

NUEVAS VIAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS

Growing Up in Oncology

- ▶ Estela Vega Alonso
- ▶ R4 Oncología Médica.
- ▶ H.U. 12 de Octubre. Madrid.

- ▶ El dolor condiciona el entorno vital del paciente y es el síntoma más frecuente en el paciente con cáncer. Se estipula que ocurre en una cuarta parte de los pacientes en el momento del diagnóstico, en un tercio de los que están siendo sometidos a tratamiento y en tres cuartas partes de los pacientes con enfermedad avanzada.
- ▶ Aplicando las cifras de prevalencia conocidas del dolor oncológico, se puede concluir que, cada año, al menos 75.000 españoles se enfrentan al sufrimiento que provoca el dolor por cáncer.
- ▶ Actualmente se dispone de suficientes recursos farmacológicos como para asegurar el control del dolor en más del 95% de los pacientes.

- ▶ Los opioides son fármacos seguros y fáciles de utilizar.
- ▶ A pesar de la aparición de nuevas vías de administración, la vía oral sigue siendo la primera opción terapéutica.
- ▶ Otras vías, como la transmucosa, proporcionan la ventaja de su rápida absorción y consecución de elevados picos plasmáticos, evitando el primer paso hepático; siendo especialmente eficaces en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico (DIO).
- ▶ La vía transdérmica aporta la característica contraria y mantiene dosis constantes en sangre evitando los picos plasmáticos.
- ▶ Las presentaciones inyectables para uso intravenoso o intratecal se reservan para los casos complejos en los que han fallado los otros tratamientos.

Dolor irruptivo

- ▶ Se define como dolor irruptivo, cualquier exacerbación de dolor que presenta un paciente con un dolor de base que está controlado con tratamiento adecuado.
- ▶ Suele ser de instauración rápida, menos de 3 minutos, de intensidad elevada y con una duración entre 15-30 minutos.



Exacerbación aguda del dolor, de rápida aparición, corta duración, y de moderada a elevada intensidad, que sufre el paciente cuando éste presenta un dolor basal estabilizado y controlado con opioides

- ▶ Según las series consultadas la prevalencia de dolor irruptivo oscila entre el 52 y el 89% de los pacientes con dolor.
- ▶ La estrategia clínica habitual para el tratamiento del DIO consiste en la prescripción de un opioide de acción corta ofrecido a demanda para el dolor intenso irruptivo.

Características de los opioides para DIO

Hidrofilico



Lipofílico

	Inicio analgesia	Duración del efecto	(V) Ventajas (D) Desventajas
Morfina (oral)	30–40 minutos	4 horas	(V) Disponible en múltiples dosificaciones (D) Lento inicio de analgesia
Oxicodona (oral)	30 minutos	4 horas	Idem a Morfina
Hidromorfona (oral)	30 minutos	4 horas	(D) Lento inicio de analgesia
Metadona (oral)	~10–15 minutos	4–6 horas	(V) Rápido inicio de acción en un pequeño estudio (D) Farmacología y farmacocinética compleja
Fentanilo (transmucosa)	~5–10 minutos	1–2 horas	(V) Rápido inicio de acción (D) Puede requerir la continua colaboración del paciente

Fentanilo: nuevas vías de administración

▶ Intranasal (Pecfent®)

▶ Sublingual (Abstral®)

▶ Oral (Effentora®)

Intranasal (Pecfent®)



Fentanilo intranasal

- ▶ Vía de administración no invasiva con alta aceptación y familiaridad por parte de paciente.
- ▶ La superficie de la mucosa nasal está muy vascularizada, por lo que la vía intranasal tiene una absorción y un inicio de acción especialmente rápidos.
- ▶ Se evita:
 - Efecto de primer paso metabólico.
 - Complicaciones de la administración oral (náuseas-vómitos, mucosa oral seca o ulcerada, mucositis).

Propiedades farmacológicas

- ▶ Fentanilo intranasal se administra mediante un sistema basado en pectina, que consigue:
 - Rápido inicio de acción.
 - Absorción controlada del fentanilo (en solución acuosa de baja viscosidad basada en pectina).
- ▶ El spray intranasal libera en la cavidad nasal un fino aerosol de gotículas de fentanilo de igual tamaño, en una solución con pectina. Las gotículas se gelifican por interacción con los iones calcio de la mucosa nasal. El fentanilo se difunde, desde la matriz de gel, optimizando su administración al torrente sanguíneo.
- ▶ Este sistema optimiza la absorción de fentanilo:
 - Absorción rápida: T_{max} corto desde la membrana epitelial nasal hacia el torrente sanguíneo.
 - Absorción controlada:
 - controla el C_{max} de inicio evitando “picos” de concentración plasmática, con efectos adversos asociados, que sí se dan en otros fármacos.
 - modula y prolonga la C_{max} consiguiendo valores terapéuticos deseados durante la duración del episodio del dolor irruptivo oncológico.

Resumen de datos clínicos

- ▶ Rápido alivio del dolor desde los 5 minutos, clínicamente demostrable a partir de los 10 minutos.
- ▶ La titulación se realizó en pocos pasos (media 2,7 pasos) con buena eficacia y tolerancia.
- ▶ 90% de los pacientes no necesitaron aumentar las dosis tituladas iniciales.
- ▶ 94% de los episodios tratados con fentanilo intranasal no requirieron medicación de rescate adicional durante los 60 minutos posteriores.
- ▶ 9 de cada 10 pacientes consideraron el dispositivo fácil de utilizar, conveniente y fiable.
- ▶ El fentanilo intranasal ha sido bien tolerado sin problemas nasales significativos.
- Ausencia de efectos secundarios $\geq 87\%$ en todos los parámetros de tolerabilidad nasal



1. Portenoy RK et al. *Pain*. 2010;151:617-624.
3. Davies A et al. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Accepted for publication.
5. Torres L et al. *Palliative Med*. 2010;24:S1

2. Taylor D et al. *J Support Oncol*. 2010;8(4):184-190.
4. Portenoy RK et al. *J Opioid Manage*. 2010;6(5):319-328.
5. Radbruch L y cols. *Palliative Med*. 2010;24:S24



Tolerabilidad Nasal

Parámetro, n (%)*	Ausencia	Leve	Moderado	Grave
Congestión nasal	210 (92,9)	13 (5,8)	3 (1,3)	0 (0)
Moqueo	200 (88,5)	22 (9,7)	2 (0,9)	2 (0,9)
Picor/estornudos	217 (96,0)	9 (4,0)	0 (0)	0 (0)
Aspereza/sequedad nasal	206 (91,2)	18 (8,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Escozor/malestar	218 (96,5)	5 (2,2)	3 (1,3)	0 (0)
Epistaxis	223 (98,7)	3 (1,3)	0 (0)	0 (0)
Tos	196 (86,7)	29 (12,8)	1 (0,4)	0 (0)
Moqueo postnasal	203 (89,8)	20 (8,8)	2 (0,9)	1 (0,4)
Irritación de garganta	212 (93,8)	11 (4,9)	2 (0,9)	1 (0,4)
Alteración del gusto	197 (87,2)	26 (11,5)	2 (0,9)	1 (0,4)

*Finalizaron tratamiento n= 312; valores perdidos n= 86; % datos evaluables n= 226

Fentanilo intranasal (PecFent®) dosificación

- ▶ Dosis inicial: Una pulverización de 100- μ g; los pacientes deben esperar al menos 4 horas antes de volver a administrarse PecFent® .
- ▶ Titulación: Si la dosis inicial es insuficiente
 - 200 μ g: 2 pulverizaciones de 100- μ g (uno en cada fosa); si es insuficiente
 - 400 μ g: una pulverización de PecFent® 400 μ g; si es insuficiente
 - 800 μ g: 2 pulverizaciones de 400- μ g (uno en cada fosa)
 - Cuando se alcance la dosis efectiva, esta debe confirmarse con 2 episodios de DIO consecutivos .
- ▶ Mantenimiento: Establecida la dosis eficaz, deben seguir tomando esta dosis, hasta un máximo de cuatro dosis al día.

Sublingual (Abstral®) - Oral (Effentora®)

Fentanilo sublingual/oral

- ▶ Vía de administración no invasiva, con una absorción y un inicio de acción especialmente rápidos. Al igual que la vía intranasal se evita el efecto de primer paso metabólico.
- ▶ La evidencia sobre su eficacia es escasa: Sólo un estudio fase III frente a placebo (Fentanilo sublingual); no hay estudios comparativos con otras formulaciones de fentanilo, ni con otros opioides de liberación inmediata.
- ▶ Sublime: estudio español . El objetivo principal de este trabajo fue estudiar retrospectivamente la efectividad del citrato de fentanilo sublingual en 180 pacientes tratados por dolor irruptivo en las Unidades de Dolor de Andalucía durante 1 mes.

Conclusiones

- ▶ Se demuestra la eficacia de fentanilo sublingual, ya que existe un descenso significativo en la evaluación de la escala EVA en comparación a la valoración basal.
- ▶ La duración de los episodios de dolor irruptivo disminuye significativamente una vez comienza el tratamiento con fentanilo sublingual.
- ▶ La efectividad medida a través de las variables principales (escala EVA, número episodios dolor irruptivo, inicio del alivio del dolor) fue la misma independientemente del tipo de patología principal (oncológica o no oncológica).
- ▶ No se detectaron diferencias significativas en el análisis de las dosis de fentanilo por episodio de dolor según patología principal o tipo de dolor.
- ▶ Se demuestra su perfil de seguridad, no existiendo diferencias en la incidencia de efectos adversos en los grupos de dolor oncológico y no oncológico.

Fentanilo sublingual/oral: dosificación

- ▶ Dosis inicial: Una dosis única de 100- μ g; se puede administrar un segundo comprimido en caso de no obtener alivio sintomático.
- ▶ Titulación: Si la dosis inicial es insuficiente el ajuste se debe seguir paso a paso, administrando un segundo comprimido de 100- μ g a los 15-30min del primero. La dosis del comprimido suplementario se debe aumentar a 200- μ g a partir de 400- μ g.
- ▶ Cuando se alcance la dosis efectiva, esta debe confirmarse con 2 episodios de DIO consecutivos .
- ▶ Mantenimiento: Establecida la dosis eficaz, deben seguir tomando esta dosis, hasta un máximo de cuatro dosis al día.

Dificultad para el uso de la vía SL/oral

Complicación Oral	Prevalencia
Xerostomia	78% ¹
Candidiasis	70% ²
Dificultad para Tragar	35% ³
Mucositis	5% to $\geq 40\%$ ⁴

1. Davies et al, 2001

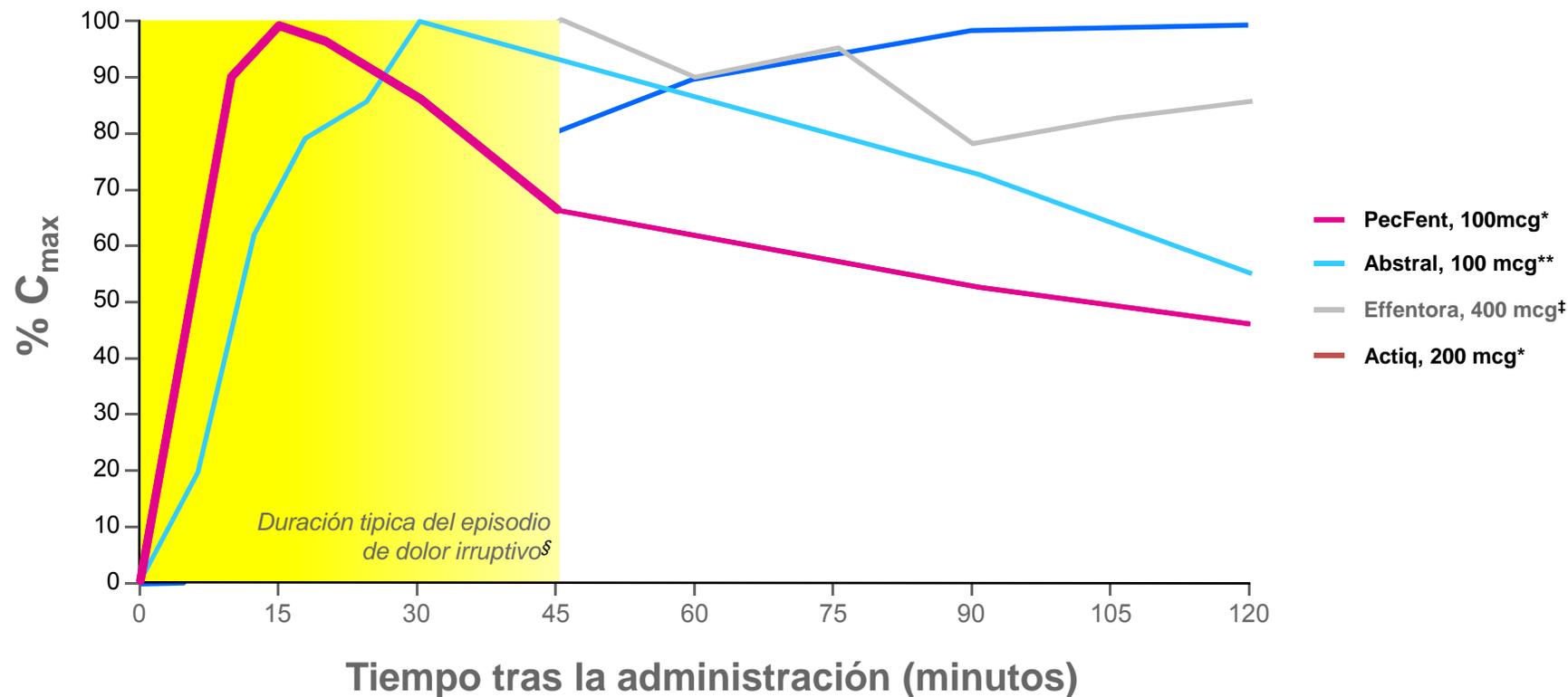
2. Aldred et al, 1991

3. Jobbins et al, 1992

4. Elting et al, 2003

	Forma de administración	Principio activo	Indicación en DIO	Tiempo de aplicación (min)	Inicio de acción (min)	Tmax (min)	Requiere saliva
Sevredol	Comprimidos	Morfina sulfato	No	Deglutir comp.	60´	240´	No
Oxynorm	Cápsulas duras	Oxicodona	No	Deglutir cáps.	60´	240´	No
Actiq	Aplicad. bucal	Fentanilo citrato	Sí	15´	15´	20´a 40´	Sí
Abstral	Comprimido SL	Fentanilo citrato	Sí	Disolución rápida	15´	22.5´a 240´	Sí
Effentra	Comprimido bucal	Fentanilo citrato	Sí	14´a 25´	10-15´	46.8´	Sí
Pecfent	Espray intran.	Fentanilo citrato	Sí	Pulverización	5´	15´a 21´	No

Vías de administración



Los perfiles están tomados de diferentes estudios (los valores de Cmax se han calculado a través de niveles plasmáticos) y no pueden ser directamente comparados

* Fisher, *Int J Clin Pharm Ther* 2010; 48: 138-145.

‡ Darwish, *Clin Pharmacokin* 2006; 45 (8); 843-50.

249-53.

§ Zennaro et al. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(2): 87-92

† Christrup, *Clin Ther* 2008; 30: 469-481.

** Lennernas, *Br J Clin Pharmacol*; 2004; 59 (2);

Bortner et al. *J Oncid Manag* 2010; 6(2): 97-108

CONCLUSIONES

- ▶ La elección de un fármaco depende en parte de las posibles vías de administración.
- ▶ Se debe seleccionar la vía de administración de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente.
- ▶ A pesar del desarrollo de nuevas vías, la oral sigue siendo de elección en el paciente con dolor.
- ▶ Para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico (DIO) la aplicación de fentanilo por vía intramucosa (oral, sublingual e intranasal) permite un alivio casi inmediato del dolor, con un inicio de acción del fármaco de entre 5-10 minutos.
 - El spray intranasal de fentanilo en pectina (EIFP) es un fármaco seguro, de fácil aplicación y con un perfil de eficacia probado y una toxicidad similar a otros opioides ya conocidos.
 - Las formulaciones oral y sublingual poseen limitada evidencia sobre su eficacia, por lo que necesitan de la realización de estudios comparativos frente a otros fármacos utilizados en el control del DIO.

GRACIAS



Una iniciativa de la SEOM para
Residentes y Adjuntos Jóvenes

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ J. R. González-Escalada *et al.* “Código de buena práctica para el control del dolor oncológico.” *Rev. Soc. Esp. Dolor* 18: 98-117, 2011 .
- ▶ Russell K. Portenoy *et al.* “Seguridad, tolerabilidad y consistencia de la eficacia a largo plazo del espray intranasal de fentanilo en pectina para el dolor irruptivo oncológico en pacientes con tolerancia a los opioides.” *Journal of Opioid Management* 6:5 September/October 2010.
- ▶ Katherine A. Lyseng-Williamson. “Espray intranasal de fentanilo en pectina”. *CNS Drugs* 2011; 25 (6):511-522.
- ▶ 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.” *Current Medical Research & Opinion* 2009;25 (12): 2877-85.
- ▶ J. M. Trinidad *et al.* “Análisis de efectividad del citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo: estudio Sublime”. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 18(4): 207-218