



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: INNOVACIONES TERAPÉUTICAS
EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CON
OPIÁCEOS

Autor: Alba Aragón Navas

Tutor: M^a Esther Gil Alegre

Convocatoria: Junio 2018

Contenido

1. Resumen.....	3
2. Introducción y antecedentes.....	3
3. Objetivos.....	7
4. Metodología.....	7
5. Resultados y discusión.....	8
6. Conclusiones.....	19
7. Bibliografía.....	19

1. Resumen

El dolor es una sensación desagradable que afecta a gran parte de la población. En función del grado de dolor que se experimente, puede producir limitaciones y dificultades en la vida cotidiana, influyendo en la calidad de vida del paciente. De hecho, desde el 2008, la Organización Mundial de la Salud considera el dolor crónico como una enfermedad y no como un síntoma. Para tratarlo, se puede recurrir a diferentes principios activos. Uno de los grupos farmacoterapéuticos empleados para el tratamiento del dolor son los analgésicos opioides. En concreto, este trabajo se centra en el fentanilo debido al gran consumo que presenta y al reciente desarrollo de nuevas formulaciones. Estas nuevas formas farmacéuticas aportan nuevas ventajas a la administración de este principio activo, proporcionando nuevas indicaciones terapéuticas y una mayor comodidad en la administración a los pacientes que la vía intravenosa, constituyendo, por tanto, una innovación tecnológica de interés terapéutico.

2. Introducción y antecedentes

a) El dolor

El dolor se puede definir según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma”¹

Se puede clasificar en diferentes tipos en función de:

- Su evolución: agudo (la duración es menor de 3 meses y tiene función de protección), crónico (dura más de 3 meses y suele estar acompañado de deterioro físico y psíquico, trastornos del sueño y apetito, etc) e irruptivo (dolor de alta intensidad que aparece rápido y dura poco tiempo).
- Su lugar de origen: somático (dolor agudo y bien localizado) o visceral (sordo y mal localizado)
- Su patogenia: neuropático (dolor causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso central o periférico), nociceptivo (por la activación de los nociceptores) y psicogénico (la causa es psicosomática)
- Su patrón de distribución: referido o irradiado.¹

El tratamiento del dolor se ve dificultado por la falta de medición objetiva. Se puede clasificar utilizando distintas escalas, siendo una descripción subjetiva del dolor por parte del paciente. Por ello, hay que realizar una valoración cualitativa del dolor, describiendo: la aparición,

localización, intensidad y respuesta al tratamiento, concomitancia, irradiación y aspecto.¹ Sin embargo, para el tratamiento se utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINES), opioides o una combinación de los mismos.

b) Opioides

El farmacéutico alemán Friedrich W.A. Sertürner, en 1803, aisló el compuesto que llamó morfina, el principal alcaloide del opio. Más adelante, se descubrieron 20 componentes diferentes, entre los que están la tebaína, papaverina y codeína.²

Los receptores opioides se sitúan en los ganglios de la raíz dorsal de la médula y en estructuras supraespinales. Sin embargo, también existen receptores en la periferia, siendo importantes en los procesos inflamatorios. De hecho, es interesante el desarrollo de nuevos opioides que no atraviesen la barrera hematoencefálica, produciendo una analgesia periférica y eliminando algunos de los efectos adversos.²

Dependiendo de la indicación, el paciente y de su estilo de vida, se pueden utilizar fármacos opioides para la administración por vía enteral, parenteral, percutánea o transmucosa.²

- La administración por vía oral se recomienda para tratar el dolor en pacientes ambulatorios y como antitusígeno o antidiarreico. No está indicado cuando se quiere una analgesia rápida o en pacientes con alteraciones gastrointestinales (por la toxicidad y la dificultad de predecir la eficacia terapéutica).²
- La administración por vía transdérmica es muy útil en el tratamiento del dolor crónico. Es cómoda para el paciente y las concentraciones plasmáticas del principio activo son estables durante 48-72 horas. Sin embargo, los niveles plasmáticos del fármaco se pueden detectar incluso 24 horas después de la retirada.²
- La administración transmucosa se utiliza para el dolor irruptivo. Existen 2 formas: intranasal (en forma de aerosol) y oral (en forma de “piruletas”). Como ventaja hay que destacar que se obtiene el efecto analgésico en 15 minutos.²
- La administración parenteral es la más utilizada: con la administración subcutánea se obtiene cómodamente una buena analgesia. La vía intramuscular también es una forma cómoda de administración, pero no presenta ventajas farmacocinéticas relevantes. Y la vía intravenosa presenta una alta biodisponibilidad, consiguiendo un efecto rápido, pero suele presentar reacciones adversas como náuseas y vómitos.

En casos muy dolorosos, se aconseja la infusión continua ya que con ella se mantiene una concentración plasmática constante.²

- También existen los sistemas portátiles de liberación constante o métodos de analgesia controlada por el paciente (PCA). Tienen una liberación constante, su cinética es de orden 0 y liberan el principio activo directamente al torrente circulatorio. Además, son controlados por el propio paciente, así que pueden modificar las dosis según las necesidades. Sin embargo, para evitar problemas de sobredosificación, existen ciertas estrategias como el establecimiento de intervalos de seguridad o tiempo de bloqueo.²
- Las vías centrales, como la intratecal y la epidural, se emplean para dolores agudos como los del parto, ya que permiten disminuir las dosis y localizar mejor la zona de acción del opioide. Pero tienen efectos adversos por lo que hay que controlar al paciente.²

En cuanto a la distribución, los opioides atraviesan la barrera hematoencefálica, aunque algunos son poco liposolubles como la morfina. Otros, como el fentanilo, presentan un efecto más prolongado, ya que se acumulan en los tejidos y se redistribuyen, incrementando su semivida biológica.

La inmensa mayoría de los opioides son metabolizados por vía hepática (efecto de primer paso) y la excreción es renal en forma de metabolitos.^{2,3, 4,5.}

El principal efecto de los opioides es la analgesia. Se caracteriza por:

- No hay pérdida de la conciencia.
- Mejora el ánimo y la actitud ya que reduce la percepción del dolor y la sensación de sufrimiento.
- La dosis está limitada por los efectos secundarios porque no tiene techo analgésico.

Sin embargo, es frecuente que se produzcan fenómenos de tolerancia, adicción y dependencia, produciendo dudas a la hora de iniciar este tratamiento.²

Además, los opioides que tienen reacciones adversas más graves son los liposolubles, ya que pasan la barrera hematoencefálica con una velocidad mayor.

Efectos adversos de los opioides	
<u>Frecuentes</u>	<u>Esporádicos</u> : sequedad de boca, inquietud, prurito, alucinaciones, mioclonías
<ul style="list-style-type: none"> - agudos: náuseas, vómitos, somnolencia, inestabilidad, confusión - crónicos: estreñimiento, náuseas y vómitos 	<u>Infrecuentes</u> : depresión respiratoria, dependencia

Tabla 1 – Efectos adversos de los opioides²

Como se ha dicho anteriormente, el principal efecto de los opioides es la analgesia, pero también tienen uso recreativo ya que producen euforia, alivian estados negativos y pueden generar adicción lo cual puede suponer un problema importante: en algunos países de Europa, tanto el fentanilo como la buprenorfina han sobrepasado a la heroína como opiáceos usados más frecuentemente entre los consumidores que solicitan tratamiento.⁶

Los opioides que presentan mayor adicción son los agonistas del receptor μ . En el caso de la heroína, es mucho mayor debido a su carácter liposoluble. La heroína atraviesa la barrera hematoencefálica, desacetilándose y dando lugar a su forma final o morfina (la forma activa).⁷

Los opioides se pueden dividir en:

- a) Agonistas puros: se unen al receptor μ . La eficacia o actividad intrínseca es cercana a la máxima.
- b) Agonistas-antagonistas mixtos: son agonistas de los receptores κ y agonista parcial o antagonista de los μ (cuando un agonista parcial compite con un agonista puro por ocupar el receptor, se comporta como un antagonista ya que hay una menor activación del receptor que con el agonista puro).
- c) Agonista parcial: se unen al receptor μ , pero con menor eficacia que los agonistas puros.
- d) Antagonistas puros: afinidad por los receptores opioides, pero no los activan.⁷

Los efectos que presentan los agonistas completos son: acción analgésica, depresión respiratoria, acción antitusígena, acciones neuroendocrinas, acciones en el aparato gastrointestinal: náuseas, vómitos y estreñimiento; retención urinaria, miosis, efectos en el aparato cardiovascular, la piel, útero, trastornos sexuales y efectos subjetivos como son la sensación de bienestar, euforia, nerviosismo o sensación de cansancio. Por lo que se puede utilizar en terapéutica, aparte de como analgésicos, como antidiarreicos, emetizantes, antitusígenos, anestésicos, en la regulación del ritmo respiratorio y en el edema agudo de pulmón.⁷

Aunque se compartan fronteras o la población tenga los mismos antecedentes genéticos y culturales, existen diferencias en el uso de opioides entre los diferentes países. Esto se puede deber a que la elección de los opioides se deba a las tradiciones locales. Además, existen diferencias entre los opioides mostradas en los datos farmacológicos, experimentales y clínicos (por ejemplo, el cambio de un opioide a otro puede producir una mejoría de los síntomas o reducir los efectos secundarios en más del 50% de los pacientes). Por tanto, se recomienda disponer de varios tipos de opioides para garantizar un tratamiento excelente e individualizado. Además, existe una gran inquietud debido a que algunas recomendaciones

parecen omitir el hecho de que existe variabilidad interindividual respecto a la farmacodinamia y farmacocinética, lo que provoca que algunos pacientes respondan más favorablemente a un opioide que a otro.⁴

En Estados Unidos, el aumento del uso a largo plazo de opiodes para tratar el dolor crónico ha producido que un gran número de pacientes con dolor crónico se vuelvan adictos a los opioides recetados, pero sin beneficios en la reducción del dolor y del sufrimiento. En Europa, las tasas de prescripción de opioides para esta indicación también están aumentando, con los consecuentes abusos de opiáceos sin prescripción médica. Por lo que, hasta que se aclaren los beneficios del tratamiento en el dolor crónico y los riesgos, los médicos y pacientes (con dolor crónico no relacionado con el cáncer) deben extremar las precauciones al considerar esta terapia.⁸

3. Objetivos

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica sobre las innovaciones en el tratamiento del dolor con opiáceos, centrándose en el fentanilo. También se plantea una revisión del dolor, los opioides en general y el consumo de opioides en diferentes países en el mundo.

4. Metodología

Para realizar este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sobre los opioides, centrada en el fentanilo, analizándose las diferentes formas farmacéuticas existentes. Las principales fuentes para la búsqueda de información empleadas fueron Pubmed, Google académico, biblioteca UCM (Universidad Complutense de Madrid), AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), etc. Las palabras clave empleadas fueron: opioids/opioides, fentanyl/fentanilo, morphine/morfina, pain/dolor, entre otras, seleccionándose artículos en español e inglés por ser los idiomas propios y los más utilizados en la comunidad científica.

Además, se ha recurrido a la información recibida y a los conocimientos adquiridos en el grado de Farmacia y especialmente en las asignaturas de farmacología, toxicología, tecnología farmacéutica, biofarmacia y farmacocinética.

5. Resultados y discusión

1) Uso de los opioides en Estados Unidos y España

a) Estados Unidos⁹

Las tasas de prescripciones nacionales de opioides han ido creciendo desde 2006, alcanzando su máximo en 2012 con más de 255 millones y una tasa de prescripción de 81,3 prescripciones por cada 100 personas.

Esta tasa cayó de 2012 a 2016, siendo este último año la tasa más baja de los últimos 10 años (66,5 prescripciones por 100 personas), pero las tasas de prescripción siguen siendo altas en algunos estados.

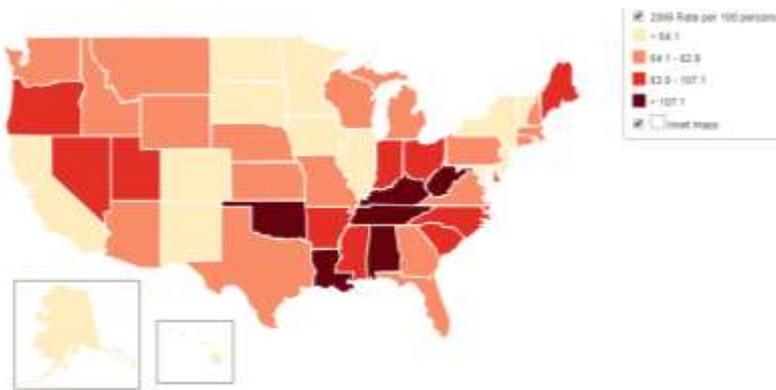


Ilustración 1 – Mapa de tasas de prescripción en EE. UU. en 2006⁹

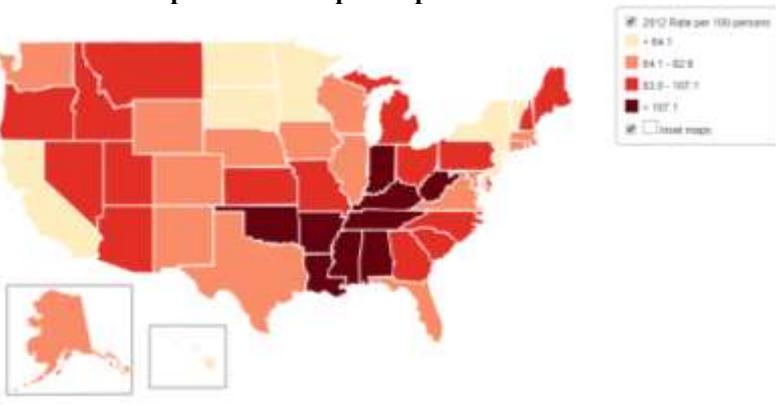


Ilustración 2 – Mapa de tasas de prescripción en EE. UU. en 2011⁹

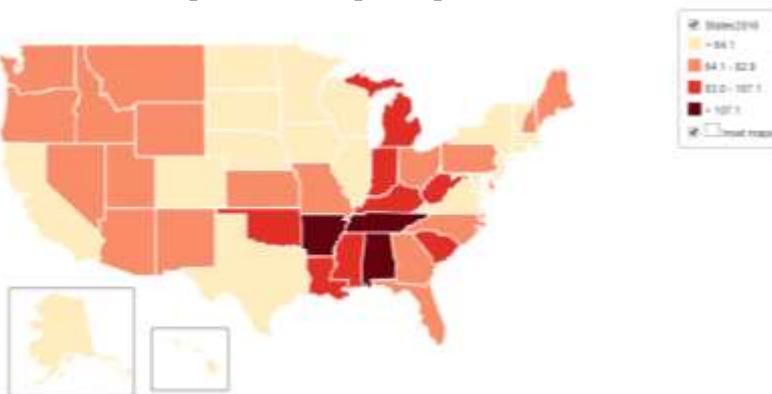


Ilustración 3 – Mapa de tasas de prescripción en EE. UU. en 2016⁹

b) España (1992-2015)

En los informes publicados por la AEMPS en 2009 y 2017 se puede ver un aumento del consumo de opioides desde 1992 hasta 2015.

En el primer informe, que estudia el periodo de 1992 a 2006, destaca el aumento del uso del fentanilo y el tramadol. El empleo de la morfina, después de un periodo de estabilidad, ha comenzado a disminuir. La OMS considera que el fármaco de elección para tratar un dolor moderado o grave es la morfina oral, considerando el resto de opioides una alternativa que se debería utilizar en otras circunstancias. La disminución del uso de morfina por otros opioides se debe a la mayor facilidad del uso de parches transdérmicos de fentanilo y a la asociación del empleo de la morfina con las fases terminales de la enfermedad y el final de la vida.

La Orden Ministerial de abril de 1994, cuya finalidad era facilitar el uso de los opioides que necesitan receta médica, significó un aumento en la utilización de estos. Además, a partir de 1998 se producen los principales aumentos debido a que en ese año salió al mercado español el fentanilo.

Se puede resumir, que el incremento del uso médico de estas sustancias se tiene que ver como un hecho consecuente a la “normalización” de su utilización en España. Sin embargo, está alejado de los niveles de los países nórdicos, referentes en este aspecto. Además, se ha producido un cambio de patrón que podría ser por un largo proceso educativo y de sensibilización de la sociedad en su conjunto y por la disponibilidad de principios activos más fáciles de usar.¹⁰

En el estudio publicado por la AEMPS en 2017 y que estudia el período comprendido entre el 2008 y 2015, se puede ver que el consumo de opioides ha incrementado un 83,59%. Han aparecido nuevos principios activos como el tapentadol y la oxicodona en combinación (ambos autorizados en el 2010) y desaparecieron la dihidrocodeína y el dextropropoxifeno, ya que no se consumían de forma muy elevada. También hay que destacar la aparición de nuevas formas farmacéuticas del fentanilo. Así mismo, durante este periodo cayó el uso de los derivados de difenilpropilamina, los cuales desaparecieron el 2012 ya que el dextropropoxifeno era el único principio activo de esta categoría y fue suspendida su comercialización (existía riesgo de sobredosis que es potencialmente mortal).

Otros opioides es el subgrupo más usado, un 65,66% respecto al total, destacando el aumento del consumo del tramadol en combinación, cuyo uso se ha visto casi triplicado en este periodo.

Los derivados de la fenilpiperidina representan un 17,51% del consumo total de opioides en el 2015, siendo el fentanilo el único principio activo de esta categoría y siendo la vía de administración más utilizada la transdérmica (un 84% del consumo total de dicho principio activo).¹¹

A continuación, se hablará de las distintas formas farmacéuticas que presenta el fentanilo debido a la reciente aparición de algunas de ellas y a la importancia que tiene respecto al consumo total de opioides en España en los últimos años.

2) Innovaciones tecnológicas del fentanilo en el tratamiento del dolor.

El fentanilo es un opioide 100 veces más potente que la morfina. Al principio, su único uso era la analgesia operatoria debido a su rápido inicio de acción (10 minutos), la corta duración de su efecto cuando se efectúa una sola administración (1,5 horas aproximadamente) y por la depresión respiratoria. Sin embargo, se utiliza más debido a la incorporación de los sistemas de administración transdérmica caracterizados por una absorción lenta y sostenida. Además, está indicado para las mismas situaciones que la morfina, pero con esta vía los riesgos de sobredosificación y de abuso son menores. Esto, junto a la comodidad, ha producido que este tratamiento se generalice para dolores crónicos. También existen otras formas de administración que se verán más adelante.^{2,12}

En 2014, el fentanilo era el opioide más utilizado para la analgesia intraoperatoria de forma intravenosa en gran parte del mundo (Norteamérica, América Central y del Sur, Europa, Oriente Medio y la mayoría de los países desarrollados de Asia y África). En los últimos 20 años, se han desarrollado, aprobado, lanzado y popularizado preparaciones de fentanilo transmucoso de acción rápida para dolor irruptivo.¹²

Las ventajas del fentanilo frente a la morfina son su gran potencia (100 veces más), su facilidad de uso, su inicio de acción rápida, su duración de acción corta y la ausencia de liberación de histamina y falta de venodilatación. Hay menos hipo e hipertensión durante la inducción durante el proceso quirúrgico y postquirúrgico, la demanda de sangre no fue aumentada (como ocurre con la morfina) y la extubación y recuperación postoperatoria se produjeron antes.¹²

a) Fentanilo transdérmico.

i) Sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS= Transdermal Therapeutic Systems)

Estos sistemas posibilitan el control de la posología y que los niveles plasmáticos del principio activo sean sostenidos constantemente durante el tiempo que actúa este sistema.¹³

Las ventajas de estos sistemas son las siguientes:

- Evitan los riesgos e inconvenientes que derivan de una administración intravenosa.
- Aumentan la biodisponibilidad y la eficacia de medicamentos que sufren el efecto de primer paso cuando se administran por vía oral (como es el caso del fentanilo)
- Los niveles plasmáticos se pueden mantener dentro de los rangos terapéuticos de forma prolongada y constante.
- Buena colaboración por parte del paciente.
- Se finaliza la administración del medicamento al retirarlo de la piel.¹³

Existen dos tipos de sistemas en función de si existe o no una membrana que controla la liberación: los de tipo matricial (no tienen membrana) o los de tipo reservorio.¹³ La forma original de TTS fue producida por Janssen y se conoce como Duragesic®, un parche de tipo reservorio. Más tarde se producirían muchas formulaciones genéricas.¹⁴ Primero se estudió para pacientes con dolor postoperatorio agudo sin tratamiento previo con opioides, pero produjo demasiada depresión respiratoria. Más tarde, a finales de la década de 1980, se estudió la tolerancia a los opioides en pacientes con dolor crónico inducido por cáncer y finalmente en la década de 1990, la FDA y las autoridades regulatorias europeas lo aprobaron.¹² Esta forma de administración del fentanilo fue preferida por muchos pacientes para esta indicación y para otras afecciones causando que muchas compañías de genéricos produjeran equivalentes cuando venció la patente.¹²

El éxito de este parche se debe a que produce estados estacionarios de fentanilo que duran de 2 a 3 días con la aplicación de un solo parche. Sin embargo, era menos útil para el dolor agudo (tardaba de 14-18 horas en llegar al estado estacionario y producía depresión respiratoria grave en pacientes sin tratamiento previo con opioides). Esto hizo que se estudiaran métodos que aceleraran el paso de los opioides a través de la piel (como la iontoforesis)¹²

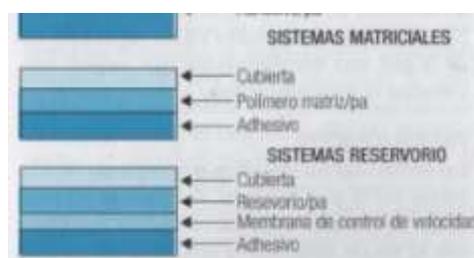


Ilustración 4 – Estructura de los parches matriciales y reservorios¹⁵

Las primeras formulaciones TTS eran un reservorio líquido de fentanilo separado de la capa adhesiva por una membrana que limita la velocidad, se utiliza etanol como co-absorbente para proporcionar una liberación del principio activo controlada. Sin embargo, estas formulaciones presentan riesgos de fuga accidental y alto riesgo de abuso, debido a la alta concentración de

fentanilo en el reservorio que puede ser fácilmente extraído.¹⁴ Por lo que, las nuevas formulaciones transdérmicas de este principio activo utilizan los parches matriciales: el fármaco está disuelto en una matriz polimérica inerte que controla su liberación, evitando los inconvenientes de los parches reservorio. Esto no evita el abuso, la sobredosis e incluso la muerte al aplicar estos parches sublingualmente¹⁶, ingiriéndolos¹⁷ o por una inyección de fentanilo extraído por ebullición.¹⁸

La farmacocinética de estos parches es similar al parche transdérmico inicial. Los parches transdérmicos de fentanilo liberan constantemente una dosis determinada por hora durante 72 horas, es decir, teóricamente tiene una liberación de orden cero. Sin embargo, el movimiento inicial del fentanilo en la circulación sistémica no es de orden cero, ya que el fentanilo tiene que atravesar la piel y el tejido subyacente.¹⁴

Está indicado para el tratamiento del dolor de cáncer. Como la concentración del fentanilo en sangre se mantiene constante, se producen pocos efectos secundarios y la eficacia está mejorada. Además, hay un mayor cumplimiento terapéutico porque se aplica fácilmente. Como la liberación es continua durante 72 horas, son adecuados para el tratamiento del dolor crónico (incluso para el dolor crónico no maligno, aunque su uso está limitado). Sin embargo, su uso no es recomendable en dolores fluctuantes (como en la fase postoperatoria aguda) ya que no se pueden hacer ajustes rápidos debido a que presenta una larga semivida de eliminación.¹⁴

La mayoría de los efectos adversos que se han informado son los característicos de los opioides mencionados anteriormente. También se han detectado irritaciones en el sitio de aplicación (25% de los casos), que se pueden reducir alternando el lugar de colocación del parche.¹⁴

ii) Sistemas terapéuticos de iontoforesis (ITS= Iontophoretic Therapeutic Systems)

La iontoforesis es un método de administración transdérmica de fármacos ionizables en la que los componentes cargados eléctricamente son empujados por un campo eléctrico externo a través de la piel. Se utiliza una corriente eléctrica de baja densidad e imperceptible para mover las moléculas de fentanilo ionizables desde un depósito, a través del estrato córneo, hacia la circulación sistémica. Al aumentar la corriente, los niveles en sangre de C_{max} y AUC aumentan. Para activar este dispositivo tiene un botón que, al presionar dos veces en 3 segundos, emite un sonido agudo y una luz.^{14,19}

El ITS original de fentanilo estaba compuesto por un hidrogel donde el principio activo se encontraba intercalado entre dos electrodos colocados en paralelo a la superficie de la piel,

con el electrodo inferior unido estrechamente a la piel a través de una capa adhesiva.²⁰ La FDA aprobó su comercialización en 2006, pero nunca fue lanzado al mercado en EEUU debido a que se detectó corrosión en un número limitado de muestras durante el almacenamiento, causado por la humedad de los hidrogeles y el voltaje de la batería. Además, también presentaba una alta incidencia de depresión respiratoria en el tratamiento del dolor agudo. Por lo que este dispositivo se retiró voluntariamente del mercado a nivel mundial en 2008.¹⁴

Como solución al problema de corrosión se aprobó IonSys®, un dispositivo ITS que tiene separadas la unidad de control y la unidad de medicamento, ensamblándose ambas antes de su uso. La unidad de control consta de la parte electrónica: el botón de activación, dos diodos (uno que emite una luz roja y el otro, verde) y una pantalla de conteo de la dosis.²¹ La unidad de medicamento tiene dos depósitos de hidrogel y la parte inferior de esta unidad está cubierta de una lámina adhesiva para la fijación en el paciente. Además, este sistema es bioequivalente a la versión anterior.¹⁴



Ilustración 5 – Sistema terapéutico de iontoforesis (Ionsys®)²²

Cada sistema dura 24 horas o un máximo de 80 dosis, además de proporcionar una analgesia rápida (dentro de los primeros 15 minutos) y prolongada.¹⁴

Este sistema se puede diferenciar de la absorción transdérmica tradicional, en que este método no forma un depósito de fármaco, siendo mínima la absorción pasiva, por lo que, si no se aplica una corriente eléctrica, no se producirá una absorción de fentanilo clínicamente relevante.¹⁴

El uso de Ionsys® está indicado para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en adultos que necesitan analgesia con opioides en el entorno hospitalario.¹⁴ Además, es cómodo y fácil de usar, no dificulta la movilidad del paciente porque no requiere tubos, postes..., es menos invasivo (ya que se pega al brazo o al tórax), reduce el riesgo de errores del operador al programarlo (ya que los parámetros de dosificación son fijos) y los pacientes pueden valorar su propia analgesia según sus necesidades individuales.¹⁴

Sin embargo, este método también presenta algunas desventajas. En comparación con otras formas de analgesia controladas por el paciente, esta se puede ocultar, robar o abusar más fácilmente. Además, su uso máximo es de 24 horas antes de cambiarlo por otro sistema, pudiendo generar potenciales lagunas analgésicas y también se pueden producir costos innecesarios si se aplica un sistema y no se utiliza dentro de las 24 horas. En casos en los que se necesite una dosis más baja (insuficiencia hepática, pacientes con edad avanzada) o más alta (pacientes tolerantes a opioides), la dosificación fija puede ser una limitación.¹⁴

Los efectos adversos asociados a este sistema son similares a los característicos de los opioides, siendo las náuseas los más frecuentes.¹⁴

b) Fentanilo transmucoso.

i) Comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado (OTFC= Oral Transmucosal Fentanyl Citrate)

En 1984 surgió Oralet®, un dispositivo en forma de piruleta, una forma no invasiva de sedación o analgesia, simple y que se puede extraer rápida y fácilmente por el médico o paciente una vez conseguido el efecto deseado. Además, el inicio de la acción es rápido (5-15 minutos) y la duración del efecto es relativamente corto (1-2 horas).¹²

Fue aprobado en 1993 y su indicación era como premedicación antes de la cirugía y procedimientos dolorosos en niños y adultos. También, a finales de la década de 1980, se plantearon si podría ser útil en pacientes con dolor moderado-severo por cáncer con terapia con opioides y que presentaban episodios de dolor irruptivo. En 1998, la FDA y en 2002, en Europa, se aprobó un OTFC con aspecto diferente a Oralet®, Actiq®, para adultos que tienen dolor irruptivo por cáncer y son tolerantes a opioides. Actiq® tiene un aspecto más medicinal (ya no parece una piruleta dulce) ya que está destinado a su uso fuera del hospital. En cambio, Oralet® está indicado para su uso dentro de un hospital o en una instalación para pacientes ambulatorios donde se supone que hay un mejor control y es menos probable que se use mal.^{12, 14}



Ilustración 6 – Sistemas orales de fentanilo transmucoso: Oralet® (a la izqda.) y Actiq® (a la drcha.)¹²

Además, evita el metabolismo de primer paso, proporcionando un acceso rápido a la circulación sistémica con una mayor biodisponibilidad. Según se disuelve en la boca, $\frac{1}{4}$ parte aproximadamente de la dosis total se absorbe por la mucosa bucal (dando las concentraciones máximas tempranas en plasma, el rápido inicio del efecto y la alta biodisponibilidad). Aproximadamente las $\frac{3}{4}$ partes de la dosis total se tragan y se absorben lentamente en el tracto gastrointestinal, manteniendo las concentraciones de fentanilo en el rango analgésico (1-3 ng/mL) durante 2 horas aproximadamente.¹⁴

Está indicado para el tratamiento de dolor irruptivo por cáncer, como se ha dicho anteriormente, sin embargo, existen diferentes usos “off-label”: dolor postoperatorio, migraña, enfermedad de células falciformes, cuidado de heridas, vendaje de quemaduras y dolor de procedimiento (incluso en niños), dolor crónico de origen no maligno. Está contraindicado en pacientes sin tratamiento previo con opioides, incluso en el dolor agudo y postoperatorio debido al alto riesgo de depresión respiratoria.¹⁴

El contenido en azúcar lo hace más apetecible, pero presenta problemas dentales con el uso prolongado y repetido. Además, presenta limitaciones ya que la absorción es reducida en pacientes que tienen saliva reducida, se aplican el OTFC en la lengua o encías (en lugar de la mucosa bucal), se mastica el OTFC, se ha ingerido líquidos que modifican el pH oral antes de la aplicación o se aplica durante menos de 15 o más minutos. También puede ser difícil de administrar en pacientes gravemente discapacitados, con función cognitiva deficiente, severamente fatigados o que carecen de destreza. Para solucionar estos problemas, se han desarrollado otras formulaciones de fentanilo transmucosa.¹⁴

ii) Comprimidos bucales de fentanilo (FBT= Fentanyl Buccal Tablet)

Se comercializa en Europa con el nombre de Effectora® y en EE. UU. como Fentora®. Es una forma farmacéutica que mejora la disolución y absorción de este principio activo en la boca. Fue aprobado para el tratamiento del dolor irruptivo por cáncer en adultos tolerantes a opiáceos en 2006 en EE. UU. y en 2008 en Europa.¹⁴

Mientras se va disolviendo el comprimido, el entorno se acidifica por la disolución del ácido cítrico a ácido carbónico. La acidificación hace que el fentanilo esté casi totalmente ionizado y sea muy soluble. El ácido carbónico se disocia en agua y dióxido de carbono y el medio se vuelve menos ácido. Entonces, el fentanilo disuelto se vuelve más lipofílico y puede absorberse rápidamente a través de la mucosa.^{12, 14}

Este sistema no necesita la participación del paciente. Se tiene que colocar dentro de la cavidad bucal, por encima de un molar posterior, entre la mejilla superior y la encía y se conserva en este lugar hasta que se desintegra pasados 14-25 minutos.¹⁴

Esta formulación produce una absorción más rápida y completa en comparación con OTFC. Además, esta administración pasiva puede mejorar la administración del fármaco si se compara con la autoadministración de una pastilla. Por lo que, clínicamente, proporciona un inicio sutilmente más rápido y una biodisponibilidad más elevada que OTFC. Otra ventaja que hay que destacar es que FBT no contiene azúcar, por lo que se reduce el riesgo de caries dental que había en las formulaciones OTFC.¹⁴

iii) Película bucal de Fentanilo (FBSF= Fentanyl Buccal Soluble Film)

Comercializado en EE. UU. como Onsolis® y en Europa como Breakyl®, está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo. En este caso, el fentanilo está en una película que se adhiere al interior de la mejilla. Se disuelve en 15-30 minutos, liberando fentanilo que difunde pasivamente al torrente sanguíneo a través de la mucosa bucal. Este sistema consiste en 2 capas de películas poliméricas hidrosolubles: una contiene la sustancia activa y es bioadhesiva, la otra, es inactiva y va a aislar la bioadhesiva de la cavidad bucal (reduciendo la cantidad de fentanilo que se ingiere)^{14, 23}

iv) Fentanilo Sublingual (FST= Fentanyl Sublingual Tablets y FSS= Fentanyl Sublingual Spray)

Hay dos tipos de formulaciones en esta vía de administración: los comprimidos sublinguales (FST), comercializados como Abstral®, y el spray sublingual (FSS), comercializado como Subsys® (2012)¹⁴

Los comprimidos están formados por una combinación de partículas del principio activo y partículas portadoras que son solubles en agua y que están recubiertas con un agente mucoadhesivo.¹⁴

Ambas formulaciones están diseñadas para colocarse y aplicarse en la parte más profunda de la cavidad sublingual, disolviéndose y no se pueden masticar ni chupar. La disolución es rápida y debido a la alta vascularidad de esta mucosa, la dosis de fentanilo se absorbe durante aproximadamente 30 minutos. El inicio de la acción es parecido al comprimido bucal. Cualquier fentanilo disuelto en la saliva y tragado se absorbe por vía oral y está sujeto al metabolismo de primer paso que disminuye la dosis efectiva de dicho principio activo, por eso no se recomienda chupar esta formulación.¹⁴

La farmacocinética está influenciada por la salivación. En pacientes con baja salivación se produce un inicio del efecto más tardío y una disminución de la Cmax.¹⁴

Si se compara las formulaciones FSS y OTFC, se obtiene que los valores medios de Cmax y biodisponibilidad son mayores con el primero. Además, las concentraciones plasmáticas efectivas se consiguieron antes con FSS y las conseguidas a los 10 minutos con FSS eran equivalentes a las de OTFC en 60 minutos.¹⁴

Su uso está recomendado para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes adultos con cáncer que toleran los opioides.¹⁴

v) Fentanilo nasal (INF= Intranasal Transmucosal Fentanyl)

En 2009 se aprobó la primera formulación de este tipo, Instanyl®, para pacientes tolerantes a opioides con dolor crónico por cáncer.¹⁴

Para mejorar la penetración nasal y disminuir la irritación local, en las nuevas formulaciones como NasalFent®, PecFent® y PecSys®, se han añadido excipientes como la pectina (que forma un fino gel sobre la mucosa)^{14, 24}

La cavidad nasal es interesante para la administración de fármacos debido a su vascularidad, su gran área superficial y la delgada barrera, produciendo una alta permeabilidad tisular. Además, a través de esta vía los fármacos pueden actuar en el SNC a través de los nervios olfatorio y trigémino, la vasculatura, el líquido cefalorraquídeo y el sistema linfático, produciendo efectos analgésicos rápidos a este nivel. También resulta ventajosa en pacientes con daño en la mucosa o disfunción salival.¹⁴

Sin embargo, la absorción puede variar debido a la escorrentía a través de la faringe, que al ingerirse va a sufrir el metabolismo de primer paso. Pero cuando se usa combinada con pectina, hay un menor potencial de escorrentía en la faringe debido a la naturaleza del gel, aunque no existen ventajas demostradas.¹⁴

Es una opción interesante en situaciones donde una canulación intravenosa con éxito es difícil de lograr, cuando existen náuseas y vómitos (que dificultan la dosificación oral) y los niveles o circunstancias de entrenamiento no son permisivos para el manejo intravenoso del dolor. Debido a que no es invasivo y su rápido inicio del efecto, es una opción cada vez más conocida en el tratamiento del dolor irruptivo por cáncer y en el dolor agudo.¹⁴

Incluso se ha llegado a utilizar en el tratamiento del dolor de parto con buena eficacia, pero en algunos casos se produjo depresión respiratoria neonatal.¹⁴

En comparación con OTFC, INF presenta una eficacia analgésica superior en el tratamiento del dolor irruptivo por cáncer. Además, más pacientes preferían el aerosol intranasal a OTFC y lo encontraban más fácil de usar.¹⁴

Los efectos adversos específicos de este fármaco administrado por esta vía fueron una potencial congestión nasal, epistaxis y un cambio en la función nasociliar después de un uso a largo plazo. Sin embargo, no se ha encontrado evidencia de toxicidad nasal.¹⁴

vi) Fentanilo transpulmonar

Se usa experimentalmente para el tratamiento del dolor agudo o crónico. Es una forma de administración interesante ya que no es invasiva y se administra directamente a un tejido altamente vascularizado y con una gran superficie, sin embargo, su papel en la práctica clínica no se ha determinado.¹⁴

STORY OF FENTANYL: Rapid Onset Opioids (ROOs)

Formulation	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Nasal Solution	FREE FENTANYL Oral Solution
Route of Administration	 Buccal Lozenge	 Buccal Tablet	 Buccal Film	 Sublingual Tablet	 Intranasal Spray	 Sublingual Spray
Administration Time Requirements	Consumed over 15 min	Disintegration takes 14–25 min	Dissolves within 15–30 min	1–5 min	Seconds	Seconds
Bioavailability	50%	65%	71%	54%	Est 60%	76%
Onset of Action (mins)	10-15	15 minutes	15 minutes	10 minutes	10 minutes	5 minutes
Dosage Strengths (mcgs)	6 strengths	5 strengths	5 strengths	6 strengths	4 strengths	7 strengths

Ilustración 7 – Características de los productos opioides de acción rápida disponibles en el mercado y en desarrollo¹²

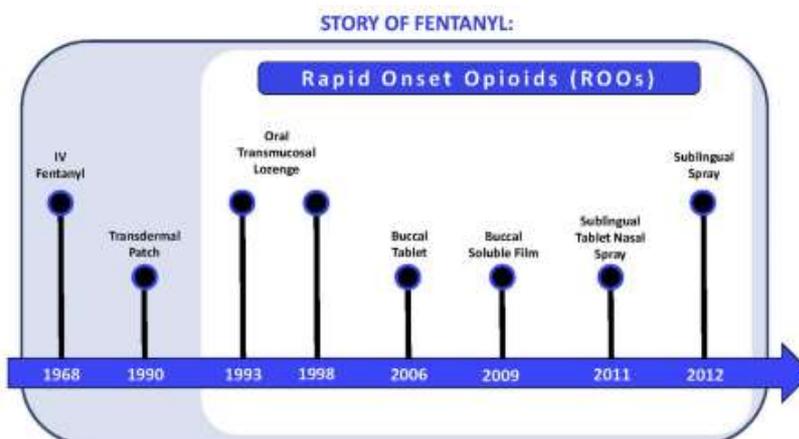


Ilustración 8 – Eje cronológico de las distintas formas farmacéuticas de fentanilo.¹²

6. Conclusiones

Desde mediados del siglo pasado, se ha demostrado que el fentanilo es uno de los analgésicos opioides más empleado. Al principio, fue utilizado únicamente por vía parenteral como componente de la anestesia, pero más adelante, se desarrollaron multitud de formulaciones de fentanilo que han demostrado ser útiles debido a las diferentes ventajas que presentan. Sin embargo, hay que extremar las precauciones debido al incremento del mal uso de este principio activo que genera una gran preocupación, ya que deriva en problemas de sobredosis, adicción y tolerancia.

¿Por qué el fentanilo en lugar de otros opioides lipídicos como el sufentanilo y el carfentanilo?

Hay que tener en cuenta que el fentanilo es menos potente, menos soluble en lípidos y tiene un menor margen de seguridad que los otros principios activos, por lo que esta pregunta se vuelve más interesante. Se podría contestar a ella con que el fentanilo era “lo suficientemente bueno” y era un principio activo bien conocido y estudiado.¹²

La utilidad del fentanilo en indicaciones no perioperatorias fue limitada por la necesidad de administración parenteral: un método innecesariamente invasivo, inconveniente y que puede provocar complicaciones como infección, hematoma y daño a los nervios. Estas limitaciones propiciaron el desarrollo de formulaciones de fentanilo no parenterales que empezaron a mediados de la década de 1980.¹⁴

Globalmente, estas novedosas formulaciones han permitido la utilización del fentanilo en otras indicaciones distintas a las perioperatorias. Así mismo, han cambiado la gestión del dolor en el dolor crónico y avanzado por cáncer, los entornos prehospitalarios y de cuidados intensivos, los pacientes pediátricos y los pacientes posquirúrgicos, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.¹⁴

7. Bibliografía

1. López, P., et al. Avances en el tratamiento del dolor. Aplicaciones clínicas. *Medicine*. 2016;12(23): 1350-8.
2. Martín Fontelles, M. y Goicoechea García, C. Fármacos analgésicos opioides. En: Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J., Lizasoain, I., Moro, M., Portolés, A. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*, 19th ed. Editorial Médica Panamericana; 2017. p.209-223.
3. Somogyi A.A., Barratt D.T., Coller J.K. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 429–44.
4. Drewes A. et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;75(1):60-78.
5. Labroo R.B. et al. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1072–80.

6. Colado Megía, M., Alguacil Merino, L. y Farré Albadalejo, M. Drogas de abuso. En: Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J., Lizasoain, I., Moro, M., Portolés, A. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica, 19th ed. Editorial Médica Panamericana; 2017. p.325-344.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Drogodependencias. Módulo I. Aspectos farmacológicos y toxicológicos de las principales sustancias susceptibles de abuso. BGA Asesores; 2008. p.4-7, 165-188.
8. Von Korff, M., et al. Prevalence of prescription opioid use disorder among chronic opioid therapy patients after health plan opioid dose and risk reduction initiatives. International Journal of Drug Policy. 2017; 46:90-98.
9. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Opioid Overdose | Drug Overdose | CDC Injury Center. Disponible en : <<https://www.cdc.gov/drugoverdose/>> [Consulta : 03-2018]
10. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de opioides en España (1992-2006) <www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf> [Consulta: 05-2018]
11. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. <www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf> [Consulta: 05-2018]
12. Stanley T. The Fentanyl Story. The Journal of Pain. 2014;15(12):1215-1226.
13. Vila Jato, J. Tecnología farmacéutica. Vol.2, Formas farmacéuticas. Editorial Síntesis; 2001.
14. Schug S, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. Drugs. 2017;77(7):747-763.
15. Lozano Estevan M, Córdoba Díaz D, Córdoba M. Manual de tecnología farmacéutica. Ámsterdam: Elsevier; 2012.
16. Moore P.W., Palmer R.B., Donovan J.W. Fatal fentanyl patch misuse in a hospitalized patient with a postmortem increase in fentanyl blood concentration. J Forensic Sci. 2015;60(1):243-6.
17. Mrvos R. et al. Whole fentanyl patch ingestion: a multicenter case series. J Emerg Med. 2012;42(5):549-52.
18. Schauer C.K., Shand J.A., Reynolds T.M. The fentanyl patch boilup—a novel method of opioid abuse. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(5):358-9.
19. Martínez Pacheco, R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Vol. III, [Formas de dosificación]. Editorial Síntesis: 2017.
20. Schröder B., Nickel U., Meyer E., Lee G. Transdermal delivery using a novel electrochemical device, part 1: device design and in vitro release/permeation of fentanyl. J Pharm Sci. 2012;101(1):245-55.
21. Scott L.J. Fentanyl iontophoretic transdermal system: a review in acute postoperative pain. Clin Drug Investig. 2016;36(4):321-30.
22. Ionsys®. Fentanyl iontophoretic transdermal system. [online]. Disponible en: <<http://www.ionsys.com/use-and-disposal.html>> [Consulta: 05-2018]
23. Finn A.L et al. Dose proportionality and pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film in healthy subjects: a phase I, open-label, three-period, crossover study. Clin Drug Investig. 2012;32(1):63-71.
24. Fisher A., Watling M., Smith A., Knight A. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800 µg in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48(12):860-7.