

Impacto de los nuevos fentanilos en el tratamiento del dolor irruptivo

No es inusual que los pacientes que padecen de dolor crónico experimenten exacerbación de su dolor ya sea por progresión de su enfermedad, desarrollo de tolerancia a la medicación, aparición de una nueva enfermedad que tenga al dolor como componente, o debido a un cambio en el patrón del dolor de la enfermedad existente. Cualquiera que sea la circunstancia que determine un cambio en la característica del dolor, el objetivo de su tratamiento es reducir el sufrimiento, aumentar el grado de confort, incrementar el nivel de actividad, facilitar las tareas de la vida diaria y mejorar la calidad de vida del paciente. Para alcanzar estos objetivos debemos entender las características de su inicio y duración y así asegurarnos de que el paciente reciba la medicación en el momento adecuado. En este número de la revista, el Dr. Trinidad y colaboradores publican en su trabajo "Análisis de efectividad del citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo: estudio Sublime", el efecto de la administración de fentanilo sublingual en pacientes oncológicos y no oncológicos en un tipo de dolor de rápido inicio, corta duración, intenso (> 5 en la escala EVA), que es difícil de tratar y se conoce como "dolor irruptivo" (1). Este trabajo tiene varios puntos de sumo interés. En primer lugar la formulación estudiada es novedosa y hay escasa bibliografía sobre el tema. En segundo lugar, el trabajo se ha hecho en pacientes oncológicos y no oncológicos por lo que los resultados se pueden generalizar a una población extensa. Por último provee información sobre eficacia, dosis y efectos adversos en forma integrada y comprensible. Considerando que el dolor irruptivo es el tipo de dolor más difícil de tratar, y que en algunos estudios se muestra que tiene una prevalencia que varía entre el 50-90% en pacientes con dolor oncológico (1-3), este trabajo se va a convertir en un clásico de la especialidad.

El dolor irruptivo puede ser subdividido en idiopático (cuando no hay una causa clara que lo cause), incidental (cuando se identifica un factor precipitante) y de fin de dosis. La inclusión de este último dentro de dolor irruptivo es cuestionable ya que sería debido a un decremento en la cantidad de fármaco en el plasma más que a un aumento absoluto de dolor (4). En este caso disminuir el intervalo entre las dosis (ya sea de formulaciones de larga duración o de corta duración, dependiendo lo que el paciente esté tomando), es el mejor curso de acción. En los otros dos casos (dolor irruptivo idiopático e incidental) la problemática es más compleja. El desafío es encontrar una formulación que alcance niveles terapéuticos en plasma lo más rápidamente posible ya que debido a la breve duración que caracteriza estos episodios, no es inusual que para el tiempo en que el fármaco sería efectivo, el episodio ya se haya resuelto (4).

Si bien la recomendación tradicional para tratar el dolor oncológico (posteriormente extrapolada al no-oncológico), es subir la escalera analgésica comenzando con un analgésico no esteroideo seguido por un opiáceo de baja potencia para, por último, utilizar los opiáceos de alta potencia, hoy en día algunos médicos, si la intensidad del dolor lo amerita, pre-

fieren incluir un opiáceo desde el comienzo del tratamiento. Desde el punto de vista práctico, el opiáceo que el médico prescriba está determinado por su nivel de confort con ese fármaco en particular, la historia farmacológica (en especial de opiáceos) del paciente y la presencia o historia de efectos adversos. Cuando se decide utilizar un opiáceo para tratar tanto el dolor oncológico como no-oncológico, típicamente se elige una combinación de una formulación de opiáceos de acción prolongada y una formulación de opiáceos de acción inmediata. La filosofía detrás de esta estrategia es la de mantener un nivel suficiente de fármaco en plasma las 24 horas del día (la formulación prolongada) que otorgue un nivel de analgesia adecuado con la menor cantidad de efectos adversos posibles y, a su vez, proveer al paciente de una herramienta (el opiáceo de acción inmediata) que le ayude a manejar el dolor adicional que el paciente pudiera experimentar a pesar de estar tomando la formulación de larga duración. A pesar de que no hay datos sólidos que sustenten esta práctica, en general el 80% de la dosis total del opiáceo que el paciente toma en las 24 horas se prescribe como de acción prolongada, mientras que el 20% restante se prescribe de acción inmediata, a la que comúnmente llamamos “rescate.” Esta estrategia en general es muy útil para aquellos pacientes que presentan dolor constante con cierto grado de fluctuación, pero las encuestas muestran que el paciente puede presentar otro tipo de dolor adicional que se ha dado a conocer como “dolor irruptivo”, el cual no siempre se controla adecuadamente con esta combinación de fármacos. El dolor irruptivo tiene características propias y presenta un desafío para el médico tratante y una fuente de frustración importante para el paciente que lo sufre. Debido a su inicio abrupto y relativa corta duración, se necesita un fármaco que alcance su pico plasmático rápidamente y que sea eliminado en corto tiempo, lo cual se logra con un opiáceo de acción rápida y corta duración (4).

Es importante aclarar que la mayoría de los agonistas opiáceos de los que disponemos en la farmacopea tienen esta característica. Excepciones serían metadona, buprenorfina y levorfanol que tienen una vida media de 15-150, 20-70 y 11-16 h, respectivamente. El resto de las moléculas (morfina, fentanilo, oxicodona, oximorfona, oxicodona, hidromorfona), son de acción rápida (alcanzan su pico plasmático en < 30 min) y corta duración (vida media menor de 2-3 h para las formulaciones orales). Cuando en la jerga de la especialidad nos referimos a un opiáceo de acción inmediata o prolongada en realidad nos referimos a la manera en que el opiáceo es liberado de la tableta, comprimido, cápsula, parche, unidad oral o film. Como ejemplo sirve recordar que tanto la oxicodona de liberación inmediata como la de liberación prolongada son en realidad la misma molécula. Los sistemas de liberación han sido el gran centro de atención, y no el desarrollo de nuevos fármacos, en los últimos años. La industria farmacéutica se ha focalizado en el desarrollo de sistemas de liberación con dos filosofías claramente diferentes. Por un lado se desarrollaron sistemas de liberación que aseguraban un nivel constante de fármaco por un periodo prolongado para disminuir la necesidad de tomar medicación varias veces al día, y por el otro sistemas de liberación que aseguraban una rápida absorción del fármaco. En el primer caso las moléculas que recibieron más atención inicialmente fueron morfina, oxicodona y fentanilo para sumarse posteriormente tramadol, oximorfona e hidromorfona. En el segundo caso (aquellos sistemas diseñados para facilitar una rápida absorción del fármaco y que tengan una farmacocinética lo más parecida posible a la administración parenteral), el fármaco que demostró ser más útil debido a su lipofilicidad fue el fentanilo. Es interesante destacar que desarrollar un sistema de liberación o adaptar un sistema de liberación ya existente (p. ej. sistema de liberación prolongada de un antihipertensivo) a un opiáceo, es menos costoso que desarrollar una molécula nueva. En el campo de los opiáceos no ha habido desarrollo de moléculas nuevas en décadas, siendo el tapentadol (que fue desarrollado recientemente), la excepción más que la regla. La diferencia en costo explica, al menos

parcialmente, el porqué de la proliferación de sistemas de liberación comparado a un escaso desarrollo de moléculas nuevas.

A través de los años se han ensayado diversas estrategias para manejar el dolor irruptivo focalizándose en los fármacos de acción rápida. Las que más se utilizaron inicialmente fueron morfina y codeína de liberación inmediata. El pico en sangre de estos dos fármacos se alcanza en 2 h y la vida media es de 4 h. Claramente esta estrategia está lejos de ser la ideal ya que el promedio de la duración de un episodio de dolor irruptivo es de 30 min. Una alternativa sería la formulación parenteral de morfina ya que alcanza el pico máximo en plasma en 20 min. Si bien desde el punto de vista farmacocinético esta estrategia podría ser efectiva para el tratamiento del dolor irruptivo, requeriría que el paciente estuviese internado o que el paciente se acercase al centro médico para recibir la medicación por esa vía, por lo que no es práctico. Para el momento que el paciente recibiera la medicación el dolor habría pasado. Otra alternativa es la administración subcutánea de morfina que no requiere personal especializado y es fácil de administrar pero requiere educar al paciente o la familia lo cual no es siempre posible.

Otra estrategia que ha recibido mucha atención en los últimos tiempos es la formulación transmucosa:

1. El primer producto que se comercializó con esta indicación es el citrato de fentanilo oral transmucoso (CFOT) y revolucionó el manejo del dolor irruptivo. El concepto es muy sencillo y consiste en embeber fentanilo en una matriz que se disuelve en 20 min. El pico plasmático se alcanza en 15 min y en estudios controlados se mostró que es más efectivo que la morfina para el dolor irruptivo. Más recientemente otras formulaciones de administración de fentanilo transmucoso han sido desarrolladas.

2. Tableta bucal de fentanilo (TBF). Esta formulación alcanza el pico plasmático en 30-90 min con mayor absorción transmucosa que el CFOT. Estudios controlados han mostrado alivio del dolor en 10 min aun en aquellos pacientes que han desarrollado tolerancia a los opiáceos.

3. El fentanilo intranasal también es eficaz y se ha observado alivio del dolor 12-15 min después de su administración.

4. Fentanilo sublingual (FSL) es otra formulación de reciente desarrollo. En estudios contra placebo se demostró efectividad 15 min después de su administración (5,6).

El trabajo de Trinidad y cols. se centra en esta última formulación, el fentanilo sublingual. Al ser esta una nueva formulación la información disponible es limitada por lo que el presente trabajo es de extrema utilidad para asistir al médico en el tratamiento del dolor irruptivo.

R. A. Cruciani¹ y E. Soto²

¹*Institute for non-Invasive Brain Stimulation of New York. Servicio de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Beth Israel Medical Center. New York, EE. UU. Departamento de Neurología. Albert Einstein College of Medicine. Bronx, Nueva York. EE. UU.*

²*Servicio de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Beth Israel Medical Center. New York, EE. UU.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
2. Portenoy RK, Payne D, Jacobson P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with

- cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.
3. Haugen DF, Hjerstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010;149:476-82.
 4. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing. *Critical Reviews in Oncology Hematology* (In press).
 5. Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, Kälkner KM, Derrick R, Howell J. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain; results from a randomized phase II study. *Palliat Med* 2010;24:286-93.
 6. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2877-85.