerancia a la vía oral y que presenten dificultad para el acceso venoso. Se precisan ensayos mejor diseñados para concluir una eficacia comparable y menor toxicidad de los STT-fentanilo. En los pacientes que toleran la vía oral de morfina la administración de la fórmula de liberación retardada tiene unos costes inferiores a los STT-fentanilo, considerándose de elección frente a los mismos. Sería necesario realizar estudios de coste-efectividad que compararan ambas alternativas, fundamentalmente cuando la administración de fentanilo de absorción rápida (OTFC) esté comercializada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592-6.
2. Jacox A, Carr DB, Payne R. Clinical Practice Guidelines (No. 9): management of Cancer Pain, vol 1. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; 1994.
3. Zech DF, Grond SU, Lynch J, Dauer HG, Stollenwerk B, Lehmann KA. Transdermal fentanyl and initial dose-finding with patient-controlled analgesia in cancer pain. A pilot study with 20 terminally ill cancer patients. *Pain* 1992;50:293-301.

4. Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, et al. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 1995; 76:1283-93.
5. Hwang SS, Nichols KC, Southan M. Transdermal permeation: physiological and physicochemical aspects. En: Lehman KA, Zech D, eds. *Transdermal fentanyl: a new approach to prolonged pain control*, 1.^a ed. Berlín: Springer-Verlag; 1991:1-7.
6. Janssen Pharmaceutica. Durogesic (fentanyl transdermal system) full prescribing information; 1999.
7. Sebel PS, Barrett CW, Kirk CJ, Heykants J. Transdermal absorption of fentanyl and sufentanil in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:529-31.
8. Enck RE. The management of large fungating tumors (malignant ulceration). *Am J Hosp Palliat Care* 1990; 7:11-2.
9. Gupta SK, Southan M, Gale R, Hwang SS. System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7:S17-26.
10. Roy SD, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: pH, anatomical, and subject influences on cutaneous permeability of fentanyl and sufentanil. *Pharm Res* 1990;7:842-7.
11. Plezia PM, Kramer TH, Linford J, Hameroff SR. Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy* 1989;9:2-9.
12. Rung GW, Riemody S. The effect of skin temperature on transdermal fentanyl therapy (abstract). *Anaesth Analg* 1993;76:S363.
13. Loth H. Skin permeability. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989;11:155-64.
14. Ridout G, Santus GC, Guy RH. Pharmacokinetic considerations in the use of newer transdermal formulations. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:114-31.
15. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989;70:928-34.
16. Fiset P, Haack C, Shafer SL. Bioavailability and absorption rate of transdermal fentanyl (abstract). *Anesthesiology* 1991;75:A326.
17. Hess R, Herz A, Friedel K. Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;179:474-84.
18. Hess R, Stiebler G, Herz A. Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit. *Eur J Clin Pharmacol* 1972;4:137-41.
19. Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1983;8:422-46.
20. McClain DA, Hug CC Jr. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:106-14.
21. Portenoy RK, Southan MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, Inturrisi CE, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993;78:36-43.
22. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989;70:928-34.
23. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159-66.
24. Reilly CS, Wood AJJ, Wood M. Variability of fentanyl pharmacokinetics in man. *Anaesthesia* 1984; 40:837-43.
25. Hanna MH, Wodding S. A study to examine the repeat dose pharmacokinetics of TTS (fentanyl) using repeated 72-hour applications for a 6 day period in patients with cancer pain or intractable pain requiring opioid therapy. Janssen Research Foundation, data of file. Trial number FEN-GBR-008.
26. Durcan TG, Sockalingham MH, Hanna M. Pharmacokinetic study of repeated 72 hour applications of TTS-fentanyl. [Abs. A457]. *Br J Anaesth* 1995; 74:S139.
27. Bell SD, Goldberg ME. Comparison of single patch multi-day versus multiple patch single day TTS fentanyl. *Can J Anaesth* 1989;36:S116-7.
28. Holley FO, Van-Steenis C. Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. *Br J Anaesth* 1988;60:608-13.
29. Esteve M, Levron JC, Flaisler B. Does aging modify pharmacokinetics of transdermal fentanyl? [abstract]. *Anesthesiology* 1991;75:A705.
30. Thompson JP, Bower S, Rowbotham DJ. Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in young and elderly patients. *British Pain Society Meeting*: Nottingham; 1996.
31. Collins JJ, Dunkel IJ, Gupta SK, Inturrisi CE, Lapin J, Palmer LN, et al. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. *J Pediatr* 1999;134:319-23.
32. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997;53:109-38.
33. Zech DF, Lehmann KA. Transdermal fentanyl in combination with initial intravenous dose titration by patient-controlled analgesia. *Anticancer Drugs* 1995;6:44-9.
34. Fudin J, Toledo-Binette C, Kupiak DM, Johnston KR, Smith HS. Quicker dosage adjustment for transdermal fentanyl. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:87-8. Published erratum appears in *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:1552.
35. 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;13:254-61.
36. Slover R. Transdermal fentanyl: clinical trial at the University of Colorado Health Sciences Center. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:S45-7.
37. Levy MH, Rosen SM, Kedziera P. Transdermal fentanyl: seeding trial in patients with chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:S48-50.
38. Herbst LH, Strause LG. Transdermal fentanyl use in hospice home-care patients with chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:S54-7.
39. Maves TJ, Barcellos WA. Management of cancer pain with transdermal fentanyl: phase IV trial, Uni-

- versity of Iowa. *J Pain Symptom Manage* 1992;7: S58-62.
40. Korte W, Morant R. Transdermal fentanyl in uncontrolled cancer pain: titration on a day-to-day basis as a procedure for safe and effective dose finding - a pilot study in 20 patients. *Support Care Cancer* 1994; 2:123-7.
 41. Simmonds MA. Transdermal fentanyl: clinical development in the United States. *Anticancer Drugs* 1995; 6:35-8.
 42. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996;64:527-34.
 43. Korte W, De Stoutz N, Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:139-46.
 44. Hammack JE, Mailliard JA, Loprinzi CL, Rospond RM, O'Fallon JR, Wilwerding MB, et al. Transdermal fentanyl in the management of cancer pain in ambulatory patients: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:234-40.
 45. Leelanuntakit S. Management of cancer-related pain with transdermal fentanyl. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:341-6.
 46. Grond S, Zech D, Lehmann KA, Radbruch L, Breitenbach H, Hertel D. Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain: a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. *Pain* 1997;69:191-8.
 47. Woodroffe MA, Hays H. Fentanyl transdermal system. Pain management at home. *Can Fam Physician* 1997;43:268-72.
 48. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997;35:25-32.
 49. Yeo W, Lam KK, Chan AT, Leung TW, Nip SY, Johnson PJ. Transdermal fentanyl for severe cancer-related pain. *Palliat Med* 1997;11:233-9.
 50. Donner B, Zenz M, Strumpf M, Raber M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:168-75.
 51. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16:1588-93.
 52. Sloan PA, Moulin DE, Hays H. A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:102-11.
 53. Donner B, Zenz M. Transdermal fentanyl: a new step on the therapeutic ladder. *Anticancer Drugs* 1995; 6:39-43.
 54. Zech DF, Grond SU, Lynch J, Dauer HG, Stollenwerk B, Lehmann KA. Transdermal fentanyl and initial dose-finding with patient-controlled analgesia in cancer pain. A pilot study with 20 terminally ill cancer patients. *Pain* 1992;50:293-301.
 55. Slappendel R, Lako SJ, Crul BJP. Gastrointestinal side effects diminishes after switch over from morphine to transdermal fentanyl [abstract no. P1004]. *Ann Oncol* 1994;5:S200.
 56. Southam MA. Transdermal fentanyl therapy: system design, pharmacokinetics and efficacy. *Anticancer Drugs* 1995;6:S29-34.
 57. Lehmann KA, Einnolf C, Eberlein HJ, Nagel R. Transdermal fentanyl for the treatment of pain after major urological operations. A randomized double-blind comparison with placebo using intravenous patient-controlled analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:17-21.
 58. Caplan RA, Ready LB, Oden RV, Matsen FA, Nessly ML, Olsson GL. Transdermal fentanyl for postoperative pain management. A double-blind placebo study. *JAMA* 1989;261:1036-9.
 59. Van Bastelaere M, Rolly G, Abdullah NM. Postoperative analgesia and plasma levels after transdermal fentanyl for orthopedic surgery: double-blind comparison with placebo. *J Clin Anesth* 1995;7:26-30.
 60. Miser AW, Narang PK, Dothage JA, Young RC, Sindelar W, Miser JS. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain* 1989;37:15-21.
 61. Marquardt KA, Tharratt RS. Inhalation abuse of fentanyl patch. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:75-8.
 62. Flannagan LM, Butts JD, Anderson WH. Fentanyl patches left on dead bodies, potential source of drug for abusers. *J Forensic Sci* 1996;41:320-1.
 63. Edinboro LE, Poklis A, Trautman D, Lowry S, Backer R, Harvey CM. Fatal fentanyl intoxication following excessive transdermal application. *J Forensic Sci* 1997;42:741-3.
 64. Hardwick WE Jr, King WD, Palmisano PA. Respiratory depression in a child unintentionally exposed to transdermal fentanyl patch. *South Med J* 1997; 90:962-4.
 65. Klockgether-Radke A, Hildebrandt J. Opioid intoxication. Inappropriate administration of transdermal fentanyl. *Anaesthesist* 1997;46:428-9.
 66. Kramer C, Tawney M. A fatal overdose of transdermally administered fentanyl. *J Am Osteopath Assoc* 1998;98:385-6.
 67. Yerasi AB, Butts JD. Disposal of used fentanyl patches. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:85-6.
 68. Newshan G. Heat-related toxicity with the fentanyl transdermal patch. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16:277-8.
 69. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:611-6.
 70. Christie JM, Simmonds M, Patt R, Coluzzi P, Busch MA, Nordbrock E, 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 Oncol* 1998;16:3238-45.