

**Comité Provincial de Medicamentos
Informe de Evaluación. Año 2011**

Fentanilo Parches para el tratamiento del dolor severo por cáncer

Identificación del fármaco y autores del Informe
--

Fármaco: Fentanilo parches transdérmicos

Indicación clínica solicitada: Tratamiento del dolor en cuidados paliativos

Autores:

Santiago Hasdeu-Marcela Fontana-Daniela Villafañe

Comité Provincial de Medicamentos

Contacto: hasdeusanti@gmail.com

Declaración de conflictos de interés de los autores: Ninguna (Ver anexo)

Revisores:

Servicio de Cuidados Paliativos Hospital Bouquet Roldán

Fecha de Inicio del Informe: Marzo de 2011

Fecha de finalización del informe: Mayo de 2011

Objetivo del Informe: Manejo farmacológico seguro, eficaz y costo-efectivo del dolor severo por cáncer en pacientes en cuidados paliativos en la Provincia de Neuquén

Resumen ejecutivo

El cáncer es un problema de salud prevalente, con alta morbi-mortalidad, afectación de la calidad de vida y altos costos. En la provincia de Neuquén el cáncer es la principal causa de mortalidad. Se estima que el 30% de las personas con cáncer presentan dolor moderado a severo. El fármaco más utilizado para el tratamiento del dolor por cáncer es la morfina, que se utiliza por vía oral, subcutánea y endovenosa. El fentanilo en parches es un analgésico opiáceo agonista μ 50-100 veces más potente que la morfina que se absorbe por vía transdérmica.

Se analiza si esta tecnología ofrece ventajas en términos de efectividad, seguridad, tolerancia o costo-efectividad sobre las formas disponibles de morfina. Se realiza una búsqueda bibliográfica en medline, lilacs, cochrane, diversos buscadores y sitios de internet.

Se encuentran tres revisiones sistemáticas, un meta-análisis con debilidades metodológicas y seis pequeños trabajos, de los cuales tres son randomizados y controlados comparando fentanilo parches con morfina de liberación prolongada. No se encuentran diferencias significativas entre los fármacos en el control del dolor ni en los efectos adversos. Fentanilo parches podría asociarse a menor constipación. Cochrane concluye que la morfina oral es un analgésico efectivo para los pacientes con dolor asociado al cáncer, además de continuar siendo el tratamiento de referencia o gold standard para el dolor moderado o severo.

Llama la atención el número de casos de sobredosis de fentanilo asociados a un uso incorrecto de los parches. Existen algunos riesgos potenciales con los parches de fentanilo, como la dificultad del manejo en caso de toxicidad, especialmente en presencia de depresión respiratoria, por lo que se recomienda precaución en caso de enfermedad pulmonar obstructiva, ya que existe predisposición a la hipoventilación, incluso a dosis terapéuticas.

No hay diferencias importantes en el costo promedio del tratamiento con morfina y con parches de fentanilo.

En base a lo analizado se considera que el nivel de la evidencia científica disponible es clase B (Moderada). En base a la misma se realiza una recomendación débil en contra de la incorporación de fentanilo parches al Formulario Terapéutico Provincial.

Se consideran como posibles excepciones puntuales, los casos de pacientes con dolor severo por cáncer que presenten al mismo tiempo las siguientes características coexistentes:

- Contraindicación de recibir medicación por vía oral (por afagia, vómitos incoercibles, etc.) y ausencia de otra vía enteral (rechazo de sonda nasogástrica, gastrostomía, etc.).
- Imposibilidad de asegurar la administración de morfina por vía subcutánea debido a ausencia de cuidadores que puedan capacitarse en la administración de morfina por catéter subcutáneo.
- Preferencia del paciente por continuar con manejo ambulatorio pese a las condiciones arriba mencionadas

Teniendo en cuenta la baja frecuencia con la que se espera que los pacientes con dolor severo por cáncer presenten al mismo tiempo las mencionadas características, se sugiere que los pedidos de fentanilo parches sean analizados puntualmente con revisión de la historia clínica, tramitando su compra por vía de excepción.

Solicitud, Contexto y Pregunta de investigación

Servicio que solicitó la incorporación del fármaco y contexto:

Iniciativa del Comité Provincial de Medicamentos (CPM) ante los pedidos de compra desde el Servicio de Cuidados Paliativos del Hospital Bouquet Roldán. No se efectivizó pedido por vía formal con formulario de solicitud de evaluación.

El Servicio de Cuidados Paliativos del Hospital Bouquet Roldán (hasta el año 2009-2010 su hospital de referencia era el Hospital Castro Rendón) lleva años de desarrollo de tarea asistencial y docente. Desde el servicio han estimulado la capacitación y creación de servicios de cuidados paliativos en distintas áreas de la provincia.

Actualmente existen diversos servicios y profesionales capacitados en cuidados paliativos en centros de atención de distintos niveles de complejidad del subsector público y privado

Pregunta de Investigación:

¿En pacientes con tratamiento del dolor severo por cáncer, el fentanilo en parches transdérmicos ofrece ventajas en términos de efectividad, seguridad, tolerancia o costo-efectividad sobre los opiáceos disponibles en el FTP?

Epidemiología del problema:

El tratamiento del dolor severo por cáncer es un problema de salud:

- Prevalente: Siendo el cáncer la principal causa de muerte en la provincia de Neuquén (ver más abajo), un gran número de personas con cáncer cursan la etapa final de sus vidas con dolor severo. Se estima que el 30% de las personas con cáncer presentan dolor moderado a severo, y de un 60% a 90% lo presentan en las etapas avanzadas de la enfermedad.

Waller Alexander, Nancy Carolina. Handbook of Palliative Care in Cancer. Butterworth-Heinemann. 1996

- Presenta una tendencia en aumento: Con el aumento progresivo en la expectativa de vida de la población de nuestra provincia, se espera que continúe la tendencia en aumento del número de personas con cáncer, y por ende con padecimiento de dolor severo por cáncer. Por otro lado se espera que la capacitación de más profesionales en el área de los cuidados paliativos se acompañe de una mayor oferta de éstos servicios en el subsector público de la provincia de Neuquén.

Año	Defunciones por Tumores	Defunciones Totales	Mortalidad Proporcional
2001	504	2113	23,85
2002	517	2135	24,22
2003	551	2247	24,52
2004	570	2285	24,95
2005	634	2302	27,54
2006	617	2374	25,99
2007	678	2619	25,89

Tomado de "Informe epidemiológico de mortalidad por tumores 2001-2007. Provincia de Neuquén. Año 2008. Registro de Tumores Provincia de Neuquén.

- De gran impacto en la calidad de vida de los pacientes: Diversos estudios muestran que el dolor es uno de los principales determinantes de la afectación de la calidad de vida de las personas con cáncer. El tratamiento del dolor severo por cáncer es por ello uno de los pilares del tratamiento paliativo.

- Con altos costos en salud: Pese a los avances logrados con la difusión de los cuidados paliativos y domiciliarios, el tratamiento de los pacientes con cáncer representa costos crecientes, tanto para el sector salud (alto y creciente número de pacientes, uso de drogas y material descartable, visitas domiciliarias, hospitalizaciones, etc.) como para la sociedad en general (perdida de productividad del paciente y en ocasiones de sus familiares cuidadores, gastos de bolsillo de la familia, traslados, modificaciones en el hogar, etc.)

Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. Lancet 1999;353:1865-9.

- Es al menos en parte un problema vulnerable o disminuible con el tratamiento farmacológico oportuno: Si bien para el tratamiento del dolor puede realizarse en casos seleccionados radioterapia u otras estrategias, los medicamentos analgésicos son la parte central del tratamiento. La OMS describió clásicamente una escalera del dolor, donde se deben utilizar analgésicos más potentes en la medida que el dolor es más severo. Los agonistas de los receptores opiáceos como la morfina son, y han sido desde hace años los medicamentos de primera línea para el tratamiento del dolor severo por cáncer (tercer escalón).

World Health Organization (1996) Cancer pain relief, 2nd edn. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Se dispone en nuestro sistema de salud de morfina en comprimidos, en jarabe y en ampollas para su uso subcutáneo o endovenoso. No se dispone en el Formulario Terapéutico Provincial de opiáceos para su administración con parches transdérmicos. Cuando un paciente con dolor severo por cáncer presenta contraindicación para recibir medicación vía oral (tumores con afectación de la región oro-faríngea importante, vómitos incoercibles, etc.) y por diversos motivos se han descartado otras vías enterales (sonda nasogástrica, sonda nasoyeyunal, gastrostomía) se utiliza la morfina por vía subcutánea o eventualmente endovenosa. Para la administración por vía subcutánea se entrena a los cuidadores del paciente en la aplicación de medicación por ésta vía, con lo que se aseguran las dosis de mantenimiento y de rescate.

Descripción del medicamento

El fentanilo es un potente analgésico opioide, agonista del receptor μ con una potencia entre 50-100 veces superior en comparación con la morfina.

Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Joel Hardman editores. Décima Edición. Vol I Capítulo 23 pg 603

Los parches de fentanilo se presentan según la liberación del fármaco: 25 ug/h , 50 ug/h y 75 ug/h

Usos aprobados por el Comité Provincial de Medicamentos

- Fentanilo ampollas para el tratamiento analgésico y anestésico en pacientes críticos
- Fentanilo parches no se encuentra en el Formulario Terapéutico

Mecanismo de acción

Actúan sobre los receptores opiáceos μ , que serían los principales encargados de los efectos analgésicos. Existe cierta superposición con efecto sobre receptores kappa y delta.

Efecto analgésico:

Como en el resto de los opiáceos, el efecto analgésico estaría dado principalmente por la capacidad de inhibir de manera directa la transmisión ascendente de información nociceptiva desde el asta dorsal de la médula espinal, y para activar circuitos de control del dolor que descienden desde el tallo encefálico, por medio de la parte rostral ventromedial del bulbo raquídeo, hasta el asta dorsal de la médula espinal. Los péptidos opiáceos y sus receptores se encuentran a lo largo de estos circuitos.

Efectos sobre otros sistemas y aparatos:

Respiración: Deprimen el centro respiratorio, con lo que baja el volumen minuto respiratorio. El efecto es mayor con los opiáceos más liposolubles (como el fentanilo)

Tos: Inhiben un centro bulbar con lo que disminuye la tos

Efecto nauseoso y emético: Son provocados por estimulación en la zona quimiorreceptora gatillo

Cardiovascular: Por dilatación arteriolar puede provocar reducción de la resistencia periférica, inhibición de los baroreceptores e hipotensión ortostática. Puede también provocare histamino liberación que es otro mecanismo por el cual pueden provocar hipotensión arterial.

Digestivo: Suelen provocar disminución de la secreción de ácido clorhídrico, biliar, pancreática e intestinal. Además disminuyen las ondas propulsoras intestinales, por lo que se suelen asociar a constipación. En ciertas regiones del intestino aumentan la tonicidad y provocan espasmo.

Urinarios: Los opiáceos pueden inhibir el reflejo de la micción y asociarse a retención urinaria en ancianos.

Muchos de estos efectos pueden presentar tolerancia.

Farmacocinética

La forma farmacéutica del parche de fentanilo es el sistema terapéutico transdérmico. Incluye la variabilidad interindividual en aproximadamente un 50% frente a otros sistemas de administración transdérmica clásicos.

Gupta SK, Southam M, Gale R, Hwang SS. System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. J Pain Symptom Manage 1992;7:S17-26

El sistema libera el fármaco a un flujo constante durante setenta y dos horas.

Navarro Ruiz, A et al. Sistema de liberación transdérmico de fentanilo: Una nueva forma de analgesia oncológica. Farm Hospitalaria 2000;24(2):64-73

Torres LM, Calderón E, Rey RM. Transdermal fentanil (Durogesic®): pharmacological characteristics and clinical use. Rev Soc Esp Dolor 1999; 6: 121-130.

Tras la aplicación del parche de fentanilo, se forma un reservorio de fármaco en la piel y tejido subcutáneo, que alarga el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima (12-24 horas), pudiendo llegar a las 48-72 horas, retrasando además la eliminación tras la retirada del parche.

Ficha técnica de Durogesic (Fentanilo transdérmico). Noviembre 2004.

Broome IJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. Anaesthesia 1995;50: 300-3.

Duthie DJ, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations

during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. Br J Anaesth 1988;60: 614-8.

Esto se traduce en un inicio de acción más lento y una duración de acción prolongada en comparación con la morfina, lo que obliga a cubrir las necesidades analgésicas con formas de liberación rápida al inicio del tratamiento, imposibilita un control de pacientes con necesidades fluctuantes de opiáceos.

Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics. Anesthesiology 1993;78:36-43.

Korte W, de Stoutz N, Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. J Pain Symptom Manage 1996;11:139-46.

Esto, por otro lado, dificulta el manejo en caso de toxicidad, especialmente en presencia de depresión respiratoria.

Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-Risk Assessment of Transdermal Fentanyl for the Treatment of Chronic Pain. Drug Safety 2003;26:951-73.

Por ello, se recomienda precaución en caso de enfermedad pulmonar obstructiva, ya que existe predisposición a la hipoventilación, incluso a dosis terapéuticas.

El fentanilo, a diferencia de la morfina, es metabolizado por el citocromo P-450, de modo que sus concentraciones plasmáticas se pueden incrementar debido a la administración concomitante de fármacos que utilicen o inhiban la isoenzima CYP3A4. La eliminación por vía renal es inferior al 10%, y no existen metabolitos activos que se eliminen por esta vía.

Ficha técnica de Durogesic (Fentanilo transdérmico). Noviembre 2004.

Pregunta de Investigación, Proceso de Búsqueda y Análisis de la Información

Pregunta de Investigación:

¿En pacientes con tratamiento del dolor severo por cáncer bajo cuidados paliativos, el fentanilo en parches transdérmicos ofrece ventajas en términos de efectividad, seguridad, tolerancia o costo-efectividad sobre los opiáceos disponibles en el FTP?

Proceso de elaboración:

Búsqueda bibliográfica realizada en forma independiente por distintos investigadores

Se consultó Bibliografía en:

- Medline
- Lilacs
- Biblioteca Cochrane
- Tripdatabase
- National Institute for Health and Clinical Excellence
- Clinical Guidelines
- Otras fuentes facilitadas por los revisores externos

Proceso de Búsqueda:

Motores de búsqueda bibliográfica:

Distintas combinaciones de las siguientes palabras clave: tratamiento del dolor, dolor, opiáceos, cáncer, fentanilo, fentanilo parches, morfina, morfina de liberación prolongada.

límites: Idioma inglés y castellano, humanos, estudios controlados y randomizados y meta-análisis.

Luego se amplió la búsqueda a otros tipos de estudios, evaluaciones de tecnologías, guías de práctica clínica, etc.

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

	Pubmed-Medline	Lilacs
Trabajos randomizados y controlados:	16	0
Revisiones sistemáticas	3	0
Meta-análisis:	1 (*)	0

(*) La Revisión Sistemática de Clark AJ, Ahmedzai SH, et al llevó adelante un Meta-Análisis de estudios controlados y no controlados (de baja calidad). Los evaluadores de Clinical Evidence consideran por ésto que no deben tenerse en cuenta los resultados del mencionado Meta-Análisis sino solamente los de los estudios controlados en forma aislada.

Análisis de la información:

La búsqueda manual encontró que de los 16 estudios sólo 6 eran estudios controlados de morfina de liberación prolongada con fentanilo parches. Entre los otros estudios se encontraron:

- 1 estudio de estos fármacos en pacientes con dolor no oncológico
- 2 estudios de estos fármacos en pacientes con lumbalgia
- 2 estudios de comparación de fentanilo parches con fentanilo endovenoso
- 2 estudios de fentanilo parches comparado con codeína
- 2 estudios de fentanilo parches comparado con tramadol
- 1 estudio de fentanilo parches comparado con bomba de infusión de morfina

Morfina versus fentanilo (transdermico):

En las dos revisiones sistemáticas encontradas, ambas identifican tres trabajos controlados que reunían los criterios de calidad metodológica del BMJ Clinical Evidence. Una de las revisiones realizó un meta-análisis de los estudios controlados y no controlados, lo cual no se considera adecuado.

El primer estudio randomizado reunió 202 pacientes con dolor por cáncer en etapa terminal. Fue un diseño abierto y cruzado. Comparó morfina de liberación oral (30 o 60 mg según necesidad) y fentanilo transdermico (2.5, 5.0, 7.5, o 10 mg según necesidad) por 15 días. No encontró diferencias en el control del dolor a los 30 días luego del crossover de los pacientes (proporción de pacientes que cataegorizaron el control del dolor como satisfactorio: 99/122 [81%] con morfina vs 94/122 [77%] con fentanilo; reportado como no significativo; valor de p e intervalos de confianza no reportados. Los pacientes prefirieron parches de fentanilo con mayor frecuencia.

El segundo estudio controlado comparó a 47 pacientes con dolor por cáncer usando opiáceos fuertes. El diseño fue abierto con un diseño en paralelo comparando fentanilo

parches con morfina oral de liberación prolongada (no se reporta la dosis, el intervalo era cada 12 hrs) por 14 días. Se reporta el análisis de sólo 20 pacientes que completaron el estudio. No se encontraron diferencias en una escala de dolor de 0 a 4 (dio 0,85 con morfina y 0,9 con fentanilo) Tampoco hubo diferencias en la necesidad de rescates en los 14 días (26 dosis con morfina vs 21 dosis con fentanilo (reportado como no significativo)

El tercer estudio randomizó 131 pacientes con dolor por cáncer y comparó morfina de liberación prolongada (30 mg c/ 12hrs por tres días) versus fentanilo transdérmico por cuatro semanas. No se encontraron diferencias en control del dolor a las 28 semanas en una escala del dolor del 1 al 10.

Revisión Sistemática y Meta-análisis :

Se encontraron otras tres revisiones sistemáticas:

1. Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. Clin Evid (Online). 2008 Jul 31;2008. pii: 2408.
2. Clark AJ, Ahmedzai SH, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. Curr Med Res Opin 2004;20:1419–1428
3. Davide Tassinari, Sergio Sartori, Emiliano Tamburini, Emanuela Scarpi, William Raffaelli, Paola Tombesi, Marco Maltoni. Adverse Effects of Transdermal Opiates Treating Moderate-Severe Cancer Pain in Comparison to Long-Acting Morphine: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. Journal of Palliative Medicine - 11(3):492-501

Resulta interesante que la revisión sistemática de Clinical Evidence incluye los mismos tres estudios que incluye en su análisis la Revisión de Cochrane (ver más arriba) pero utiliza el sistema Grade para graduar la fuerza de recomendaciones y el nivel de evidencia. En ese aspecto, sobre la comparación entre Morfina de liberación prolongada y fentanilo parches, sus conclusiones son las siguientes:

Control del dolor:

Comparado con placebo el fentanilo transdérmico podría no ser más efectivo en reducir la intensidad del dolor en personas con cáncer (muy baja calidad de evidencia).

Comparado con morfina No se sabe si el fentanilo (transdérmico) es más efectivo en el alivio del dolor por cáncer (muy baja calidad de evidencia).

Necesidad de rescates de analgesia

Comparado con morfina No sabemos si el fentanilo (transdérmico) es más efectivo para reducir la necesidad de rescates de analgesia para el dolor en personas con cáncer (muy baja calidad de evidencia).

Preferencias de los pacientes

Comparado con morfina No sabemos si las personas con cáncer prefieren fentanilo transdérmico o morfina (muy baja calidad de evidencia).

Efectos adversos

Comparado con morfina el Fentanilo transdérmico podría causar menos efectos adversos (particularmente constipación y mareos), y podría disminuir la proporción de pacientes que abandonan el tratamiento por efectos adversos. (baja calidad de evidencia)

Una de las revisiones sistemáticas realiza un meta-análisis de los estudios encontrados. Teniendo en cuenta esta debilidad metodológica, se transcriben las conclusiones a las que arriba:

Cuatro ensayos cumplieron los criterios de selección. La seguridad de los opiáceos transdérmicos (fentanilo y buprenorfina) y la morfina oral de liberación lenta se analizó en 425 pacientes. Una diferencia significativa a favor de los opiáceos transdérmicos se observó para el estreñimiento (OR = 0,38, $p < 0,001$), y la preferencia de los pacientes ($p = 0,43$ O, = 0.014, en los tres ensayos que investigaron fentanilo transdérmico). No se observaron diferencias significativas para el conjunto de efectos adversos en general, efectos adversos gastrointestinales, neurológicos, náuseas, somnolencia, hipoventilación, abandono del tratamiento, y cambios en el tratamiento.

Conclusión: Aunque ninguna diferencia en el perfil de efectos adversos en general existe entre los opiáceos transdérmico y morfina oral de liberación lenta, la diferencia de algunos efectos adversos (principalmente estreñimiento) parece favorecer a los opiáceos transdérmicos en la preferencia de los pacientes con dolor oncológico moderado-severo

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática en Cochrane sobre el uso de morfina en el dolor oncológico.

Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst. Rev*2008;17:CD003868. En la revisión se incluyeron 54 estudios con un total de 3.749 pacientes, 3 de ellos comparando la morfina oral con el fentanilo transdérmico (Ahmedzai 1997; van Seventer 2003; Wong 1997);. Los datos comparables fueron insuficientes para realizar un metanálisis o para presentar los números necesarios a tratar (NNT) para el efecto analgésico. Los resultados concluyen que la morfina oral es un analgésico efectivo para los pacientes con dolor asociado al cáncer, además de continuar siendo el tratamiento de referencia (gold standard) para el dolor moderado o severo. Los ensayos aleatorios son escasos (con número de pacientes la mayoría menores de 100).

Se encontraron tres estudios (333 pacientes) que compararon este agente con la morfina oral (Ahmedzai 1997; van Seventer 2003; Wong 1997). Ahmedzai 1997) y cols. compararon 202 pacientes en un estudio cruzado (crossover) (no doble ciego) que comparó Mm/r con parches de fentanilo transdérmico. Encontraron un efecto de arrastre significativo, de modo que se analizó sólo la primera fase de este ensayo. El control del dolor se evaluó con diversas medidas, pero no se encontró una diferencia significativa entre Morfina de liberación prolongada y los parches de fentanilo. Una mayor cantidad de pacientes necesitó medicación de rescate en el grupo de fentanilo, también las dosis de fentanilo necesitaron con mayor frecuencia un aumento. El fentanilo pareció ser menos sedante que la morfina tanto durante el día como en la noche. Los pacientes con fentanilo sufrieron mucha menos constipación. De los 136 pacientes que expresaron sus preferencias, 14 no tuvieron preferencia, 73 prefirieron el fentanilo y 49 prefirieron la morfina. En el estudio de van Seventer 2003, 131 pacientes recibieron fentanilo transdérmico o Morfina de liberación prolongada. Después del ajuste de dosis ambos grupos informaron un buen alivio del dolor. Los pacientes informaron efectos adversos menos molestos con el fentanilo, con una incidencia algo inferior en el uso de laxantes: 51/67 usaron laxantes con fentanilo y 47/64 con morfina. Ambos grupos usaron la Morfina de liberación inmediata para el dolor intercurrente. Un estudio de Wong 1997 también era aleatorio y abierto sin cruzamiento (crossover). Los pacientes se pasaron a Morfina de liberación inmediata durante los siete días previos a la asignación al azar y luego fueron asignados a Morfina de liberación controlada o a parches de fentanilo. En

este estudio más pequeño (20 pacientes por grupo) los dos grupos informaron sobre un buen alivio del dolor y efectos adversos similares. Los autores mencionaron problemas al utilizar la guía del fabricante para convertir la dosis de morfina en una dosis de fentanilo equivalente.

Reportes sobre efectividad

Los trabajos incluidos en la revisión no mostraron diferencias significativas en la efectividad analgésica, si bien fue más frecuente que los pacientes recibiendo parches de fentanilo requirieran rescates o aumento de la dosis.

Guías de Práctica Clínica:

La EAPC (Asociación Europea de Cuidados Paliativos) elaboró unas recomendaciones para el uso de los opiáceos. Considera a la morfina oral como el opiáceo de primera línea y al fentanilo transdérmico como una alternativa eficaz a ésta, aunque aconsejan reservarlo para pacientes con requisitos estables en las dosis diarias de opiáceos.

Hanks GW, De Conno F, Cherny, Hanna NM, Kalso E, et al. (Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of oncology* 18. 2007.

Recomendación de la OMS:

Desde hace años la OMS recomendó a la morfina como tratamiento de primera línea para el dolor moderado a severo por cáncer.

World Health Organization (1996) *Cancer pain relief*, 2nd edn. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Laurie Allan, Helen Hays, Niels-Henrik Jensen, Bernard Le Polain de Waroux, Michiel Bolt, Royden Donald, Eija Kalso. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1-7

Reportes sobre efectos adversos:

Son en general los mismos que presenta la morfina:

Depresión respiratoria, Constipación, Nauseas y vómitos, Neurotoxicidad.

Entre los efectos adversos menores se menciona la dermatitis en la zona de aplicación del parche. En estudios randomizados de dolor no oncológico se encontró que hasta 41% de los pacientes presentaron problemas cutáneos locales leves a moderados con los parches de fentanilo.

Laurie Allan, Helen Hays, Niels-Henrik Jensen, Bernard Le Polain de Waroux, Michiel Bolt, Royden Donald, Eija Kalso. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1-7

Potencial adictivo: Es de nula importancia práctica en pacientes con graves enfermedades crónicas como las neoplasias. Una revisión de más de 11.000 historias clínicas reveló 4 (cuatro) casos de adicción en pacientes con cáncer tratados con narcóticos.

Porter J, Jick H. Addiction rare in cancer patients. *N Engl J. Med.* 1981; 302: 123.

Llama la atención el número de casos de sobredosis de fentanilo asociados a un uso incorrecto de la forma farmacéutica: recambio del parche con excesiva frecuencia, aplicación de mas parches de los prescritos, exposición a fuentes de calor externas, lo que ha obligado a la FDA a incluir nuevas advertencias en la ficha técnica y a recordar

la necesidad de instruir al paciente o cuidadores en el uso correcto del parche transdérmico.

FDA Drug Safety Podcast. Fentanyl Transdermal System. Disponible en:

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl_2007HCP.htm

Canadian adverse reaction newsletter 2008;18:1-2. Disponible en:

http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n3-eng.php#Reactions.

Globalmente, puede decirse que los efectos adversos reportados en los estudios son similares para los parches de fentanilo y la morfina; Las posibles diferencias en la constipación y en el efecto sedante no se observan en todos los estudios, ni son de trascendencia clínica demostrada. Incluso el comentario de una de las revisiones menciona que un cierto efecto sedante puede, más que considerarse como efecto adverso, ser beneficioso en muchos de los pacientes con dolor severo por cáncer.

Contraindicaciones y Advertencias

En general las mismas que para la morfina, incluyendo las advertencias sobre toxicidad por uso inadecuado del parche y los riesgos de hipoventilación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Costos

	Costo por unidad(*)	Costo promedio por tratamiento diario(x)
Fentanilo parches	\$ 60,12	\$20,04
Morfina comprimidos	\$6,5	\$19,5
Morfina ampollas	\$3	\$9

(*) El costo por unidad de morfina fue tomado de los precios de licitación 2010, y el costo de fentanilo parches fue tomado del precio de venta actual a la Subsecretaría de Salud de Neuquén. Por la marca Talnur caja de cinco parches de fentanilo el costo es \$300,6.

(x) La estimación de uso diario promedio fue un parche cada 72 hrs, 1 comprimido de morfina c/8hrs y 30 mg/día de morfina subcutánea.

Recomendación del Comité Provincial de Medicamentos:

Nivel de la evidencia científica disponible: Clase B (Moderada)

Grado de Recomendación: Recomendación débil en contra de la incorporación

Sistema GRADE de Niveles de evidencia y grados de recomendación. BMJ 3 may 2008 Vol 336; 995-8

Proceso de implementación de las recomendaciones en la Provincia de Neuquén:

En base a la evidencia científica encontrada se considera que no hay elementos contundentes para recomendar la incorporación de parches de fentanilo, existiendo en nuestro Formulario Terapéutico Provincial la morfina en sus distintas formas farmacéuticas. Sin embargo, se tiene en cuenta la posibilidad de que pacientes con características puntuales, que no se encuentran analizadas en los estudios disponibles, puedan llegar a beneficiarse de ésta tecnología, a saber:

Pacientes con dolor severo por cáncer que presenten al mismo tiempo las siguientes características coexistentes:

- -Contraindicación de recibir medicación por vía oral (por afagia, vómitos incohercibles, etc) y ausencia de otra vía enteral (rechazo de sonda nasogástrica, gastrostomía,etc).
- -Imposibilidad de asegurar la administración de morfina por vía subcutánea debido a
 - ausencia de cuidadores que puedan capacitarse en la administración de morfina por catéter subcutáneo.
- -Preferencia del paciente por continuar con manejo ambulatorio pese a las condiciones arriba mencionadas

Teniendo en cuenta la baja frecuencia con la que se espera que los pacientes con dolor severo por cáncer presenten al mismo tiempo las mencionadas características, se sugiere que los pedidos de fentanilo parches sean analizados puntualmente con revisión de la historia clínica, tramitando su compra por vía de excepción. A tal fin el servicio de cuidados paliativos del Hospital Bouquet Roldán sugiere que tanto el Comité de Medicamentos como la Dirección de Abastecimiento tengan los mecanismos preparados como para que ante un pedido de compra por excepción, la evaluación del pedido y en caso necesario, la gestión de la compra se realicen en tiempos acotados.

Bibliografía:

- Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. *Clin Evid (Online)*. 2008 Jul 31;2008. pii: 2408.
- Clark AJ, Ahmedzai SH, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1419–1428
- Davide Tassinari, Sergio Sartori, Emiliano Tamburini, Emanuela Scarpi, William Raffaelli, Paola Tombesi, Marco Maltoni. Adverse Effects of Transdermal Opiates Treating Moderate-Severe Cancer Pain in Comparison to Long-Acting Morphine: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Journal of Palliative Medicine* - 11(3):492-501
- Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 1997;13(5):254-61.
- Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiologica Sinica* 1997;35(1):25-32.
- van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Current Medical Research and Opinion* 2003;19(6):457-69.
- “Informe epidemiológico de mortalidad por tumores 2001-2007. Provincia de Neuquén. Año 2008. Registro de Tumores Provincia de Neuquén.
- Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. *Lancet* 1999;353:1865-9.
- World Health Organization (1996) *Cancer pain relief*, 2nd edn. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Hardman, Limbird, Gilman. Goodman & Gilman *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 10 edición. Mac Graw Hill.
- Gupta SK, Southam M, Gale R, Hwang SS. System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:S17-26
- Navarro Ruiz, A et al. Sistema de liberación transdérmico de fentanilo: Una nueva forma de analgesia oncológica. *Farm Hospitalaria* 2000;24(2):64-73
- Torres LM, Calderón E, Rey RM. Transdermal fentanil (Durogesic®): pharmacological characteristics and clinical use. *Rev Soc Esp Dolor* 1999; 6: 121-130.
- Ficha técnica de Durogesic (Fentanilo transdérmico). Noviembre 2004.
- Broome IJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995;50: 300-3.
- Duthie DJ, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988;60: 614-8.
- Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993;78:36-43.
- Korte W, de Stoutz N, Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:139-46.
- Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-Risk Assessment of Transdermal Fentanyl for the Treatment of Chronic Pain. *Drug Safety* 2003;26:951-73.

Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst. Rev2008;17:CD003868.

World Health Organization (1996) Cancer pain relief, 2nd edn. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Laurie Allan, Helen Hays, Niels-Henrik Jensen, Bernard Le Polain de Waroux, Michiel Bolt, Royden Donald, Eijja Kalso. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. BMJ 2001;322:1-7

FDA Drug Safety Podcast. Fentanyl Transdermal System. Disponible en:
http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl_2007HCP.htm

Canadian adverse reaction newsletter 2008;18:1-2. Disponible en:
http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n3-eng.php#Reactions.

Hanks GW, De Conno F, Cherny, Hanna NM, Kalso E, et al. (Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001;84:587-93.
Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. Annals of oncology 18. 2007.

Porter J, Jick H. Addiction rare in cancer patients. N Engl J. Med. 1981; 302: 123.

Nivel de la Evidencia Científica Disponible:

- Alta calidad A
- Moderada calidad B
- Baja calidad C
- Muy baja calidad D

Definiciones:

- **Alta calidad:** Es poco probable que futuras investigaciones modifiquen nuestra confianza en la estimación del efecto.
- **Moderada calidad:** Es probable que futuras investigaciones modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto.
- **Baja calidad:** Es muy probable que futuras investigaciones modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto.
- **Muy baja calidad:** Cualquier estimación de efecto es incierta.

Grados de Recomendación:

- **Recomendación fuerte para utilizar una intervención** 1
- **Recomendación débil para utilizar una intervención** 2
- **Recomendación débil para no utilizar una intervención** 2
- **Recomendación fuerte para no utilizar una intervención** 1

Definiciones e implicancias de una recomendación fuerte:

- Para los pacientes:
 - La mayoría de los pacientes en su situación desearían que se lleve adelante el curso de acción recomendado, y sólo una pequeña proporción de los pacientes no.
- Para los médicos:
 - La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.
- Para las autoridades sanitarias:
 - La recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones.

Definiciones e implicancias de una recomendación débil:

- Para los pacientes:
 - La mayoría de los pacientes en su situación desearían que se lleve adelante el curso de acción recomendado, pero muchos pacientes no.
- Para los médicos:
 - Debe reconocerse que las distintas opciones no son igualmente adecuadas para todos los pacientes. Deben ayudar a sus pacientes a elegir una opción adecuada a sus valores y preferencias.
- Para las autoridades sanitarias:
 - La decisión de cobertura requiere un importante debate, y que se involucren los distintos interesados.

Anexo. Declaración de conflictos de interés de los autores del informe de evaluación.