

Artículo de revisión

Buprenorfina en el manejo de dolor por cáncer

The Use of Buprenorphine to Control Cancer Pain

María Catalina Soto Niño¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

Resumen

Actualmente los opioides son el soporte del manejo farmacológico, en particular del dolor moderado a severo. En este sentido, es importante disponer de distintas formulaciones y vías de administración, aún más en el contexto del paciente oncológico. La buprenorfina tiene un bajo peso molecular, de alta potencia y liposolubilidad combinada a una favorable tolerabilidad y un bajo potencial de abuso. Por dichas razones la buprenorfina es ideal para aplicación transdérmica. La evidencia clínica disponible demuestra eficacia y seguridad en el empleo de la buprenorfina transdérmica en el tratamiento de dolor de moderado a severo en el paciente oncológico. Sin embargo, la buprenorfina no ha sido extensamente estudiada en ciertas poblaciones como otros opioides y se requieren nuevas investigaciones para definir el rol de esta en circunstancias clínicas específicas.

Palabras clave: dolor oncológico, buprenorfina transdérmica, opioide.

Abstract

Opioids are the current pharmacological remedies of choice for the control of moderate to severe pain. Subsequently, it is important to rely on a number of prescriptions and applications for these drugs, particularly in the case of oncological patients. Low molecular weight, high potency and liposolubility of buprenorphine combine with its favorable tolerance and low abuse probability. Clinical evidence reveals that the use of transdermal buprenorphine in the treatment of moderate to severe pain in oncological patients is effective and safe. However, buprenorphine has not been widely studied among certain populations, as have other opioids, thus making further research necessary in order to define its role under specific clinical circumstances.

Key words: Oncological pain, transdermal buprenorphine, opioids.

Los opioides potentes constituyen la base del tratamiento farmacológico del dolor moderado a intenso (1-3). La buprenorfina, específicamente, ha estado disponible como analgésico sublingual y parenteral desde 1970, y recientemente se ha introducido en presentación transdérmica, para el manejo del dolor crónico.

Este medicamento se clasifica como un agonista parcial, y, en consecuencia, se sugerían algunas limitaciones para su uso prolongado en dolor crónico; no obstante, los estudios animales con modelos de dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático (4) sugieren alta potencia y una eficacia del 100% respecto al efecto máximo posible, como sucede con los agonistas μ puros.

Correspondencia

María Catalina Soto Niño. Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85, Bogotá, Colombia.
Correo electrónico: catalina_soto@yahoo.com

Fecha de recepción: 28 de enero del 2008. Fecha de aprobación: 14 de julio del 2009.

El uso de la piel como puerta de entrada de fármacos ofrece algunas ventajas:

- Evita el metabolismo de primer paso y la intolerancia oral.
- Permite la liberación prolongada del fármaco, al mantener niveles plasmáticos constantes.
- Mayor comodidad para el paciente y un mejor cumplimiento de la terapia.
- Evita las molestias surgidas de la inyección parenteral repetida.

Este artículo revisará los datos derivados del uso de buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor crónico oncológico, como primera fase en la búsqueda y el análisis de la evidencia disponible, para una revisión sistemática posterior.

Clasificación y mecanismo de acción

La buprenorfina actúa como un opioide agonista parcial con gran afinidad por el receptor μ y un antagonismo de los receptores κ y δ (5). Es un derivado sintético de la tebaína, con actividad sobre el receptor μ que produce analgesia supraespinal, depresión respiratoria y miosis, mientras su efecto sobre el receptor κ explica cierto grado de analgesia espinal, así como sus efectos disfóricos y psicómiméticos (6).

Su estructura opioide contiene un grupo t-butilo en la posición C-7, en el espacio cercano al grupo fenilo, lo cual contribuye a que sea lipofílico; además, tiene un bajo peso molecular. Tales propiedades facilitan su penetración tisular y su administración transdérmica (5-7).

Tanto la unión como la disociación al receptor son lentas, lo que parece relacionarse con menos síntomas al suspender su administración; no obstante, se pueden presentar síntomas de abstinencia, de menor intensidad en relación con la morfina (4).

Los estudios con animales sugieren que este medicamento no produce internalización del receptor opioide (8,9), lo que, en teoría, reduce la posibilidad de desarrollar tolerancia. Al respecto, estudios con voluntarios humanos sugieren que no existe efecto techo para buprenorfina (10,11). Otros estudios han mostrado reversibilidad de la acción opioide con naloxona, y la posibilidad de asociar buprenorfina con opioides como la morfina y el tramadol en la fase inicial de titulación, o como analgésicos de rescate, conceptos opuestos a los clásicamente expuestos (10).

Desde el punto de vista de su relación de dosis equianalgésica, se considera de 25 a 50 veces más potente que la morfina. Como dato interesante de comparación, mientras la relación entre morfina oral y fentanilo es de 1:100, la relación entre morfina oral y buprenorfina transdérmica es de 1:110 (12). En dosis analgésicas, la buprenorfina se asocia con pocos cambios en los planos cardiovascular y respiratorio (5).

Farmacocinética

Concentraciones plasmáticas máximas después de la administración intravenosa se logran en 2 o 5 minutos, pero luego muestran un descenso rápido. Por otro lado, la administración sublingual alcanza una concentración sanguínea máxima en 2 horas, seguida por una fase de descenso rápido durante las primeras 6 horas y una fase de descenso gradual durante 24 horas. La biodisponibilidad sublingual reportada varía entre el 0% y el 60%, con alta unión a proteínas plasmáticas del 96% (13).

La buprenorfina se metaboliza en el hígado a N-dealquil buprenorfina (nor-buprenorfina) y otros metabolitos conjugados con glucurónido (13); las dos terceras partes del fármaco original se eliminan sin metabolizar por las heces, y un tercio, sin cambios metabólicos o desalquilada por la orina, por lo cual se ha considerado útil en pacientes con insuficiencia renal (13).

Los estudios realizados en animales demuestran que la buprenorfina atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria, y tras su administración parenteral la concentración en el cerebro es de 2 a 3 veces mayor que cuando se administra por vía oral.

La concentración plasmática efectiva para aliviar el dolor de moderado a intenso es de 100-500 pg/ml; los 100 pg/ml son la concentración mínima efectiva (CME) (14).

La biodisponibilidad aproximada de la buprenorfina transdérmica es del 50%. Tanto el área bajo la curva como la vida media terminal se incrementan progresivamente con el aumento de la dosis, hasta alcanzar una concentración de estado estable con la segunda o tercera aplicación (15). Sin embargo, se ha demostrado, durante la exposición inicial, que las concentraciones plasmáticas varían proporcionalmente con la dosis, y sólo la presentación de 70 µg, no disponible en Colombia, alcanza la CME durante las primeras 12 horas. Su vida media terminal es larga, al variar de 34 a 37 horas, dependiendo de la presentación (5-7).

Actualmente la buprenorfina cuenta con un diseño básico matricial, desarrollado para garantizar un control seguro y preciso de la liberación del fármaco (13).

Las presentaciones disponibles de 35, 52,5 y 70 µg por hora corresponden a dosis diarias de 0,8, de 1,2, y de 1,6 mlg de buprenorfina, o, aproximadamente, a 60, 90 y 120 mlg por día de morfina oral. Las concentraciones séricas en equilibrio pueden demorarse varios días, así como la vida media terminal puede ser de 25 a 27 horas.

La analgesia clínicamente efectiva se alcanza a las 12 horas. Usualmente es bien tolerado, y la frecuencia de efectos adversos reportados como de leve a moderada intensidad en los estudios incluye eritema local en un 26,6% de los casos; prurito local, en un 23,2%; náusea, en un 16,7%; vómito, en un 9,3%; vértigo, en un 6,8%; sedación, en un 5,6%; estreñimiento, en un 5,3%, y eritema, en un 4% (5). Los efectos adversos son más frecuentes en pacientes con enfermedad oncológica (46,6% frente al 34,2%, respectivamente) (15). Se reporta una tasa de abandono por efectos adversos cercana al 10,8% (16).

Estudios experimentales sobre la respuesta inmune celular en el bazo sugieren un perfil inmunofarmacológico neutro respecto a la morfina, ventaja potencial que podría explicarse por una sustitución carbonilo en C6 y un enlace sencillo entre C7 y C8 en su estructura (17,18).

Uso de buprenorfina en dolor crónico oncológico

La buprenorfina ha sido usada en pacientes con cáncer en administración sublingual, epidural, transdérmica (19,20). La buprenorfina puede ser administrada vía sublingual, subcutánea, endovenosa, epidural y subaracnoidea. No se ha reportado uso intranasal, rectal o nebulizado. Está disponible como elixir, en tableta sublingual y en tableta en combinación con naloxona. La solución parenteral tiene una concentración de 0,3mg/ml. También está disponible como elixir, tableta para uso sublingual y en combinación con naloxona. La presentación transdérmica está disponible por 35, 52,5 y 70 µg/h; en Estados Unidos han sido desarrolladas formas transdérmicas de 5, 10, y 20 µg/h (15).

Cuando se comparó a la buprenorfina con la morfina intramuscular, su duración de acción fue mayor. En administración peridural proporciona un alivio del dolor del 85%, similar al de la morfina (19). En cuanto a la vía subaracnoidea, en dosis única o en infusión, la buprenorfina es efectiva y segura, con baja incidencia de depresión respiratoria. Sin embargo, frente a estas ventajas, no es recomendado como primera opción intratecal.

La eficacia de la presentación transdérmica de la buprenorfina en los pacientes con dolor crónico oncológico ha sido objeto de varios estudios. En un estudio multicéntrico abierto realizado en 16 Unidades del Dolor en España (21) se obtuvieron datos de 164 pacientes con dolor crónico oncológico intenso. Más del 75% de los pacientes requirió dosis bajas de buprenorfina transdérmica (5,32,52), más del 41% comunicó una puntuación del dolor inferior o igual 4 a las 2 semanas de tratamiento y el 76% alcanzó una puntuación del dolor inferior a 4 a las 8 semanas de tratamiento.

El porcentaje de pacientes que necesitó medicación de rescate disminuyó con el tiempo, y los pacientes que siguieron necesitando medicación de rescate utilizaron una menor dosis. Se registraron también, como parámetros de calidad de vida, el estado físico, el bienestar subjetivo, las actividades sociales, las actividades diarias, el cambio de salud, la salud global y el dolor, y, en general, los pacientes comunicaron una mejoría significativa en todos los parámetros.

En un estudio extenso de vigilancia postcomercialización realizado en Alemania (22), en el cual se incluyó a 13.179 pacientes, el 28% (3.690 casos) tenía dolor oncológico documentado. La dosis inicial de buprenorfina transdérmica fue de 35 µg/h en el 78% de los casos, de 52,5 µg/h en el 16%, y de 70 µg/h en el 5% restante. El 84% de los casos tratados alcanzó un buen alivio del dolor al final del estudio. De ellos, dos tercios describieron un alivio del dolor bueno o muy bueno, con lo cual se demuestra su eficacia en el tratamiento del dolor de intensidad severa. Antes del ingreso al estudio algunos pacientes recibían tramadol o morfina; es importante anotar que no se presentaron reacciones adversas atribuibles al cambio de opioide.

En otro estudio de fármaco-vigilancia (21) de 1.223 pacientes, 207 (17,6%) tenían dolor oncológico documentado. El alivio del dolor en el momento basal se clasificó como bueno o muy bueno sólo en el 5% de los casos, pero aumentó durante el tratamiento con buprenorfina transdérmica, hasta el 89% al terminar el tercer mes. Además, mediante escala validada, los aspectos de calidad de vida de estos pacientes presentaron una mejoría significativa respecto al valor basal.

Sorge y Sittl realizaron un estudio multicéntrico (23), aleatorio, doble ciego controlado con placebo, con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de buprenorfina transdérmica. Se incluyó a 137 pacientes con dolor crónico, de los cuales el 33% presentaba dolor por cáncer. El grupo tratado con parches de buprenorfina de 35 µg/h presentó mayor reducción en la dosis de rescate ($p=0,03$), mayor reducción global del dolor ($p=0,05$) y aumento en el número de horas de sueño al ser comparado con placebo. No hubo diferencias en la incidencia de efectos colaterales sistémicos y locales.

En un ensayo clínico, controlado con placebo, con asignación aleatoria Böhme incluyó 151 pacientes con dolor crónico, de los cuales el 56% padecía dolor por cáncer. Utilizó parches de buprenorfina de 35, 52,5 y 70 µg/h, y encontró una eficacia dependiente de la dosis. En los grupos tratados con buprenorfina se redujo el consumo de analgésicos de rescate, y se logró mayor tiempo de sueño y de alivio del dolor. Los efectos adversos sistémicos como náusea, vómito y estreñimiento

fueron similares al grupo control; los efectos locales eritema y prurito tampoco fueron diferentes en los grupos evaluados (24).

Likar (25) realizó un seguimiento a largo plazo de 239 pacientes, de los cuales 134 (56%) presentaban dolor por cáncer. El periodo promedio de seguimiento fue de 7,5 meses. Se observó una adecuada adherencia al tratamiento en el 79% de los pacientes. Las dosis de rescate se redujeron en el 50% de los pacientes, y se observó alivio del dolor en el 86,6% de ellos. En cuanto a efectos adversos, se reportó estreñimiento en el 3,8% de los pacientes, lo cual es menor que lo observado para otros opioides. La dosis constante de buprenorfina fue suficiente en el 7,5% de los casos durante 12 meses, en el 5% durante 20 meses y en el 2% incluso hasta 42 meses o más. Es importante anotar que, a pesar del seguimiento prolongado, en este estudio no se reportó fenómeno de tolerancia clínicamente importante, y se observó que el 44% de los pacientes mantuvo dosis estables de buprenorfina.

Efectos secundarios

El perfil de efectos secundarios de la buprenorfina transdérmica es, en general, similar a otros opioides; la mayoría de ellos, en los sistemas nervioso central y gastrointestinal (5).

En el estudio de farmacovigilancia postcomercialización realizado en Alemania (22) ($n= 13.179$ pacientes) se demostraron para la buprenorfina efectos secundarios similares a otros opioides, pero con una tasa de estreñimiento más baja (0,97%). Los acontecimientos adversos más frecuentes son la dermatitis de contacto y el prurito (22). Como sucede con otros sistemas transdérmicos, la mayoría de las reacciones cutáneas se debe a la irritación mecánica de la piel por el retiro del parche en la misma zona.

Podría concluirse que la naturaleza de los efectos secundarios es similar, salvo para el estreñimiento, que es menor. Su uso podría ofrecer ventajas teóricas en ciertos pacientes, como aquellos con estreñimiento severo, disfagia, historia de abuso de sustancias, compromiso respiratorio, no respuesta a otros opioides y deseo de mantener la función sexual (5,22).

Seguridad en tratamiento a largo plazo

La buprenorfina parece tener un menor riesgo de inducir depresión respiratoria. Sin embargo, la depresión respiratoria inducida por buprenorfina puede revertirse completa y eficazmente con dosis repetidas de naloxona, cuando se utiliza una infusión continua de naloxona para conseguir una concentración plasmática estable. Esto se debe a la elevada afinidad de la buprenorfina por el receptor μ y por la diferencia de vida media entre la buprenorfina y la naloxona (19,26,27). Por tanto, en caso de que aparezca depresión respiratoria durante el uso del parche de buprenorfina, se sugiere tomar medidas tales como: retirar el parche, administrar infusión de naloxona hasta alcanzar concentraciones plasmáticas constantes y suficientes, y soportar adecuadamente la función respiratoria.

El riesgo de dependencia con el uso de buprenorfina transdérmica es bajo (19,28). La forma transdérmica reduce aun más el riesgo de dependencia; debido al descenso gradual de las concentraciones plasmáticas, es improbable que se produzcan síntomas de abstinencia tras interrumpir el uso de 35 $\mu\text{g/h}$. Sin embargo, tras su uso, a largo plazo pueden aparecer síntomas como agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y trastornos gastrointestinales, similares a los que se producen en el síndrome de abstinencia a otros opioides.

En pacientes con insuficiencia renal terminal (19,29) tratados con buprenorfina transdérmica al menos durante una semana no se elevaron las concentraciones plasmáticas de buprenorfina o norbuprenorfina. Además, ni el compuesto original ni los metabolitos se eliminan en la hemodiálisis, por lo que se consigue una analgesia estable durante el tratamiento.

En cuanto al uso de buprenorfina en pacientes oncológicos ancianos, se ha demostrado que la farmacocinética no se altera en dicha población (22,30), con un perfil de tolerabilidad comparable al observado en los pacientes más jóvenes. Los efectos de la buprenorfina transdérmica en pacientes menores de 18 años aún no han sido estudiados; por tanto, no se recomienda usar este medicamento en tal grupo de pacientes (5,19).

Recientemente se han realizado cálculos de equipotencia entre buprenorfina y morfina, basados en un estudio retrospectivo de cohorte, y parece más apropiada una relación de equipotencia de 1:110 a 1:115, con lo que una dosis de 75 $\mu\text{g/h}$ de fentanilo transdérmico es equipotente a 70 $\mu\text{g/h}$ de buprenorfina transdérmica (12). Cada parche es eficaz hasta por 96 horas (4 días). Para mayor comodidad, se recomienda cambiar en días fijos cada semana; por ejemplo, lunes y jueves, siempre a la misma hora del día (para conseguir un intervalo de 3 días y otro de 4 días), o por la mañana de primer día y la noche del segundo (con lo que se consiguen dos intervalos de 3,5 días).

El ajuste de dosis y mantenimiento del tratamiento después de aplicar el primer parche de buprenorfina transdérmica incluye la espera del aumento lento de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, por lo que el tratamiento analgésico previo debe mantenerse entre las primeras 12 a 24 horas, dependiendo de la dosis administrada.

La primera evaluación del efecto analgésico sólo debe hacerse después de 24 horas. Si la analgesia no es suficiente al terminar el periodo inicial de aplicación, se aumentará la dosis aplicada en un parche de la misma concentración o cambiando al de la concentración siguiente. Como el estado estacionario se alcanza tras la aplicación del tercer parche, puede ser razonable no aumentar la dosis hasta entonces.

Conclusiones

Basados en los estudios disponibles, la buprenorfina transdérmica es una alternativa valiosa en el tratamiento del dolor oncológico. Sin embargo, son necesarios más estudios de alta calidad metodológica, para explorar realmente su papel y sus indicaciones específicas.

La buprenorfina es eficaz y segura en el manejo de dolor oncológico, sin presencia del efecto de dosis techo en las dosis analgésicas. Así mismo, la menor presencia de efectos colaterales puede ser una ventaja en comparación con otros opioides. Dada su fácil aplicación (dos cambios por semana) y adecuada tolerancia, se convierte en una alternativa con alta comodidad para el paciente, al facilitar el cumplimiento de la terapéutica, tanto en los pacientes oncológicos como, posiblemente, en ancianos con enfermedad avanzada.

Referencias

- Hanks GW. Cancer pain and the importance of its control. *Anticancer Drugs*. 1995;6 Suppl 3:14-7.
- World Health Organization. Cancer Pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
- Zech D, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann K. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: A 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63(1):65-76.
- Davis MP. Buprenorphine in cancer pain. *Support Care Cancer*. 2005;13(11):878-87.
- Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs*. 2003;63(19):1999-2010.
- Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med*. 2006;20 Suppl 1:s25-30.
- Skaer TL. Transdermal opioids for cancer pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:24.
- Zaki PA, Keith DE, Brine GA, Carroll FI, Evans CJ. Ligand-induced changes in surface mu-opioid receptor number: relationship to G protein activation? *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292(3):1127-34.
- Budd K. Immunosuppressive effects induced by opioid analgesics. *Int Monit Reg Anaesth and Pain Management*. 2000;14:3-7.
- Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007;15(4):441-4.
- Poulsen Nautrup B, Nuijten MJC. Retrospective analysis of drug utilization patterns in cancer and non-cancer patients treated with transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl. *Value Health*. 2005;8:411-2.
- Sittl R, Likar R, Nautrup B. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin. Ther*. 2005;27(2):225-37.
- Ficha técnica de Buprenorfina transdermica Transtec® Grunenthal. 2002.
- Bullinham R, McQuay HJ, Porter E, Allen MC, Moore R. Sublingual buprenorphine used postoperatively: ten hour plasma drug concentration analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13(5):665-73.
- Sittl R. Buprenorphine transdermal patch: clinical expert report. Germany: Grünenthal GmbH. 2000.
- 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(1):150-68.
- Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, Panerai AE. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol*. 1997;121(4):834-40.
- Van Loveren, Gianotten N, Hendriksen CF, Schuurman HJ, Van der Laan JW. Assessment of immunotoxicity of buprenorphine. *Lab Anim*. 1994;28(4):355-63.
- Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(3):297-326.
- Schriek P. Treatment of cancer-related pain with transdermal buprenorphine: a report of three cases. *Support Care Cancer*. 2004;12(12):882-4.
- Muriel C y Grupo de Estudio de Opioides de la Sociedad Española de Dolor. Valoración del parche transdérmico de buprenorfina en pacientes con dolor oncológico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2004;11 Supl V:41-8.
- Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice – post-marketing surveillance study of 13, 179 patients. *Cur Med Res Opin*. 2005;21(8):1147-56.
- 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(11):1808-20.
- 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. *The Pain Clinic*. 2003; 15(2):193-202.
- Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther*. 2006;28(6):943-52.
- Daha A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Tepema L, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth*. 2005;94(6):825-34.
- Kögel B, Christoph T, Straburger W, Friederichs E. Interaction of opioid receptor agonist and antagonist with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur J Pain*. 2005; 9(5):599-611.
- Jasinski J, Pevnik J, Griffith J. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35(4):501-16.
- Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain*. 2004;5(1):2-19.
- Kaiko R, Wallenstein S, Rogers A, Grabinski P, Houde R. Narcotics in elderly. *Med Clin North Am*. 1982;66(5):1071-89.