



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**MEDICAMENTOS ANALGÉSICOS
GENÉRICOS II: "ESTUDIO COMPARADO
DE DISTINTOS MEDICAMENTOS CON
FENTANILO"**

Autor: Fresneda Montesinos, Noelia

D.N.I.: 51479775-W

Tutor: D. Torrado Durán, Juan José

Convocatoria: Junio 2016

RESUMEN

Para el control del dolor oncológico se emplean analgésicos opiáceos potentes como el fentanilo debido a la analgesia y la sedación que produce. En los últimos años, su uso se ha incrementado significativamente desplazando a la morfina y disminuyendo el uso de ésta, debido a las ventajas que presenta como mejor adherencia al tratamiento, menos efectos adversos y mayor preferencia por parte del paciente. El fentanilo principalmente está indicado en pacientes oncológicos que ya son tratados con otro analgésico opioide, produciendo un inicio de acción muy rápido pero una corta duración de acción de la analgesia. Los análogos de éste: alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo se administran por vía parenteral y se utilizan en procedimientos de anestesia general. En el presente artículo, se abordan las distintas vías y formas farmacéuticas para su administración, así como numerosos medicamentos comercializados con fentanilo junto a una gran variedad de dosificaciones. La selección del fármaco, se realiza en función de la forma farmacéutica adecuada dependiendo de las necesidades que requiere el paciente. Los diversos medicamentos con fentanilo han demostrado su eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento de episodios de dolor irruptivo. El fentanilo es un opiáceo muy potente que aporta una gran beneficio pero capaz de causar un daño considerable. Por ello, es importante aconsejar a los pacientes sobre la correcta utilización, para así evitar un mal uso o abuso del fentanilo, pudiendo ocasionar sobredosificaciones e intoxicaciones. Si es necesario su retirada, debe realizarse lentamente y con una progresiva disminución de la dosificación con el fin de evitar la aparición de síntomas de abstinencia.

PALABRAS CLAVE: fentanilo, analgésico opiáceo, dolor irruptivo, medicamentos.

ABSTRACT

For the control of cancer pain potent opioid analgesics such as fentanyl used due to producing analgesia and sedation. In recent years, use has increased significantly, displacing morphine and reducing the use of it, due to the advantages presented as better adherence, fewer side effects and more preferably by the patient. Fentanyl is indicated mainly in cancer patients who are already treated with other opioid analgesic, producing a very rapid onset of action but a short duration of action of analgesia. Analogues thereof: alfentanil, sufentanil and remifentanil administered parenterally and procedures

used in general anesthesia. In this article, different routes and dosage forms for administration addresses, as well as numerous drugs marketed fentanyl with a variety of dosages. Drug selection is made according to the proper dosage form depending on the needs required by the patient. The various drugs have proven efficacy fentanyl, effectiveness and safety in treating breakthrough pain episodes. Fentanyl is a very potent opioid that provides a great benefit but capable of causing considerable damage. Therefore, it is important to advise patients on the proper use, to avoid misuse or abuse of fentanyl, can cause overdoses and poisonings. If your withdrawal is necessary, it should be done slowly and gradually decrease the dosage in order to avoid the appearance of abstinence symptoms.

KEYWORDS: fentanyl, opioid analgesic, breakthrough pain, drugs.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los derivados del opio se utilizan desde épocas remotas para tratar la diarrea y mitigar el dolor. El dolor es la causa más frecuente por la que los pacientes acuden a una consulta médica. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial" (1). Se trata de un síntoma que acompaña a una gran cantidad de enfermedades, por ello para aliviarlo, se emplean diferentes tipos de analgésicos.

El fentanilo y sus análogos han sido pilares para el tratamiento del dolor moderado a severo durante estos últimos años. Se clasifica bajo el código ATC: N02AB03 y se trata de un potente analgésico opiáceo, derivado de la fenilpiperidina, que actúa como agonista del receptor opiáceo μ y posee una potencia aproximada de 100 veces superior a la morfina. Es altamente lipofílico, se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa bucal y más lentamente por la vía gastrointestinal convencional (2). Sus efectos terapéuticos principales son la analgesia y la sedación, aunque también posee efectos terapéuticos secundarios como depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia.

Se administra por vía oral y fundamentalmente como parches transdérmicos, aunque también suele administrarse en forma de citrato por vía oral, sublingual, nasal o parenteral. Tras la administración tiene un inicio de acción rápido, pero una duración corta debido a una rápida redistribución tisular. Está sujeto a metabolismo de primer paso hepático e intestinal. Se metaboliza por medio del sistema del isoenzima 3A4 del

citocromo P450 (CYP3A4) y se excreta principalmente por la orina tanto los metabolitos como el fármaco inalterado. La semivida de eliminación es de aproximadamente 4 horas y se ha observado una unión a proteínas plasmáticas de casi un 80% (3).

Por otro lado, cabe destacar a una serie de **análogos del fentanilo** dada la importancia terapéutica que se les adjudica como son el alfentanilo, el remifentanilo y el sufentanilo. El **alfentanilo** es un analgésico opiáceo de acción corta que se administra habitualmente en forma de hidrocloreto de alfentanilo por vía parenteral. Se une mayoritariamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 90%), tiene un volumen de distribución menor que el fentanilo y posee una semivida de eliminación más corta que éste (1 a 2 horas) (3)(4). Otro de los derivados es el **remifentanilo** que se administra por vía parenteral en forma de hidrocloreto, al igual que el alfentanilo. Tiene un comienzo de acción rápido y duración muy breve. Es 20-30 veces más potente que el alfentanilo y ligeramente inferior al fentanilo. Se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α_1 , y su semivida biológica efectiva es de 3 a 10 minutos con independencia de la dosis administrada (3). Por último, el **sufentanilo** posee una potencia de 7 a 10 veces mayor que la del fentanilo, aunque la eficacia de ambos sea similar cuando se emplean a dosis equipotentes. Se administra por vía parenteral en forma de citrato, presentando un comienzo de acción rápido y una duración breve. Se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 90%) y posee una semivida de eliminación de unas 2,5 horas (3)(4).

Por otra parte, estos fármacos opioides están considerados estupefacientes y por ello se exige su regulación en la prescripción médica.

1.1. FORMAS FARMACÉUTICAS Y MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS

Nos vamos a encontrar diferentes formas farmacéuticas atendiendo a la vía de administración que empleemos, además de los diversos medicamentos autorizados y comercializados en España.

El **citrato de fentanilo por vía oral** se puede administrar en dos formas farmacéuticas distintas: comprimidos bucales (Effentora®) o película bucal (Breakyl®).

Effentora® es un medicamento presentado en forma de comprimidos bucales que se disuelven en la boca cuya dosis es variable 100, 200, 400, 600 y 800 µg. El comprimido es de color blanco, redondeado y con bordes biselados; se mantendrá dentro de la cavidad bucal durante el tiempo necesario hasta la disgregación de éste, de forma que el fentanilo se absorberá a través de la mucosa y una vez que pase a sangre actuará sobre los receptores del cerebro y la médula espinal evitando el dolor. Breakyl® es una película bucal soluble, rectangular, plana y flexible, diseñada para liberar fentanilo directamente al torrente circulatorio. Se encuentra disponible en 200, 400, 600, 800 y 1200 µg.

Por **vía sublingual**, el citrato de fentanilo se presenta en forma de comprimidos sublinguales de color blanco (Abstral® y Avaric®). Se deben administrar directamente bajo la lengua en la parte más profunda, sin tragar ni masticar ni chupar, hasta que se disuelva completamente en la cavidad sublingual. Abstral® se presenta en dosis de 100, 200, 300, 400, 600 y 800 µg, mientras que Avaric® en 67, 133, 267, 400, 533 y 800 µg.

Por **vía nasal**, se presenta en forma de solución de citrato de fentanilo para pulverización nasal, de color transparente e incolora (Instanyl® y PecFent®). Tras la administración, se absorbe rápidamente el principio activo a través de los vasos sanguíneos de la nariz. Instanyl® se encuentra disponible en envases monodosis o multidosis de 50, 100 y 200 µg, mientras que PecFent® únicamente en multidosis de 100 y 400 µg.

Por **vía parenteral**, se administra como solución inyectable límpida e incolora (Fentanest®). Disponible en un envase de 5 ampollas transparentes de 3 ml, cada mililitro de solución contiene 0,0785 mg de citrato de fentanilo equivalentes a 0,05 mg de fentanilo. La posología de Fentanest® debe individualizarse de conformidad con la edad, el peso corporal, el estado físico, la enfermedad subyacente, la medicación concomitante y el tipo de anestesia y cirugía.

El **fentanilo** se administra por **vía oral** en forma de comprimidos para chupar o por **vía transdérmica** mediante parches transdérmicos. Los comprimidos para chupar (Actiq®) poseen un aplicador bucal integrado. Están formulados como una matriz farmacéutica de polvo blanco comprimido, unidos con una goma comestible a un aplicador de plástico radiopaco resistente a la rotura, en el que figura la concentración

de dosificación. Cada comprimido debe chuparse, no masticarse, ya que la absorción del fentanilo por la mucosa oral es rápida en comparación con la sistémica por vía gastrointestinal. Disponible en dosis de 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 µg.

Por otro lado, los parches transdérmicos de fentanilo se encuentran disponibles en dosis de 12, 25, 50, 75 y 100 µg/hora en diferentes medicamentos comercializados como son: Fendivia®, Matrifen®, Durogesic Matrix®, Fentanilo Matrix Cinfa®, entre otros y su liberación será sistémica continua. Se recomienda el uso en pacientes que hayan demostrado previamente tolerancia a opioides. En el caso de que no hayan sido tratados previamente con opioides fuertes, la dosis inicial no debe superar los 25 µg/hora, administrándose dosis bajas e incrementándose paulatinamente hasta conseguir la dosis adecuada. El parche debe aplicarse sobre la piel completamente seca, no irradiada ni irritada y en un área sin vello. Éste se deberá sustituir cada 72 horas, aunque en pacientes que experimenten una marcada disminución de la eficacia en un periodo de 48-72 horas tras la aplicación, puede ser necesaria la sustitución de fentanilo después de 48 horas. El nuevo parche, debe aplicarse en un lugar diferente de la piel después de la retirada del anterior. En caso de que fuese necesario la interrupción, debe ser gradual debido a que las concentraciones de fentanilo disminuyen progresivamente.

En el siguiente cuadro se muestran diferentes características de distintos medicamentos según las cinco vías de administración del fentanilo (oral, sublingual, nasal, parenteral y transdérmica).

Nombre	Effentora®	Abstral®	Instanyl®	Fentanest®	Durogesic®
Presentación	Comp. bucales	Comp. sublinguales	Sol. pulverización nasal	Sol. inyectable	Parches transdérmicos
Dosis inicial en dolor irruptivo oncológico (DI)	100 µg	100 µg	50 µg	No en DI, sino en anestesia	Conversión en potencia equianalgésica de opioides
Forma de administración	Aplicación en cavidad bucal	Bajo la lengua, parte más profunda	Pulverización en fosa nasal	Inyección I.V. ó I.M.	Aplicación sobre la piel
Biodisponibilidad absoluta	65%	54%	89%	~100%	92%
Siguiente dosis tras no lograr alivio	15 min	15-30 min	10 min	-----	48-72 horas

En cuanto a los análogos de fentanilo, el **hidrocloruro de alfentanilo** únicamente se administra por vía parenteral en forma de solución inyectable de 0,5 mg/ml (Limifen®). Se trata de una solución estéril acuosa, isotónica, sin conservantes, para uso intravenoso. El **citrate de sufentanilo**, al igual que el hidrocloruro de alfentanilo, únicamente se va a administrar por vía parenteral en forma de solución inyectable estéril, transparente e incolora de 5 ó 50 µg/ml (Sufentanilo G.E.S.), para uso intravenoso o epidural. Por último, el **hidrocloruro de remifentanilo** también se administra por vía parenteral. Su comercialización se encuentra disponible en forma de polvo blanquecino para reconstituir y obtener así una solución inyectable o para perfusión en dosis de 1, 2 y 5 mg/ml bajo diferentes nombres comerciales: Ultiva®, Remifentanilo Kabi®, Remifentanilo Normon® o Remifentanilo Sala® (2)(5).

1.2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El **fentanilo** se utiliza como analgésico, como coadyuvante de la anestesia general y como anestésico para inducción y mantenimiento. También como depresor respiratorio en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica. Si se utiliza con un antipsicótico puede inducir un estado de neuroleptoanalgesia (3), en el cual el paciente se muestra tranquilo e indiferente a los estímulos externos.

Además es muy frecuente su uso para tratar el "dolor irruptivo" en pacientes oncológicos que ya están tomando analgésicos opioides para su dolor crónico. Estos pacientes suelen presentar grandes fluctuaciones en la intensidad de dolor; de hecho, la intensidad puede sufrir picos muy por encima del dolor de fondo presente a lo largo de la mayor parte del día. Dicha exacerbación transitoria del dolor, de intensidad moderada a alta, que surge tanto espontáneamente como provocado por un factor desencadenante es lo que se conoce como "Dolor Iruptivo Oncológico" (DI). La mayoría de estos casos presentan un inicio rápido (unos pocos minutos) y generalmente de poca duración (30-60 minutos); e intensidad del dolor (moderada-alta) (6). El fentanilo va a estar indicado solamente para el tratamiento de DI en pacientes oncológicos que ya están en tratamiento con opioides y que han demostrado tolerancia (2).

A los análogos de fentanilo se le atribuyen diferentes indicaciones dependiendo de la analgesia o sedación necesaria. El **hidrocloruro de alfentanilo** se utiliza como adyuvante en anestesia local y en intervenciones de corta duración (inyecciones en bolo)

o de larga duración (en bolo suplementado con incrementos o por infusión) (2). Debido a su rápido inicio de acción y a su corta duración es particularmente adecuado como analgésico opiáceo para intervenciones cortas y cirugía ambulatoria, pero también como suplemento analgésico para intervenciones de duración media y larga.

El **citrato de sufentanilo** se reserva para la anestesia-reanimación. Puede ser utilizado en las siguientes indicaciones: como coadyuvante analgésico para el mantenimiento de una anestesia de media o larga duración en asociación con un hipnótico y/o un agente anestésico volátil y un agente miorrelajante, como anestésico principal para la inducción y mantenimiento de una anestesia analgésica con 100% de oxígeno en cirugías mayores como cirugía cardiovascular, en la administración epidural o en sedación prolongada tanto en unidades de cuidados intensivos como en reanimación de pacientes ventilados (2).

Por último, el **hidrocloruro de remifentanilo** está indicado como analgésico en la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general, así como para proporcionar analgesia en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica (3).

1.3. REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES

Las reacciones adversas más frecuentes que se producen son las características de los analgésicos opiáceos en general náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, confusión, cefaleas y prurito; con el uso a largo plazo suele aparecer cierta tolerancia (7). Sin embargo, las reacciones adversas más graves que pueden producirse son la depresión respiratoria (pudiendo llevar a la apnea o a la parada respiratoria), depresión circulatoria, hipotensión y shock (2). Además, se recomienda extremar la precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos que afecten a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos por el riesgo de presentar síndrome serotoninérgico.

A fin de reducir al mínimo los riesgos de reacciones adversas e identificar la dosis efectiva, es imprescindible que el personal profesional vigile atentamente a los pacientes durante el proceso de ajuste de dosis. Por último, destacar que se pueden observar ciertos **síntomas de abstinencia** como son náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y temblores después de la conversión de un analgésico opioide previo al fentanilo o si el tratamiento se interrumpe repentinamente (2)(3).

2. OBJETIVOS

Como objetivos del presente trabajo, se determinan los siguientes:

- Revisión farmacológica y farmacoterapéutica de los diversos medicamentos comercializados con fentanilo.
- Análisis comparativo de las distintas vías y formas de administración existentes, así como de la gran variedad de medicamentos con fentanilo autorizados junto con la disparidad de dosis disponibles.
- Estudio de la eficacia, efectividad y seguridad de distintos medicamentos en función de la forma farmacéutica en la que se administren.

3. METODOLOGÍA

Para el estudio de los diversos medicamentos existentes con fentanilo, así como de las formas farmacéuticas disponibles, se emplearon distintas referencias bibliográficas de publicaciones de revisión o recopilación de información especializada procedentes de fuentes en papel y online.

Para llevar a cabo este proceso de búsqueda, se utilizaron varios buscadores. El principal fue PubMed, a través del cual se accedió a Medical Subject Headings (MeSH) con el fin de consultar numerosos artículos de investigación biomédica, así como los diversos ensayos y estudios clínicos realizados con fentanilo. Los términos empleados para llevar a cabo la revisión e investigación bibliográfica en PubMed fueron los siguientes: "fentanyl citrate", "transdermal fentanyl", "bucal fentanyl", "intranasal fentanyl", entre otros. En MeSH respecto al fentanilo, se consultaron los siguientes subtérminos: "administration and dosage", "pharmacology", "therapeutic use", "adverse effects" and "toxicity". También se consultaron las publicaciones referentes al fentanilo en el soporte online del Ministerio de Sanidad, Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.

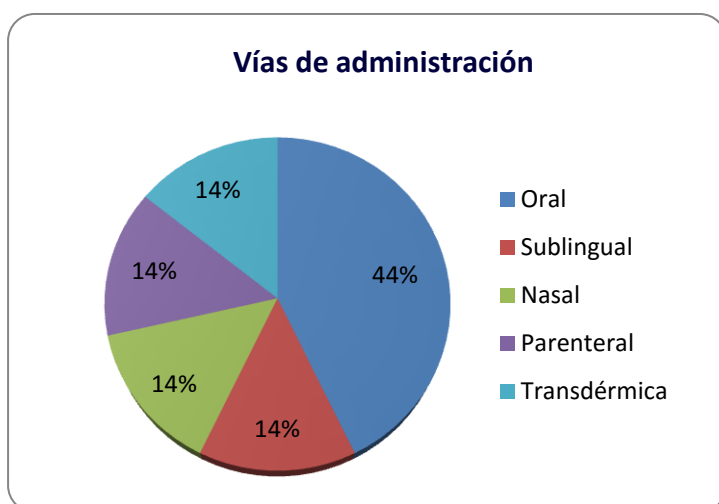
Además, para la búsqueda de los medicamentos autorizados y comercializados actualmente, así como la consulta de diferentes características y fichas técnicas, principalmente se empleó el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

En cuanto al análisis estadístico, se realizaron una serie de tablas en Microsoft Excel para así llevar a cabo un análisis y tratamiento de los datos recogiendo las vías de

administración existentes para el fentanilo, así como las formas farmacéuticas y los medicamentos comercializados junto con sus dosificaciones disponibles en el mercado.

4. RESULTADOS

El fentanilo es un analgésico opiáceo sintético que posee diversas vías de administración, así como variadas formas farmacéuticas. En la siguiente gráfica (gráfica 1) se observa las cinco vías existentes para la administración de dicho analgésico (oral, sublingual, nasal, parenteral y transdérmica) teniendo en cuenta que los porcentajes están expresados en función de las formas farmacéuticas existentes para cada vía, no según los medicamentos autorizados y comercializados.



Gráfica 1: vías de administración del fentanilo en función de las formas farmacéuticas disponibles.

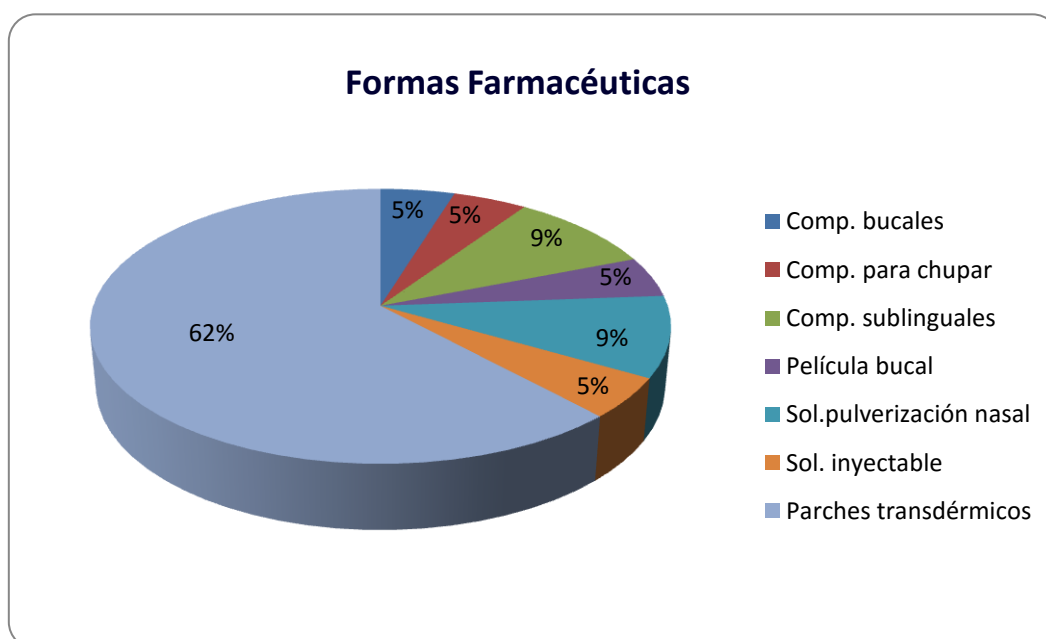
Por ello, un 44% pertenece a la vía oral, del cual un 29% se administra en forma de citrato de fentanilo y un 15% en forma de fentanilo. En las vías sublingual (14%), nasal (14%) y parenteral (14%) se administra el fentanilo como citrato. Y, por último, con un 14% se corresponde a la vía transdérmica administrado en forma de fentanilo.

En función de las indicaciones para las que se haya prescrito, se optará por una vía u otra según las necesidades del paciente. Por ello, en aquellos que presenten un dolor estable y no tengan disponibilidad de vía oral, con buen estado general y aceptable de la piel estará indicada la **vía transdérmica**. Así, como alternativa a tratamientos con morfina en casos en que sea retirada ésta por toxicidad, también se optará por dicha vía de administración (8). Teniendo en cuenta que la absorción transdérmica del fentanilo depende de una serie de factores como son: la temperatura de la piel, la exposición a fuentes de calor externas y la fiebre. Por lo que estos factores podrían incrementar la absorción más de un 30% teniendo consecuencias tanto en el aumento del riesgo de toxicidad, como en la duración de acción (2). Las **vías oral, sublingual y nasal** están indicadas fundamentalmente para el dolor irruptivo, en pacientes ya tratados con otro

opioide de base. La dosis óptima a utilizar en cada paciente no puede ser prevista, ya que requiere titulación previa, y no guarda relación la dosis del opioide utilizado para el control del dolor de base. Por otro lado, la **vía parenteral** está indicada para la analgesia complementaria a anestesia general o local tanto en inducción como en mantenimiento, así como para proporcionar analgesia en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica.

Referente a los análogos del fentanilo, únicamente se administran por vía parenteral en forma de hidrocloreuro de alfentanilo, citrato de sufentanilo e hidrocloreuro de remifentanilo.

A continuación, se estudian las diversas formas farmacéuticas en las que se presenta el fentanilo en función de los distintos medicamentos autorizados y comercializados para la administración de dicho analgésico opioide (gráfica 2). Los parches transdérmicos constituyen la mayoría del total de las formas farmacéuticas disponibles referentes al fentanilo con un 62%, seguido de los comprimidos sublinguales (9%) y solución para pulverización nasal (9%). El resto, corresponde a comprimidos bucales, comprimidos para chupar, película bucal y solución inyectable, todas ellas con un 5%.



Gráfica 2: formas farmacéuticas del fentanilo en función de los medicamentos comercializados.

Vamos a proceder a verificar la eficacia y efectividad, así como la seguridad del fentanilo en distintas formas farmacéuticas mediante los resultados obtenidos en diferentes estudios llevados a cabo en ellas. Se evaluó en pacientes que recibieron el medicamento al inicio de un episodio de dolor irruptivo mediante la intensidad de dolor que presentaban antes y después del tratamiento, estos pacientes ya estaban tratados con dosis de opioides para controlar su dolor persistente. La intensidad se calificó en una escala de 11 puntos.

● **Comprimidos bucales (Effentora®):** se realizaron dos estudios en el que participaron 150 adultos con cáncer que ya estaban siendo tratados con opioides, tratándose a cada uno durante 10 episodios distintos de dolor irruptivo. En 7 de estos episodios se administró a los pacientes Effentora® y en los otros 3 recibieron placebo. En el primer estudio se realizó la medida de intensidad a los 30 minutos tras la administración del comprimido y en el segundo a los 60 minutos obtuyéndose los siguientes resultados en cuanto a la reducción del dolor (2):

	Effentora®	Placebo
Estudio 1 (a los 30 min)	3,2 puntos	2 puntos
Estudio 2 (a los 60 min)	9,7 puntos	4,9 puntos

Por tanto, se demuestra en ambos estudios que Effentora® fue más eficaz que el placebo para reducir el dolor oncológico crónico, produciéndose una mayor disminución.

● **Película bucal (Breakyl®):** se comprobó que se reduce significativamente la intensidad de dolor, en comparación con placebo, durante 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración. Además, también se realizó un estudio farmacocinético en el que Breakyl®, tras la aplicación bucal, fue rápidamente absorbido y su biodisponibilidad absoluta fue de 71% (2).

● **Comprimidos para chupar (Actiq®):** se realizó un estudio en el que participaron 134 pacientes adultos con cáncer tratados con una pauta fija de opioides. En el que se comparó el citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT: Actiq®) frente al sulfato de morfina de liberación inmediata (MSIR®) en el tratamiento del dolor irruptivo. Los resultados con CFOT fueron significativamente mejores que los

obtenidos con morfina oral, con una diferencia en intensidad de dolor (PID) a los 15 minutos de $p < 0,001$ (9).

● **Comprimidos sublinguales (Abstral®):** se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes que toman el fármaco al principio del episodio de dolor irruptivo, en el que se ha observado una mejora estadísticamente significativa en la diferencia de la intensidad del dolor con Abstral® frente a placebo, a partir de los 10 minutos de la administración (ver figura 1) (2).

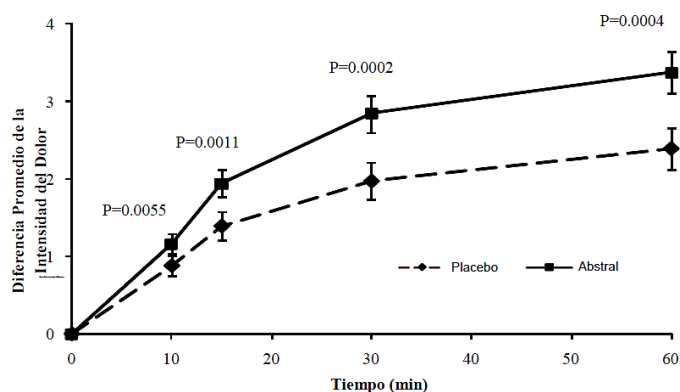


Figura 1. Diferencia Promedio de la Intensidad del Dolor desde la línea base para Abstral® (\pm SE) comparada con la de Placebo.

● **Solución para pulverización nasal:**

Instanyl®: se realizaron dos estudios principales para medir la intensidad de dolor y un tercer estudio para medir la eficacia a través de la rapidez para aliviarlo. En cuanto a los estudios principales, se realizó un primer estudio con 178 pacientes adultos con cáncer en los que se aplicaron una pulverización de Instanyl® de 50, 100 o 200 μ g o de placebo tras experimentar dolor irruptivo. En el segundo estudio, participaron 128 pacientes que recibieron dosis crecientes hasta alcanzar una dosis suficiente para el alivio del dolor hasta una dosis máxima de 200 μ g. Obteniéndose los siguientes resultados, observándose una reducción de al menos dos puntos de la intensidad del dolor:

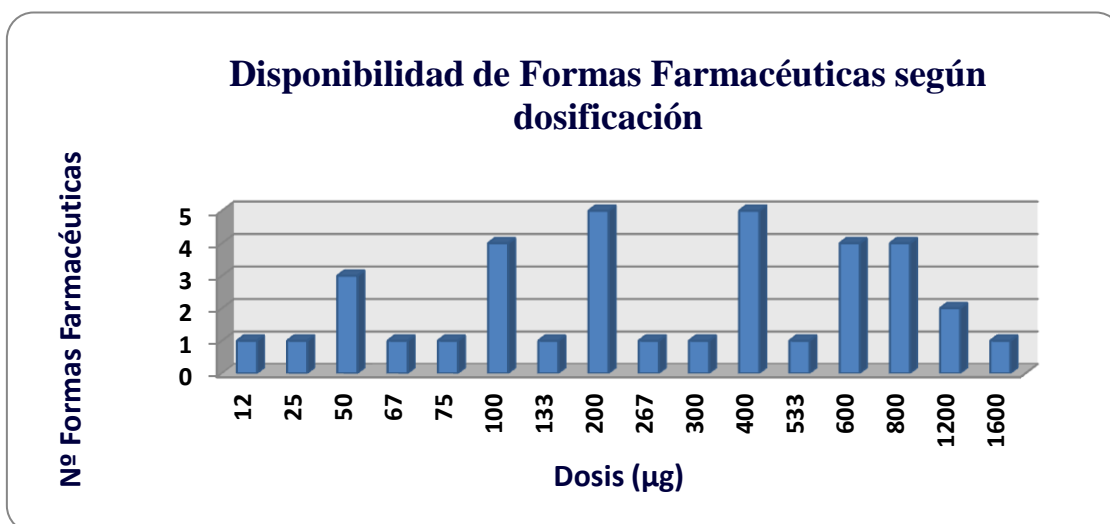
	Instanyl®	Placebo
Estudio 1 (a los 10 min)	1,8-2,7 puntos	1,4 puntos
Estudio 2 (a los 10 min)	2-2,7 puntos	1,3 puntos

En un tercer estudio participaron 139 pacientes, en el que se comparó Instanyl® frente a un comprimido de fentanilo oral transmucosa (2). Demostrándose que los pacientes que recibieron la solución nasal consiguieron un alivio más rápido del dolor.

PecFent®: se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado mediante un comparador a pacientes tolerantes de opioides, con dolor irruptivo oncológico que recibían dosis estables de opioides. Se demostró que PecFent® fue superior al sulfato de morfina de liberación inmediata, ya que la diferencia de intensidad del dolor al cabo de 15 minutos, fue de 3,02 puntos menos en los pacientes tratados con PecFent® frente a 2,69 puntos los tratados con sulfato de morfina (2).

- **Parches transdérmicos:** se realizaron ensayos incluyendo a un total de 958 pacientes con dolor crónico oncológico. En todos ellos se evaluó la eficacia del parche transdérmico de fentanilo (STT-fentanilo) frente a la morfina oral. Primeramente, se administró morfina oral durante 15 días y posteriormente se cambió a STT-fentanilo durante el mismo período de tiempo (10). Se demostró una mejora significativa en la calidad de vida del paciente mediante STT-fentanilo, prefiriendo éste un 61-95% de los pacientes.

Por último, procederemos al estudio de la disponibilidad de las formas farmacéuticas existentes para el fentanilo según la variabilidad de dosis comercializadas (gráfica 3).



Gráfica 3: disponibilidad de formas farmacéuticas del fentanilo según dosificación.

Mayoritariamente con 5 formas farmacéuticas diferentes nos vamos a encontrar las dosis de 200 y 400 µg. Seguidamente, las dosis de 100, 600 y 800 µg las van a presentar 4 formas farmacéuticas. Posteriormente, la de 50 µg la vamos a encontrar bajo 3 formas farmacéuticas distintas y la de 1200 µg en 2 formas farmacéuticas. Finalmente, el resto de dosificaciones de 12, 25, 67, 75, 133, 267, 300, 533 y 1600 µg en una única

forma farmacéutica. Para ver concretamente cuáles son las formas farmacéuticas autorizadas y comercializadas según la dosificación, consultar tabla 1 adjuntada debajo.

DOSIS (μg)	FORMAS FARMACÉUTICAS DISPONIBLES
12	Parches transdérmicos
25	Parches transdérmicos
50	Sol. pulverización nasal, sol. inyectable, parches transdérmicos
67	Comp. sublinguales
75	Parches transdérmicos
100	Comp. bucales, comp. sublinguales, sol. pulverización nasal, parches transdérmicos
133	Comp. sublinguales
200	Comp. bucales, película bucal, comp. sublinguales, sol. pulverización nasal, comp. para chupar
267	Comp. sublinguales
300	Comp. sublinguales
400	Comp. bucales, película bucal, comp. sublinguales, sol. pulverización nasal, comp. para chupar
533	Comp. sublinguales
600	Comp. bucales, película bucal, comp. sublinguales, comp. para chupar
800	Comp. bucales, película bucal, comp. sublinguales, comp. para chupar
1200	Película bucal, comp. para chupar
1600	Comp. para chupar

Tabla 1. Formas farmacéuticas autorizadas y comercializadas según dosificación.

5. DISCUSIÓN

Una de las principales complicaciones asociadas al cáncer es el dolor. En el control de dicho dolor oncológico se emplean analgésicos opiáceos como la morfina. No obstante, la dificultad de la administración parenteral y los efectos adversos atribuibles a ésta, como el estreñimiento que ocasiona, ha hecho que se incrementase el uso del fentanilo desde su comercialización de forma significativa, produciéndose un estancamiento de la morfina. Dentro de este grupo, cabe destacar a los **parches transdérmicos de fentanilo** (STT-fentanilo), por la gran variedad de medicamentos comercializados para esta vía y por las ventajas terapéuticas que presentan frente a las vías clásicas de administración. Este sistema incluye una membrana de liberación sostenida que reduce la variabilidad interindividual en aproximadamente un 50% frente a otros sistemas de administración transdérmicos clásicos y un promotor percutáneo.

Gracias a estos dos componentes se libera el fármaco a un flujo constante durante 72 horas. El uso del STT-fentanilo en el tratamiento del dolor crónico oncológico ha sido evaluado en distintos ensayos clínicos frente al estándar (morfina oral), demostrando su eficacia así como la preferencia de los pacientes hacia los parches.

Además de la alta aceptación por parte del paciente, se trata de una administración relativamente cómoda y sencilla que favorece la adherencia al tratamiento, produciendo así un menor número de efectos adversos, fundamentalmente en el caso del estreñimiento. Se ha demostrado que la incidencia de estreñimiento es menor en el caso del fentanilo que en la morfina (10). Encontrándose nueve estudios con 1244 pacientes en los que al administrarse fentanilo transdérmico, solamente tres de diez pacientes presentaron estreñimiento mientras que cinco de diez con el uso de morfina oral (11). Además, mediante la utilización de los STT-fentanilo se evita el efecto de primer paso hepático, así como administrándose dosis adecuadas se consiguen concentraciones plasmáticas constantes que evitan el inconveniente de la administración repetida de morfina oral.

La mayor facilidad en el uso de dichos parches junto con factores psicológicos como la asociación de la morfina con las fases terminales de la enfermedad y el final de la vida, podrían explicar en parte el estancamiento que se ha producido en el uso de la morfina desde 1998 hasta el 2004, produciéndose a partir de este año un descenso de ésta. Mientras que en el caso del fentanilo se ha incrementado de forma muy significativa desde su comercialización (Figura 1) (12).

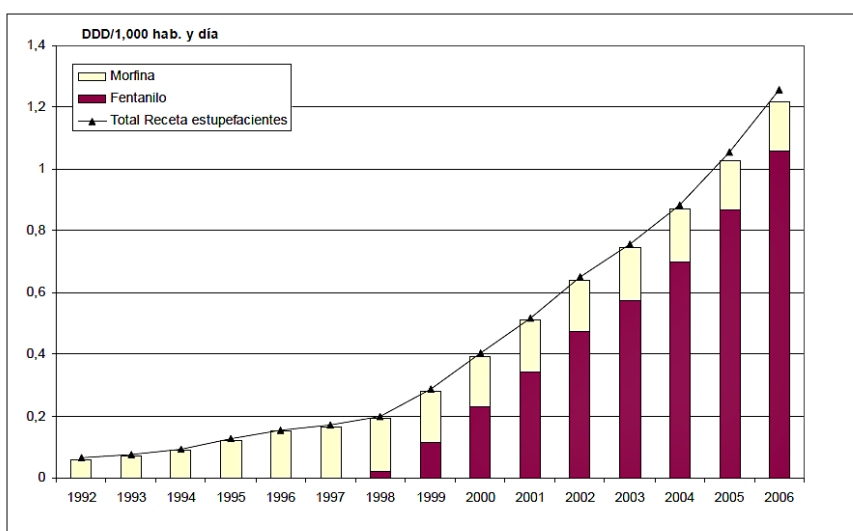


Figura 1. Evolución del uso de opioides que requieren receta de estupefacientes en España. Datos del Sistema Nacional de Salud.

Además de la administración transdérmica, cabe destacar las muy diversas formas farmacéuticas que presenta el fentanilo para su administración, ya que la absorción será diferente dependiendo del medicamento que se administre.

En el caso de **Effentora**® (comprimidos bucales), se basa en una reacción efervescente que aumenta la velocidad y el grado de absorción del fentanilo a través de la mucosa bucal presentando una biodisponibilidad absoluta del 65%. Por otro lado, **Breakyl**® (película bucal) y **Actiq**® (comprimidos para chupar) presentan una combinación de absorción inicial rápida por la mucosa bucal y una más lenta gastrointestinal, pero las biodisponibilidades absolutas varían siendo la del Breakyl® 71% mientras que Actiq® 50%. En el caso de **Abstral**® (comprimidos sublinguales) la biodisponibilidad absoluta es del 54%, produciéndose una absorción a los 30 minutos tras la administración (2).

En la administración por vía nasal, **Instanyl**® presenta una biodisponibilidad absoluta aproximada del 89%, mostrando los datos clínicos una absorción muy rápida a través de la mucosa nasal. En el caso de **PecFent**®, mediante un estudio farmacocinético comparativo con citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT), se demostró una rápida absorción después de la administración de una única dosis de PecFent® (T_{máx} 15-21 minutos) frente a CFOT (T_{máx} 90 minutos) (2). Por último, mediante la administración parenteral (**Fentanest**®), de uso hospitalario, se consigue un inicio de acción rápido produciendo una duración del efecto analgésico aproximada de 30 minutos. Ajustándose la dosis al nivel de analgesia requerido para la intervención quirúrgica.

En cuanto a los análogos del fentanilo, citrato de sufentanilo e hidrocloreuro de alfentanilo y remifentanilo, se administran por vía parenteral y son exclusivamente de uso hospitalario. Están indicados principalmente como analgésicos en la inducción y/o mantenimiento de la anestesia.

Finalmente, es importante destacar los datos de consumo a nivel nacional del fentanilo en el año 2010, registrados por el Sistema Nacional de Salud más recientes. En la lista publicada, se enumeran 35 monofármacos comercializados, ocupando el fentanilo la posición vigesimocuarta de los principios activos de mayor consumo ordenados por importe a P.V.P., mientras que la morfina no aparece en el listado.

El fentanilo facturó 107,34 millones de euros, 2.264,96 miles de envases y un precio medio/envase de 47,39 €. Aumentando un 5,86 % el número de envases respecto al año 2009 (13), estos datos nos indican claramente que desde su comercialización del fentanilo en forma de parches transdérmicos desde 1998 se ha producido un incremento significativo en su uso llegando a ocupar una posición relevante entre los principios activos de mayor consumo en los últimos años.

6. CONCLUSIONES

El fentanilo es un potente analgésico opiáceo cuyo efecto terapéutico principal es la analgesia y sedación. Es muy frecuente su indicación para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes adultos oncológicos que ya reciben un tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico asociado al cáncer.

En cuanto a su administración, el fentanilo posee diferentes vías, así como distintas formas farmacéuticas autorizadas y comercializadas, y una gran variedad de dosificaciones. Las distintas formulaciones varían en propiedades farmacocinéticas y facilidad de uso, pero todas tienen un inicio de acción muy rápido y una duración relativamente corta de la analgesia. Aporta como novedad la posibilidad de su uso por vía transdérmica, nasal y transmucosa en el tratamiento del dolor, su utilización como analgésico por vía parenteral es excepcional. Es importante, tener en cuenta que la dosis de fentanilo adecuada requiere una titulación previa, que se debe ajustar individualmente hasta que se obtenga un equilibrio entre la eficacia analgésica y la tolerabilidad.

La mayoría de los medicamentos comercializados referentes al fentanilo están disponibles en forma de parches transdérmicos. La cantidad liberada desde el parche tiene una gran variabilidad interindividual, dependiendo de diversos factores como son la permeabilidad y el estado de la piel (hidratación, irritación, irradiación previa, vello, higiene), el aclaramiento corporal del fármaco, así como de la zona del cuerpo donde se coloque. Además de esta variabilidad dependerá de la temperatura, pudiéndose incrementar la absorción, produciendo un aumento del riesgo de toxicidad y de la duración de acción de éste. La presentación transdérmica va a estar indicada en aquellos pacientes que no tienen disponible la vía oral, con un buen estado general y aceptable de la piel o como alternativa a tratamiento con morfina cuando sea necesaria su retirada por toxicidad. Mientras que la vía transmucosa fundamentalmente está indicada para el

tratamiento del dolor irruptivo, presentando una acción más rápida y menos duradera que la vía transdérmica. Además de absorberse por doble vía, una proporción desde la mucosa oral y otra, unida a la saliva, se traga, y se absorbe por vía digestiva.

La misma facilidad y comodidad que supone la administración de los parches transdérmicos puede ser un inconveniente por la facilidad con la que se puede suspender el tratamiento por desprendimiento accidental o intencionado. Por otra parte, la pauta de cada setenta y dos horas puede ocasionar errores por olvido en relación al día en el que el parche debe ser sustituido. Además, las altas dosis remanentes en los parches de fentanilo retirados cada tres días a los pacientes, puede ocasionar problemas de toxicidad graves si no se garantiza su eliminación adecuada.

Debemos recordar que el fentanilo es un analgésico muy potente (aproximadamente 100 veces superior a la morfina) capaz de causar un daño considerable debido a la aparición de intoxicaciones accidentales o dependencias y abusos en personas especialmente predispuestas. Asimismo, se han producido casos que han sido notificados a la AEMPS de exposición accidental del fentanilo por transferencia del parche de la persona que los utiliza a otra, al estar en contacto directo y también por ingestión o aplicación accidental en niños. Por ello, es importante aconsejar a los pacientes sobre la correcta aplicación y advertirles de que la exposición al calor puede incrementar un tercio su absorción, con el consiguiente riesgo de sobredosis. En caso de producirse una sobredosificación, se administrará un antagonista específico de opioides, como naloxona. Si es necesario su retirada, debe hacerse lentamente y con una disminución progresiva de la dosificación con el fin de evitar el síndrome de abstinencia relacionado con una dependencia física.

Para concluir con el presente trabajo, se debe destacar el incremento producido en la utilización del fentanilo estos últimos años en España desde su comercialización en 1998, produciéndose un estancamiento en el uso de morfina. Pero no debemos olvidar, que este potente analgésico opiáceo requiere un control adecuado en su utilización, así como un correcto ajuste en la dosis, debido a los graves daños que puede ocasionar. Por ello, se ha producido una gran sensibilización al respecto de la sociedad en su conjunto, tanto por parte de las autoridades sanitarias como de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. International Association for the study of pain (IASP). URL disponible en: <http://www.iasp-pain.org/> Fecha de acceso: 21-03-2016.
2. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/> Fecha de acceso: 02-04-2016.
3. Sweetman S. Martindale: Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2003. p. 51-54.
4. Villa Alcázar LF. Medimecum: Guía de terapia farmacológica. 20ª ed. Madrid: Adis International LTD; 2015.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS Web 2.0. URL disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/> Fecha de acceso: 18-04-2016.
6. Porta-Sales, Garzón Rodríguez C, Julià Torras J, Casals Merchán M. Dolor irruptivo en cáncer. Medicina Clínica. Barcelona. 2010; 135(6): 280-285. URL disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-dolor-irruptivo-cancer-13153521> Fecha de acceso: 20-04-2016.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang y Dale Farmacología. 7ª ed. Madrid: ElServier; 2012.
8. Torrejón González M, Fernández Bueno J, Sacristán Rodea A. Uso de fentanilo en pacientes oncológicos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Madrid. 2005; 29(3). URL disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol29_3_UsoFentanilo.pdf Fecha de acceso: 24-04-2016.
9. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, Chavez J, Ashley J, Lebo D, McCracken M, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain. 2001; 91(1-2): 123-130. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240084> Fecha de acceso: 28-04-2016.
10. Oosten AW, Abrantes JA, Jönsson S, De Bruijn P, Kuip EJ, Falcão A, Van der Rijt CC, Mathijssen RH. Treatment with subcutaneous and transdermal fentanyl: results from a population pharmacokinetic study in cancer patients. European Journal of Clinical Pharmacology. 2016; 72(4): 459-467. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762381> Fecha de acceso: 02-05-16.
11. Hadley G, Derry S, Moore R, Wiffen PJ. Fentanilo transdérmico para el dolor por cáncer. Cochrane Database Syst. Rev. 2013;10:CD010270. URL disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD010270/fentanilo-transdermico-para-el-dolor-por-cancer> Fecha de acceso: 02-05-16.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de opioides en España (1992-2006). URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf> Fecha de acceso: 02-05-16
13. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. 2011; 35(4). URL disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/SubgruposATCvol35n4.pdf Fecha de acceso: 03-05-2016