

Utilización del Fentanyl transdérmico en pacientes con dolor crónico no oncológico.

Dr. Juan Carlos Torres Huerta *, Dr. Jorge Rafael Hernández Santos **, Dr. Sergio Tenopala Villegas ***

*Médico Residente de Clínica del Dolor CMN "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E. ** Jefe de Servicio CMN "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E. *** Médico Adscrito de Clínica del Dolor CMN "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E.

RESUMEN	ABSTRACT
Objetivo: Valorar la calidad analgésica y los efectos colaterales de la administración de Fentanyl transdérmico en dolor crónico de tipo no oncológico. Material y métodos: 30 pacientes de ambos sexos con edades de 30 a 70 años con diagnóstico algológico de dolor crónico no oncológico de moderado a severo, con intolerancia oral a los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con antecedentes de gastritis medicamentosa o sangrado de tubo digestivo. La calidad analgésica se valoró por medio de la escala visual análoga (EVA). Se colocó un parche de Fentanyl de 2.5 mg (25 microgramos/hora) en la región anterior de cualquier miembro torácico y se valoró su efecto analgésico cada 72 horas durante 3 semanas. Resultados: Se estudiaron en total 25 casos de artritis reumatoide y 5 casos de enfermedad articular degenerativa. La EVA basal fue en promedio de 7.5, disminuyendo la 1ª semana a una EVA de 5.4, la 2ª semana fue de 4.5 y finalmente en la 3ª semana fue de 4. Los efectos colaterales que se presentaron al final de las 3 semanas de tratamiento fueron la náusea (7.14%), el vómito (11.11%), el estreñimiento (6.66%) y la sedación (3.33%). Discusión: Consideramos que el Fentanyl transdérmico resulta ser una alternativa importante y eficaz para el manejo de pacientes con dolor crónico de tipo no oncológico de moderado a severo, con intolerancia oral a los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) con antecedentes de gastritis medicamentosa o sangrado de tubo digestivo, ya que la calidad analgésica se mantuvo constante y con efectos colaterales mínimos. Además, nos permite la utilización de dosis mayores con un margen de seguridad amplio, traducándose en una mejor calidad de vida. Palabras clave: fentanyl transdérmico, control de dolor, opiáceos.	Main goal: To asses analgesic quality and side effects of the use of transdermal fentanyl in nononcological patients with chronic pain. Material and methods: 30 patients male and female aging from 30 to 70 years with nononcological chronic pain from mild to severe, and with oral intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or gastritis and gastrointestinal bleeding. The analgesic quality was assessed by means of Visual Analogue Scale (VAS). A 2.5 mg (25 mcgr/h) fentanyl patch was placed in the in the front side of any arm and analgesic effect was estimated every 72 hours during 3 weeks. Results: We studied, 25 patients with rheumatoid arthritis and 5 with degenerative joint disease. The basal VAS was of 7.5 on average. During de first week it diminished to a 5.4, the second week to 4.5 and finally during the third week to 4.0. The side effects registered during the study were the nausea (7.14%), vomit (11.11%), constipation (6.66%) and sedation (3.33%). Discusion: We considerer that transdermal fentanyl is an important and effective option upon managing patients with nononcological chronic pain from mild to severe, and who show oral intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or have gastritis due to drug use and gastrointestinal bleeding. We also observed that the analgesic quality was consistent and there were minimal side effects. Furthermore the transdermal fentanyl allows the application of large doses with a minimal side effects, situation that helps to improve the patient's life quality. Key words: Transdermal fentanyl, pain control, opiates.

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico no oncológico presenta un reto para los pacientes, los familiares y los médicos que intervienen en el

cuidado y manejo de estos pacientes. **1**

Los opiáceos son necesarios y efectivos componentes en el manejo de dolor crónico no oncológico de tipo somático en algunos pacientes. El uso terapéutico de los opiáceos no es complicado en la mayoría de quienes lo utilizan y es gratificante tanto para ellos como para el médico tratante cuando estos reducen en forma significativa el dolor, mejorando el nivel de función y otorgando una mejor calidad de vida. **2** El uso continuo de estos medicamentos en pacientes con dolor crónico no oncológico ha sido fuertemente debatido; pero el crecimiento de la experiencia clínica en el campo de la medicina del dolor ha ayudado a clarificar ciertos puntos: 1) el mal entendimiento de la adicción, de la dependencia física y de la tolerancia analgésica, 2) la mala interpretación de que la terapia crónica con opiáceos inevitablemente causa cambios en la personalidad, depresión y trastornos en la función física y cognoscitiva y 3) la falta de información sobre el uso de los analgésicos opiáceos en lo que respecta a la administración y al manejo de los efectos colaterales. **1**

En las últimas décadas se ha visto un gran incremento en el uso de agentes opiáceos para el tratamiento del dolor crónico no solamente de tipo oncológico, sino también del dolor crónico no oncológico agudizado, como por ejemplo, en padecimientos como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad degenerativa crónica, entre muchos otros. Además estos medicamentos se han utilizado también para el dolor de tipo visceral y el dolor neuropático severo.

La selección de los opiáceos está influenciada por la intensidad del dolor, la farmacocinética, la farmacodinamia, la tolerancia del paciente, de los efectos adversos previos y de la presencia de enfermedades coexistentes. **3,4**

El agente opiáceo debe ser administrado por la vía más confortable y conveniente de acuerdo a las necesidades específicas del paciente. **4**

La liberación transdérmica nos permite una aplicación sistémica de los opiáceos a través de la piel intacta.

El Fentanyl fue un medicamento de una serie de opiáceos sintetizados por Janssen Pharmaceutica en los años 50 y 60 en un esfuerzo para producir analgésicos con una mejor actividad y potencia, sin tantos efectos colaterales como la morfina y la meperidina. **11**

El Fentanyl es un opiáceo sintético con el nombre químico de N fenil-N (1-2-feniletil-4-piperidil) propionanilide. Tiene una actividad analgésica de acción corta después de una administración por vía intravenosa o subcutánea. El bajo peso molecular (336.5 kd), la potencia equianalgésica y la liposolubilidad de este lo hacen disponible para que se libere por un sistema terapéutico transdérmico (TTS). **12**

Este sistema fue diseñado para liberar la droga dentro de la piel en una tasa constante de 25 a 100 mcr/hr. En un principio mucha de la experiencia clínica con los parches de Fentanyl fue obtenida en pacientes con dolor agudo postoperatorio.

Sin embargo, por el incremento en el riesgo de complicaciones respiratorias fue contraindicado. Se recomienda su uso en dolor crónico oncológico, aunque en algunos países, su uso no es solamente para este tipo de dolor, el medicamento también es utilizado para el tratamiento del dolor crónico en general, incluyendo el de origen no oncológico. **5,6**

El sistema transdérmico de Fentanyl o llamado también parches de Fentanyl conservan a la droga y una pequeña cantidad de alcohol como un gel con hidroxietil celulosa contenidos en un reservorio. Entre el reservorio y la piel se encuentra un controlador de depósito o disparador de membrana, el cual regula la cantidad de droga que es depositada en la superficie de la piel. **12**

El tiempo de la aplicación al efecto mínimo es de 1.2 a 40 horas y las concentraciones séricas máximas son de 12 a 48 horas. Entre un periodo de 72 horas, las concentraciones disminuyen gradualmente por el segundo y tercer día. Cuando el parche es removido, el Fentanyl continua absorbiéndose hacia la circulación sistémica debido al depósito cutáneo. La vida media de eliminación es de aproximadamente de 13 a 25 horas.

En general el Fentanyl transdérmico produce, aunque en menor grado, los mismos efectos adversos que otros opiáceos, principalmente sedación, náusea, vómito, prurito y constipación.

Las ventajas que ofrece el Fentanyl transdérmico sobre otros métodos tradicionales en el control del dolor crónico no oncológico son su fácil vía de administración y la presencia de menos efectos adversos. **5,6**

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos con edades de 30 a 70 años con diagnóstico algológico de dolor crónico no oncológico de moderado a severo y con intolerancia a la vía oral de los AINES, con antecedentes de gastritis medicamentosa o sangrado de tubo digestivo que acudieron a la consulta externa de la Clínica del Dolor del CMN "20 de noviembre" I.S.S.T.E.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del CMN "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E. y todos los pacientes admitidos en el estudio firmaron su hoja de consentimiento.

Previo conocimiento del historial médico, se colocó un parche de Fentanyl de 2.5 mg (25 microgramos/hora) en la región anterior de cualquier miembro torácico de cada paciente y se valoró su efecto analgésico cada 72 horas durante 3 semanas.

La calidad analgésica se valoró por medio de la escala visual análoga (EVA) considerada del 0 al 10 (0= sin dolor, 10= dolor máximo).

Se registraron los valores de EVA y se valoraron los efectos colaterales que se presentaron posterior a la aplicación del medicamento. Se recolectaron los datos obtenidos de acuerdo a las hojas de captación y se analizaron por medio del método estadístico de chí cuadrada.

RESULTADOS

La población total estudiada fue de 30 pacientes comprendidos entre las edades de 30 a 70 años, 25 pacientes del sexo femenino y 5 pacientes del sexo masculino, todos con diagnóstico algológico de dolor crónico no oncológico. El padecimiento con mayor frecuencia encontrado fue la artritis reumatoide con 25 casos ($p < 0.05$) comparados con 5 pacientes con enfermedad articular degenerativa. El resultado que se obtuvo durante las 3 semanas de tratamiento con Fentanyl transdérmico reveló que la valoración de la escala verbal análoga (EVA) de los 30 pacientes tuvo un importante significado estadístico, ya que la EVA basal fue en promedio de 7.5, disminuyendo la primera semana a una EVA de 5.4, la segunda semana fue de 4.5 y finalmente en la tercera semana fue de 4 ($p < 0.05$) al final del estudio.

Se comparó la escala verbal análoga (EVA) entre los 2 padecimientos tanto artritis reumatoide como la enfermedad articular degenerativa, de los cuales no encontramos significancia estadística, ya que la disminución del dolor se mantuvo constante durante las tres semanas de tratamiento en la artritis reumatoide una EVA de 7.36 a 3.88 y en la enfermedad articular degenerativa una EVA de 8.4 a 4.6. Los efectos colaterales que se presentaron durante la primera semana del estudio fueron la náusea, el vómito, estreñimiento y sedación, los cuales fueron disminuyendo en forma importante al final de las 3 semanas de tratamiento.

La náusea se presentó en 9 pacientes (42.85%) durante la primera semana, disminuyendo a 2 pacientes (7.14%) en la tercera semana ($p=0.03890$).

El vómito se manifestó en 5 pacientes (16.6%) durante la primera semana con una disminución a un paciente (3.33%) al final del estudio ($p=0.03216$) (**Figura 1**).

Presentaron estreñimiento 16 pacientes (53.3%) al inicio del estudio, reduciéndose a 2 pacientes (6.66%) al final de este ($p=0.005$).

La sedación se presentó en un paciente (3.33%) en todo el estudio ($p=0.6255$) (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar la calidad analgésica del Fentanyl transdérmico para el tratamiento del dolor no oncológico así como sus efectos colaterales.

En el campo clínico no existe un fármaco ideal que cubra de manera satisfactoria todos los requerimientos analgésicos. Desde su introducción para el control del dolor agudo a finales de los años 80, el Fentanyl transdérmico parece ser una valiosa aportación a la práctica médica. Las indicaciones se enfocan al control del dolor crónico en pacientes oncológicos y no oncológicos. Los pacientes con dolor crónico no oncológico presentan importantes alteraciones gastrointestinales desde una enfermedad ácido péptica hasta hemorragias de tubo digestivo por lo tanto, tienen intolerancia a la vía oral, además de problemas hemáticos y renales, por la administración crónica de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y esteroides, la utilización de Fentanyl transdérmico en este tipo de pacientes por lo tanto representa una alternativa en su manejo.

Se deben seguir ciertos lineamientos básicos para el manejo del dolor crónico con el Fentanyl, los cuales se aplican a cualquier analgésico opiáceo. Estos incluyen:

- 1) valoración continua del paciente,
- 2) obtener una dosis óptima para mejorar el dolor con menos efectos colaterales,
- 3) uso de fármacos adyuvantes para mejorar el efecto del opiáceo,

4) un tratamiento temprano anticipándose a los efectos adversos tales como la náusea, el estreñimiento y la sedación y
5) se debe esperar el periodo de adaptación al fármaco administrado.¹²

Algunos factores afectan la tasa de absorción y las concentraciones séricas por lo que se recomienda la aplicación del parche en cualquier parte superior del cuerpo como lo hicimos en nuestro estudio.

También se encontró que las concentraciones séricas se pueden incrementar hasta 25% por cada 3 grados centígrados de aumento en la temperatura corporal, pudiéndose incrementar los efectos colaterales, los cuales son similares a los que manifestaron pacientes tratados con medicamentos análogos; por lo tanto, el trabajo es compatible con otros estudios realizados para control de pacientes con este tipo de dolor. Esto es de suma importancia, ya que los pacientes con dolor no oncológico no presentan alteraciones importantes en la temperatura ni sudoración, lo que hace que la dosis del medicamento se mantenga constante, en comparación con los pacientes oncológicos, en donde el proceso se modifica por actividad tumoral y por lo tanto produce cambios en la temperatura y sudoración que pueden modificar la absorción y concentración del Fentanyl.¹²

Durante el estudio un paciente presentó desde un inicio intolerancia a la utilización del parche de Fentanyl manifestando efectos colaterales importantes como náusea, vómito, sedación y prurito, por lo que tuvo que suspender el medicamento y regresar a su manejo convencional, mejorando la sintomatología. Esto nos indica que, aunque el resto de los pacientes tuvieron buena aceptación al medicamento, no se descarta la aparición de dichos trastornos.

Por lo tanto, consideramos que el Fentanyl transdérmico resulta ser una alternativa importante y eficaz para el manejo de pacientes con dolor crónico de tipo no oncológico, ya que la calidad analgésica se mantuvo constante con una escala verbal análoga (EVA) de 4 en promedio, aunque la analgesia puede mejorarse con el aumento de la dosis, como lo notamos después del término de las 3 semanas del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Papagallo M. Heinberg LG. Ethical issues in the management of chronic nonmalignant pain. *Semin Neurol* 1997;17(3):203-11.
2. Savage SR. Opioids use in the management of chronic pain. *Med Clin North Am* 1999 May;83(3):761-86.
3. Cherny NI. New strategies in opioid therapy for cancer pain. *J Oncol Manag* 2000 Jan.Feb;9(1):8-15.
4. Cherny NI. Opioids analgesics; comparative features and prescribing guidelines. *Drugs* 1996 May;51(5):713-37.
5. Jeal W, Benfield P. Transdermal Fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutics efficacy in pain control. *Drugs* 1997 Jan;53(1):109-38.
6. Grond S, Radbruch L. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal Fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000 Jan;38(1):59-89.
7. McQuay HJ. Opioid use in chronic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 Jan;41(1Pt2):175-83.
8. Vecht CJ. Transdermal opioid administration: the pain plaster. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997 Apr; 141(17):821-3.
9. Savage SR. Opioid therapy of chronic pain: Assessment of consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 Oct;43(9):909-11.
10. Ahmedzai S. Current strategies for pain control. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 3: S21-4.
11. Peng P, Sandler A. A review of the use of Fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999 Feb;90(2):576-99.
12. Benzon HT, Raja SN, Borsook D: *Essentials of pain medicine and regional anesthesia*. Churchill Livingstone 1999. pp:55-58.