

Evaluación del tratamiento del dolor crónico en pacientes oncológicos con buprenorfina transdérmica.

Clemente Muriel Villoría¹, José Manuel Cervera Grau², Manuel Constela Figueras³, Isabel Sánchez Magro⁴, Marta Neira Álvarez⁴

¹ Servicio de Anestesia. Unidad del Dolor Hospital Clínico de Salamanca

Paseo de San Vicente, 182, 33707 Salamanca

² Oncología Médica Hospital de Elda

Ctra. Elda-Sax, s/n, 03600 Alicante

³ Oncología Médica Hospital de Pontevedra

C/Lonreiro Crespo, 2 - 36001 Pontevedra

⁴ Departamento Médico, Grupo Grünenthal C/ Doctor Zamenhof, 36 - 28027 Madrid

Muriel VilloriaC, Cervera Grau J.M., Constela Figueras M., Sánchez Magro I., Neira Álvarez M.

Evaluation of transdermal buprenorphine for the treatment of chronic pain in cancer patients

ABSTRACT

Introduction

The concern with chronic severe pain in cancer patients is growing as antineoplastic therapeutic advances are procuring prolonged survival in many patients. This necessitates the development of new effective and safe analgesic treatments. For this purpose, the comparison of therapeutic outcomes with that obtained in non-cancer patients may be helpful.

Methods

A prospective, uncontrolled observational study that included a 3 month follow-up of patients starting transdermal buprenorphine was performed. Information was collected systematically on pain relief, quality of life (EuroQol-5D questionnaire), comfort of patch use and adverse events. Missing data were imputed by carrying forward former observations. This article refers to the comparative results of a subgroup of 207 cancer patients with that of 968 non-cancer patients that participated in the same study.

Results and conclusions

30% of cancer patients switched to transdermal buprenorphine from other opioid drug. Dose increases were required by 44% of patients, and most occurred in the first month; this proportion being significantly greater ($p < 0.001$) than among non-cancer patients (18.8%). More than two third achieved satisfactory pain relief, regardless of the origin of pain. There was a significant increase of quality of life score that was, nevertheless, lower among cancer patients (by an average of 12.2 mm in a visual analogue scale) than among non-cancer patients (17.1 mm); that was mainly attributed to pain improvement. The proportion of patients with adverse events was significantly lower among cancer (42.0%) than non-cancer patients (49.1%), $p = 0.010$. This was true also for related adverse events and withdrawals because of adverse events. Conversely, more cancer patients had serious adverse events or died during follow-up; although in none case these were related to buprenorphine treatment.

Conclusions

Within the opioid class, the transdermal formulation of buprenorphine is effective and safe for the treatment of moderate to severe chronic pain in non-terminal cancer patients.

Keywords: Buprenorphine, Pain, Cohort Studies, Opioid Analgesics, Cutaneous Administration, Analgesia.

RESUMEN

Introducción

El dolor crónico severo en el paciente oncológico no terminal es un problema creciente porque los avances de los tratamientos

antineoplásicos están aumentando la supervivencia de los pacientes. Es necesario, pues, el desarrollo de nuevos tratamientos analgésicos eficaces y seguros para estos pacientes. Para ello, la comparación con los resultados terapéuticos en pacientes no oncológicos con dolor crónico resulta de interés.

Material y métodos

Se realizó un estudio de post-autorización observacional prospectivo no controlado en el que se siguió durante tres meses a pacientes que comenzaron tratamiento con buprenorfina transdérmica. Se recogió información sistemática sobre el grado de alivio del dolor, la calidad de vida (cuestionario EuroQol-5D), el manejo del parche y los acontecimientos adversos. Los datos ausentes se cubrieron arrastrando valores anteriores válidos. Se presentan comparativamente los resultados obtenidos en un subgrupo de 207 pacientes oncológicos con los de 968 pacientes no oncológicos que participaron en el mismo estudio.

Resultados

El 30% de los pacientes oncológicos tenían un tratamiento previo con opioides. El 44,1% precisó de un aumento de dosis, en su mayoría durante el primer mes de tratamiento; proporción significativamente mayor ($p < 0,001$) que entre los no oncológicos (18,8%). Más de dos tercios obtuvieron alivio satisfactorio con independencia del origen del dolor. Se produjo un aumento significativo de la calidad de vida, que fue menor entre los oncológicos (12,2 mm en promedio en una escala analógica visual) que entre los no oncológicos (17,1 mm); y que un análisis ajustado atribuyó principalmente a la mejoría del dolor. La proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos fue menor entre los oncológicos (42,0%) que entre los no oncológicos (49,1%), $p = 0,010$. Ello mismo ocurrió con los acontecimientos adversos relacionados o los que motivaron el abandono. Por el contrario, fue mayor entre los oncológicos la proporción de acontecimientos adversos graves y de fallecimientos, si bien ninguno de ellos se relacionó con el tratamiento de buprenorfina transdérmica.

Conclusiones

Entre los fármacos opioides, la presentación transdérmica de buprenorfina demostró ser efectiva y segura para el tratamiento del dolor crónico de moderado a severo en pacientes oncológicos no terminales.

Palabras clave: buprenorfina, dolor, estudios de cohorte, analgésicos opioides, administración transcutánea, analgesia.

INTRODUCCIÓN

Los avances terapéuticos en oncología hacen que la supervivencia de los pacientes sea cada vez más prolongada. La evolución del cáncer hacia una enfermedad crónica hace que el dolor crónico oncológico (dolor debido a la presencia de cáncer, a morbilidad asociada o a su tratamiento) sea un problema emergente que precisa atención. En contraposición a la experiencia y al acuerdo existentes sobre la evaluación y el tratamiento de los cuadros de dolor agudo; es escaso el consenso existente para el tratamiento del dolor crónico en los pacientes oncológicos en remisión o con enfermedad lentamente progresiva (1). La experiencia clínica en el tratamiento del dolor crónico no oncológico y la comparación de los resultados obtenidos en unos y otros pacientes resulta pues de interés para avanzar en la evaluación y tratamiento del dolor crónico oncológico.

Siendo los fármacos opioides la principal arma terapéutica en estos pacientes, en la actualidad se dispone de pocas evidencias para conocer el beneficio real de estos fármacos a largo plazo; pues problemas como la tolerancia y el aumento de la sensibilidad al dolor (2), las alteraciones endocrinas (3) o del sistema inmune (4) cuando se utilizan dosis altas durante periodos prolongados pueden representar serias dificultades que compliquen el cuadro clínico del paciente.

Buprenorfina es un opioide semisintético derivado de tebaína que se comporta como agonista parcial de los receptores μ y como antagonista de los receptores κ (5). Presenta una alta potencia analgésica, un efecto prolongado, un menor potencial depresor respiratorio y un síndrome de retirada menos rápido e intenso en comparación con los agonistas puros del receptor μ (5-7). Debido a su bajo peso molecular y carácter lipofílico resulta muy adecuado para su aplicación mediante una formulación transdérmica, que proporciona administración más estable y un mejor ajuste de dosis, lo cual puede reducir el riesgo de reacciones adversas (8).

En los ensayos clínicos previos a la comercialización de la especialidad de buprenorfina transdérmica se demostró su eficacia para el tratamiento de dolor que no respondía a opioides débiles o a morfina, así como un perfil de seguridad satisfactorio en pacientes oncológicos (9). Sin embargo, dichos estudios se realizaron en condiciones experimentales diferentes a la práctica clínica rutinaria, no ofrecieron datos diferenciales con pacientes no oncológicos y sólo evaluaron los efectos a corto plazo. Se ha realizado un estudio observacional prospectivo a escala nacional en el que se siguió durante tres meses a 1.223 pacientes con dolor crónico que recibían tratamiento con buprenorfina transdérmica. Entre ellos había 207 pacientes oncológicos. El objetivo del presente artículo es evaluar los resultados obtenidos en términos de alivio de dolor y de calidad de vida en este grupo de pacientes oncológicos tratados con buprenorfina transdérmica en condiciones de práctica clínica de rutina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del estudio

El presente artículo se basa en los resultados obtenidos en términos de efectividad analgésica en un estudio de farmacovigilancia observacional, prospectivo, no controlado, multicéntrico (estudio PARCHE) en el que participaron 241 facultativos especialistas en reumatología, traumatología, rehabilitación, oncología médica, cuidados paliativos o en la clínica del dolor de 56 centros repartidos por la geografía española. La participación fue voluntaria, y fue ofrecida a facultativos de todas las regiones para que la muestra fuese lo más representativa posible. Este estudio forma parte del plan de evaluación clínica

diseñado para la especialidad de buprenorfina transdérmica tras su comercialización cuyo objetivo principal fue la recogida de información de seguridad, en especial la presentación de reacciones adversas raras no detectadas durante su desarrollo clínico. El primer autor de este artículo fue su investigador coordinador. Esta investigación se realizó atendiendo a las disposiciones legales para la realización de estudios de post-autorización en España y fue autorizado por 14 comités éticos de investigación clínica regionales antes de su puesta en marcha.

Todos los pacientes fueron reclutados entre diciembre de 2002 y abril de 2004. Para ello, se propuso la participación de forma consecutiva siguiendo el orden de las consultas del investigador participante a pacientes hospitalarios o ambulatorios con dolor no oncológico severo o dolor oncológico moderado a severo que no respondía adecuadamente con analgésicos no opioides y a los que se prescribió tratamiento con buprenorfina transdérmica. Para poder participar, los pacientes debían ser mayores de edad, tener capacidad física y mental suficiente para seguir los procedimientos previstos y proporcionar un consentimiento informado por escrito permitiendo la recogida y el tratamiento de datos de sus historias clínicas. La especialidad de buprenorfina transdérmica se utilizó en las condiciones habituales de uso según lo especificado en su ficha técnica; excluyéndose por tanto a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, con hipersensibilidad a esta medicación, adicción a opioides o en tratamiento para su retirada, con diagnósticos de miastenia severa o delirium tremens, alteraciones de la función respiratoria o depresión severa del centro respiratorio, o que estuviesen recibiendo o hubiesen recibido en las dos semanas anteriores algún fármaco inhibidor de la monoaminooxidasa (iMAO). La inclusión en el estudio fue posterior a la prescripción de buprenorfina transdérmica y en ningún caso se modificó el tratamiento de un paciente para permitir su reclutamiento en este estudio. Los pacientes fueron tratados según la práctica rutinaria dentro del Sistema Nacional de Salud y no recibieron ninguna compensación económica por su participación.

Atendiendo a las condiciones de uso autorizadas, aunque siempre bajo el criterio del facultativo que prescribía el tratamiento por tratarse de un estudio observacional, se recomendó comenzar con la dosis más baja posible de buprenorfina en cada caso; sin existir restricción alguna para las modificaciones posteriores en función del grado de analgesia y la situación clínica de los pacientes. Tampoco se restringió la utilización de medidas analgésicas de rescate para el tratamiento del dolor irruptivo ni de medicación analgésica concomitante.

Los datos se recogieron mediante formularios en papel a partir de la información obtenida en las consultas y de la recabada en las historias clínicas de los pacientes. Éstos incluyeron aspectos demográficos (edad y sexo), clínicos (constantes vitales, peso y talla), causas del dolor y utilización de medicación concomitante analgésica y no analgésica en el comienzo del seguimiento. Asimismo, se evaluó el grado de alivio del dolor mediante una escala categórica verbal de tipo Likert (publicada por Rensis Likert en 1932; una buena descripción de este método se puede consultar en (10)) con las siguientes cinco opciones de respuesta: “muy bueno”, “bueno”, “regular”, “malo” y “sin efecto”; así como el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud mediante el cuestionario EuroQol 5D (EQ-5D) (11). También se recogió información sobre los cambios en la calidad del sueño y la facilidad del manejo de los parches mediante sendas escalas categóricas verbales de tipo Likert con las opciones de respuesta “mejoría significativa”, “mejoría”, “sin cambios”, “ligero empeoramiento”, “empeoramiento” y “sin problemas”; “fácil”, “algo complicado” y “difícil”, respectivamente.

Los controles de seguimiento de los pacientes se realizaron al cabo de uno y tres meses desde el comienzo del tratamiento evaluado. Se trató de contactar con los pacientes que no acudiesen a sus visitas de seguimiento para conseguir recuperar su información o al menos para conocer la causa de su desistimiento. Cuando esto último no fue posible, se consideró al paciente como perdido. En estos controles de seguimiento se recogió información sobre la situación clínica del paciente y el grado de alivio del dolor mediante la misma escala categórica, la utilización de medicación analgésica concomitante, el grado subjetivo de cumplimiento del tratamiento con buprenorfina transdérmica y la calidad de vida relacionada con la salud con el EQ-5D.

Durante el estudio se registró de forma sistemática los acontecimientos adversos que ocurrieron durante el seguimiento, incluyendo información sobre las fechas de presentación, severidad, desenlace, medidas tomadas y la relación de causalidad estimada por el médico a cargo del paciente. La descripción de los acontecimientos adversos se codificó mediante el Medical Dictionary for Regulatory Activities (Med-DRA, versión 6.1) (12). Aunque el presente artículo se basa en los resultados de efectividad analgésica, se incluye también por su interés, información comparativa sobre aspectos de seguridad entre pacientes oncológicos y no oncológicos.

Se establecieron medidas derivadas de eficacia, como la proporción de pacientes que lograron alivio “bueno” o “muy bueno” del dolor, que experimentaron al menos un acontecimiento adverso, y que experimentaron algún acontecimiento adverso relacionado con la medicación en estudio, aunque no estuviese contemplado en la ficha técnica en el momento de la realización del estudio.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra del estudio originario se calculó en 2000 pacientes para describir acontecimientos adversos raros con buprenorfina transdérmica en todo tipo de pacientes. Con esta muestra, el poder para descubrir al menos un acontecimiento adverso con una prevalencia real de 1/1.000 a 1/1.300 oscila entre el 86% y el 78% si se considera un nivel de significación del 5%. Debido a que el presente artículo se basa en los resultados obtenidos en subgrupos de esta muestra, el número de pacientes que los componen no había sido fijado de antemano. Se definieron dos poblaciones para los análisis. Una incluyó a todos los pacientes con datos suficientes para los análisis (población de datos observados). La otra incluyó, además de los anteriores, a los pacientes con datos postbasales ausentes, los cuales, siguiendo la estrategia del “peor caso posible” fueron imputados por el último valor disponible o el propio valor basal (población de datos arrastrados); con el fin de minimizar el sesgo de

sobreestimación de efectividad al tratarse de un estudio no controlado (13). Los datos basales se describieron empleando sólo los datos observados.

Se utilizaron técnicas descriptivas basadas en momentos y ordenaciones para variables cuantitativas y en frecuencias para variables categóricas. Las características basales demográficas y clínicas se compararon entre los grupos de pacientes oncológicos y no oncológicos mediante pruebas t para muestras independientes o pruebas de homogeneidad basadas en el estadístico ji-cuadrado. Las variables de efectividad incluyeron las proporciones de pacientes con alivio bueno o muy bueno del dolor, cuyos cambios desde el momento basal se analizaron mediante pruebas de McNemar. Además, se compararon entre los grupos de pacientes oncológicos y no oncológicos mediante pruebas basadas en ji-cuadrado o pruebas exactas de Fisher. Los cambios de las puntuaciones de calidad de vida obtenidas con la escala analógica visual del EQ-5D se analizaron mediante pruebas de rangos con signo de Wilcoxon para cambios intra-sujeto y se compararon entre grupos mediante pruebas de Mann-Whitney. La parte de los componentes del estado de salud de este instrumento se analizó únicamente de forma descriptiva.

Además se realizaron análisis ajustados del resultado en términos de calidad de vida mediante regresión lineal múltiple considerando la puntuación de la escala analógica visual del EQ-5D como variable dependiente; así como de la verosimilitud de presentar alivio “bueno” o “muy bueno” del dolor o al menos un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento mediante sendos modelos de regresión logística. En todos los modelos de regresión se realizó una selección por pasos de las variables independientes, en la que se consideraron todas aquellas que pudiesen explicar parte del efecto.

Por último, las frecuencias de pacientes con acontecimientos adversos durante el seguimiento se compararon entre grupos de interés (pacientes oncológicos y no oncológicos, pacientes que estaban y que no estaban recibiendo opioides con anterioridad dentro del grupo de los oncológicos) se compararon mediante pruebas basadas en ji-cuadrado o pruebas exactas de Fisher.

Todos los análisis se llevaron a cabo empleando la versión 13 de la aplicación SPSS (14).

RESULTADOS

De los 1223 pacientes reclutados se registró la causa principal del dolor en 1175. De ellos, 207 (17'6%) eran oncológicos. Entre los 968 pacientes restantes no oncológicos, la causa mayoritaria del dolor fueron patologías del aparato locomotor (Tabla 1). En los pacientes oncológicos la proporción de mujeres, la de pacientes con índice de masa corporal superior a 30 kg/m², y la de pacientes hipertensos fueron significativamente menores que entre los no oncológicos (Tabla I). Un total de 200 pacientes oncológicos estaban recibiendo un tratamiento previo analgésico o coadyuvante para el dolor, siendo fármacos opioides en 62 de ellos (30'0%).

El 47'6% de los pacientes oncológicos (98 de 206) no completó el seguimiento del estudio. La causa más frecuente fue por el fallecimiento del paciente, seguida de la pérdida de seguimiento (en la Tabla 1 se facilita una comparativa de estas frecuencias con las del grupo de pacientes no oncológicos). Respecto a los pacientes que no estaban recibiendo opioides con anterioridad al estudio, los que ya los estaban recibiendo abandonaron más frecuentemente por acontecimientos adversos o por alivio insatisfactorio del dolor, pero menos frecuentemente por otros motivos. Estas diferencias no alcanzaron la significación estadística posiblemente por el reducido número de casos en cada clase (datos no incluidos por brevedad).

Tabla I. Características basales y motivos de abandono del tratamiento.

Variables	Oncológicos		No oncológicos		p-valor
	N	Media (DE)	N	Media (DE)	
Edad (años)	203	65'72 (12'73)	942	64'61 (12'97)	0'267
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	195	82'72 (11'16)	886	77'33 (9'63)	<0'001
Peso (kg)	198	70'17 (15'91)	915	73'07 (13'07)	0'007
	n/N	Frecuencia (%)	n/N	Frecuencia (%)	
Presión arterial ≥140/90	98/197	49'7	539/903	59'7	0'010
IMC >30 kg/m ²	27/196	13'8	258/900	28'7	<0'001
Sexo: frecuencia de mujeres	79/206	38'3	710/962	73'8	<0'001
Causa principal del dolor					
Oncológico	207/207	100'0	0/968	0'0	---
Aparato locomotor*	---	---	847/968	87'5	---
Quirúrgica*	---	---	70/968	7'2	---
Neuropsiquiátrica*	---	---	50/968	5'2	---
Gastrointestinal*	---	---	45/968	4'7	---
Cardiovascular*	---	---	32/968	3'3	---
Genitourinaria*	---	---	24/968	2'5	---
Endocrino-metabólica*	---	---	20/968	2'1	---
Otras*	---	---	59/968	6'1	---
Abandono del tratamiento	98/206	47'6	424/963	44'0	0'353
Por alivio insatisfactorio*	12/206	5'8	56/963	5'8	1'000
Por acontecimiento adverso (sin fallecimientos)*	13/206	6'3	175/963	18'2	<0'001
Fallece antes del fin del seguimiento*	34/206	16'5	19/963	2'0	<0'001
Pérdida de seguimiento*	28/206	13'6	86/963	8'9	0'041
Por otros motivos*	14/206	6'8	96/963	10'0	0'157
Necesidad de aumento de dosis	56/127	44'1	113/601	18'8	<0'001
Días 1 a 3†	4/ 71	5'6	8/ 93	8'6	---
Días 4 a 10†	15/ 71	21'1	8/ 93	8'6	---
Días 11 a 21†	16/ 71	22'5	19/ 93	20'4	---
Días 22 a 30†	13/ 71	18'3	17/ 93	18'3	---
Día 31 en adelante†	23/ 71	32'4	41/ 93	44'1	---
Formulación final >35 mg/h	57/127	44'9	89/605	14'7	<0'001

Nota: 'n' indica el número de pacientes con la característica señalada sobre 'N' pacientes totales. DE=desviación estándar.

* En algunos pacientes se ha señalado más de una causa.

† El denominador indica el número de pacientes para los que se pudo calcular los días tras los cuales se produce un aumento en la dosis.

En 127 de los 207 pacientes oncológicos se registraron las dosis de buprenorfina transdérmica durante los controles de seguimiento. De ellos, 56 (44'1%) precisaron al menos un aumento de dosis (significativamente mayor, $p < 0'001$, que entre los no oncológicos). Más de dos tercios (67'6%) de los aumentos de dosis ocurrieron durante el primer mes (Tabla I). Los aumentos de dosis fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes que precisaron medicación concomitante para el dolor que entre los que no (15 pacientes de 22, 68'2% frente a 41 de 105, 39'0%; $p = 0'017$). Al final del seguimiento, 70 de estos 127 pacientes (55'1%) estaban aún con el parche de dosis más baja, 35 mg/h; 46 (36'2%) habían pasado al de 52'5 mg/h; y 11 (8'7%) precisaron el parche de dosis más alta de 70 mg/h. La proporción de pacientes que estaban con dosis mayores que 35 mg/h al final del seguimiento fue significativamente mayor entre los pacientes oncológicos que entre los no oncológicos ($p < 0'001$, Tabla I). No se comunicaron casos con dosis más altas. Aproximadamente un quinto de los pacientes oncológicos (18'8%) recibieron de forma concomitante opioides (incluyendo los tratamientos para el dolor irruptivo), así como fármacos coadyuvantes para el dolor y antiinflamatorios no esteroideos (18'4% y 17'4%, respectivamente). La mitad de los analgésicos concomitantes durante el estudio fueron prolongación de los que ya estaban tomando con anterioridad. En cuanto a la facilidad de manejo de los parches, de los 136 pacientes oncológicos que respondieron esta cuestión, ninguno lo encontró complicado, 89 (65'4%) lo encontraron fácil de usar, y 44 (32'4%) lo consideraron como totalmente exento de dificultad.

Análisis de la efectividad

Los resultados obtenidos mediante la escala categórica verbal sobre el alivio del dolor se resumen en la Tabla II. Se dispone de

datos sobre el grado de alivio del dolor en la visita basal de 206 pacientes oncológicos, 180 en el Mes 1, y 137 en el Mes 3. De los 206 pacientes, 10 (4'9%) contestaron tener un alivio "bueno" o "muy bueno" antes del inicio del tratamiento con buprenorfina; mientras que al final del seguimiento lo fue por 141 (68'4%) en la población de datos arrastrados. El incremento de esta proporción fue estadísticamente significativo ($p < 0'001$). Tomando únicamente los datos observados, estas proporciones son naturalmente mayores: 82'5% (los abandonos se han excluido del análisis y no se han imputado como fracasos). Estos resultados fueron similares entre los pacientes no oncológicos (Tabla II). Al cruzar los datos sobre el alivio del dolor con la necesidad de aumento de dosis de buprenorfina durante el seguimiento en los pacientes oncológicos se observó que la proporción de pacientes con alivio "bueno" o "muy bueno" al final del seguimiento fue significativamente mayor entre los que no lo precisaron que entre los que sí lo precisaron. Asimismo, esta proporción fue mayor entre los pacientes que no recibían opioides con anterioridad que entre los que sí los recibían, aunque en este caso la diferencia no alcanzó la significación estadística (datos no incluidos por brevedad).

Tabla II. Frecuencias absolutas y relativas de las respuestas a la escala categórica verbal sobre el grado de alivio del dolor en el Mes 1 y el Mes 3 en la población de datos arrastrados para pacientes oncológicos y no oncológicos.

	Basal		p-valor*	Final		p-valor*
	Oncológicos (N=206)	No oncológicos (N=955)		Oncológicos (N=206)	No oncológicos (N=955)	
Muy bueno	1 (0'5%)	1 (0'1%)		35 (17'0%)	209 (21'9%)	
Bueno	9 (4'4%)	32 (3'4%)		106 (51'5%)	412 (43'1%)	
			0'335			0'349
Regular	69 (33'5%)	260 (27'2%)		43 (20'9%)	171 (17'9%)	
Malo	106 (51'5%)	486 (50'9%)		19 (9'2%)	93 (9'7%)	
Sin efecto	21 (10'2%)	176 (18'4%)		3 (1'5%)	70 (7'3%)	

* Prueba de ji-cuadrado para la comparación de las proporciones de pacientes con alivio "bueno" o "muy bueno" entre los estratos oncológicos y no oncológicos en el momento de la visita basal y al final del seguimiento.

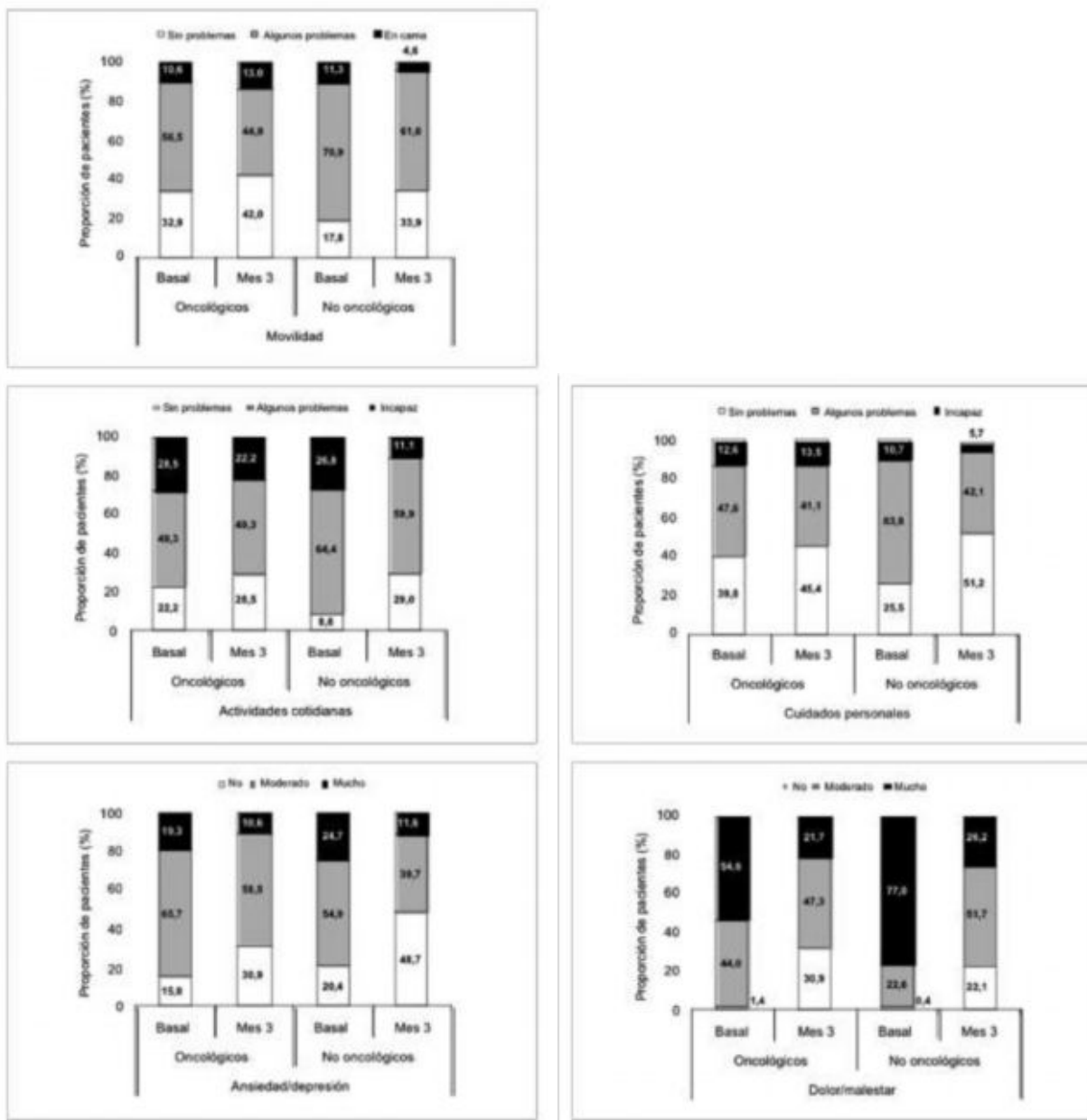
La puntuación de la escala analógica visual del EQ-5D sobre la calidad de vida relacionada con la salud cambió significativamente ($p < 0'001$) de 44'7 mm en la visita basal (mediana=40'0 mm) a 57'3 mm (mediana=60'0 mm) al cabo de tres meses en la población de datos arrastrados, correspondiente a un cambio medio de 12'2 mm (mediana=3'50 mm). El cambio medio entre los pacientes no oncológicos fue significativamente mayor, (media: 17'1 mm; mediana=12'0 mm; $p=0'013$). En cuanto a la evolución de los componentes de la calidad de vida relacionada con la salud puntuados ~~los~~ ~~componentes del estado de salud del EQ-5D~~, siempre en la población de datos arrastrados, las proporciones de pacientes sin movilidad o incapaces de realizar las actividades cotidianas por sí mismos no varió. Sin embargo, la proporción de pacientes que expresan tener muchas molestias/dolor descendió notablemente y más que en el subgrupo de pacientes no oncológicos (Fig. 1).

Un total de 111 de los 179 pacientes oncológicos que respondieron la escala sobre los cambios en la calidad del sueño en el momento basal (62'0%) señalaron las categorías "mejoría" o "considerable mejoría" tras un mes con el tratamiento; manteniéndose esta proporción en el 64'0% al cabo de tres meses (datos observados). Esta última proporción sólo llegó al 44'8% en los datos arrastrados (ausentes igual a empeoramiento).

El análisis ajustado (Tabla III) reveló una mayor probabilidad de lograr un alivio del dolor "bueno" o "muy bueno" entre los pacientes que no aumentaron la dosis de buprenorfina respecto de los que sí precisaron de un aumento. Ninguna de las otras variables consideradas en el modelo (presencia de alivio satisfactorio en el momento basal, edad, sexo, consumo de analgésicos concomitantes, tener una edad superior a 65 años) presentó una contribución significativa en el modelo.

El análisis ajustado de la puntuación de la calidad de vida determinada mediante la escala analógica visual del EQ-5D (Tabla III) reveló una interesante relación significativa entre el cambio desde el momento basal en la calidad de vida y la obtención de un control adecuado del dolor, con un aumento pronosticado de la media de las puntuaciones de 21'7 mm asociado al hecho de presentar alivio "bueno" o "muy bueno" al final del seguimiento. También se encontró una asociación inversa con la puntuación en el momento basal. Este último hallazgo no es inesperado puesto que cuanto mayor sea la puntuación de una variable al comienzo de una observación, menor será el margen que tiene para aumentar a lo largo de la misma. Otras variables que entraron en la selección por pasos con una asociación inversa (aunque los correspondientes coeficientes no resultaron significativos, por lo que no puede descartarse la ausencia de relación lineal con la variable dependiente) fueron la edad y la necesidad de medicación concomitante para el dolor.

Fig. 1. Evolución de las proporciones de pacientes en cada nivel de cada ítem de la parte descriptiva del EuroQol 5D.



Análisis de la tolerabilidad

Se recibió información sobre la presentación de acontecimientos adversos de 181 pacientes oncológicos y de 864 no oncológicos. Las proporciones de pacientes con al menos un acontecimiento adverso, al menos un acontecimiento adverso relacionado con la medicación y de pacientes que abandonaron el tratamiento por problemas de tolerabilidad fueron menores entre los pacientes oncológicos que entre los no oncológicos (Tabla IV). Por el contrario, la proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves y de fallecimientos fue significativamente mayor entre los pacientes oncológicos que entre los no oncológicos (Tabla IV). No obstante, en ningún caso estos últimos fueron relacionados con el tratamiento con buprenorfina transdérmica.

Casi dos tercios de todos los acontecimientos adversos (59'3%) en pacientes oncológicos ocurrieron durante el primer mes de tratamiento. Las proporciones de pacientes oncológicos con al menos un acontecimiento adverso, un acontecimiento adverso relacionado o un acontecimiento adverso que motiva la retirada del tratamiento fueron mayores entre aquellos que ya estaban recibiendo opioides con anterioridad que entre los que no (50'0% frente a 39'2%, $p=0'236$; 22'0% frente a 14'4%, $p=0'261$; y 12'0% frente a 5'6%, $p=0'199$; respectivamente). Los acontecimientos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron estreñimiento (18 de 181 pacientes, 9'9%), náuseas y vómitos (presentes cada uno en 8 pacientes, 4'4%), fallecimiento no relacionado con el tratamiento con buprenorfina transdérmica (7 pacientes, 3'9%), somnolencia (6 pacientes 3'3%), erupción cutánea, prurito y mareos (presentes cada uno de ellos en 3 pacientes, 1'7%), y alucinaciones, colangitis y sepsis (presentes cada uno de ellos en 2 pacientes, 1'1%).

El análisis ajustado de la verosimilitud de presentar al menos un acontecimiento adverso relacionado reveló que ninguna de las variables explicativas consideradas (comenzar con dosis bajas de buprenorfina, aumento de dosis durante el seguimiento, toma de analgésicos concomitantes, tener un IMC superior a 27 kg/m² al inicio y tener más de 65 años de edad) presentó una asociación significativa. No obstante, en un modelo auxiliar en el que se forzó la entrada de todas las variables explicativas se obtuvieron razones de odds que sugieren que comenzar con dosis bajas de buprenorfina transdérmica es un factor protector para la presentación de acontecimientos adversos (datos no incluidos).

Tabla III. Análisis ajustado de la verosimilitud de presentar un alivio adecuado ("bueno" o "muy bueno" en la escala categórica verbal) al final del seguimiento (modelo 1) y del cambio desde la visita basal hasta el final del seguimiento en la puntuación de la escala analógica visual sobre el nivel de la calidad de vida relacionada con la salud del cuestionario EQ-5D (modelo 2) en la población del "peor caso".

Variable	p-valor	Razón de odds (modelo 1) o Coeficiente (modelo 2) [IC95%]
Modelo 1		
Alivio "bueno" o "muy bueno" en visita basal	0'074	0'141 (0'017 a 1'208)
Necesidad de aumento de dosis de buprenorfina	0'012	0'270 (0'097 a 0'749)
Modelo 2		
Puntuación inicial de la escala sobre calidad de vida	<0'001	-0'787 (-0'975 a -0'599)
Alivio dolor bueno o muy bueno al final del seguimiento	<0'001	21'661 (13'091 a 30'231)
Edad en años decimales	0'297	-0'140 (-0'404 a 0'125)
Medicación concomitante analgésica	0'455	-2'706 (-9'863 a 4'452)

Tabla IV. Frecuencias de acontecimientos adversos.

	Oncológicos		No oncológicos		p-valor*
	n/N	Frecuencia (%)	n/N	Frecuencia (%)	
Al menos un AA	76/181	42'0	424/864	49'1	0'010
Al menos un AA relacionado	30/181	16'6	353/864	40'9	<0'001
Al menos un AA que motiva abandono	13/181	7'2	175/864	20'3	<0'001
Al menos un AA grave (no fallecimiento)	40/181	22'1	29/864	3'4	<0'001
Fallecimiento	34/181	18'8	19/864	2'2	<0'001

* Prueba exacta de Fisher

DISCUSIÓN

El presente trabajo aporta información interesante sobre el tratamiento del dolor crónico oncológico con buprenorfina transdérmica en la práctica clínica rutinaria; a pesar de sus limitaciones principalmente derivadas de su corta duración y del hecho que el estudio del que provienen los datos no fue diseñado específicamente para evaluar la efectividad del tratamiento en pacientes oncológicos. No obstante, la presencia simultánea de pacientes no oncológicos en el mismo estudio nos ha permitido evaluar sus características diferenciales con los primeros.

Por lo que respecta a efectividad, este tratamiento logró un alivio del dolor adecuado y una mejora de la calidad del sueño en más de dos tercios de los pacientes oncológicos; así como una mejora significativa en la calidad de vida relacionada con la salud. El perfil de seguridad fue favorable, no comunicándose ningún acontecimiento adverso en más de la mitad de los pacientes y con una frecuencia significativamente menor de eventos relacionados entre los pacientes oncológicos que entre los no oncológicos.

Además de estos datos generales, este estudio brinda más información que merece una reflexión más detallada. En primer lugar, confirma la tendencia del médico a excluir de la esfera del tratamiento analgésico los acontecimientos adversos que presentan los pacientes oncológicos, hecho ya comunicado con anterioridad (9). En este punto cabe mencionar que en un modelo de regresión realizado sobre los datos de este estudio que incluyó a todos los pacientes reveló que los pacientes oncológicos presentaban una probabilidad de presentar acontecimientos adversos significativamente menor que los no oncológicos (15). Por otra parte, la probabilidad de presentar acontecimientos adversos se asoció de manera inversa con la dosis de comienzo de buprenorfina, lo que sugiere que la titulación progresiva de la dosis es aconsejable para mejorar la tolerabilidad. Sin embargo, este ajuste puede ser problemático en pacientes oncológicos que precisan de dosis medias o altas para lograr analgesia satisfactoria pues puede conllevar un coste en términos de eficacia durante los primeros días de tratamiento. El hecho que en este estudio los pacientes oncológicos no presenten peores resultados en cuanto alivio del dolor o más abandonos por acontecimiento adverso sugiere esta posibilidad. Por otra parte, la instauración de medidas analgésicas

concomitantes fue más temprana en el grupo de pacientes oncológicos que en el de no oncológicos, lo que asimismo sugiere que el ajuste inicial fue más complicado entre los primeros.

La necesidad de mayores dosis de buprenorfina y la mayor demanda de analgésicos concomitantes en los pacientes oncológicos evidencia la mayor complejidad de los síntomas dolorosos de éstos frente a aquellos con etiología no maligna. El grado de control del dolor fue inferior entre los pacientes oncológicos que recibieron analgésicos concomitantes a pesar de recibir más ajustes de la dosis de buprenorfina. Ello sugiere la presencia de mecanismos fisiopatológicos mixtos implicados que incluso pueden variar a lo largo del tiempo, dando lugar a gran variedad y dinamismo en las manifestaciones clínicas.

La mayor proporción de acontecimientos adversos entre los pacientes que ya estaban recibiendo opioides antes de entrar en el estudio es un hallazgo paradójico, pues la rotación de opioides es una técnica empleada para limitar la dosis de opioides manteniendo la eficacia en virtud de la tolerancia parcial cruzada entre los diferentes agonistas de los receptores μ . No obstante, hay que expresar cautela en este punto, puesto que no disponemos de datos de seguridad de los pacientes previos a su entrada en el estudio, por lo que no podemos saber si realmente existió un empeoramiento de la seguridad en ellos. A pesar de estos problemas de seguridad, la rotación a buprenorfina transdérmica se mostró eficaz para controlar el dolor, lo cual supone una seguridad para el clínico que se enfrenta a la necesidad de un cambio de tratamiento analgésico con opioides en un paciente oncológico.

Es interesante también destacar la importante relación encontrada entre el control del dolor y la mejora de la calidad de vida apoyado por los resultados del análisis ajustado que indica que, una gran parte del efecto del tratamiento se debe a su capacidad analgésica. Incluso, en los pacientes oncológicos en los que el margen de mejora es inferior debido a las limitaciones funcionales que muchos tienen por la enfermedad de base (lo cual podría justificar el menor efecto que entre los pacientes no oncológicos), el alivio del dolor por sí solo, representó, un beneficio importante en términos de calidad de vida.

Otro hallazgo interesante es que, la mayor parte de los aumentos de dosis de buprenorfina transdérmica ocurrió durante las primeras tres semanas de tratamiento. Esto sugiere que, al menos durante los tres meses de seguimiento del estudio, la aparición de tolerancia es un hecho anecdótico. En general, las directrices para el tratamiento analgésico a largo plazo con opioides recomiendan, limitar el ascenso de la dosis o la detoxificación periódica (interrupción temporal de opioides) si los objetivos del tratamiento no se cumplen, para mantener tanto la eficacia, como la seguridad (16). Por otro lado, el mal cumplimiento terapéutico también se ha asociado con un mayor riesgo de adicción y de tolerancia (16); por lo que el empleo de vías de administración sencillas como la oral o, mejor aún, la transdérmica que requiere menor frecuencia de dosificación, es una estrategia recomendable para optimizar el tratamiento crónico con opioides. Aunque el presente estudio, sólo contempló un periodo de observación restringido (tres meses), más de la mitad de los pacientes oncológicos se estabilizaron con el parche de buprenorfina de dosis inferior (35 mg/h); y menos de una décima parte requirieron el parche mayor (70 mg/h). Por ello, este tratamiento presenta un comportamiento clínico aparentemente ventajoso respecto a su potencial para provocar tolerancia o efectos tóxicos neuronales, hormonales o inmunes a largo plazo a consecuencia del empleo de dosis muy altas.

Ya se ha mencionado que una de las limitaciones del estudio es su duración; las implicaciones de ésta se han referido en el párrafo anterior. Asimismo, no se dispone de información detallada sobre los síntomas de dolor de los pacientes y sobre sus características (como la presencia de componente neuropático, la aparición de crisis de dolor irruptivo o la determinación mediante escalas más adecuadas al dolor oncológico). Ello reduce las posibilidades del estudio para ayudar a aclarar la correspondencia entre la fisiopatología y la clínica de los síntomas de dolor crónico, asunto que está prácticamente sin resolver. También, debido al carácter observacional, no se dispone de datos sobre las dosis de buprenorfina empleadas en una proporción significativa de pacientes. Otra limitación importante es la ausencia de una cohorte control que sirviera para cuantificar los sesgos inherentes a la participación, como la tendencia de los pacientes a mostrarse más satisfechos con un tratamiento nuevo después de haber fracasado otro anterior o simplemente porque han decidido participar voluntariamente. Por último, el tamaño de la muestra de pacientes oncológicos es insuficiente para algunos de los análisis realizados (el estudio no fue diseñado específicamente para evaluar a estos pacientes), en especial los análisis multivariantes en los que se excluyó a los casos con datos ausentes en cualquiera de las variables. Es importante considerar esta limitación al interpretar ciertos resultados, en los que no se alcanzó la significación estadística a pesar de existir tendencias clínicamente relevantes. Como es el caso de la mayor frecuencia de pacientes oncológicos con acontecimientos adversos entre los que estaban recibiendo opioides con anterioridad, con respecto a los que no los estaban recibiendo o, el menor riesgo de acontecimientos adversos con dosis iniciales de buprenorfina más bajas observado en el modelo de regresión auxiliar, en el que se forzó la entrada de todas las variables independientes.

CONCLUSIÓN

El presente estudio observacional proporciona evidencias que apoyan la efectividad analgésica de la presentación transdérmica de buprenorfina y su adecuación a las recomendaciones para la utilización crónica de fármacos opioides en el tratamiento del dolor en pacientes oncológicos. Ello puede ser de gran utilidad para el facultativo que se enfrenta a pacientes no terminales con problemas complejos que requieren tratamientos analgésicos efectivos y seguros.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio se ha llevado a cabo con el apoyo financiero del Grupo Grünenthal España y la colaboración de Grünenthal GmbH, Aquisgrán (Alemania).

Los autores desean expresar su gratitud a los pacientes que cedieron sus datos para esta investigación, así como a los 241 facultativos que lo han hecho posible.

CORRESPONDENCIA

Isabel Sánchez Magro

Departamento Científico de Grünenthal

C/ Doctor Zamenhof, 36 - 28027 Madrid

Tlf.: +34.913.019.300

isabel.sanchez@grunenthal.com

Financiación: Ninguna

Conflictos de interés: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

1. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic pain in the cáncer survivor: a new frontier. *Pain Med* 2007; 8: 189-98.
2. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: im-plications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002; 100: 213-7.
3. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opso-mer F, Adriaensen H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2215-22.
4. Roy S, Loh HH. Effects of opioids on the immune system. *Neurochem Res* 1996; 21: 1375-86.
5. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Bu-prenorphine: a review of its pharmacological proper-ties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17: 81-110.
6. Walsh SL, Prestan KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Acu-te administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 361-72.
7. Walsh SL, Prestan KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Lher* 1994; 55: 569-80.
8. Evans HC, Easthope SE. Lransdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999-2010; discussion 1-2.
9. Radbruch L. Efficacy and tolerability of buprenorphine LDS in cáncer pain patients. *Eur J Palliative Care* 2003; 10: S13-S6.
10. Edwards AL, Kilpatrick FP. Scale analysis and the me-asurement of social attitudes. *Psychometrika* 1948; 13: 99-114.
11. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 Suppl 1:79-85.
12. International Conference on Harmonisation. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). International Federation of Pharmaceutical Manufactu-rers and Associations; 2003.
13. Lhe European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. ICH Lopic E 10 - Choice of Control Group in Clinical Lrials. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001.
14. SPSS for Windows, Ref. 13.0.1. Chicago, IL: SPSS Inc.; 2004.
15. Muriel C, Failde I, Meo JA, Neira M, Sánchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with modérate to seve-re chronic pain: a multicenter, open-label, uncontro-lled, prospective, observational clinical study. *Clin Lher* 2005; 27: 451-62.

16. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1943-53.