

MEDICAMENTOS CON FENTANILO PARA EL DOLOR

Emma Zardain Tamargo. CIM

El fentanilo es un analgésico opioide, agonista puro de los receptores μ , unas 100 veces más potente que la morfina a igualdad de dosis. Es un fármaco muy lipofílico que se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa oral y más lentamente, a través del tracto gastrointestinal. Por vía oral sufre un importante metabolismo de primer paso hepático e intestinal, que hace poco útil esta vía de administración

Por vía parenteral se utiliza en la inducción y mantenimiento de la anestesia y en analgesia postoperatoria. En parches transdérmicos permite analgesia continua para el control del dolor crónico¹⁻³. Administrado por vía transmucosa (nasal o bucal) produce una analgesia rápida (semejante a la de la morfina intravenosa), de corta duración, adecuada para el tratamiento⁴ del *dolor irruptivo**.

Las **interacciones** más importantes suceden con otros opioides y depresores del sistema nervioso central (SNC) como ansiolíticos y tranquilizantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes, bebidas alcohólicas, que pueden producir efectos depresores aditivos e hipoventilación, hipotensión, así como sedación profunda o coma. Los inhibidores de la MAO aumentan el efecto de los opioides, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardiaca. Por ello, no debe usarse fentanilo hasta pasados 14 días de la interrupción del tratamiento con IMAO. Los inhibidores del citocromo CYP3A4 como antirretrovirales (ritonavir, nelfinavir ...), antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol), macrólidos (claritromicina, eritromicina), amiodarona, diltiazem, verapamilo, zumo de pomelo pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de fentanilo y su toxicidad.

Los **efectos adversos** de fentanilo sobre el SNC, la función respiratoria y gastrointestinal son los típicos de los opioides potentes. Lo más frecuente es cefalea, mareos, cansancio, somnolencia, trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento), sudoración, prurito. Como con el resto de los fármacos del grupo, existe riesgo de abuso, adicción y desviación a usos no terapéuticos.

Los síntomas de **sobredosis** o intoxicación con fentanilo son consecuencia de su actividad farmacológica: letargo, coma, depresión respiratoria y/o cianosis, ataxia, miosis, convulsiones. La depresión respiratoria es lo más grave y requiere tratamiento urgente. Se manifiesta como una reducción de la necesidad de respirar con disminución de la frecuencia respiratoria, a menudo asociada con un patrón de respiración típico con respiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas (respiración de Cheyne-Stokes). Otros síntomas pueden ser hipotermia, disminución del tono muscular, bradicardia e hipotensión. El mayor riesgo de intoxicación afecta a pacientes no tratados previamente con opioides y a niños por manipulación accidental del medicamento.

FORMAS DE ADMINISTRACION TRANSDÉRMICA^{1-3,5-6}

Las características fisicoquímicas del fentanilo (liposolubilidad, bajo peso molecular, efecto no irritante) permiten la administración transdérmica.

Los **parches de fentanilo** tienen la ventaja de su fácil aplicación, por una vía no invasiva que evita el primer paso hepático y permite alcanzar concentraciones constantes y predecibles de fármaco. Los inconvenientes son el retraso en el inicio de la acción (que los hace inadecuados para el dolor agudo o si se requieren cambios de analgesia rápidos) y que para las dosis mayores se pueden necesitar áreas extensas de piel. Pueden ser una alternativa en pacientes con toxicidad o intolerancia a la morfina, cuando la vía oral no es adecuada o existen problemas de cumplimiento.

Indicaciones: control del dolor crónico que requiera analgesia con opioides. La **dosis inicial** se establece en relación con la dosis del opioide administrado previamente. En pacientes no tratados previamente con opioides, el tratamiento se inicia con dosis de 25 mcg/h. Con los parches de fentanilo el intervalo de dosis es generalmente de 72 horas, aunque algunos pacientes pueden requerir dosificación cada 48 horas. Como el pico de

* El dolor *irruptivo* o *disruptivo* es un aumento transitorio del dolor que se produce sobre un dolor de base persistente y bajo control terapéutico. Es típicamente intenso, de aparición brusca y corta duración.

analgesia no comienza hasta las 8-12 horas de la primera administración, es necesaria analgesia alternativa para las 12 primeras horas. Los incrementos de dosis se hacen cada tres días con los parches de 12 ó 25mcg/h. Tras la retirada del parche, permanece un reservorio que continúa liberando el fármaco y los niveles plasmáticos disminuyen gradualmente, (la concentración plasmática de fentanilo tarda unas 17 horas en reducirse a la mitad). Teniendo esto en cuenta, si hay que interrumpir la administración del parche, y reemplazarlo por otros opioides, el cambio debe ser gradual, comenzando con una dosis baja y aumentándola lentamente. En general, el cese del tratamiento con opioides debe ser gradual, **para prevenir los síntomas de abstinencia** (náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y temblores musculares).

Aplicación: Los parches se aplican en una zona de piel no irritada, no irradiada y en una superficie plana del torso o parte superior del brazo. Aplicarlos inmediatamente después de abrir la bolsa sellada, después de quitar la capa protectora. Con la palma de la mano presionar firmemente el parche sobre la zona de aplicación, durante unos 30 segundos, comprobando que la adherencia, especialmente por los bordes. El parche se dejará colocado continuamente durante 72 horas, quitándolo después de ese tiempo y aplicando el nuevo en una zona diferente de la piel. Para volver a usar la misma zona deben pasar al menos 7 días desde la última aplicación. En niños se recomienda aplicarlos en la parte alta de la espalda, donde es más difícil que lo quiten. Es preferible una zona sin vello pero si lo tiene, debe cortarse (no afeitarse) antes de la aplicación. Si hay que limpiar la piel previamente, se hará con agua, sin usar jabones, aceites, lociones, alcohol u otros agentes que puedan irritarla o alterarla y deberá estar bien seca antes de la aplicación. Como la capa externa del parche resiste al agua, el paciente puede darse una ducha rápida. Advertir a los pacientes que eviten exponer la zona de aplicación del parche a fuentes de calor (fomentos, bolsas de agua caliente, mantas eléctricas, lámparas de calor, etc), o la toma de baños agua caliente tipo "spa" ó hidromasaje, ya que puede aumentar la liberación de fentanilo según la temperatura (por esta razón, los pacientes con fiebre necesitan control especial para detectar toxicidad que requiera ajuste de dosis). El parche de fentanilo debe quitarse antes de ir a una sauna. Ir a la sauna es posible sólo cuando se vaya a cambiar el parche. El nuevo parche se aplicará en una zona de la piel que esté fresca y bien seca.

Precauciones: Vigilar la aparición de efectos adversos o signos de sobredosis, comprobar la dosificación y respetar el modo de empleo: Dejar puesto el parche de la dosis anterior y aplicar el nuevo puede provocar sobredosis grave. *Antes de aplicar el nuevo parche hay que asegurarse de retirar el anterior*, los parches son pequeños y semitransparentes, por lo que pueden pasar desapercibidos en un pliegue de piel, para evitarlo

puede ser útil anotar la hora y sitio de aplicación de cada parche. *Evitar la intoxicación accidental*, extremando el cuidado sobre los parches en uso y sobre el desecho de los ya usados.

Parches transdérmicos usados: En un parche usado quedan cantidades considerables de fentanilo. Para desechar los parches usados hay que doblarlos por la mitad pegando el lado adhesivo sobre sí mismo, protegiendo la membrana de liberación. Por seguridad y motivos medioambientales, tanto los parches transdérmicos usados como los no usados, se eliminarán de manera controlada.

Presentaciones: Fentanilo Matrix parches EFG, Durogesic® Matrix®, Fendivia®, Matrifen®. Las presentaciones con igual dosis (velocidad de liberación de fentanilo - mcg/hora) son equivalentes entre sí, aunque el contenido total de fentanilo sea diferente.

FORMAS DE ADMINISTRACION TRANSMUCOSA ORAL^{4, 7-8}

Se formulan con citrato de fentanilo en diferentes formas farmacéuticas, que producen una acción de comienzo rápido y de corta duración. Su *indicación* es el dolor irruptivo, por lo que antes de comenzar el tratamiento, es importante que el paciente tenga estabilizado un opioide de larga duración para controlar el dolor persistente de fondo. Aunque la morfina oral de liberación rápida es el fármaco de elección para el dolor irruptivo de pacientes terminales, en aquellos con dificultad para la deglución se recomienda el fentanilo transmucoso.

En España se comercializan comprimidos para chupar con aplicador, comprimidos sublinguales y bucales. En otros países existe también una presentación en láminas solubles bucales (Onsolis®). Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos, los medicamentos con fentanilo transmucoso comercializados no son intercambiables entre sí. Si se cambian, es necesario un nuevo ajuste de dosis. Advertir a los pacientes que no coman o beban mientras tengan el comprimido en la boca. Los pacientes con xerostomía, pueden humedecer la boca con agua antes de la administración.

Pacientes y cuidadores deben saber que el fentanilo de los comprimidos puede ser mortal para un niño, por lo que es muy importante mantenerlos fuera del alcance y de la vista de los niños. Las unidades no usadas que el paciente ya no necesite deben desecharse adecuadamente.

ACTIQ®. Comprimido para chupar con aplicador bucal integrado. Está formulado como una matriz de polvo comprimido blanco a blanquecino, unido con una goma comestible a un aplicador de plástico radiopaco, donde figura la concentración de dosificación.

Aproximadamente un 25 % de la dosis se absorbe a través de mucosa bucal. El resto se traga con la saliva y se absorbe por vía digestiva, sufriendo metabolismo de primer paso. La acción se inicia a los 5 minutos de la administración y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 20-40 minutos.

Modo de administración: El comprimido se coloca en la boca contra la mejilla, moviéndolo con la ayuda del aplicador, para aumentar al máximo la mucosa expuesta al producto. La unidad debe chuparse, no masticarse, ya que la absorción del fentanilo por la mucosa oral es más rápida y eficaz que la absorción sistémica gastrointestinal. La unidad debe consumirse en 15 minutos, si aparecen signos de efectos opiáceos excesivos antes de consumirla totalmente, debe retirarse inmediatamente y considerar la reducción de las dosis siguientes. La *dosis inicial* es de 200 microgramos, ajustando individualmente hasta la dosis eficaz (la que en promedio, permita tratar un episodio dolor irruptivo con una sola unidad).

ABSTRAL®. Comprimidos sublinguales. Se administran directamente bajo la lengua, en la parte más profunda. No se deben tragar, sino dejarlos disolverse completamente en la cavidad sublingual, sin masticar ni chupar. La *dosis inicial* es de 100 mcg, si en 15-30 minutos no se obtiene analgesia adecuada, se puede administrar un segundo comprimido de 100 mcg, si esto no es suficiente se considerará el aumento de dosis en el siguiente episodio de dolor irruptivo. El comprimido sublingual de 50 mcg se puede utilizar para una etapa intermedia de ajuste de dosis.

EFFENTORA®. Comprimido bucal. Cuando el comprimido se expone a la humedad, se produce efervescencia liberando el fentanilo. Debe advertirse a los pacientes que no trituren ni partan el comprimido y que no abran el blíster hasta el momento de la administración, ya que fuera del mismo no se puede garantizar su integridad ni evitar el riesgo de exposición accidental al medicamento. *Apertura del blister:* Hay que explicar al paciente que no saque el comprimido presionándolo, porque eso puede dañarlo. Para extraerlo del blister se separa una de las unidades del blister del resto, rasgándola por las perforaciones. Seguidamente, se dobla la unidad a lo largo de la línea impresa en la lámina posterior y se retira ésta para dejar expuesto el comprimido.

Administración: Sacar el comprimido del alveolo blister e inmediatamente colocarlo entero en la boca, cerca de una muela, entre la mejilla y la encía o como alternativa, también bajo la lengua. No debe chuparse, masticarse ni tragarse, ya que eso produciría concentraciones plasmáticas menores que si se disgrega en la boca. Hay que colocarlo y mantenerlo en la boca el tiempo necesario para la disgregación (unos 14-25 minutos). Si después de media hora siguen quedando restos del comprimido, podrán tragarse con un vaso de agua. Si hay irritación de la mucosa bucal, se recomienda cambiar el lugar de colocación del comprimido dentro de la boca. Si hay que administrar más de 1 comprimido de cada vez, se recomienda colocar uno a cada lado de la boca. Los pacientes con xerostomía han de beber agua para humedecer la boca antes de la administración, si esto no permite una efervescencia suficiente, es posible que haya que cambiar de tratamiento.

La *dosis inicial* es de 100 mcg, si no se consigue una analgesia adecuada en los 30 minutos siguientes a la administración, puede darse un segundo comprimido de igual dosis. Excepto que sea necesario durante el ajuste de dosis, no deben utilizarse más de dos comprimidos para tratar un mismo episodio de dolor irruptivo.

FORMAS DE ADMINISTRACION TRANSMUCOSA NASAL ⁸⁻¹⁰

El fentanilo por vía transmucosa nasal (administración intranasal) puede ser una alternativa útil en pacientes que no toleran la vía bucal por náuseas, vómitos, mucositis, o boca seca. La xerostomía es un síntoma muy frecuente en los pacientes oncológicos y podría ser una limitación para las formulaciones bucales. En algunos países el fentanilo intranasal se utiliza en analgesia de urgencia.

Presentaciones: **PECFENT®**, gel fluido de citrato de fentanilo para pulverización nasal. Se dispone en un pulverizador intranasal con bomba de dosificación incluida, que incorpora un dosímetro audible, contador de dosis y un seguro, y un tapón protector. Incluye también un recipiente a prueba de niños, parecido a una concha de almeja.

Indicaciones: Tratamiento del dolor irruptivo en adultos con opioides de mantenimiento para el dolor oncológico crónico. PecFent® está *contraindicado* en pacientes no tratados previamente con opioides.

Administración: El pulverizador debe “cebarse” antes de usarlo por primera vez. Los pacientes pueden no notar la administración de la pulverización, y para confirmarla han de guiarse por el “clic” al accionar el dispositivo y el avance del número en el contador de dosis. La bomba del pulverizador queda bloqueada después de administrar la última pulverización. Las microgotas de la pulverización de PecFent® forman un gel en la nariz, por lo que los pacientes no deben sonarse inmediatamente después de la administración. Las instrucciones detalladas de cebado y administración figuran en la ficha técnica y en el material informativo para el paciente.

Además de la ficha técnica, se ha editado documentación informativa específica (*Guía para el paciente como usar PecFent®, Guía para el farmacéutico para dispensar PecFent®*) que puede consultarse en BOTPlus o solicitarla al laboratorio fabricante.

Precauciones de conservación: El pulverizador tiene que mantenerse siempre dentro del recipiente a prueba de niños. No se debe usar después de 14 días de abierto y para recordarlo, en la etiqueta del contenedor exterior a prueba de niños hay un espacio para anotar la fecha del primer uso. No usar si han pasado 5 o más días desde que se usó el pulverizador por última vez. Debe desecharse metido en el envase contenedor a prueba de niños.

Como con otras formas transmucosa, no hay una relación dosis-respuesta clara con PecFent®, por tanto es necesario titulación individual y seguimiento

cuidadoso del paciente. La *dosis inicial* es siempre de 100 microgramos (una pulverización), ajustando convenientemente para establecer la dosis eficaz. Esto es así incluso en pacientes que ya estaban tomando otros preparados con fentanilo para el dolor irruptivo y cambian el tratamiento. Los pacientes con más de cuatro episodios de dolor irruptivo cada 24 horas de manera constante, pueden necesitar revisar la dosis del opioide de base. Si desaparecen los episodios de dolor irruptivo, debe cesar la administración de fentanilo intranasal.

DISPENSACION DE FENTANILO. CONDICIONES LEGALES.

El fentanilo es un estupefaciente, y como tal sujeto a las condiciones de legales de prescripción y dispensación específicas: en receta de estupefacientes, y en cada una únicamente puede prescribirse un medicamento para un tratamiento máximo de 1 mes y hasta 4 envases por receta, según la posología consignada en la misma.

Los *parches transdérmicos de fentanilo* de igual dosis en mcg/h son bioequivalentes entre sí y se pueden sustituir, en las condiciones legalmente establecidas. Sin embargo, las distintas formas de administración de *fentanilo "rápido"* (*transmucosa oral o intranasal*) no son intercambiables entre sí, ni siquiera las que se administran por la misma vía a igual dosis nominal. Hay diferencias farmacocinéticas que condicionan la no bioequivalencia y que pueden dar lugar a importantes diferencias en el fentanilo absorbido con el consiguiente riesgo de toxicidad por sobredosis o mal control del dolor por infradosificación, si se intercambian atendiendo únicamente a la dosis microgramo a microgramo. El cambio de una a otra requiere siempre titulación individualizada.

Las formas transdérmicas, bucales y de administración nasal del fentanilo son *medicamentos complejos*, con un modo de empleo peculiar, que requiere aprendizaje del paciente o cuidador. Además, por las características del fármaco y los riesgos asociados, el paciente y su entorno deben extremar las precauciones para evitar su manipulación por los niños o la administración a otras personas que no sean el paciente a quien se le ha prescrito.

La dispensación supone la actuación del farmacéutico para asegurar el uso seguro y eficaz del medicamento, previniendo o resolviendo problemas relacionados, y acompañada de instrucciones sobre su adecuada utilización. En el caso de fentanilo, hay que considerar su lugar en el tratamiento de los pacientes con dolor crónico, aplicando los procedimientos de la atención farmacéutica. Es necesario asegurarse de que el paciente (o cuidador) conoce la manera de utilizar el medicamento en cuestión, y conservarlo y desecharlo de manera segura. El farmacéutico debe familiarizarse con las distintas presentaciones, revisando las fichas técnicas y el material informativo correspondiente para poder mostrar a los usuarios la manipulación y el uso correctos de los medicamentos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Sina Grape S, Schug SA, Lauer S, Schug BS. Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs* 2010; 70 (1): 57-72.
2. Guerra de Hoyos JA, Sanz Amores R. et al. Uso seguro de opioides en pacientes de situación terminal: Guía de práctica clínica. Sevilla: Consejería de Salud, 2010. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/guia_opioides/gpc_opioides_terminales.pdf. Acceso 18-5-2011
3. Grupo de trabajo de la GPC sobre cuidados paliativos. Guía de práctica clínica sobre cuidados paliativos. Osteba 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_com pl.pdf. Acceso 18-6-2011.
4. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opiáceos para el tratamiento del dolor intercurrente (episódico) en pacientes con cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Texto Completo] [Consulta: 25/04/2011].
5. Fichas técnicas. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>. Acceso 20-6-2011.
6. Fentanyl en patches: surdoses évitables. *Rev Prescrire* 2009;29(312): 747-750
7. Fentanyl preparations for breakthrough cancer pain. London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. Ago 2009.
8. Horsley W. Novel oramucosal (Abstra®, Effentora®) and nasal (Instanyl®) fentanyl for breakthrough pain associated with cancer. North East Treatment Advisory Group. Sep 2009.
9. All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report. Fentanyl (Instanyl®)–April 2010.
10. Prescrire en questions : fentanyl nasal (Instanyl®) (suite). *Rev Prescrire* 2010;30(325): 876.