

PRESENTACIÓN NOVEDOSA DE LA BUPRENORFINA POR LA VÍA TRANSDÉRMICA

C. Muriel Villoria

*Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Universitario. Salamanca*

Los opioides potentes constituyen la base del tratamiento farmacológico del dolor moderado a intenso. Los pacientes necesitan preparaciones cómodas que aseguren un alivio duradero y constante del dolor con el menor número posible de efectos secundarios (1). Consecuentemente, el enfoque terapéutico del dolor crónico debería basarse en el empleo de formulaciones de liberación prolongada de estos opioides potentes. Hoy en día, los avances en la tecnología de los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) ofrecen una serie de ventajas sobre las vías de administración convencionales.

Los modernos sistemas terapéuticos transdérmicos van a permitir mejorar la calidad de vida de los pacientes, asegurando unos niveles plasmáticos constantes. La disminución en la frecuencia de las dosificaciones, junto a una mayor comodidad y facilidad en el manejo de los parches conlleva un mejor cumplimiento por parte del paciente.

Entre los analgésicos opioides, la buprenorfina, cumple los requisitos necesarios para su formulación en parche gracias a su perfil farmacológico. Su alta lipofilia que le permite atravesar la barrera cutánea, un peso molecular que no excede de 1000 y su elevada potencia analgésica que permite la administración de no más de 2 mg diarios, convierten a la buprenorfina en un candidato ideal para este tipo de formulaciones.

En estudios preclínicos se ha caracterizado a la buprenorfina como un agonista parcial de los receptores opioides tipo μ y antagonista de los tipo κ ; (2-4).

Los estudios dosis-respuesta llevados a cabo en animales revelan un aumento de la eficacia al incrementar la dosis en el intervalo posológico más bajo, mientras que dosis más altas tenían un efecto menor o nulo (5-7). En el hombre, sin embargo, la buprenorfina produce los efectos agonistas característicos de los receptores opioides μ ; de larga duración, incluyendo analgesia, euforia, sedación y miosis (8). Solamente en pacientes con tolerancia a los opioides tratados con altas dosis de buprenorfina sublingual (16 y 22 mg) se ha observado un "efecto techo" (9). No se ha demostrado, sin embargo, un "efecto techo" a dosis de hasta 4 mg/día, consideradas como clínicamente relevantes.

La unión de la buprenorfina al receptor opioide es muy estable. En comparación a otros analgésicos, la acción agonista se produce más lentamente y la alta afinidad por los receptores se traduce en una duración del efecto más prolongada, lo que hace que la buprenorfina sea un fármaco idóneo para desarrollar una preparación depot.

La buprenorfina ha demostrado una extraordinaria eficacia en el dolor intenso tanto agudo como no agudo. Los estudios en pacientes sometidos a cirugía y en pacientes con dolor oncológico han mostrado una mayor eficacia de la buprenorfina en comparación a la morfina. En otros estudios, la buprenorfina administrada por vía intravenosa, 0,2 a 0,4 mg, resultó en una eficacia similar a morfina intravenosa, 10 a 15 mg, respectivamente (3,8,10). La seguridad clínica y tolerabilidad de la buprenorfina

han quedado, por otra parte, probadas durante las dos últimas décadas. Los efectos adversos de esta sustancia son, como es de esperar, predominantemente de tipo opioide. Los más frecuentemente descritos son la somnolencia y los mareos, aunque ninguno de ellos representa un grave problema clínico. La buprenorfina ha sido ampliamente evaluada y se ha utilizado como analgésico potente para el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico (11).

En un futuro próximo, podremos disponer en Europa de un nuevo parche transdérmico de buprenorfina que será una valiosa herramienta dentro del arsenal terapéutico frente al dolor. Además, las formulaciones sublinguales ya existentes permitirán el manejo de las exacerbaciones intermitentes de dolor empleando la misma sustancia, sin necesidad de cambiar el componente activo y facilitando el cálculo de las dosis.

El nuevo sistema transdérmico de buprenorfina ha sido desarrollado usando un parche de tecnología mejorada. En este sistema, la buprenorfina se halla incorporada en una matriz polimérica adhesiva que permite su liberación continua al sistema circulatorio. A diferencia de otros sistemas, este nuevo parche no precisa de un reservorio líquido con lo cual se minimiza el riesgo de liberación brusca o abuso potencial del fármaco. Durante un periodo de 72 horas los diferentes tamaños de parche van a permitir una liberación continua de 35, 52,5 y 70 μ g de buprenorfina a la hora, lo que equivale a unas dosis diarias de 0,8, 1,2 y 1,6 mg, respectivamente.

La buprenorfina TTS estaría recomendada para el tratamiento del dolor no agudo moderado a severo. Su eficacia analgésica, seguridad y perfil de tolerabilidad han sido estudiados en tres estudios doble-ciego, controlados con placebo, con grupos paralelos de tratamiento, y en un estudio abierto de seguimiento. En estos estudios, los pacientes, de ambos sexos y con dolor de origen tumoral y no tumoral, fueron tratados con el nuevo parche de buprenorfina. En estos estudios pudo demostrarse el beneficio de la buprenorfina TTS frente al tratamiento con placebo TTS, con un mejor resultado en la mejoría del dolor y una mayor duración del sueño. Durante la fase de seguimiento (media de 4,8 meses), el 90% de los pacientes consideró la analgesia al menos como satisfactoria, calificando el sistema de parche como muy cómodo en el 94,6% de los casos.

El nuevo sistema terapéutico transdérmico de buprenorfina fue bien tolerado, con un perfil de efectos adversos similar al patrón típico de los opioides clásicos. La mayoría de efectos adversos fueron leves y transitorios y no requirieron tratamiento sintomático. Las reacciones locales al parche, eritema y prurito las más frecuentes, fueron leves a moderadas y transitorias y, con la excepción de tres casos en el estudio de seguimiento a largo plazo, no llevaron a la terminación prematura del estudio.

El nuevo sistema transdérmico de buprenorfina puede ser recomendado para el tratamiento del dolor no agudo de intensidad moderada a severa de cualquier origen, tumoral y no tumoral. El excelente perfil de seguridad y tolerabilidad, así como su fácil y

cómodo manejo lo convierten en un sistema especialmente atractivo tanto para el paciente como para el médico, pudiendo ser especialmente útil en pacientes mayores en los que el cumplimiento pudiera llegar a ser un problema. El nuevo parche de buprenorfina puede resultar una herramienta útil y eficaz en el actual arsenal terapéutico, ayudando por otra parte a superar la opiofobia tan extendida entre muchos médicos generales.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO, World Health Organization. Cancer pain relief. WHO, Geneva. 1986.
2. Martin WR, Eades CG, Thompson JA. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197: 517-532.
3. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17: 81-119.
4. Leander JD. Buprenorphine is a potent μ -opioid receptor antagonist in pigeons and mice. *Eur J Pharmacol* 1988; 151: 457-461.
5. Cowan A, Doxey JC, Harry EJR. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesics agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 547-554.
6. Cowan A, Lewis JW, MacFarlane IR. Agonist and antagonist properties of buprenorphine: a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 537-545.
7. Lizasoain I, Leza JC, Lorenzo P. Buprenorphine: bell-shaped dose response curve for its antagonist effects. *Gen Pharmacol* 1991; 22: 297-300.
8. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. *Arch Gen Psychiat*. 1978; 35: 510-516.
9. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 569-580.
10. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1025-1030.
11. Budd K. Buprenorphine. *Clinics in Anaesthesiology* 1983; 1: 147-179.