

# Uso de fentanilo en pacientes oncológicos terminales.

## ¿Está justificado su amplio uso?

Torrejón González M<sup>1</sup>  
Fernández Bueno J<sup>2</sup>  
Sacristán Rodea A<sup>1</sup>

### RESUMEN

■ En el presente trabajo se pretende definir el lugar que ocupa el fentanilo en el tratamiento del dolor en el paciente oncológico terminal y si su amplio consumo en España se justifica en términos de si es más efectivo, más seguro, con menos efectos secundarios o con mejores resultados en términos de calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Fentanilo. Alto consumo. Dolor canceroso.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2005; 29: 69-73.*

### ABSTRACT

■ The aim of this article is to define the use of fentanyl in the therapeutic of oncologic pain due to its high consumption in Spain. We have analyzed its efficacy, security, less side effects or better results in order to improve the quality life of the patient.

KEY WORDS: Fentanyl. High consumption. Cancer pain.

### INTRODUCCION

Se define como paciente oncológico terminal (POT) al enfermo diagnosticado de cáncer sin opciones terapéuticas curativas, con la enfermedad en progresión y con un mal pronóstico vital a corto plazo (semanas o pocos meses). Suelen tener síntomas múltiples con progresivo aumento de la incapacidad funcional y deterioro global. De entre los síntomas presentes destaca, por su frecuencia y relevancia, el **dolor**, presente hasta en el 75-80% de todos los pacientes.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el mismo como una experiencia sensorial y emocional desagradable vinculada con daños reales o potenciales a los tejidos o descrita en términos de dicho daño. A efectos de manejo clínico del dolor, la clasificación más útil es aquella que incluye criterios fisiopatológicos. Así, el dolor se puede clasificar en nociceptivo y neuropático.

• El **dolor nociceptivo** se produce por la activación mecánica, física o química de receptores al dolor (nociceptores), pudiendo ser *somático* o *visceral*. El dolor somático tiene origen en la piel, músculos esqueléticos, huesos, cartílagos y articulaciones; se localiza con precisión, apareciendo en el lugar donde

se produce el estímulo nociceptivo o el daño tisular y suele ser de curso constante. El dolor visceral suele estar mal localizado y su curso es más intermitente; desde un punto de vista terapéutico se caracteriza por responder bien a analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos).

• El **dolor neuropático** está originado por lesión o irritación neural. Puede persistir después de desaparecer el hecho que lo originó y no suele responder bien a tratamiento con opiáceos.

El patrón más frecuente de dolor en el POT es un dolor nociceptivo, crónico, que se acompaña de episodios sobrepuestos de dolor agudo ó disruptivo. El dolor neuropático es menos frecuente.

Las RECOMENDACIONES GENERALES del TRATAMIENTO del dolor en el paciente oncológico continúan siendo las definidas por el grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup>, cuyos aspectos más reseñables son los siguientes:

- Hacer diagnóstico diferencial del dolor.
- Mantener la vía oral siempre que sea posible.
- Pautar los analgésicos con horario fijo y “reloj en mano”, evitando tomas a demanda.
- Valorar la respuesta al tratamiento, individualizando el tratamiento.
- Prevenir los efectos secundarios.
- Emplear medicamentos adyuvantes.
- Seguir un tratamiento escalonado (escala analgésica de la OMS).

<sup>1</sup> Médicos “Equipo de Soporte de Atención Domiciliaria” (Cuidados Paliativos). Área 4. IMSALUD. Madrid.

<sup>2</sup> Médico del ESAD. Área 2. Madrid.

Las RECOMENDACIONES GENERALES DE USO de la escalera analgésica de la OMS se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Se debe comenzar en el escalón correspondiente a la intensidad del dolor.
- El tratamiento se mantiene mientras sea eficaz y se asciende de escalón a medida que sea necesario.
- Los medicamentos del primer escalón pueden, y deben, asociarse con los del segundo y tercero.
- No se recomienda asociar medicamentos de un mismo escalón entre sí.
- No se deben asociar analgésicos del segundo y tercer escalón entre sí.
- Los adyuvantes se pueden utilizar en todos los escalones.

Un *problema frecuente* con el que se enfrenta el médico asistencial que tiene que tratar el dolor es como *seleccionar* entre los *analgésicos disponibles*. Aunque no existen en la literatura criterios fijos de selección ni medicamentos de elección incluidos en cada uno de los diferentes escalones, se pueden hacer algunas consideraciones:

- En general se recomienda para los AINE utilizar un número limitado de los mismos, manejando aquellos de eficacia probada, tiempo amplio de comercialización, buen perfil tóxico y coste-efectivos.
- Dentro de los opioides débiles comercializados (codeína, dihidrocodeína, tramadol, dextropropoxifeno), la *codeína* podría ser considerada medicamento *de elección*.
- En relación al grupo de los opioides potentes, actualmente en nuestro medio están comercializados los siguientes medicamentos: morfina, metadona, fentanilo, oxycodona, meperidina, buprenorfina y pentazocina. La mayoría de las guías y recomendaciones de buena práctica clínica señalan a la *morfina* por vía *oral* como el medicamento *de elección*, quedando el fentanilo y la metadona como medicamentos alternativos.

Por otro lado, si comparamos las recomendaciones generales de uso de opioides con el consumo de los mismos, llama la atención el amplio uso que se está

haciendo de las presentaciones transcutánea y transmucosa de fentanilo, comercializadas hace relativamente pocos años. Los datos de consumo a nivel nacional durante el año 2004, tanto en número de envases como en importe, señalan una diferencia muy importante del fentanilo frente a la morfina. Como puede observarse en la tabla I, en número de envases el fentanilo transdérmico se utilizó más de 6 veces que la morfina de liberación lenta y en importe la diferencia es aún mayor, mas de 15 veces a favor del fentanilo (53.815.262 euros para el fentanilo en parches frente a 3.368.239 euros para la morfina de liberación lenta).

Como ya hemos comentado anteriormente, en el presente trabajo pretendemos definir el lugar que ocupa el fentanilo en el tratamiento del dolor en el paciente oncológico terminal y si su amplio consumo comentado anteriormente se justifica en términos de sí es más efectivo, más seguro, con menos efectos secundarios o con mejores resultados en términos de calidad de vida.

### CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL FENTANILO

El fentanilo es un agonista opióide sintético. Su acción principal es la analgesia. Aporta como novedad la posibilidad de su uso por vía transdérmica y transmucosa en el tratamiento del dolor. Su utilización como analgésico por vía parenteral es excepcional.

- Los **parches** de fentanilo para utilizar por vía transdérmica están diseñados para liberar 25 µg/hora por cm<sup>2</sup> de forma constante durante 72 horas. (tabla II )

La cantidad liberada desde el parche tiene una *gran variabilidad interindividual*, dependiendo de diversos factores:

- La permeabilidad de la piel.
- El estado de la piel (hidratación, irritación, irradiación previa, vello, higiene).
- El aclaramiento corporal del fármaco.
- La zona del cuerpo donde se coloca el parche.

**TABLA I**  
**CONSUMO DE OPIÁCEOS EN 2004**

OPIÓIDE	ENVASES	IMPORTE (euros)
Morfina liberación lenta	118.646	3.368.239,40
Morfina de liberación rápida	180.567	569.365,65
Fentanilo parches	782.144	53.815.262,28
Fentanilo transmucoso	48.193	6.605.801,22

**TABLA II**  
**LIBERACIÓN DE LOS PARCHES DE FENTANILO**

	Parches			
	25	50	75	100
Picos de concentración (µg)	0.3-1,2	0,6-1,8	1,1-2,6	1,9-3,8
Tiempo alcanzar el pico (h)	26-78	24-72	24-48	25-72

• El fentanilo **transmucoso**, la “pastilla para chupar”, presenta una acción más rápida y menos duradera que por vía transdérmica. Se absorbe por doble vía, una proporción desde la mucosa oral y otra, unida a la saliva, se traga, y se absorbe por vía digestiva. Existe gran variabilidad interindividual relacionada con la cantidad de saliva producida y tragada por cada persona. La concentración sistémica final del fentanilo administrado por vía transmucosa dependerá de las fracciones absorbidas vías transmucosa y digestiva, lo cual puede representar un problema en la práctica clínica. La digestiva se metaboliza en un primer paso hepático y, por tanto, tiene menor biodisponibilidad y alcanza un menor pico de concentración. El efecto analgésico tras la absorción transmucosa aparece entre 5 y 15 minutos después de la administración, alcanzándose el pico en plasma de la fracción absorbida por la mucosa oral en 23 minutos y en 103 minutos la parte correspondiente a la vía digestiva<sup>2,3</sup>

**CONSIDERACIONES**

**1. ¿Es más efectivo?**

En los estudios publicados no se han evidenciado mejores resultados en el control del dolor con fentanilo que con morfina. Sí hay algún trabajo en el que los pacientes del grupo de fentanilo necesitaron más dosis de rescate que los del grupo de la morfina<sup>4</sup>. También conviene reseñar que las tablas de equivalencia analgésica (tabla III) entre fentanilo y morfina utilizadas en los estudios distan mucho de estar firmemente establecidas.

La efectividad de un fármaco depende, entre otras cosas, de la similitud de la farmacocinética que presenta en situación ideal y la farmacocinética en situación real. La absorción transdérmica del fentanilo, aparte de la variabilidad interindividual ya comentada depende

**TABLA III**  
**EQUIVALENCIA ENTRE FENTANILO TRANSDÉRMICO Y MORFINA ORAL(\*)**

MORFINA ORAL EN 24 HORAS (en mg/día)	FENTANILO TRANSDÉRMICO (en µg/hora)
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

(\*) = Recogida de AHFS Drug Information 2002.

de factores como: la temperatura de la piel, la exposición a fuentes de calor externas (manta eléctrica, lámparas, etc.) y la fiebre. Así se puede incrementar la absorción más de un 30%, lo que tiene consecuencias tanto en el aumento del riesgo de toxicidad, como en la duración de la acción.

La experiencia clínica demuestra que los POT suelen presentar algún grado de deshidratación- desnutrición que hace que la piel pierda su componente de “normalidad”. Así mismo, la *disregulación* térmica es frecuente y el paciente en fases avanzadas suele estar encamado, todo lo cual puede alterar la absorción del fármaco.

El fentanilo por vía transmucosa presenta tiempos de inicio de acción no muy diferentes, desde un punto de vista clínico, de los referenciados para la morfina de liberación rápida. La teórica ventaja de la rapidez de acción no es posible establecerla de forma universal al depender de las distintas proporciones de absorción en cada paciente. A esto hay que añadir que estos pacientes presentan xerostomía en mayor o menor grado, que podría alterar la absorción del fármaco.

## 2. ¿Tiene menos efectos secundarios?

El fentanilo comparte los efectos secundarios de los opioides: estreñimiento, náuseas, vómitos, sedación, rigidez muscular, movimientos mioclónicos, bradicardia, hipotensión, sudoración, depresión respiratoria y neurotoxicidad.

Existen referencias que señalan que las náuseas, los vómitos y el estreñimiento parecen menos frecuentes que con otros opioides. Por el contrario es más frecuente la rigidez muscular relacionada con la disminución de la *compliance* pulmonar, llegando a producir bronco y laringoespasmo. En otros trabajos no se han evidenciado esas diferencias.

La importancia de los efectos secundarios y su manejo están muy determinados por la concentración y la semivida del medicamento. Como vimos anteriormente, estos dos datos presentan un rango muy amplio, lo cual dificulta el tratamiento de dichos efectos secundarios. En estudios realizados en voluntarios sanos, la concentración del fentanilo tras la retirada del parche disminuye lentamente a lo largo de 17 horas (de 13 a 22 h), lo que puede dificultar el manejo de efectos secundarios.

Al igual que otros opioides, la utilización concomitante con benzodiazepinas, neurolépticos y otros depresores del sistema nervioso central pueden potenciar la

depresión respiratoria, que aparece en el 2,4% de los pacientes cuando se utiliza la vía transdérmica y en el 6% cuando se utiliza la vía transmucosa.

Los efectos secundarios ligados a la vía de administración son:

- En relación con la vía transdérmica: en el lugar de aplicación del parche pueden aparecer eritema, pápulas, prurito y edemas.
- Relacionados con la vía transmucosa: prurito facial, *flushing* y, menos frecuentemente, urticaria y prurito.

## INDICACIONES

- Fentanilo en presentación **transdérmica**:
  - Dolor estable en pacientes que no tienen disponible la vía oral, con buen estado general y aceptable estado de la piel.
  - Alternativa a tratamiento con morfina cuando es necesario retirarla por toxicidad (*rotación de opioides*).
- Fentanilo en presentación **transmucosa**:
  - La indicación fundamental es para el *dolor irruptivo*, en pacientes ya tratados con otro opióide de base. La dosis óptima a utilizar en cada paciente no puede ser prevista (requiere titulación) y no guarda relación con la dosis del opióide utilizado para el control del dolor de base. Se recomienda una dosis inicial de 200 µg, y aumentar según respuesta y tolerabilidad, usando un máximo de 2 unidades por episodio, separados al menos 15 minutos. No se deberían tomar más de 4 “chupas” diarios.

## ASPECTOS PRACTICOS A CONSIDERAR

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, cuando se decida utilizar el fentanilo como analgésico, es *necesario seguir las siguientes recomendaciones*:

- Fentanilo transdérmico: se debe retirar el protector y aplicar la cara del adhesivo en la piel del torso superior. Esta debe estar seca, no irritada, no irradiada, sin pelo (depilada, no afeitada) y lavada solamente con agua (no jabón, alcohol, etc.).
- No existen criterios claros para establecer dosis de inicio del tratamiento con el parche.
- Las dosis iniciales deben ser reducidas en un 50% en pacientes geriátricos y en pacientes en tratamiento con otros depresores centrales.

- Si el paciente está en tratamiento previo con morfina, y lo que se pretende es cambiar a tratamiento con fentanilo transdérmico, tenemos el problema de no disponer de una tabla de equivalencia analgésica aceptada de forma universal.
- El parche se coloca cada 72 horas, y aunque el laboratorio recomienda acortar la pauta a 48 h. si no se consigue un adecuado control, no están establecidos los criterios de cuando y como hacerlo.
- El fentanilo transmucoso debe ser abierto en el momento de la utilización y colocado entre el carrillo y el maxilar inferior y no debe ser masticado sino frotado contra la pared interior de la mejilla durante 15 minutos. Los ECAS han demostrado disminución de su eficacia cuando tardan en consumirse más ó menos tiempo.
- La seguridad y la eficacia no han sido estudiadas específicamente en pacientes geriátricos, por tanto en estos pacientes hay que manejarlo con mucha precaución.

### COMENTARIOS FINALES

Los pacientes oncológicos terminales, objetivo de este trabajo, se caracterizan por tener una edad avanzada (en España la edad de muerte por cáncer esta en los 72 años), dolor severo no estable en un amplio porcentaje, y mal estado general en términos de malnutrición, deshidratación, xerostomía, con frecuencia encamados y, en bastantes ocasiones, con fiebre.

Teniendo en cuenta las características farmacológicas de las presentaciones del fentanilo descritas anteriormente, y la experiencia clínica de los autores de este artículo (12 años de trabajo en un programa de atención domiciliaria a pacientes oncológicos terminales) nos hace concluir que el fentanilo en las presentaciones aquí revisadas debería *reservarse como medicamento*

*alternativo* a otros opioides cuando la vía oral no esté disponible y el estado general del paciente lo permita.

### BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cancer pain relief Ginebra: OMS, 1996.
2. Ficha técnica nº 65032. 23-6-03. Pag 1-9.
3. American Society of Health-System Pharmacists. Drug Information. 43ª ed. Wisconsin 2002; pag 1997-2003.
4. Ahmedzai, Brooks. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy and quality of life. *J Pain Symp Manag* 1997; 13 (5): 254-261.
5. Woodroffe MA, Hays H. Manejo del dolor a domicilio. *Canad Fam Phys* 1997; 43: 268-272.
6. Donner B, Zenz Mr. Transdermal fentanyl a new step on the therapeutic ladder. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6 (Supp 3):39-43.
7. TTS-Fentanyl Multicentre Study Grop. Transdermal Fentanyl in Cancer pain. *J Drug Dev* 1994;6(3): 93-97.
8. López Lara Martín F. Manual de oncología clínica, Valladolid, Secretariado de publicaciones e intercambio científico, pág 181-197.
9. Ronald Kanner, Secretos del tratamiento del dolor, Editorial Interamericana, 1997.pags.1-21 y 138-144.
10. Vara FJ, Ortega EG, Centeno C, Garzón N. Citrato de fentanilo oral transmucosa: una nueva fórmula de liberación para el tratamiento del dolor irruptivo . *Med Pal* 2002; 9 (1): 6-9.
11. Cerezo L, Martín A, Zapatero A, Martín de Vidales C, López M, Pérez-Torrubia A. Evaluación clínica prospectiva del fentanilo transdérmico en el tratamiento del dolor oncológico. *Rev Oncol* 2002; 2 (3): 159-163.
12. Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001;2(3):165-172.