

Tolerabilidad local de buprenorfina T.D.S. tras la administración profiláctica de antihistamínicos antagonistas H1

R. Escartín¹, M. P. Acín², C. Bono³, M. D. Rodrigo⁴, J. Quero⁵, P. Cía⁶

Escartín R., Acín M. P., Bono C., Rodrigo M. D., Quero J., Cía P.

Buprenorphine local tolerability after the prophylactic administration of antihistamine H1 antagonists

SUMMARY

Introduction

One of the side effects of buprenorphine T.D.S., in an important percentage of patients, with bad local tolerability.

Objetives

To evaluate the local tolerability of buprenorphine T.D.S., after the prophylactic administration of antihistamine H1 antagonists orally during the first month of treatment and after using topical therapy if the local irritation persisted. As well as its effectiveness along the time.

Material and Method

A prospective observational study of 80 patients have been made (60 women and 20 men), age mediate 65.08 ± 13.5 years (R 34-87), with osteoarticular chronic pain of moderate intensity. We checked the following 6 months. Controls: basal, 1, 2, 3 and 6 months. Dose: buprenorphine T.D.S between 17.5 and 70 µg/h every 3 days. doses mediate 37.84 ± 16.34 µg/h. All the patients began simultaneous treatment with cetirizina 10 mg/day orally in nocturnal unique dose during one month. Since them, we administered dimetindeno gel in those patients with persistence of exanthema, erythema or pruritus, when They stopped orally.

It was valued like:

1. Good local tolerability only with orally: those patients who had not any local adverse reaction after one month of orally treatment and continue similar 6 months later.
2. Good local tolerability with orally + topical therapy: those patients whom after suspending orally one month later, local adverse reaction persisted and after the topical therapy administration, had not any local adverse reactions and continue similar 6 months later.
3. Regular local tolerability with orally + topical therapy: those patients whom after suspending orally one month later, local adverse reaction persisted and after the topical therapy administration had continued with slight and tolerable erythema and pruritus 6 months later.
4. Bad local tolerability only with orally: those patients whom after one month with orally treatment had severe erythema and pruritus and they had stopped treatment with buprenorphine T.D.S.
5. Bad local tolerability orally + topical therapy: those patients whom after suspending orally one month later, persisted erythema and pruritus and after topical therapy administration did not send the reaction adverse, stopping buprenorphine T.D.S.

¹ Jefa Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital "Obispo Polanco". Teruel.

² FEA. Servicio de Anestesiología. Hospital "Royo Villanova". Zaragoza.

³ Jefa de la Unidad de Anestesiología. Hospital "Royo Villanova". Zaragoza.

⁴ Jefa Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

⁵ FEA. Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

⁶ Residente Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Results

GOOD: 56 patients (70%) orally only and orally + topical therapy. FAIR: 7 patients (8.75%) orally + topical therapy. BAD: 17 patients (21.25%) orally and orally + topical therapy, they had suspended treatment.

Conclusions

The results were good without local adverse reaction and persisting in the time in a high percentage of the patients following with the topical therapy after one month orally. It had not any patient with local tumidity neither allergic reaction. It had not observed any variation of analgesic efficacy, so that, it had not changed of drug liberation because the previous topical therapy of dimetindeno.

Key words: Tolerability, Antihistamine H1 antagonists, Pruritus, Erythema.

RESUMEN

Introducción

Uno de los efectos secundarios de la buprenorfina T.D.S, en un porcentaje importante de pacientes, es su mala tolerabilidad local.

Objetivos

Evaluar la tolerabilidad local de buprenorfina T.D.S., tras la administración profiláctica de antihistamínicos antagonistas H1 por vía oral durante el primer mes de tratamiento y posteriormente por vía tópica, si persistía la irritación local. Así como su efectividad en el tiempo.

Material y Metodo

Se ha realizado un estudio observacional prospectivo de 80 pacientes (60 mujeres y 20 varones), edad media 65,08 +/- 13,5 años (R 34 - 87), que presentaban dolor crónico osteoarticular de intensidad moderada. Seguimiento: 6 meses. Controles: visita basal, 1, 2, 3 y 6 meses. Dosis: buprenorfina T.D.S. entre 17,5 y 70 µg/h cada 3 días. Dosis media 37,84 +/- 16,34 µg/h. Todos los pacientes comenzaron tratamiento simultáneo con cetirizina vía oral 10 mg/día en dosis única nocturna durante un mes. A partir del mes, dimetindeno gel en aquellos pacientes con persistencia de exantema, eritema o prurito, al suspender la vía oral.

Se valoró como:

1. Tolerabilidad local buena sólo con vía oral: aquellos pacientes que no presentaron ninguna reacción adversa local tras el mes de tratamiento oral y siguen igual a los 6 meses.
2. Tolerabilidad local buena con vía oral + vía tópica: aquellos pacientes que tras suspender la vía oral al mes, persistía reacción adversa local y tras la administración

vía tópica no presentaron reacciones adversas locales y siguen igual a los 6 meses.

3. Tolerabilidad local regular con vía oral + vía tópica: aquellos pacientes que tras suspender la vía oral al mes, persistía reacción adversa local y tras la administración vía tópica han seguido con eritema y prurito leve y tolerable a los 6 meses.
4. Tolerabilidad local mala sólo con vía oral: aquellos pacientes que tras el mes de tratamiento oral presentaron eritema y prurito severo y tuvieron que suspender el tratamiento con buprenorfina T.D.S.
5. Tolerabilidad local mala con vía oral + vía tópica: aquellos pacientes que tras suspender la vía oral al mes, persistía eritema y prurito y tras la administración vía tópica no remitió la reacción adversa, suspendiendo buprenorfina T.D.S.

Resultados

BUENO: 56 pacientes (70%) vía oral sólo y vía oral + tópica. REGULAR: 7 pacientes (8,75%) vía oral + tópica. MALO: 17 pacientes (21,25%) vía oral y vía oral + tópica, se suspende tratamiento.

Conclusiones

Los resultados han sido buenos sin reacción adversa local y persistiendo en el tiempo en un alto porcentaje de los pacientes al seguir con la vía tópica tras el primer mes de la vía oral. No ha presentado ningún paciente tumefacción local ni reacción alérgica. Con la utilización de dimetindeno no se ha observado alteración en la liberación del fármaco ni disminución en su efecto analgésico.

Palabras Clave: Tolerabilidad, Antihistamínicos antagonistas H1, Prurito, Eritema.

INTRODUCCIÓN

Los opiáceos son la base fundamental en el tratamiento del dolor crónico moderado o intenso (1,2). El objetivo del tratamiento del dolor con opiáceos consiste en proporcionar una analgesia óptima con un mínimo de efectos secundarios.

En los últimos años, se han producido avances importantes en el control farmacológico efectivo del dolor crónico como son los sistemas de liberación transdérmica ó TDS (Transdermal Delivery System).

La administración transdérmica de fármacos se basa fundamentalmente en el empleo de parches que se comportan de modo similar a la formulación de liberación controlada, evitando los valores pico y valle

del fármaco que se observan con las formulaciones orales, con lo que se reduce el riesgo de acontecimientos adversos (3). Las directrices de la OMS para el tratamiento del dolor crónico están orientadas en este sentido (4). Estos requisitos los cumple buprenorfina TDS (5).

La liberación transdérmica evita los inconvenientes derivados del metabolismo hepático de primer paso y la incompatibilidad gastrointestinal; también se consigue una mayor comodidad para el paciente con un mejor cumplimiento y al mismo tiempo, se amplía el perfil clínico del fármaco (6,7).

La buprenorfina es un derivado semisintético oripavínico del alcaloide morfínico tebaína (8). La potencia analgésica de la buprenorfina es entre 25 y 50 veces mayor que la de la morfina a igualdad de peso (9,10). La buprenorfina es un agonista parcial del receptor opiode μ (11,12) y un antagonista del receptor κ (13-16) en el SNC y en los tejidos periféricos, y posee una elevada afinidad por ambos receptores (12,17,18). Los efectos analgésicos parecen deberse a su actividad agonista μ (19). La elevada afinidad con los receptores opioides y su baja disociación de éstos da lugar a una prolongada duración de la acción que la hace más adecuada para una formulación de liberación controlada, evitando la necesidad de una administración frecuente (20) y consiguiendo una analgesia de mayor calidad.

La seguridad y eficacia se han puesto de manifiesto en estudios controlados con placebo y aleatorizados en pacientes con dolor crónico tanto oncológico como no oncológico (21-23).

El inicio y la duración del efecto dependen de la vía de administración. La buprenorfina existe desde hace varios años comercializada para su administración intravenosa o sublingual, consiguiéndose efectos analgésicos eficaces durante 6-8 horas con dosis de entre 0,2 y 0,4 mg (9). La formulación parenteral de buprenorfina comienza a actuar en los 5-15 minutos siguientes a la administración IV (9), y la sublingual entre los 15 y 45 minutos.

La semivida de eliminación se divide en una fase rápida y otra lenta: 6 horas (rápida) y 24 horas (lenta) después de la administración sublingual frente a 2 minutos (rápida) y 2-3 horas (lenta) después de la administración parenteral. La unión de buprenorfina a las proteínas plasmáticas es muy elevada (96%) (9) y tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 50% demostrándose proporcionalidad de dosis entre las distintas concentraciones del parche (24).

Buprenorfina se metaboliza en el hígado uniéndose al ácido glucurónico y se oxida a N-dealquil-

buprenorfina (norbuprenorfina) en una reacción mediada por el citocromo P540 (CYP) 3A4 (9,25,26). Buprenorfina también se convierte en metabolitos glucurono-conjugados que pueden hidrolizarse en el intestino para formar buprenorfina, más tarde reabsorbida por la circulación entero-hepática. Dos tercios del fármaco administrado se excreta sin metabolizar por heces mientras que el tercio restante lo hace por la orina (9,26).

Dado que buprenorfina se metaboliza en una reacción medida por el CYP 3A4, la exposición concomitante a fármacos que inhiben o inducen esta enzima pueden intensificar o debilitar la acción de buprenorfina. La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, de otros opiáceos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepressivos o neurolépticos pueden potenciar los efectos depresivos de buprenorfina sobre el SNC. Asimismo, el alcohol también puede intensificar dichos efectos (17,25).

El desarrollo de la tecnología de los sistemas terapéuticos transdérmicos ha permitido la incorporación de este fármaco a una matriz adhesiva de polímero mejor portador del principio activo que, en contacto directo con la piel, asegura un control preciso de la liberación y unos niveles plasmáticos constantes por tiempos mayores que los medios convencionales de administración. Esta liberación controlada minimiza el riesgo de sobredosis y el potencial de abuso (18). La buprenorfina demostró ser un candidato ideal para la administración transdérmica debido a su elevada lipofilia y a su bajo peso molecular (467,6).

El sistema transdérmico matricial (TDS) de buprenorfina, es un parche rectangular de esquinas redondeadas colocado sobre una capa protectora rígida de aluminio que se puede retirar, con una capa de recubrimiento del color de la piel, en cuyo centro se sitúa la matriz que contiene en fármaco. Esta capa de fármaco/matriz adhesiva contiene la buprenorfina activa y otros excipientes potenciadores de la penetración, como el oleiloleato, la povidona, los ácidos oxopentánicos, el poli-(acrilato-co-vinilacetato), etc. Estos potenciadores de la penetración son moléculas diseñadas para disminuir reversiblemente la resistencia de la capa córnea permitiendo así un acceso más fácil del fármaco a los tejidos. El aumento de la permeabilidad de la piel es consecuencia de la interacción entre el potenciador y las proteínas o lípidos de la capa córnea (25).

Los parches transdérmicos (TDS) contienen 20, 30 ó 40 mg de buprenorfina (que corresponden a dosis diarias de 0,8, 1,2 y 1,6 mg respectivamente)

(27), se comercializan en tres presentaciones llamados TDS 35 $\mu\text{g/h}$, TDS 52,5 $\mu\text{g/h}$ y TDS 70 $\mu\text{g/h}$. y están diseñados para un período de aplicación de 84 horas.

Después de la aplicación inicial del parche, las concentraciones plasmáticas aumentan tras de un período de latencia de 8-20 horas. A las 12-24 horas se alcanza la concentración plasmática constante. El perfil farmacocinético estacionario observado con los sistemas de liberación transdérmicos es comparable al observado con una pauta de infusión constante, lo que disminuye la variabilidad de la concentración y, por tanto, mantiene la exposición terapéutica. En cuanto a la buprenorfina, se consigue la exposición mantenida, al superponerse las concentraciones plasmáticas crecientes proporcionadas por un parche nuevo, con las concentraciones plasmáticas en descenso que se van liberando del depósito de fármaco que queda en la piel del parche anterior (25).

Después de retirar el parche, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina disminuyen gradualmente y se eliminan, con una semivida alrededor de las 30 horas (intervalo, 22-26 horas) (25).

Los efectos adversos que se describen con el tratamiento de buprenorfina son de dos tipos: generales y locales. Los efectos adversos generales son comunes a otros opiáceos: náuseas, vómitos, mareos, cansancio, estreñimiento, diaforesis, disnea, prurito, etc.

Las reacciones adversas locales que aparecen con más frecuencia son: eritema, prurito y exantema y con menos frecuencia: tumefacción, reacción alérgica, discromía, dermatitis, infección cutánea, sensación de quemazón en la piel y atrofia cutánea (25).

Las manifestaciones cutáneas adversas secundarias a la aplicación de parches transdérmicos son frecuentes y pueden ser debidas al principio activo, al vehículo o al adhesivo. La mayoría de los trabajos realizados encuentran reacciones cutáneas adversas en el 5-20% de los pacientes, y aunque, en un estudio (basado en los sistemas terapéuticos transdérmicos en general, no sobre buprenorfina) presentaron dichas lesiones el 75% de los pacientes, ninguno de ellos tuvo que abandonar el tratamiento (28). Afortunadamente, la mayoría de las reacciones cutáneas son locales, leves, transitorias y de origen no inmunológico, pero también se han descrito algunas reacciones graves y de origen alérgico que han obligado a la interrupción terapéutica.

Es importante señalar que aunque una reacción cutánea sea leve puede actuar modificando la absorción del principio activo y, por ende, su efecto sis-

témico; además, puede facilitar la aparición de una sensibilización tanto al soporte como al principio activo (29).

Las reacciones cutáneas secundarias a la aplicación de parches transdérmicos las podemos dividir desde un punto de vista didáctico, y basándonos en su mecanismo patogénico, en reacciones cutáneas inmunológicas y no inmunológicas. La mayoría de lesiones de origen no inmunológico son secundarias a la oclusión, mientras que casi todas las reacciones de origen inmunológico son producidas por un mecanismo de hipersensibilidad retardada tipo IV (29).

Las reacciones cutáneas no inmunológicas son las más frecuentes y aparecen en algún momento del tratamiento en un alto porcentaje de pacientes. Es una reacción secundaria a la oclusión y se produce una dermatitis de contacto irritativa común en todos los sistemas de liberación transdérmica, aunque de menor intensidad en los sistemas de matriz polimérica que incorporan hidrogeles. Es debida a la acumulación de humedad, sudor y sobrecrecimiento bacteriano (30). Es el efecto secundario más frecuente y será mayor cuanto más prolongado sea el período de oclusión. En la práctica esta irritación transitoria es, a menudo, de poca importancia (30). La dermatitis de contacto irritativa puede ser también secundaria al adhesivo.

La oclusión cutánea prolongada tiene como consecuencia una acumulación de sudor y de vapor de agua en la superficie cutánea, y esto puede llevar a una obstrucción de los conductos foliculares y sudoríparos y a la aparición de folliculitis y miliaria. Se trata de una reacción que se resuelve en un día sin tratamiento alguno. La oclusión crea un clima óptimo para el sobrecrecimiento de bacterias y levaduras (31).

Las reacciones cutáneas inmunológicas son menos frecuentes y pueden dar lugar a una dermatitis de contacto alérgica, y ésta puede ser debida tanto al adhesivo como al vehículo o al principio activo, aunque en la mayoría de las ocasiones este último es el antígeno relevante. Conviene recordar que la irritación cutánea secundaria a la oclusión prolongada y la aplicación reiterada de parches en una misma área pueden facilitar la sensibilización a cualquiera de los constituyentes del parche.

Nosotros comenzamos el estudio al observar que, en nuestro caso, la mala tolerabilidad local se presentaba en un porcentaje alto de pacientes, por lo que decidimos administrar tratamiento antihistamínico antagonista H1 de forma profiláctica, en los enfermos que precisaban parches de buprenorfina.

Los antihistamínicos antagonistas H1 están indicados en control de este tipo de reacciones locales, y como su comienzo de acción es lento, en muchos casos se recomienda como terapia de mantenimiento.

La cetirizina, fármaco utilizado en nuestro estudio por vía oral durante el primer mes de tratamiento, es un antagonista selectivo de segunda generación de los receptores de histamina H1, que posee rápido inicio de acción, larga duración de efecto y bajo potencial de interacción con otras drogas metabolizadas por el sistema hepático citocromo P450.

La cetirizina (32) actúa bloqueando los receptores H1 de la histamina. La histamina es una sustancia química que se almacena en las células (mastocitos) de la mayoría de los tejidos del organismo. Cuando el cuerpo reacciona ante una sustancia extraña, los mastocitos liberan histamina. La histamina se une a los receptores H1 y provoca un aumento del flujo sanguíneo y la producción de otras sustancias químicas que intervienen en la respuesta alérgica, entonces aparecen los síntomas de una reacción alérgica como son: inflamación de la piel y vías respiratorias o tejidos, escozor de la piel, ojos, nariz, congestión nasal y estrechamiento de las vías respiratorias. La cetirizina al bloquear la histamina produce un alivio de los síntomas de la reacción alérgica.

La cetirizina es un metabolito oxidado de la hidroxizina que inhibe la reacción cutánea en su fase temprana y es efectiva en pacientes con alteraciones alérgicas cutáneas incluida la dermatitis atópica (33), también posee una actividad antiinflamatoria (34) con un importante efecto sobre los eosinófilos que inhiben la quimiotaxis tanto *in vivo* como *in vitro* (35-37). Su acción sedante es mínima (38).

El maleato de dimetindeno, fármaco utilizado en nuestro estudio por vía tópica a partir del segundo mes y cuando persisten las reacciones adversas locales, es una fórmula para administración local en forma de gel y es también un potente antagonista de los receptores H1 de la histamina, utilizado sobre todo para el tratamiento de los síntomas de alergia y prurito cutáneos (39). Además recientemente se ha demostrado también un potente efecto anestésico local (40), así como una buena tolerabilidad y escasos efectos secundarios (41,42). La disponibilidad sistémica de dimetindeno gel es, aproximadamente, de un 10% (43,44).

Dado que los efectos adversos locales en los pacientes en tratamiento con buprenorfina TDS aparecían en un porcentaje importante de pacientes, el objetivo de este estudio fue evaluar la tolerabilidad local de dichos parches, tras la administración profi-

láctica de antihistamínicos antagonistas H1 por vía oral, durante el primer mes de tratamiento y posteriormente por vía tópica, si persistía la irritación local. Así como su efectividad en el tiempo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio observacional prospectivo de 80 pacientes (60 mujeres y 20 varones), edad media $65,08 \pm 13,5$ años (R 34 – 87).

Los pacientes presentaban dolor crónico osteoarticular de intensidad moderada, en los que se realizó un período de seguimiento de 6 meses, con evaluación de los efectos adversos locales en la visita basal, 1, 2, 3, y 6 meses, con dosis de buprenorfina T.D.S. entre 17,5 y 70 $\mu\text{g/h}$ cada 3 días siendo la dosis media de $37,84 \pm 16,34 \mu\text{g/h}$ cada 72 horas.

Todos los pacientes comenzaron tratamiento simultáneo con cetirizina vía oral 10 mg/día en dosis única nocturna durante un mes. A partir del mes, dimetindeno gel en aquellos pacientes con persistencia de exantema, eritema o prurito.

Los resultados con respecto a la tolerabilidad local de buprenorfina TDS se evaluaron de la siguiente manera:

1. Tolerabilidad local buena solo con la vía oral: aquellos pacientes que no presentaron ninguna reacción adversa local tras el mes de tratamiento oral con cetirizina 10 mg/24 horas en dosis única por la noche y seguían igual a los 6 meses.
2. Tolerabilidad local buena con vía oral + vía tópica: aquellos pacientes que tras suspender la vía oral al mes con cetirizina 10 mg en dosis única nocturna, persistía la reacción adversa local y con la administración por vía tópica de una pequeña cantidad (como un grano de arroz) de dimetindeno gel unos minutos antes en la zona donde se iba a aplicar el parche, no presentaron reacciones adversas locales y seguían igual a los 6 meses.
3. Tolerabilidad local regular con vía oral + vía tópica: aquellos pacientes que tras suspender la vía oral al mes con cetirizina 10 mg en dosis única nocturna, persistía reacción adversa local y con la administración por vía tópica de una pequeña cantidad de dimetindeno gel unos minutos antes en la zona donde se iba a aplicar el parche, continuó con eritema y prurito leve y tolerable a los 6 meses.

4. Tolerabilidad local mala sólo con vía oral: aquellos pacientes que tras el mes de tratamiento oral con cetirizina 10 mg en dosis única nocturna, presentaron eritema y prurito severo y tuvieron que suspender buprenorfina T.D.S.
5. Tolerabilidad local mala con vía oral + vía tópica: aquellos pacientes que tras suspender el tratamiento al mes por vía oral con cetirizina 10 mg en dosis única nocturna, persistía eritema y prurito y con la administración por vía tópica de una pequeña cantidad de dimetindeno gel unos minutos antes en la zona donde se iba a aplicar el parche, no remitió la reacción adversa, suspendiendo buprenorfina T.D.S.

Para mejorar la tolerabilidad local del parche se recomendó a los pacientes:

- Utilizar zonas menos sensibles que el pecho: espalda, glúteos, parte superior del muslo...
- Procurar que la piel esté bien nutrida e hidratada: utilizar hidratantes sin perfume (ya que los perfumes pueden tener un efecto irritante bajo el parche).
- Limpiar bien la piel con agua y secarla antes de aplicar el parche.
- Rotar la zona de aplicación: no volver a utilizar la misma zona de la piel hasta pasadas unas semanas, para evitar re-exposiciones.

Fueron excluidos del estudio los pacientes con hipersensibilidad conocida a buprenorfina, en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, disfunción hepática, depresión respiratoria grave, dependencia o hipersensibilidad a opiáceos, miastenia grave, delirium tremens concomitante y menores de 18 años. También se advirtió de una vigilancia adicional en el caso de aparecer fiebre, puesto que el incremento del calor corporal puede aumentar la permeabilidad de la piel.

RESULTADOS

Aunque no hemos encontrado estudios dedicados exclusivamente a evaluar la tolerabilidad local de buprenorfina TDS, decidimos llevar a cabo este trabajo al observar que, en nuestro caso, la intolerancia local

se presentaba en un porcentaje superior al de los estudios consultados, ya que, sólo el 27,5 % de los pacientes no precisó apoyo por vía tópica.

Los resultados de la tolerabilidad local de buprenorfina TDS en nuestro estudio fueron:

1. Tolerabilidad local buena, 56 pacientes (70%): 22 pacientes (27,5%) sólo precisaron tratamiento antihistamínico por vía oral + 34 pacientes (42,5%) que necesitaron vía oral y vía tópica.
2. Tolerabilidad local regular, 7 pacientes (8,75%) que precisaron tratamiento con antihistamínicos por vía oral y vía tópica.
3. Tolerabilidad local mala, 17 pacientes (21,25%): 5 pacientes (6,25%) que tras el mes con antihistamínico por vía oral persistían los efectos adversos y hubo de suspender el tratamiento con buprenorfina TDS + 12 pacientes (15%) que a pesar de que se les administró el antihistamínico por vía oral y vía tópica tampoco remitió la reacción adversa local y también hubo que suspender el tratamiento.

DISCUSION

La incorporación progresiva y continuada de nuevos fármacos por vía transdérmica es un hecho, del mismo modo, el desarrollo de nuevos sistemas de liberación transdérmica están cada vez mas perfeccionados.

Decidimos comenzar el estudio al observar que un elevado número de pacientes presentaba reacciones locales adversas. En algunas ocasiones dichas reacciones aparecían de forma tardía (3-4 meses) por ello mantuvimos el seguimiento durante 6 meses.

Los resultados en cuanto a tolerabilidad local fueron buenos sin reacción adversa y persistiendo en el tiempo en un alto porcentaje de los pacientes (70%), administrando cetirizina 10 mg por vía oral durante el primer mes y luego dimetindeno gel por vía tópica. Mientras que el 21% de los pacientes tuvo que suspender el tratamiento con buprenorfina TDS por intolerancia local por la persistencia de eritema y prurito a pesar del tratamiento antihistamínico vía oral el primer mes para continuar con la vía tópica.

Se ha observado que la tolerabilidad local mejora en mayores de 60 años, ya que, de los 22 pacientes

con buenos resultados en tratamiento con cetirizina 10 mg en dosis única nocturna por vía oral, 17 pacientes (77,27%) eran mayores de 60 años.

A partir de los 3 meses de aplicación con dime-tindeno maleato por vía tópica, 27 de los 34 pacientes (80%) no precisaron el antihistamínico de forma mantenida.

Revisando la literatura, la aparición de acontecimiento adversos locales durante el tratamiento con buprenorfina TDS es constante, aunque el porcentaje varía bastante según los estudios consultados, hacemos referencia a algunos de ellos:

En general los efectos secundarios locales más constantes son prurito y eritema que en el primer estudio consultado van disminuyendo desde un 11% al principio al 6% en la semana 4 (45). Contrariamente en otro estudio (46) oscilan desde el 6,5% en la semana 2 y el 17,4% en la semana 6 (última semana del estudio) por lo que aumentan durante el período de seguimiento. El prurito, eritema y erupción cutánea fueron las reacciones señaladas, siendo el prurito el que más aumentaba con el paso del tiempo. La tasa global de pacientes que abandonaron por esta causa es del 4,3%. Otra revisión nos muestra (47) que los acontecimientos locales adversos registrados, señalaban al final del período de estudio, cifras prácticamente iguales o algo superiores que al principio del tratamiento, destacando eritema (5%) prurito local (4,5%) y dermatografismo (1%). Es interesante, señalaba el autor, que estando ya fuera del período de registro para este estudio apareció una mayor incidencia de este tipo de acontecimientos en estos mismos pacientes coincidiendo con el fuerte calor del verano, y recomienda tenerlo en cuenta para veranos sucesivos.

El trabajo publicado por Schulmeister reflejó como el adhesivo del parche podía irritar la piel de algunos pacientes (48). Los acontecimientos adversos locales afectaron a un 6,2%, siendo los más frecuentes prurito local 1,4%, dermatitis 1,3% y eritema 1,3%.

El estudio clínico realizado por Griessinger con 13.179 pacientes en Alemania y Austria mostró que las reacciones locales aparecían en un 1% de los pacientes con una incidencia de dermatitis de contacto del 0,8%, prurito 0,7% y eritema 0,5% (49). Mientras Hannah (50) en su estudio sobre el perfil del fármaco, recogió los datos sobre un ensayo doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado en el que, las reacciones cutáneas locales (evaluadas tras la retirada del parche) se observaron en cerca de un tercio de los pacientes que llevaban un parche transdérmico (de

buprenorfina o placebo) y fueron generalmente de intensidad leve a moderada (18). Las reacciones más frecuentes fueron eritema (26,6%) y prurito (23,2%) de los tratados con buprenorfina y del 22,1% y 18,9% respectivamente de los que recibieron placebo. En el estudio de seguimiento a largo plazo, hubo una menor incidencia de dichas reacciones locales (10,5% de los pacientes) que consistieron en eritema (11,3%), prurito (9,2%), exantema (7,5%) y tumefacción (1,3%) (18). La causa de la suspensión del tratamiento fue el eritema y el prurito intensos en el 2,4% - 4,9% de los pacientes tratados con buprenorfina y el 2,6% de los que recibieron placebo (22). También en la revisión del estudio que realizó Rodríguez López (51) observamos como los acontecimientos adversos locales fueron disminuyendo a medida que iba aumentando el tiempo que el paciente estaba en tratamiento, desde el 18% de la segunda semana de tratamiento hasta llegar a un 8% al finalizar el período de observación en la octava semana. Los más frecuentes fueron también prurito y eritema.

Consultado estudio de fase III multicentrico, randomizado, doble ciego, control-placebo (23) constatamos que se registraron unos efectos locales adversos del 35,6% para buprenorfina y 25,5% para el grupo placebo, que consistieron principalmente en prurito y eritema y se observó que eran menos frecuente en los pacientes oncológicos que en los no oncológicos. En otro estudio similar realizado por Sittl (22) dichos efectos adversos locales aparecieron en aproximadamente un tercio de los pacientes (28,9%) siendo el eritema el más frecuente (27,4%) seguido de prurito (24,8%) y exantema (7,6%). Mientras que el estudio de Böhme (21) mostró un 10-20% de efectos adversos locales tanto en el grupo de buprenorfina como en el grupo placebo de intensidad moderada, pero describió 4 casos de prurito severo y 1 caso de eritema severo, todos ellos pertenecientes al grupo de pacientes con buprenorfina. El estudio realizado por Torres (52) reflejó que entre el 2 y el 2,5% de los pacientes refirieron prurito, eritema y exantema leves o moderados en 3 ensayos clínicos a doble ciego. Por último una comparación en voluntarios sanos entre buprenorfina y fentanilo transdérmico, puso de manifiesto que la incidencia en la aparición de eritema era más alta en los pacientes tratados con buprenorfina (53).

Vemos que existen diferencias importantes entre el porcentaje de los estudios consultados así como su evolución a lo largo del tratamiento. Muchos coinciden en que prurito, eritema y exantema son los más frecuentes (Tabla I).

Tabla I. Acontecimientos adversos locales según diferentes autores.

AUTORES	TOTAL	PRURITO	EXANTEMA	ERITEMA
Schulmeister	6,2%	1,4%		1,3%
Griessinger	1%	0,7%		0,5%
Hannah al a largo plazo	30%	23,2%		26,6%
Hannah tto a largo plazo	10,5%	9,2%	7,5%	11,3%
Sittl	28,9%	24,8%	7,6%	27,4%

CONCLUSIONES

Los sistemas transdérmicos ofrecen en general unas condiciones de seguridad y tolerabilidad bastante aceptables. Se han descrito reacciones cutáneas adversas relacionadas con la matriz polimérica, con los potenciadores químicos, con los adhesivos y con el principio activo. Estas reacciones son de orden local la mayoría de los casos, aunque en ocasiones pueden producir modificaciones en la absorción del fármaco (29).

Los sistemas de las últimas generaciones ofrecen mayores garantías terapéuticas por las mejores condiciones de liberación del fármaco y la disminución de los efectos secundarios cutáneos. La optimización de estos sistemas no debería realizarse sólo en función de su perfil terapéutico y farmacocinético, sino también mejorando su compatibilidad con la piel.

En nuestro caso hemos obtenido buenos resultados con la administración profiláctica de antihistamínicos antagonistas H1 con la vía tópica tras el primer mes de la vía oral. No se ha observado disminución de la acción analgésica al no alterarse la liberación del fármaco por la aplicación tópica previa de dimetindeno.

El parche transdérmico debe reunir una serie de propiedades (54):

- El contenido del fármaco debe ser el mínimo posible que permita el aporte de la dosis necesaria, aproximándose su biodisponibilidad al 100% para evitar la posibilidad de sobredosis por la aplicación en un lugar especialmente permeable.
- El parche debe ser pequeño, delgado y moldeable para adaptarse bien a la superficie cutánea.
- La parte de parche que está en contacto con la piel debe tener un adhesivo con flujo adecuado, sin fugas por los bordes tanto durante su almacenamiento como su aplicación.

- Las propiedades adhesivas del parche deben permitir que se mantenga en la piel el tiempo preciso y en condiciones diversas. El fármaco debe liberarse a una velocidad apropiada que incluya las variaciones de temperatura por diferencias ambientales (clima, humedad, etc.) e individuales (pérdida de agua transepidérmica, ejercicio y humedad). Los adhesivos no presentarán reacciones adversas en la piel; asimismo los monómeros residuales, los disolventes y otros posibles contaminantes residuales deben ser mínimos.

- Si se utiliza un potenciador químico para conseguir una carga útil adecuada, debe ser idealmente específico para el principio terapéutico y carecer de reacción propia con la piel y con otros excipientes del parche. Asimismo, un potenciador incorporado a la matriz de un polímero no debe favorecer la penetración de otras sustancias como monómeros o disolventes residuales, que podrían reaccionar adversamente en la piel, ni debe interferir en las propiedades del adhesivo (29).

Dado que los parches transdérmicos son una vía terapéutica emergente que ofrece claras ventajas sobre otras vías para la administración de fármacos, no sólo en el tratamiento del dolor sino también en otras especialidades, será interesante seguir investigando en esta línea para minimizar las posibles reacciones adversas locales.

CORRESPONDENCIA

María Pilar Acín Lázaro.
 Dirección: Paseo Pamplona nº 9, 8º B
 50004 Zaragoza
 E-mail: mpacinlazar@yahoo.es
 Financiación: Ninguna
 Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

1. Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995; 63: 65-76.
2. Schug SA, Merry AF, Acland RH. Treatment principles for the use of opioids in pain of nonmalignant origin. *Drugs*. 1991; 42: 228-239.
3. Muriel C, Failde I, Micó JA et al. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin. Ther.* 2005, Vol. 27: 451-462.
4. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
5. Kalia NK, Merino V, Guy RH. Transdermal drug delivery clinical aspects. *Dermatol. Clin.* 1998; 16: 289-299.
6. Caplan RA, Southam M. Transdermal drug delivery and its application to pain control, in; Benedetti C, editor. *Advances in pain research and therapy*, New York: Raven Press, 1990: 14; 233-240.
7. Benson HAE, Prankerd RJ. Optimisation of drug delivery 4; transdermal drug delivery. *Aust. J Hosp. Pharm* 1997; 27: 441-448.
8. Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc. Buprenex Product Insert, Richmond, VA, 2002.
9. Heel RC, Brogden RN, Speight TM et al. Buprenorphine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17: 81-110.
10. Finco G, Polati E, Bartoloni A, et al. Intravenous patient-controlled analgesia (PCA) in the treatment of post-operative pain: rationale and clinical application. *Chir. Ital.* 1995; 74: 20-25.
11. Martín WR, Eades CG, Thompson JA, et al. The effects of morphine –and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976; 197: 517-532.
12. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 1978; 35: 501-516.
13. Leander JD. Buprenorphine is a potent kappa-opioid receptor antagonist in pigeons and mice. *Eur J Pharmacol.* 1988; 151: 457-461.
14. Richards ML, Sadée W. Buprenorphine is an antagonist at the kappa opioid receptor. *Pharm Res* 1985; 2: 178-181.
15. Richards ML, Sadée W. In vivo opiate receptor binding of oripavines to mu, delta, and kappa sites in rat brain as determined by an ex vivo labeling method. *Eur J Pharmacol* 1985; 114: 343-353.
16. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of opioid receptors. *Trends Neurosci* 1993; 16: 506-510.
17. American Society of Health-System. Pharmacists. AHFS Drug Informaton. 2003.
18. Sittl R. Buprenorphine transdermal patch: clinical expert report. Germany: Grünenthal GrabH; 2000.
19. Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 537-545.
20. Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. *Drug Discov Today.* 2004; 9: 697-703.
21. Böhme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic* 2003; 15: 193-202.
22. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Ther.* 2003; 25: 150-168.
23. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1808-1820.
24. Data on file. Grünenthal, 2003.
25. Grünenthal GmbH. Transtec (R) scientific monograph. Aachen: Grünenthal GmbH, 2002.
26. Masche UP. Transdermal buprenorphine (in German). *Pharma Kritik* 2001; 23: 43-44.
27. Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs.* 2003; 63: 1999-2010.
28. Holdiness MR. A review of contact dermatitis associated with transdermal therapeutic systems. *Contact Dermatitis* 1989; 25: 3-9.
29. Betlloch I. y Silvestre JF. Aspectos cutáneos de los sistemas terapéuticos transdérmicos. *Piel* 2002; 17: 18-26.
30. Bircher AJ., Howald H. and Ruffli TH. Adverse skin reactions to nicotine in a transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 230-236.
31. Topaz O, Abraham D. Severe Allergic contact dermatitis secondary to nitroglycerin in a transdermal system. *ANN Allergy* 1987; 59: 365-366.
32. Curran M, Scott L, Perry C. Revisión sobre la Cetirizina. *Drugs* 2004; 64: 523-561.
33. Sheffer AL, Samuels LL. Cetirizine: antiallergic therapy beyond traditional H1 antihistamines. *J. Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 1040-1046.

34. Shimizu T, Nishihira J, Watanabe H. et al. Ceterizine, an H1-receptor antagonist, suppresses the expresion of macrophage migration inhibitory factor: its potential anti-inflammatory action. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 103-109.
35. Fadel LR, Herpin- Richard N, Rihoux JP. et al. Inhibitory effect of cetirizine 2HCl on eosinophil migration in vivo. *Clin Allergy* 1987; 17: 373-379.
36. Leprevost C, Capron N, De Vos C. et al. Inhibition of eosinophil chemotaxis by a new anti-allergic compound (ceterizine). *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 9-13.
37. Charlesworth EN, Kagey-Sobotka A, Norman PS. et al. Effect of ceterizine on mast cell mediator release and cellular traffic during the cutaneous late phase reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 905-912.
38. Portnoy JM, Dinakar C. Review of cetirizine hydrochloride for the treatment of allergic disorders. *Expert Opin. Pharmacother* 2004; 5: 125-135.
39. Fenistil gel. Summary of Product Characteristics. Nyon, Switzerland: Zyma SA, Drugs Regulatory Affairs; 1992 Oct.
40. Schaffler K, Wauschkuhn C, Brunnauer H et al. An explorative evaluation of the local anaesthetic activity of dimethindene. *Agent Actions. Special Conference* 1992: 437-439.
41. Bovey A, Fenistil Gel. Post-Marketing Surveillance Report. Adverse drug reactions reported to Zyma from 1980 to1994. Nyon, Switzerland: Zyma Sa, Drug Surveillance Unit; 1994.
42. Kienzler JL, Lachapelle JM. Human maximisation test with dimethindene maleate: about two methodologies. Poster discussion presented ay the First Congress of the European Society of Contac Dermatitis. (Book of abstracts, 92); 1992 Oct; Brussels, Belgium.
43. Chollet D, Kunstner-Gomez P. Development and validation of a liquid chromatographic assay for the determination of dimethindene in urine including a pilot study on systemic availability after topical application of Fenistil Gel. Nyon, Switzerland: Zyma SA, Pharmacokinetics; 1991 Nov. Report No. INN 1409.
44. Kienzler JL, Pierre M, Chollet D, et al. Study on comparative systemic availability of dimethindene maleate from topical applications in a cross-over design of a new formulation of Fenistil Gel and of Fenistil Milk in haelthy volunteers. Nyon, Switzerland: Zyma SA, Central Medical Affairs; 1992 Aug. Report No. 1498.
45. Muriel C. Valoración del parche transdérmico de buprenorfina en pacientes con dolor oncológico. *Rev. Soc. Esp. del Dolor*, Vol. 11, Supl. V. 41-48, 2004.
46. González Escalada JR. Utilización conjunta de buprenorfina transdérmica y morfina oral en pacientes con dolor crónico. *Rev. Soc. Esp. del Dolor*, Vol. 11, Supl. V, 3-10, 2004.
47. De Barutell C. Buprenorfina y tramadol. *Rev. Soc. Esp. del Dolor*, Vol. 11, Supl. V, 31-41, 2004.
48. Schulmeister L. Transdermal drug patches: Medicine with muscle. *Nursing* 2005; 35: 45-52.
49. Griessinger N, Sittl R. and Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Curr. Med. Res. Opin* 2005; 21: 1147-1156.
50. Hannah C. Evans y Easthope. Buprenorfina transdérmica. *Drugs* 2003; 63: 1999- 2010.
51. Rodríguez-López M.J. Buprenorfina transdérmica en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. del Dolor*, Vol. 11, Supl. V, 11-21, 2004.
52. Torres LM. Uso, indicaciones y experiencia con Buprenorfina en parche transdérmico. *Dolor* 2003; 18: 109-114.
53. Schmid-Grendelmeier P, Pokorny R, Passer UE. Et al. A comparison of the skin irritation potential of transdermal fentanyl versus transdermal buprenorphine in middle-aged to elderly healthy volunteers. *Curr. Med. Res. Opin* 2006; 22: 501-509.
54. Handgraft J. Aspectos farmacológicos de la nitroglicerina transdérmica. *Int J. Pharmaceutics* 1996; 135: 1-11.