



CARTAS AL DIRECTOR

Intoxicación por opioides transdérmicos en un paciente con psoriasis generalizada

Transdermal opioid intoxication in a patient with generalised psoriasis

Sr. Director:

El fentanilo es un agonista opioide puro, que se utiliza en pacientes que requieren administración continuada de analgésicos potentes debido a dolor crónico de múltiples etiologías. Su uso por vía transdérmica es adecuado, debido a su elevada liposolubilidad y a su bajo peso molecular¹. La aplicación por esta vía permite un mejor cumplimiento terapéutico y una mayor calidad de vida de los pacientes².

Presentamos un caso de intoxicación por fentanilo transdérmico en un paciente con psoriasis.

Se trata de una mujer de 92 años, sin otros antecedentes personales de interés que gonartrosis y psoriasis en placas extensas de más de 20 años de evolución, que presentaba brotes recurrentes de eritrodermia pustulosa del tipo Von Zumbusch. Había seguido múltiples tratamientos como fototerapia, retinoides orales, metotrexato y ciclosporina. Desde hacía 5 años, se mantenía estable con azatioprina en dosis variables, y seguía tratamiento con fentanilo transdérmico (25 mcg/h, 1 parche cada tres días) desde hacía dos meses para el control del dolor debido a su gonartrosis. Ingresó por un nuevo brote de lesiones generalizadas, que cursaron con fiebre (38,5 °C). Se inició tratamiento con ciclosporina oral, que se sustituyó por metotrexato debido a la aparición de un deterioro de la función renal (creatinina 1,62 mg/dl) y progresión de las lesiones cutáneas. A los 3 días del ingreso presentó estupor, sin respuesta a estímulos verbales y con miosis pupilar. Se diagnosticó de intoxicación opiácea, se retiró el parche de fentanilo y se inició una perfusión continua de naloxona endovenosa, recuperando la consciencia a las pocas horas. Se continuó el tratamiento con metotrexato, siendo dada de alta un mes después con una única placa de psoriasis en el hueso poplíteo derecho.

Los efectos secundarios potenciales de los opioides aplicados por vía transdérmica no difieren de los observados cuando se utilizan las vías clásicas, destacando como más importantes la depresión respiratoria, somnolencia y confusión. Los principales efectos adversos cutáneos se relacionan con reacciones en el lugar de aplicación como prurito, eritema y edema². En las enfermedades dermatológicas que alteran la barrera cutánea y en la piel inmadura de los recién nacidos la absorción está aumentada, incrementándose el riesgo de efectos adversos³.

La ficha técnica del fentanilo, incluye como precaución especial la fiebre/aplicación de calor, e informa que sus concentraciones pueden aumentar alrededor de un tercio si la temperatura aumenta a 40 °C. De la misma forma, advierte que las concentraciones séricas de fentanilo, aplicado en parches, tendieron a ser mayores en los pacientes ancianos por lo que se recomienda monitorizar a los pacientes con fiebre y vigilar a los ancianos, en busca de signos de toxicidad por fentanilo⁴, lo que concuerda con la información publicada previamente⁵. Una nota informativa de la Food and Drug Administration (FDA) de 2008, incluye que se debe evitar aplicar calor sobre la zona de absorción y que se debe acudir al médico si la temperatura fuese mayor de 39 °C⁶.

En pacientes de edad avanzada en tratamiento con ciclosporina, la frecuencia de trastornos renales es mayor, lo que puede dificultar la eliminación de ciertos fármacos, provocando la aparición de efectos secundarios potencialmente graves⁷.

Durante el ingreso, la paciente no recibió otros tratamientos por lo que, en nuestra opinión, hay 2 potenciales factores facilitadores de la intoxicación opiácea en nuestra paciente: 1) la fiebre y enrojecimiento cutáneo, que pudieron contribuir a un aumento de la absorción del fentanilo. En este mismo sentido, Regnard and Pelhman describen cuatro casos de pacientes tratados con fentanilo transdérmico que presentaron depresión respiratoria y sedación, atribuyéndose el aumento en la absorción del fentanilo a la fiebre, en dos de los casos⁸; 2) una disminución de su eliminación por la función renal alterada secundaria al tratamiento con ciclosporina.

Aunque se trate de un riesgo potencial recogido en la ficha técnica, debe hacerse especial hincapié en él, pues no siempre se tiene en cuenta. En nuestra opinión debería tenerse precaución en los pacientes en tratamiento con fentanilo transdérmico que presenten fiebre y/o alteraciones cutáneas que pudieran modificar su absorción, en especial en aquellos de mayor edad y, en consecuencia, debería ajustarse la dosis o incluso modificar la vía de administración.

Bibliografía

1. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaelli W, Tombesi P, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med.* 2008;11:492–501.
2. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf.* 2003;26:951–73.

3. Behrman A, Goertemoeller S. A sticky situation: toxicity of clonidine and fentanyl transdermal patches in pediatrics. *J Emerg Nurs*. 2007;33:290–3.
 4. Ficha Técnica fentanilo [Internet]: Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [acceso 20 de febrero de 2009]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
 5. Ball AM, Smith KM. Optimizing transdermal drug therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:1337–46.
 6. FDA Patient Safety News: Show #74, April 2008. Fentanyl (Duragesic) Patches Recalled. 2008. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=74>.
 7. Ficha Técnica ciclosporina [Internet]: Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [acceso 20 de febrero de 2009]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
 8. Regnard C, Pelham A. Severe respiratory depression and sedation with transdermal fentanyl: four case studies. *Palliat Med*. 2003;17:714–6.
- A. Mas-Vidal^{a,*}, S. Gómez-Díez^a, M.E. Salgueiro-Vázquez^b y F.J. Jimeno Demuth^b
- ^a*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España*
^b*Centro de Farmacovigilancia de Asturias, Oviedo, España*
- *Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: albert.mas.vidal@gmail.com
 (A. Mas-Vidal).

doi:10.1016/j.farma.2009.10.009

Legislación sobre la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud y los servicios de farmacia hospitalaria

Legislation on clinical research and hospital pharmacy services in the Spanish National Health Care System

Sr. Director:

Laguna et al¹ realizan una revisión de las novedades en la normativa que rige la participación de los profesionales de los Servicios de Farmacia (SF) en la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Dicha normativa ha tenido que ir desarrollándose en la práctica a la par que era necesaria su implementación, al aparecer el programa de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente de la industria farmacéutica y, en concreto, el Subprograma de Proyectos de Investigación Clínica en el SNS con medicamentos de uso humano. Aunque se ha trabajado codo con codo en ciertos casos particulares (entre los que nos incluimos), lo cierto es que se ha echado de menos algún contacto oficial u oficioso con los farmacéuticos de hospital (a través de la SEFH y/o de su Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos) implicados en los procesos de fabricación y distribución que exigen una autorización expresa por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), de los medicamentos objeto de ensayo clínico que obtuvieron financiación pública. Los requisitos básicos de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) eran bien claros, pero su adaptación o interpretación desde la poderosa industria farmacéutica (para la que fueron creadas) hasta la humilde farmacia de los hospitales españoles era asunto bastante difícil. Se trataba de establecer, parafraseando a los valores y conductas morales, un «código de mínimos». Al final, se ha llegado a un consenso de actuación que nos

da tranquilidad, por cuanto era necesario (a uno siempre le gusta saber a qué atenerse, o de qué le van a «examinar»). Sin embargo, no resisto la tentación de criticar abiertamente el haber incrementado la burocracia con documentos de dudosa utilidad, tales como la «Solicitud de autorización firmada por el promotor y el jefe del SF» (aunque el colaborador que conste en el estudio sea otro adjunto del SF, que es libre de participar en las convocatorias públicas de ayudas), o la «Conformidad del director del centro en el que se van a realizar las operaciones de fabricación» (cuando ya existe la autorización del Comité Ético de Investigación y la «Conformidad de Centro» como documentos que se deben presentar de manera obligada a la AEMPS para la autorización de cualquier ensayo clínico en España). Otro problema sin resolver es el de los medicamentos en los que no hay otra opción que fabricarlos a partir de materia prima (principio activo) en polvo. Para los SF es imposible poder poner a punto un método de análisis para una molécula nueva con los medios de los que disponemos y en un plazo razonable. Por tanto, exigirnos este control (por otra parte, algo justificado y comprensible) es sinónimo de no autorización. También es curioso que una oficina de farmacia comunitaria, pese a poder salir airoso de una inspección de NCF, no pueda, por decreto, fabricar medicamentos en investigación como las farmacias de hospital. Y todo teniendo en cuenta que, tanto los farmacéuticos comunitarios como los farmacéuticos de hospital, elaboramos fórmulas magistrales de medicamentos de forma habitual con el mismo mimo y esmero con el que fabricaríamos los medicamentos en investigación, incluso a veces con lotes de mayor tamaño.

Sin embargo, la «joya de la Corona» está actualmente en un caso que Laguna et al abordan de pasada: la importación de medicamentos para investigación fuera del Espacio Económico Europeo, que necesita una autorización de importación. Suena sencillo, pero es prácticamente imposible encontrar un laboratorio (suponiendo que se conozca la lista de los mismos, que no es pública) que esté autorizado para fabricar medicamentos en investigación en la misma