

Buprenorfina Sublingual y Subdérmica para el Control del Dolor por Cáncer

Susana Limón Cano*, José Luis Martínez Gómez**, Rosa Elena Vicencio Serrano*, Marco García Cuevas*, Jorge Carreón García§

RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico doble ciego con el objeto de comparar la latencia, duración y eficacia analgésica de la buprenorfina administrada por vía sublingual y subdérmica en 17 pacientes con dolor oncológico moderado a severo; 10 recibieron buprenorfina sublingual (0.2-0.4 mg) y 7 subdérmica (0.15-0.3 mg). En ambos grupos se presentó una reducción del 50% en la intensidad del dolor a las 24 h. La latencia fue menor vía sublingual (63 min) que por vía subdérmica (94 min). La duración de la analgesia e incidencia de efectos secundarios no mostró diferencias entre los grupos. 50% de los pacientes del grupo subdérmico presentó ardor a la aplicación del fármaco. Las dos vías de administración de buprenorfina son seguras e igualmente eficaces, siendo la sublingual de más fácil aplicación. No se identificaron efectos adversos graves.

Palabras Clave: Analgésicos: opioides: buprenorfina, subdérmica, sublingual; Dolor por cáncer

SUMMARY

SUBDERMIC AND SUBLINGUAL BUPRENORPHINE FOR THE CONTROL OF CANCER PAIN

It was performed a double blind clinical trial for the purpose of comparing the onset, duration and analgesic efficacy of the buprenorphine administered by the sublingual route and subdermic injection in 17 patients with cancer pain moderate to severe, 10 patients received buprenorphine sublingually 0.2-0.4mg and 7

patients route subdermic in dose range 0.15-0.3 mg. In both groups we observed a reduction of 50% in the intensity of the pain in the first 24 hours. The onset was smaller by sublingual route (63 min) than subdermic injection (94 min). The duration of analgesic effect and incidence of side-effects did not show differences between both groups. Fifty percent of the subdermic group noted burning sensation during the injection. Both routes of administration from Buprenorphine are safe and equally efficient being the sublingual route of easier application. There was not serious side-effects.

Key Words: Analgesics: opioids: buprenorphine, subdermic, sublingual; Cancer pain.

El dolor por cáncer se presenta en 70% de los pacientes en etapas avanzadas o terminales¹. De acuerdo a Bonica el 80% no reciben un adecuado control analgésico². La analgesia satisfactoria en el paciente oncológico que no ha respondido a las terapias antitumorales se ve afectada en gran medida por condiciones asociadas que limitan el uso de analgésicos orales (mala absorción, diarrea, vómitos etc.), por lo que es necesario recurrir sistemáticamente a la vía parenteral (IM o IV), la cual resulta útil pero con grandes inconvenientes y molestias para un enfermo de por sí afectado en su calidad de vida, especialmente considerando que se trata de dolor progresivo con necesidad de ajustes posológicos frecuentes^{3,4}. El manejo apropiado del dolor oncológico se basa en la individualización de la terapéutica analgésica y el uso racional de fármacos no opioides, opioides y coadyuvantes según la escala analgésica de la OMS⁵.

Con respecto a los opioides, en nuestro país contamos con la buprenorfina, agonista parcial de los receptores μ sin efectos psicomiméticos importantes, que posee una larga duración (6-9 h), cuya potencia analgésica relativa es de

*Anestesiólogo adscrito al Servicio de Anestesiología. Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX. ** Jefe del Servicio de Anestesiología. Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, §Adscrito al Servicio de Investigación. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Correspondencia: Susana Limón Cano. Hospital Central Sur de Alta Especialidad. Servicio de Anestesia. Periférico Sur 4091, Col. Fuentes del Pedregal. CP. 14140. México, DF.

25-50 veces en relación a la morfina^{6,7} y sobre todo que es activa por vía parenteral subdérmica y sublingual, lo que la hace atractiva para el manejo del dolor crónico en pacientes oncológicos ambulatorios^{8,9}.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 17 pacientes oncológicos con dolor moderado a severo que no habían respondido al manejo con analgésicos no opioides y coadyuvantes según la escala analgésica de la OMS. Se excluyeron pacientes con daño hepático, renal o cardiorrespiratorio grave. La asignación a cada grupo de tratamiento: sublingual (SL) y subdérmico (SD) fue aleatoria y el estudio doble ciego.

A todos los pacientes se les colocó catéter subdérmico en cara anterior de tórax para administración de buprenorfina sin diluir o placebo, mediante una jeringa de un mililitro, todos recibieron tabletas sublinguales de buprenorfina o placebo. Se formaron dos grupos: Grupo 1 = 10 pacientes. Buprenorfina SL 0.2-0.4 mg (1-2 tabletas), más 0.5-1 ml de placebo subdérmico. Grupo 2 = 7 pacientes. Buprenorfina SD 0.15-0.30 mg ($\frac{1}{2}$ -1 ml) más 1-2 tabletas sublinguales de placebo. Las dosis subsecuentes se administraron de acuerdo a los requerimientos de los pacientes dentro de un intervalo de horario de 4 a 8 h. Tanto los pacientes como los médicos desconocían por cual vía recibían el medicamento. La clave de los paquetes de tratamiento se mantuvo cerrada hasta el final del estudio.

Se valoró la respuesta analgésica (disminución en la intensidad del dolor según la escala visual análoga), la latencia y duración de la analgesia, efectos secundarios y dificultades para realizar el procedimiento. Para la comparación por tiempo de respuesta y duración de la analgesia se utilizó análisis de varianza (ANOVA) y para las comparaciones de efectos secundarios entre grupos se utilizó la χ^2 y t de Student con el paquete estadístico EPI INFO V5¹⁰.

Cuadro I
Características Generales

	Buprenorfina Sublingual (n = 10)	Buprenorfina Subdérmica (n = 7)
Edad (años)	53.2 $\pm$ 17.8	49.1 $\pm$ 17.1
Peso (kg)	68.0 $\pm$ 12.6	66.7 $\pm$ 11.7
Talla (m)	1.65 $\pm$ 7.0	1.67 $\pm$ 9.0

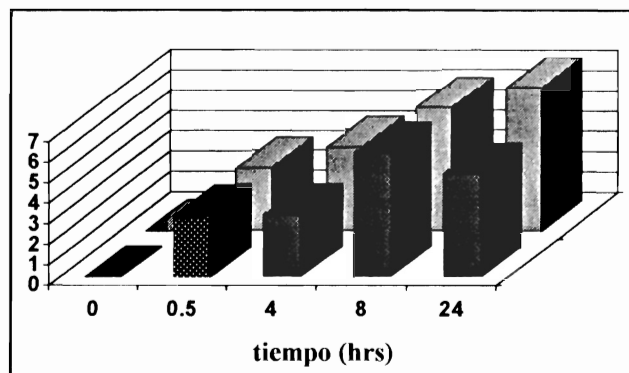


Figura 1. Se muestra la frecuencia por número de eventos de náusea por ambas vías de administración de la buprenorfina en gris sublingual y en negro subdérmica.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 17 pacientes, 6 del sexo femenino y 11 del sexo masculino cuya edad media fue de 51.4 años. No hubo diferencias significativas en cuanto a peso y talla entre los grupos (cuadro I). La intensidad del dolor previa a la administración del opioide no fue significativamente diferente en ambos grupos.

Con respecto al tiempo de latencia, se encontró una latencia mayor para el grupo de administración SD (94.3 $\pm$ 20.7 min) que la del grupo SL (63.0 $\pm$ 22.1 min), esta diferencia fue estadísticamente significativa con una $p = 0.0098$.

La duración promedio de la analgesia fue de 7.4 $\pm$ 1.2 h para el grupo SL y de 6.8 $\pm$ 1.2 h para el grupo SD. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.2$). En ambos grupos la sedación se presentó a partir de los 30 min y se incrementó a las 4 h, estabilizándose en las mediciones subsecuentes; aunque en el grupo subdérmico

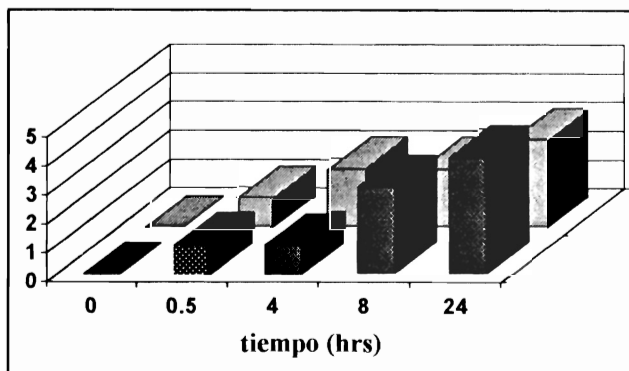


Figura 2. Frecuencia por número de eventos de vómito según vía de administración: gris: sublingual, negro: subdérmica

hubo mayor grado de sedación, ésta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.15$).

La frecuencia por número de eventos de náuseas o vómito fue semejante en ambos grupos, mostró un aumento a las ocho horas de iniciado el tratamiento (figs 1 y 2). Dos pacientes presentaron depresión respiratoria; uno correspondió al grupo de buprenorfina SD y otro al grupo de buprenorfina SL. Se observaron ocho episodios de alucinaciones, cinco en el grupo subdérmico y tres en el grupo sublingual. Con respecto a las reacciones locales, 50% de los pacientes que recibieron buprenorfina subdérmica refirieron dolor tipo ardoroso a la administración del fármaco.

DISCUSION

En el presente estudio el uso de las vías subdérmica y sublingual para administración de buprenorfina proporcionó una analgesia satisfactoria, con reducción del 50% en la intensidad del dolor con respecto a la basal, sin mostrar diferencias entre ambos grupos, lo que permite al médico ofrecer al paciente una analgesia adecuada mediante fármacos cuya administración es técnicamente fácil y segura. Como se puede observar se presentó diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de latencia entre ambos grupos, lo cual es farmacológicamente explicable por las diferencias de rapidez en la absorción del opioide a través de mucosas en relación a tejido subdérmico. La sedación se presentó en ambos grupos de manera semejante y permaneció estable durante las 24 hrs., del estudio. Sin embargo este efecto secundario puede considerarse como deseable en el grupo de pacientes que fueron estudiados, ya que muchas veces los pacientes terminales requieren de sedación complementaria¹¹.

En cuanto al número de eventos de náuseas o vómitos aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, sí es notorio que en ambos grupos la frecuencia aumentó a las 8 h de iniciado el tratamiento, lo cual puede deberse a la elevación de los niveles plasmáticos del opioide ya que a pesar de que éstos no fueron determinados, coincidieron con la administración de la segunda dosis del fármaco. Dos pacientes presentaron depresión respiratoria, uno del grupo de buprenorfina sublingual y otro del grupo de buprenorfina subdérmica, ambos pacientes fueron valorados clínicamente y mediante espirometría y no hubo datos de alteraciones respiratorias previas a la administración del medicamento, sin embargo posterior a ésta la desarrollaron, por lo que fue necesario suspenderlo. El uso de buprenorfina en pacientes con alteraciones en la función respiratoria, puede desencadenar

depresión respiratoria¹² por lo que sería conveniente evitar su uso en este tipo de pacientes. A pesar de que la ausencia de efectos psicomiméticos es una de las características favorables de la buprenorfina⁵, las alucinaciones pudieron haberse debido a un efecto secundario del opioide, o bien a metástasis cerebrales no documentadas. Por el tamaño de la muestra es necesario continuar comparando ambas vías de administración aunque por los datos del presente estudio parecen tener similar efectividad.

CONCLUSIONES

Ambas vías de administración de la buprenorfina son seguras y eficaces, proporcionando una analgesia satisfactoria dentro de las primeras 24 hrs., del inicio del esquema analgésico, sin embargo la vía sublingual tiene ventajas sobre la subdérmica en relación al menor tiempo de latencia y sobre todo a la técnica de más fácil administración con menor costo al prescindir del uso de catéter, extensión y jeringas desechables.

REFERENCIAS

1. Scheffer R. Dolor en la enfermedad terminal. En: Foley KM, Payne RM: *Terapéutica del dolor*. 1a. ed. Interamericana. 1992; 38-51.
2. Bonica JJ. Chronic pain management. *J Pain Symp Manag* 1987;2:53-54.
3. Mauskop A. Continuous subcutaneous infusions of narcotics. En: Foley KM: *management of cancer pain*. Syllabus of the Postgraduate Course Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York 1985; 189-203.
4. Levy MH. Integration of pain management into comprehensive cancer care. *Cancer* 1989;63:2328-2335.
5. Foley KM, Inturrisi Ch. Origen del dolor maligno. Recursos farmacológicos contra el dolor oncológico. En: Foley KM, Payne RM: *Terapéutica del dolor* 1a. ed. Interamericana 1992; 345-377.
6. Pasternak G. Neuropharmacology of pain. En: Foley KM, *Management of cancer pain*. Syllabus of the Postgraduate Course Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York. 1985: 15-21.
7. Koskin PJ, Hanks G. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs* 1991;41:326-344.
8. Robbie DSA. Trial of sublingual buprenorphine in cancer pain. *Br J Clin Pharmacol* 1987;7:315-355.
9. Angarola RT. National and international regulation of opioid drugs purpose, structures, benefits and risks. *J Pain Symp Manag* 1990;5 suppl feb: 56.
10. Center for Disease Control/World Health Organization. *Epi-Info V5* [programa de cómputo] Atlanta Georgia. 1990.
11. Weissman D, Burchman S. *Handbook of Cancer Pain*. University of Wisconsin Medical School. 1988:1-38.
12. Inturrisi CH. Management of cancer pain. Pharmacology and principles of management. *Cancer* 1989;63:2308-2320.