

## Opioides: Nueva Ruta de Administración Transdérmica

### Opioid Analgesic: New Way of Transdermal Administration

Rabah, Edward\*

#### Resumen

Se realiza una revisión de los diferentes sistemas disponibles en el mercado para la administración de opioides transdérmicos, sus ventajas y desventajas. Concluyendo que se trata de uno de los avances más importantes de los últimos años en lo que respecta a satisfacción del usuario por su forma sencilla, cómoda y segura; no descuidando los posibles efectos colaterales por tratarse de opioides potentes.

**Palabras clave:** Opioides, transdérmica.

#### Summary

We carried out a revision of the different systems and available drugs in the market for the administration of transdermic opioids, their advantages and disadvantages. Concluding that it is one of the most important advances in the last years in what concerns to the user's satisfaction for their simple, comfortable and sure form; not neglecting the possible collateral effects inherent to be potent opioides.

**Key words:** Opioid, transdermical

#### Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (TTS)

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (TTS) permiten la absorción de determinados fármacos a través de la piel. Habitualmente, están diseñados como parches que liberan el principio activo de una manera constante. Al estar sellado se forma un depósito bajo la piel a partir del cual el medicamento se libera hacia el torrente sanguíneo en forma continua. Por lo tanto, los niveles plasmáticos adecuados para obtener el efecto del fármaco sólo se establecen después de un determinado periodo. Son de gran utilidad por su forma de aplicación sencilla, larga duración de su efecto y la menor tasa de efectos secundarios, dadas las bajas concentraciones plasmáticas relativamente constantes. Estos parches se usan para tratar el dolor, los mareos en los viajes y sustitución hormonal

#### Sistemas de Administración Transdérmica de Analgésicos Opioides

Las nuevas formulaciones de las casas farmacéuticas aparecidas en los últimos años han revolucionado el uso de los opioides con modernos sistemas de parches que contienen grandes concentraciones de opioides de la más

alta potencia que son entregados a través de la piel de una forma sencilla, cómoda y segura. A continuación, analizaremos sus características y revisaremos la evidencia científica existente, en lo referente a su uso en diferentes cuadros de dolor agudo y crónico. Comenzaremos con sus ventajas y desventajas.

#### - Ventajas

Niveles plasmáticos constantes.

Larga duración de la acción (72 horas).

Evitan la absorción por vía digestiva:

- Se evita el primer paso de metabolismo hepático.
- Carecen de efecto irritante local sobre el tubo digestivo.

Buena aceptación con alta adherencia del paciente al tratamiento:

- Alto grado de independencia.
- Menor incidencia de efectos secundarios.

#### - Desventajas

Sistema relativamente lento.

Riesgo de irritación dérmica.

Los requisitos para que un opioide pueda ser utilizado por la vía transdérmica es que tenga una alta liposolubilidad y una gran potencia de los principios activos, dado que la cantidad de sustancia activa que puede ser absorbida en un área de la piel es limitada. Ambos requisitos se cumplen para los parches de fentanilo y de buprenorfina. Es requisito previo, en la mayor parte de los pacientes, haber estado recibiendo opioides previamente y hacer el

\* *Jefe Unidad de Anestesiología y Alivio del Dolor  
Hospital Clínico de Coquimbo  
Facultad de Medicina  
Universidad Católica del Norte  
Coquimbo-Chile.*

cambio a la equivalencia en parche que veremos más adelante.

### Tipos de Sistemas Disponibles

1. Sistemas de Reservorio (TTS) (fig 1): el principio activo está incorporado en una cámara y su difusión a la piel se hace a través de una membrana permeable. Este sistema tiene el inconveniente que no puede ser cortado para usar menores dosis y que, en caso de lesionarse la cámara del reservorio, puede provocarse una pérdida del principio activo o una liberación rápida con riesgo de sobredosis.
  - **Durogesic** (Fentanyl)
2. Sistema Matricial (TDS)(fig 1): El principio activo se encuentra depositado disperso en una matriz, que es la que se adhiere a la piel. Este puede ser cortado en parcialidades para su uso en menores dosis, perdiendo sólo la impermeabilidad al agua.
  - **Transtec** (Buprenorfina) y **Durogesic Matrix** (D-Trans fentanyl).
3. Sistema de Liberación Iontoforética (ITS)(fig 2): La iontoforesis es un sistema que, por acción de una corriente eléctrica de baja intensidad (lleva una batería pequeña) que se dirige al depósito de droga (ánodo), se liberan moléculas iónicas que atraviesan la piel hacia el torrente circulatorio. En estos casos, no existe un depósito del principio activo en la piel, como en los dos anteriores y permite obtener niveles plasmáticos en forma rápida. Su uso se recomienda en el tratamiento de dolor agudo postoperatorio. Libera dosis a demanda por el paciente a través de un botón sobre el parche.
  - **Fentanyl PCTS**

### Drogas Susceptibles de Ser Administradas Vía Transdérmica

#### Fentanilo (TTS) y (TDS)

##### Mecanismo de acción:

- Opioide potente.
- Agonista puro del receptor.
- 100-150 veces más potente que morfina.

##### Efectos secundarios:

- Náuseas, vómitos, mareos, sedación.
- Menor riesgo de depresión respiratoria y estreñimiento que la morfina.
- Irritación dérmica local.

##### Cinética:

- Sistema de reservorio con membrana o
- Sistema matricial.
- Velocidades de liberación 25, 50, 75,100 g/h.

##### Duración de la acción:

- Inicio del efecto: 12 horas .
- Duración del efecto: 048-72 horas.
- Tiempo hasta su desaparición: 16 horas.

##### Dosis diaria máxima:

- No tiene techo terapéutico.

##### Medicación de rescate:

- Fentanilo oral-transmucosa (chupa-chups).
- Morfina de liberación rápida: gotas, s/c, ev.

#### Fentanilo (ITS) (PCTS)

- Permite analgesia controlada por el paciente, diseñada especialmente para uso agudo en el periodo postoperatorio.
- Parche con reservorio iontoforético preprogramado.
- Se aplica sobre la piel del pecho o del brazo a fácil acceso del paciente.
- Cada compresión del botón entrega 40 g de fentanilo en 10 minutos.
- Permite hasta la aplicación de 6 dosis por hora.
- El sistema permite la aplicación de hasta 80 dosis o 24 horas de uso, cuando debe ser desechado.
- Efectos secundarios: los característicos de los opioides, prevaleciendo la náusea, el prurito, vómitos y constipación; no se ha observado depresión respiratoria.
- Debe ser supervisado permanentemente para uso hospitalario o bajo vigilancia en domicilio.
- El término usado es Fentanyl PCTS: Patient Controlled Transdermal System.
- Resultados similares a PCA con mayor movilidad del paciente.

#### Buprenorfina (TDS)

##### Mecanismo de acción:

- Opioide potente.
- Agonista parcial.
- Alta afinidad por el receptor.

##### Efectos secundarios:

- Náuseas, vómitos, mareos, sedación.
- Menor riesgo de depresión respiratoria y estreñimiento que morfina.

##### Cinética:

- Sistema matricial.
- Velocidades de liberación.
  - 35 mg/h equivalente a 0.8 mg/día.
  - 52.5 µg/h equivalente a 1.2 mg/día.
  - 70 µg/h equivalente a 1.6 mg/día.

**Duración de la acción:**

- Inicio del efecto: 10 horas.
- Duración del efecto: 72 horas.
- Tiempo hasta su desaparición: 12 horas.

**Dosis diaria máxima:**

- 2 parches de 70 µmg/h equivalente a 3.2 mg/día.

**Medicación de rescate:**

- Buprenorfina sublingual.
- Morfina de liberación rápida.

Con buprenorfina existen menos posibilidades de desarrollar abuso y sobredosificación. Estos agonistas parciales habitualmente tienen techo terapéutico sobre su potencia analgésica, aunque en el caso de la buprenorfina ha sido difícil demostrarlo en clínica. Al mismo tiempo, por el hecho de ser antagonista de los receptores  $\kappa$ , puede haber una disminución del efecto analgésico al aumentar las dosis, también por esta razón, podríamos pensar farmacológicamente que no podemos usar dosis de rescate de agonistas puros, lo que sí es posible en la práctica. En efecto, el parche de buprenorfina disponible en el mercado (Transtec), se comporta como un agonista puro en la práctica clínica, exceptuando lo referente a sus efectos secundarios.

En comparación con los agonistas puros, produce menos estreñimiento y contracción del esfínter de Oddi. La buprenorfina transdérmica puede ser usada en pacientes con la función renal alterada, pero no así en insuficiencia hepática, dado que esta se metaboliza en el hígado.

**Cambio de Morfina Oral a Preparados Transdérmicos**

- Al cambiar un paciente de morfina oral a preparados transdérmicos se debe tener en cuenta el inicio tardío del efecto de los parches.
- Si está con un opioide de liberación sostenida es

necesario tomar una última dosis simultáneamente a la colocación del parche.

- En caso de preparados de acción rápida, es necesario mantenerlos por horario hasta las 12 horas.
- Seguir siempre el factor de conversión.
- Siempre tener dispuesta morfina de acción rápida para rescate.
- Al cambio del parche, al tercer día considerar la dosis de morfina utilizada en rescate para aumentar la dosis del parche, o disminuirla en caso de somnolencia o sedación excesiva, como también los efectos colaterales.

**Cambio de Preparados Transdérmicos a Morfina Oral**

- Seguir siempre el factor de conversión.
- Administrar la primera dosis del medicamento oral 12 horas después de retirado el parche.
- En las primeras 24 horas no usar medicación opioide de liberación sostenida, sólo de acción corta para evitar sobredosis por suma al remanente que queda en la piel como depósito, que puede durar hasta 24 horas.

**Discusión**

La utilización de estos sistemas de administración de opioides ha sido publicado en los últimos años, tanto en su uso para dolor por cáncer (1) como para dolor no oncológico (2) con excelentes resultados. Pasaremos a revisar algunos reportes de interés.

Recientemente, en una gran revisión en el National Health Service en Inglaterra (3) en pacientes de dolor por cáncer, se concluye que, pese a la baja incidencia del gasto en opioides en el gasto total de estos pacientes (17%), el manejo del dolor es sub-óptimo, aconsejando su uso precoz y en mayor medida de opioides transdérmicos y de liberación sostenida. En una gran serie multicéntrica en España, de 1223 pacientes (4) en la población estudiada, la buprenorfina

Tabla Equianalgésica de los Opioides* Dosificación cada 24 h (en mg)								
Tramadol (oral/rectal)	150	300	450	600				
Tramadol (s.c./i.v.)	100	200	300	400	500			
Morfina (oral/rectal)	30	60	90	120	150	180	210	240
Morfina (s.c./i.v.)	10	20	30	40	50	60	70	80
Oxicodona (oral)		30		60		90		120
Hidromorfina (oral)	4	8	12	16	20	24	28	32
Fentanilo (mg/h)		25		50		75		100
Buprenorfina (s.c./i.v.)	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4
Buprenorfina (s.l.)	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4	2.8	3.2
Buprenorfina TDS (mg/h)		35	52.5	70	87.5	105	122.5	140

Tabla 1. \*Según R. Sittl y N. Griesinger, Department of the Anesthesiology, Pain Clinic Erlangen University Hospital.

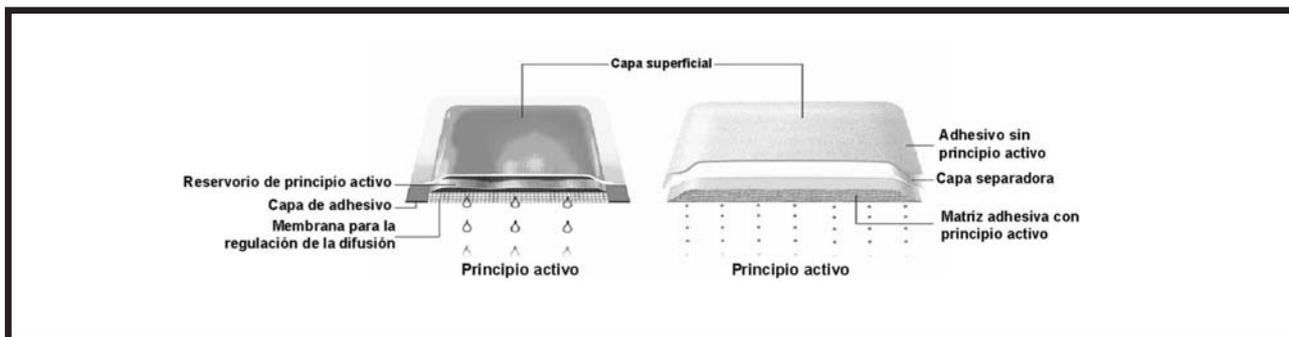


Figura 1: sistemas de administración transdérmica de reservorio y matricial

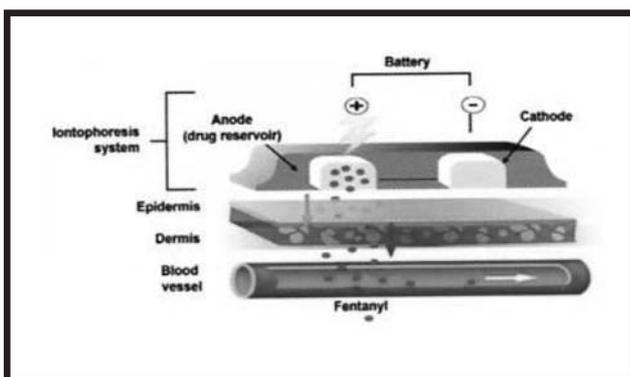


Figura 2: sistema de administración transdérmica de liberación iontoforética

transdérmica fue efectiva en aliviar el dolor en pacientes oncológicos y no oncológicos, con una dosis promedio de sólo 35 g/h. La satisfacción con la buprenorfina TDS es alta, sobre el 90% (5) aunque es necesario considerar que hay que tratar efectos colaterales como la constipación, que es de relativa frecuencia (6). Aunque de menor ocurrencia que los que reciben morfina de liberación sostenida oral u oxycodona (7).

En la actualidad, sus usos más frecuentes en dolor no oncológico radican en dolor osteoarticular. Usando fentanilo TDF a dosis de 25 g/h fue posible controlar satisfactoriamente el dolor en pacientes con osteoartritis de la rodilla o la cadera (8). En este estudio, la metoclopramida no fue capaz de prevenir la náusea y el vómito (25% de los pacientes). El uso de Fentanilo TDF en artritis reumatoides (9) logró aliviar al 88% de los pacientes a los 28 días de tratamiento. También hay reportes favorables a su uso en lumbago crónico, comparando aquellos pacientes que usaban AINES con Opioides de acción corta. Al pasarlos a Fentanilo TDF, se observó un significativo aumento en el Índice de Calidad de Vida (10). En dolor neuropático existe un reporte reciente de 4 pacientes que respondieron adecuadamente a buprenorfina TDS (11), no presentando problemas con su cambio desde

la medicación previa.

En una revisión del uso de fentanyl transdérmico iontoforético a demanda (PCTS) de 40 g/h en post operatorio en un estudio multicéntrico, placebo control, de 205 pacientes (12) sometidos a cirugía ortopédica mayor, abdomen superior y torácica, se concluye que el método otorgó analgesia satisfactoria y muy superior a placebo. En resumen, debemos considerar el uso de estos sistemas en nuestra práctica diaria para el manejo del dolor, dado que constituyen uno de los avances tecnológicos más importantes en las vías de administración de los opioides a gran satisfacción de los usuarios (13), debiendo considerar sí que se trata del uso de opioides potentes con menores riesgos de efectos colaterales y complicaciones que por las otras vías, pero no despreciables (14).

#### Correspondencia

Dr. Edward Rabah  
Cordovez 540 of 304. - La Serena - Chile  
edrabah@gmail.com

#### Referencias Bibliográficas

- Skaer TL: Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs*. 2004;64(23):2629-38
- Breivik H: Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *Eur J Pain*. 2005 Apr;9(2):127-30
- Guest JF, Ruiz FJ, Russ J, Gupta RD, Mihai A, Greener M: A comparison of the resources used in advanced cancer care between two different strong opioids: an analysis of naturalistic practice in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2005 Feb;21(2):271-80
- Muriel C, Failde I, Mico JA, Neira M, Sanchez-Magro I: 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 Apr;27(4):451-62
- Sittl R.: Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother*. 2005 May;5(3):315-23
- Schwarzer A, Nauck F, Klaschik E: Strong opioids and constipation. *Schmerz*. 2005 Jun;19(3):214-9
- Staats PS, Markowitz J, Schein J.: Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med J*. 2004 Feb;97(2):129-34
- Le Loet X, Pavelka K, Richarz U : Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by osteoarthritis of the knee or hip: an open, multicentre study. *BMC*

- Musculoskelet Disord. 2005 Jun 15;6(1):31.
9. Herrero-Beaumont G, Bjerneboe O, Richarz U: Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2004 Nov;24(6):325-32.
  10. Kosinski MR, Schein JR, Vallow SM, Ascher S, Harte C, Shikier R, Frank L, Margolis MK, Vorsanger G. An observational study of health-related quality of life and pain outcomes in chronic low back pain patients treated with fentanyl transdermal system. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jun;21(6):849-62
  11. Likar R, Sittl R.: Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four case studies. *Anesth Analg.* 2005 Mar;100(3):781-5
  12. Chelly JE, Grass J, Houseman TW, Minkowitz H, Pue A: The safety and efficacy of a fentanyl patient-controlled transdermal system for acute postoperative analgesia: a multicenter, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2004 Feb;98(2):427-33
  13. Menefee LA, Frank ED, Crerand C, Jalali S, Park J, Sanschagrin K, Besser M. The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. *Pain Med.* 2004 Mar;5(1):42-9  
Regnard C, Pelham A. Severe respiratory depression and sedation with transdermal fentanyl: four case studies. *Palliat Med.* 2003 Dec;17(8):714-6