



Norspan⁷
Buprenorfina

MONOGRAFÍA DE PRODUCTO

Sistema transdérmico de Bajas dosis de Buprenorfina 5, 10 y 20 µg/h

INDICE

Introducción 4

Dolor 4

Dolor musculoesquelético 7

Buprenorfina transdérmica: características de la sal y del sistema de liberación 9

Sistemas transdérmicos de administración de fármacos..... 10

Buprenorfina transdérmica en bajas dosis cada 7 días en el control del dolor musculoesquelético (DCNO) 18

Eficacia y seguridad de buprenorfina transdérmica en bajas dosis 19

Buprenorfina transdérmica. Información científica y farmacéutica..... 26

Otras consideraciones 31

Resumen de Norspan 7® 38

Bibliografía..... 39

Introducción

Debido a su gran impacto, el dolor crónico representa un serio problema de salud pública, que produce sufrimiento personal, incapacidad, menor productividad y un efecto significativo en términos de costo de atención a la salud.

Mejorar el tratamiento del dolor se ha convertido en una cuestión prioritaria y ha generado gran interés en médicos, personal paramédico, pacientes y también para los responsables de la política sanitaria. Existe además una mayor conciencia social sobre el gran impacto económico y el costo individual y social que implica el dolor crónico mal manejado.

Dolor

Aspectos generales

Definición. El dolor se define como aquella percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo; es el resultado de una excitación o estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas especializadas.

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial". La percepción del dolor consta de un sistema neuronal sensitivo (nociceptores) y unas vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares; la nocicepción puede estar influida por otros factores (p. ej. psicológicos).

El dolor crónico se define como aquel que continúa más allá del tiempo normalmente asociado con la recuperación de la enfermedad o el daño inicial que lo causó, o el que persiste por más de 3 meses.

Diferentes formas de artritis, lumbalgia, y otras condiciones musculoesqueléticas y neuropáticas, están frecuentemente asociadas a síndromes dolorosos crónicos, además del dolor oncológico.

Clasificación del dolor

El dolor puede ser clasificado según su duración, patogenia, localización, curso, intensidad, factores pronóstico de control del dolor y, finalmente, según su farmacología.

Tipos de dolor según su duración.

a) Agudo: es aquel que dura menos de 3 meses. Limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Ejemplos lo constituyen la perforación de víscera hueca, el dolor neuropático y el dolor musculoesquelético en relación a fracturas patológicas.

b) Crónico: se considera aquel que dura más de 3 meses. Es el dolor típico de pacientes en diversas situaciones tales como cefalea, osteoartritis, dolor lumbar, cáncer y otras enfermedades.

Tipos de dolor según su patogenia.

a) Neuropático: Está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Son ejemplos de dolor neuropático la plexopatía braquial o dolor lumbo-sacro postradiación, la neuropatía periférica post- quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular.

b) Nociceptivo: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral que detallaremos a continuación.

c) Psicógeno: Interviene el ambiente psicosocial que rodea al individuo. Es típica la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia.

Tipos de dolor según la localización .

a) Somático: Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc.). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El dolor somático se subdivide en dolor superficial (dolor cutáneo) en las membranas de la piel o mucosas (por ejemplo, heridas menores, quemaduras de primer grado) o dolor profundo en músculos, huesos, articulaciones, ligamentos, tendones, vasos sanguíneos, fascias (por ejemplo, esguinces, roturas de huesos, dolor miofascial). El dolor somático profundo tiende a ser un dolor sordo, mientras que el dolor superficial es inicialmente agudo y posteriormente se convierte en sordo.

b) Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, el producido en casos de pancreatitis crónica, síndrome de colon irritable o incluso metástasis. Este dolor responde bien al tratamiento con opioides.

Tipos de dolor según el curso

a) Continuo: Persistente a lo largo del día y no desaparece.

b) Irruptivo: Exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo inducido por el movimiento o alguna acción voluntaria del paciente.

Tipos de dolor según la intensidad

a) Leve: Puede realizar actividades habituales.

b) Moderado: Interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.

c) Severo: Interfiere con el descanso. Precisa opioides de mayor intensidad.

Tipos de dolor según factores pronósticos de control del dolor

El dolor de difícil control (o complejo) es aquel que no responde a la estrategia analgésica habitual (escalera analgésica de la OMS) que incluye en una primera etapa a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores de la COX2 (COXibs) y en una segunda fase agrega a los opioides débiles.

Tipos de dolor según la farmacología

- Dolor que responde bien a los opioides: dolores viscerales y somáticos.

- Dolor parcialmente sensible a los opioides: dolor óseo (además son útiles los AINEs) y el dolor por compresión de nervios periféricos (es conveniente asociar un esteroide).

- Dolor escasamente sensible a opioides: dolor por espasmo de la musculatura estriada y el dolor por infiltración- destrucción de nervios periféricos (responde a antidepresivos o anticonvulsivos).

Escalera analgésica de la O.M.S

Un exitoso método de manejo del dolor introducido en 1986 (y posteriormente modificado) es la Escalera Analgésica de la OMS (Figura 1). De acuerdo a este esquema el tratamiento del dolor se basa en el uso de analgésicos y co-analgésicos (o analgésicos coadyuvantes) para obtener un buen control del dolor en cerca del 80% de los casos.

Es un método simplificado de toma de decisiones, basado en la intensidad del dolor dividida en 3 peldaños (leve, moderado o severo), y sugiere para cada uno de ellos, el empleo jerarquizado de analgésicos con potencia progresivamente mayor, acorde con la intensidad a tratar. Los opioides son un grupo que tiene un papel importante a partir de los peldaños 2 y 3 de esta escalera, para tratar el dolor de moderado a severo, basada en el hecho de que los agentes analgésicos más potentes disponibles, han mostrado eficacia en el manejo del dolor de causas tanto nociceptivas como neuropáticas. A partir de este exitoso modelo de intervención analgésica en los años 80s y animados por los buenos resultados obtenidos, se han utilizado opioides en otros contextos clínicos (dolor no oncológico), y se han publicado diversos estudios que demuestran que el tratamiento con opioides es también eficaz para diferentes condiciones dolorosas, con un buen perfil de seguridad.

Existen unas normas de uso de la escalera analgésica:

1. La cuantificación de la intensidad del dolor es esencial en el manejo y seguimiento del dolor. Generalmente se utilizan escalas unidimensionales como la escala verbal numérica o la escala visual analógica (EVA).

2. La subida de escalón depende de la falla o insuficiencia en el escalón anterior.

a. En primer lugar se prescriben los analgésicos del primer escalón.

b. Si no mejora, se pasará a los analgésicos del segundo escalón, combinados con los del primer escalón más algún coadyuvante si es necesario.

c. Si no mejora el paciente, se iniciarán los opioides potentes, combinados con los del primer escalón, con el coadyuvante si es necesario.

3. Si hay fallo en un escalón el intercambio entre fármacos del mismo escalón puede no mejorar la analgesia (excepto en el escalón 3).

4. Si el segundo escalón no es eficaz, no posponer el ascenso al tercer escalón.

5. La prescripción de co-analgésicos se basa en la causa del dolor y se deben mantener cuando se sube de escalón.

6. No mezclar los opioides débiles con los potentes.

Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

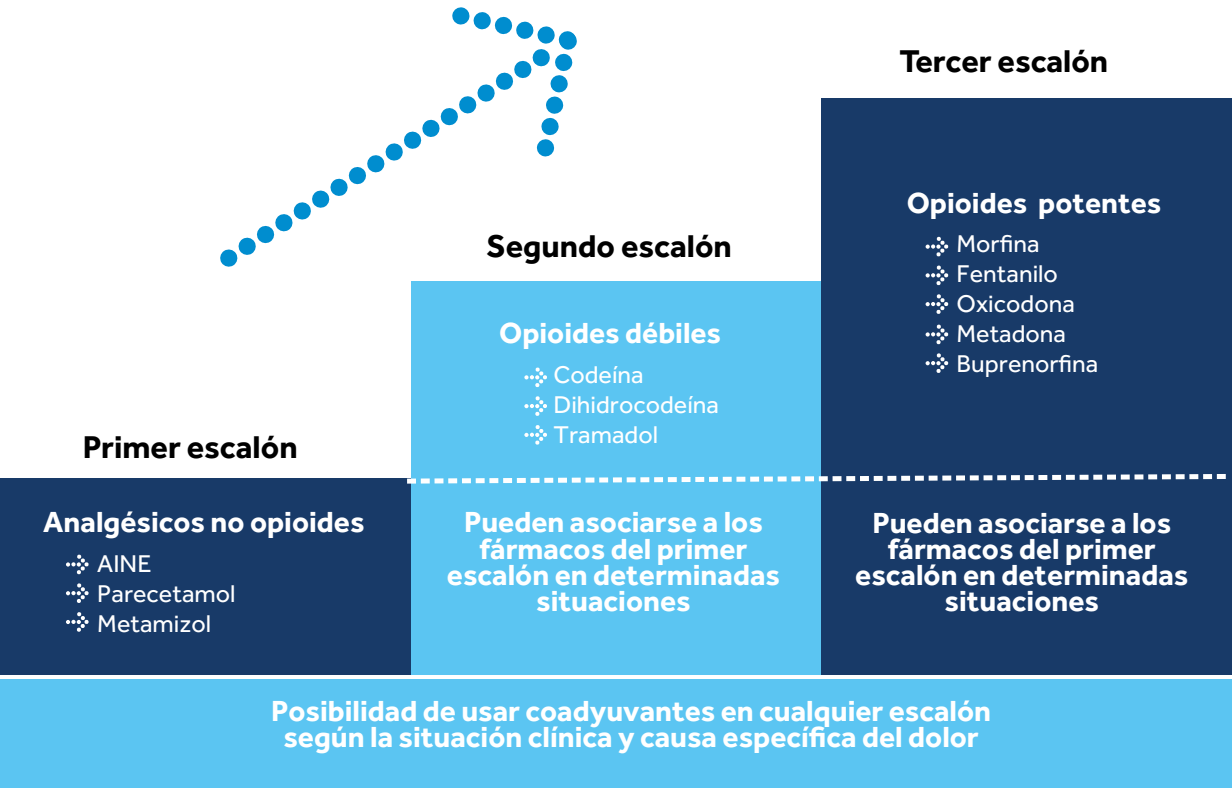


Figura 1. Escalera analgésica de tres escalones propuesta por la OMS, que recomienda el uso secuencial o por etapas de los analgésicos según su eficacia creciente.

Cuadro 1 Escalas de Intensidad de Dolor

Escalas de intensidad de dolor

1.Escala analógica visual (E.VA.) (0-10 cm):										
Sin dolor								El peor dolor posible		
2.Escala numérica										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin dolor								El peor dolor posible		
Sin dolor		Dolor ligero		Dolor moderado		Dolor intenso		Dolor muy intenso		El peor dolor posible

La cuantificación de la intensidad del dolor es esencial en el manejo y seguimiento del dolor. Generalmente se utilizan escalas unidimensionales como la escala verbal numérica o la escala visual analógica (EVA) ente otras. El ascenso de escalón o nivel depende de la falta de respuesta al nivel anterior.

Los enfermos con dolor leve pueden recibir fármacos como el paracetamol, aspirina u otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (primer escalón). Estos agentes presentan techo terapéutico: una vez alcanzada la dosis máxima recomendada, el incremento de la dosis no produce mayor analgesia y si pueden incrementar el riesgo de efectos secundarios serios (ulcera, sangrado, daño renal o hepático). La Sociedad Americana del Dolor recomienda que todos los regímenes analgésicos deben incluir un fármaco no opioide aunque el dolor sea suficientemente intenso como para añadir un analgésico opioide. El dolor moderado se puede beneficiar de un tratamiento con opioides menores como el tramadol. Se utilizan conjuntamente con analgésicos no opioides, ya que pueden ser aditivos o sinergistas. Los enfermos con dolor crónico desde moderado a severo requieren tratamiento con opioides mayores como la morfina o la buprenorfina. Cuando no se obtiene una analgesia adecuada con opioides sistémicos, debe considerarse el cuarto escalón que incluye procedimientos como la analgesia continua espinal o epidural, bloqueo de nervios periféricos, bloqueo simpático, etc. Los coadyuvantes aumentan la eficacia analgésica, se utilizan en el manejo de síntomas concurrentes que exacerban el dolor y para tipos específicos de dolor como el neuropático, se indican en cualquier escalón si el tipo de dolor lo precisa.

Dolor crónico no oncológico (DCNO)

Debido a su gran impacto, el dolor crónico representa un serio problema de salud pública, que resulta en sufrimiento personal, incapacidad, productividad reducida y substanciales costos en cuidados de la salud. Además del dolor oncológico, diferentes formas de artritis, lumbalgia, y otras condiciones musculoesqueléticas y neuropáticas, están frecuentemente asociadas a síndromes dolorosos crónicos.

Existe además una mayor conciencia social sobre el gran impacto económico y el costo individual y social que implica el dolor crónico mal manejado.

El dolor crónico no oncológico (DCNO) constituye un importante problema de salud pública que, en general, no recibe el tratamiento adecuado. La buprenorfina ha encontrado un lugar cada vez más importante en el manejo del dolor no oncológico, particularmente aquel de carácter crónico (DCNO). Entre las causas de DCNO se citan la lumbalgia y el dolor asociado con artrosis. En estudios

poblacionales se ha informado que el 19% de los sujetos adultos presentan dolor crónico de intensidad moderada a grave, en asociación con dificultades laborales o depresión.

Dolor musculoesquelético

Los opioides tienen una función útil en el dolor osteomuscular crónico. La experiencia clínica ha demostrado que el perfil de riesgo-beneficio de los opioides es alentador respecto al uso en indicaciones no oncológicas y que muchos pacientes se beneficiarán de esta opción. Un fármaco como buprenorfina, con un perfil farmacológico excepcional, adicionalmente ofrece ventajas especiales a poblaciones reconocidas como vulnerables: pacientes con dificultad para la vía oral, pacientes con daño renal, ancianos, los cuales representan una proporción importante de los pacientes con dolor osteomuscular. Además de tener eficacia analgésica con dosis bajas de opioides, los acontecimientos adversos son de escasa importancia y aparecen con una frecuencia

Osteoartritis y dolor lumbar.



relativamente baja, en especial con respecto a los niveles muy bajos de estreñimiento y la ausencia de necesidad de ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal, que es cada vez más importante conforme aumenta la edad.

En la actualidad tanto la osteoartritis como el dolor lumbar son dos de las principales causas de dolor crónico en la población adulta y en los ancianos.

Osteoartritis. La osteoartritis (también conocida con los nombres de artritis degenerativa ó enfermedad articular degenerativa) es la enfermedad articular crónica más frecuente y uno de los motivos más comunes de que se prescriba un tratamiento analgésico. Es una causa común de dolor crónico sobre todo en los ancianos. Las recomendaciones más recientes indican que el dolor de este tipo debe ser tratado de manera individual. Es importante considerar que el dolor de este tipo tiende a la cronicidad por lo que el tratamiento será también de larga duración. Aunque el manejo habitual suele estar basado en el uso de AINEs y COXibs, dados los efectos adversos relacionados con el uso prolongado de estos medicamentos impide un tratamiento efectivo por

lo que hay un interés constante de encontrar nuevas modalidades terapéuticas de este tipo de dolor entre las que se encuentran los opiáceos a bajas dosis.

Lumbalgia. El dolor lumbar es un trastorno muy frecuente que afecta al 80% de las personas en algún momento de su vida. Se define como un dolor o un malestar localizados en la parte inferior de la espalda y de la columna vertebral, con o sin irradiación a las extremidades inferiores. Dependiendo de su duración y de su intensidad, el dolor lumbar puede deteriorar considerablemente la calidad de vida y el rendimiento laboral de los pacientes. Es una de las causas principales de baja por enfermedad y el segundo motivo más frecuente por el que las personas acuden a la consulta de un médico[1]. Al igual que otros tipos de dolor crónico, el dolor lumbar es un trastorno muy complejo. Las causas físicas frecuentes del dolor lumbar son enfermedades o lesiones musculares, óseas o de los nervios de la columna vertebral. Sin embargo, sólo en menos del 20% de los casos puede determinarse claramente cuál es la causa. Por consiguiente, es esencial establecer un diagnóstico completo y preciso para que el tratamiento sea el Adecuado.

Tratamiento del dolor musculoesquelético con opioides

Los médicos generalmente solían limitar el tratamiento con opioides a los pacientes con dolor agudo o relacionado con cáncer. Sin embargo, los estudios han mostrado que históricamente todos los tipos de dolor han sido mal manejados.

El dolor crónico no oncológico es uno de los grandes retos de la terapia opioide en la actualidad. Con el aumento en la prescripción y uso de opioides en dolor agudo y crónico de diferentes etiologías, importantes asociaciones internacionales como la International Association for the Study of Pain (IASP), así como también diferentes grupos de gran peso científico, han propuesto lineamientos que sirven como guías en la toma de decisiones clínicas. The European Association for Palliative Care (EAPC), emitió también recomendaciones basadas en metodología de búsqueda de evidencia con el mayor rigor posible. Entre sus hallazgos, se encuentra que los sistemas de liberación continua como es el caso de los transdérmicos, favorecen la estabilidad de los niveles plasmáticos del fármaco con una vida media larga (varios días). El uso de estas preparaciones como primera elección del III escalón o como una alternativa al II escalón a dosis bajas, ha tenido consideración.

El correcto uso de los opioides ha sido obstaculizado por concepciones erróneas sobre cómo utilizarlos correctamente. Términos como tolerancia, dependencia y adicción son frecuentemente mal entendidos y tomados como sinónimos, lo cual, ha confundido a prescriptores y pacientes, así como también, ha propiciado mitos y

temores infundados sobre la utilización de los mismos. En la actualidad se describen temores tales como la posibilidad de depresión respiratoria y otros efectos secundarios graves, siendo todas estas situaciones inusuales cuando, la toma de decisiones se realiza de manera individualizada, meticulosa y con un buen criterio clínico.

Los prescriptores deben asegurarse de que la terapia opioide es apropiada, segura y efectiva. Para abordar la terapia opioide en casos con dolor musculoesquelético, se debe considerar la selección del paciente, protocolos estructurados, monitorización y vigilancia cuando esté indicado.

Los opioides en la actualidad son medicamentos de primera línea en particular para el dolor moderado a severo, agudo o crónico, oncológico y no oncológico. La terapia analgésica óptima con opioides consistiría en obtener el mejor control analgésico, con la mínima dosis necesaria y con los menores efectos secundarios posibles. Para acercarse a esta posibilidad, es importante disponer de distintas potencias y formulaciones. Las vías de administración más relevantes para el manejo del dolor a largo plazo, son en especial las menos invasivas (oral, sublingual/transmucosa, transdérmica, subcutánea), (Kalso, 1999).

Los médicos deben valorar minuciosamente el fármaco, presentación y dosis más adecuada. Si la eficacia no fuera la esperada, a pesar de ajustes progresivos de la dosis y/o los efectos adversos fueran lo suficientemente serios como para amenazar la continuidad del tratamiento, existe una estrategia llamada rotación opioide. Esta implica, el cambio de un opioide a otro, empleando un método de conversión que considera la potencia de cada uno de los opioides para que el cambio resulte lo más exacto posible, considerando las reglas de la equianalgesia.

Cuadro 2. Equivalencia de opioides

Opioide	Dosis equianalgésica	Vida media (horas)
Morfina	10 mg sc/IV	2-3
	30 mg V O	2-3
Oxicodona	20 mg V O	2-3
Metadona	10 mg IM	12-150
Fentanilo* Transdér mico	100 ug/h	16-24
Buprenorfina Transdér mica	35 ug/h	25-27

Tabla 1: Equivalencia de opioides
*100 ug/h equivale a 4 mg/h de morfina

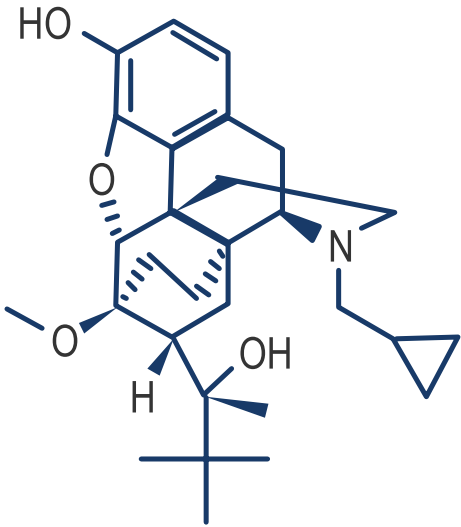


Figura 2. Molécula de buprenorfina

Buprenorfina

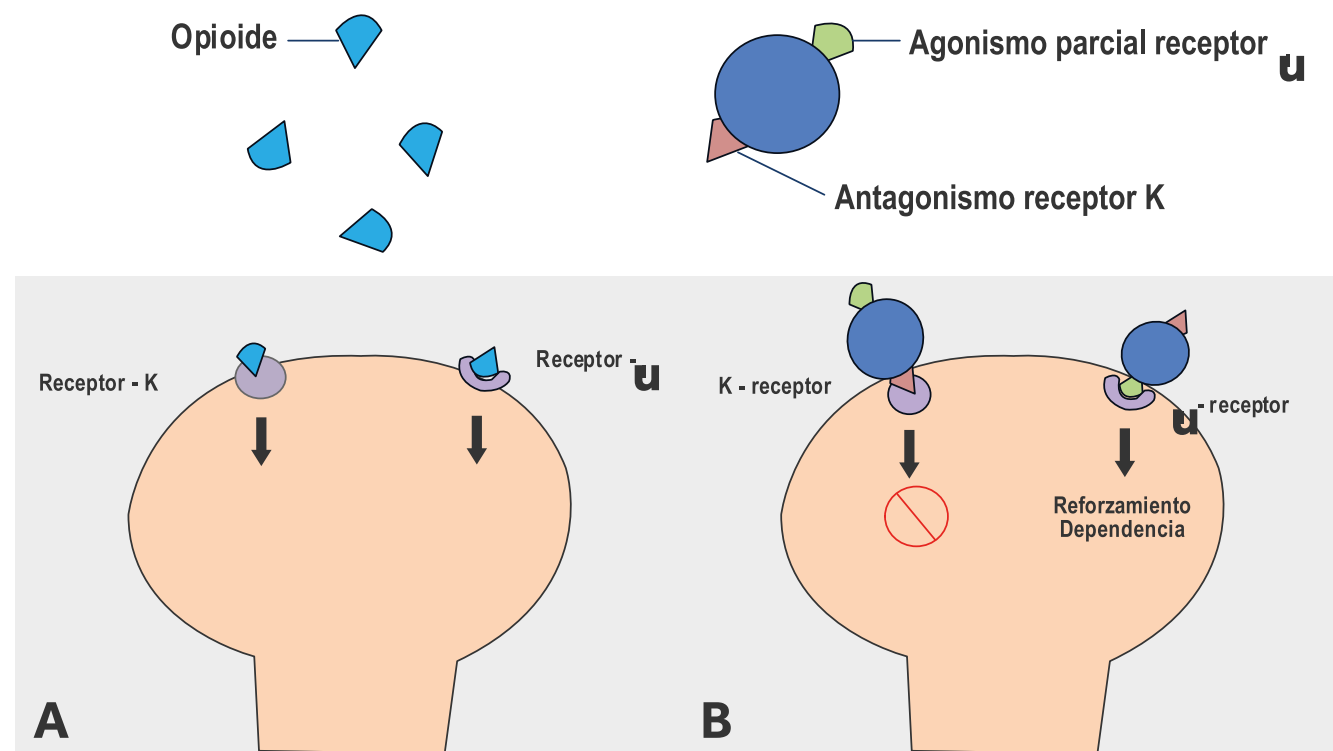


Figura 3. Representación esquemática del mecanismo de acción de buprenorfina como agonista parcial del receptor opioide mu (i) y antagonista del receptor kappa (k).

Buprenorfina transdérmica: características de la sal y del sistema de liberación

Farmacología básica

La buprenorfina es un opioide semisintético derivado de la tebaina, un alcaloide presente en la amapola papaver somniferum.

Su estructura química tiene el esqueleto general de la morfina, pero con algunas diferencias importantes. Por ello la buprenorfina posee características generales de la morfina pero con sus propias peculiaridades farmacológicas y clínicas.

A lo largo de los años se ha descrito de diversas maneras, como ser "agonista parcial" de los receptores opioides mu y "agonista - antagonista". Las características farmacológicas preclínicas esenciales del compuesto son: El agonismo (ya sea puro o parcial), de los receptores opioides mu, la relación dosis/respuesta curvilínea o en

forma de campana y la disociación lenta de sus lugares de unión. Los atributos adicionales de antagonismo de los receptores opioides kappa, y la liposolubilidad elevada han permitido describir el perfil general de buprenorfina como "excepcional".

Mecanismo de acción

De forma más descriptiva, la buprenorfina es agonista parcial de los receptores opioides mu y de los ORL-1 (opioide -receptor -like) y un antagonista del receptor opioide kappa y delta. Tiene una alta afinidad por los receptores opioides mu, kappa y delta, pero la afinidad por el receptor ORL-1 es 500 veces menor. Se asocia y disocia lentamente de los receptores. Los efectos subjetivos y fisiológicos son generalmente similares a la morfina (agonista del receptor opioide mu).

La terminología usada para caracterizar la acción agonista en estudios preclínicos debe ser cuidadosamente aplicada de acuerdo con los conceptos fundamentales de la teoría del receptor. Los términos "actividad intrínseca", "eficacia" y agonista "completo" o "parcial" son especialmente importantes. La falla al aplicar o interpretar estos términos

correctamente puede llevar a predicciones erróneas en la percepción de la utilidad clínica. Por ejemplo, buprenorfina ha sido a veces etiquetada como "agonista parcial" basado en los resultados de estudio preclínicos tempranos, pero trabajos más recientes demuestran que es inapropiado considerar a la buprenorfina como un "agonista parcial" sobre la base de datos preclínicos, o predecir un efecto techo en el contexto clínico. La afinidad caracteriza la interacción entre la droga y el receptor. La actividad intrínseca involucra la unión de la droga con el receptor y la producción de un segundo mensajero (proteína-G en el caso de los opioides). En adición a la actividad intrínseca, la eficacia caracteriza el nivel del efecto o "punto final". La eficacia es en consecuencia una propiedad de la droga más el sistema específico y puede variar de acuerdo a los tejidos individuales, especies o "punto final" involucrado (Ej. Analgesia versus depresión respiratoria). Entonces términos como "agonista parcial" son, no una propiedad de la droga y sólo tienen validez como un descriptor funcional, sino que depende de las condiciones en las cuales la droga está siendo usada.

La buprenorfina tiene una alta afinidad por el receptor opioide mu y baja actividad intrínseca en pruebas experimentales, y mostró efecto techo en algunos modelos animales de analgesia y en humanos con respecto a depresión respiratoria. Debido a la comprensión incorrecta de la diferencia fundamental entre actividad intrínseca y eficacia, fue extrapolado erróneamente de estos hallazgos que buprenorfina es un agonista parcial que puede mostrar un efecto techo con respecto a la analgesia en humanos.

Sin embargo, muchos estudios indican que buprenorfina no actúa como un agonista parcial en el receptor opioide mu. En modelos animales, la buprenorfina ha mostrado producir un efecto analgésico completo, que es dependiente de la intensidad del estímulo. En adición, los estudios de fármacos radiomarcados en humanos han demostrado que la analgesia completa es producida con la ocupación de menos del 100% de los receptores opioides mu - la definición de un agonista completo. Como la presencia o ausencia de un efecto techo depende de la intensidad del estímulo y del punto final específico elegido, es perfectamente posible para uno de los puntos finales (Ej. Depresión respiratoria), exhibir este efecto, pero no otro (Ej. Analgesia).

Otros resultados sugieren que la acción opioide de la buprenorfina es principalmente a nivel de la médula espinal - y no del cerebro -, y es por lo tanto diferente de morfina y fentanilo. Más aún, la buprenorfina induce antinocicepción en el cerebro mediada no sólo por las vías usuales. Diferentes estudios apoyan la idea de que hay una diferencia entre el mecanismo supraespinal de señalización de la buprenorfina y los de morfina y fentanilo. Por ejemplo, la curva de dosis-respuesta bifásica producida por la buprenorfina en algunos modelos antinociceptivos, es compatible con que el sitio de acción para el mecanismo

de antinocicepción es preferentemente a nivel medular y menos potente en el cerebro. Además, el hecho de que la médula es el sitio principal del agonismo mu opioide, concuerda con el perfil clínico de la buprenorfina y sugiere que la analgesia se puede conseguir con un efecto menor en el cerebro, lo que sugiere un potencial de abuso menor comparado con otros opioides.

Efectos sistémicos de buprenorfina

Buprenorfina en el sistema inmunológico. Los efectos inmunomoduladores de los opioides han generado en la actualidad un gran interés, debido a la preocupación sobre la posibilidad de que puedan influir en el resultado de la cirugía y diversos procesos de enfermedad, incluyendo infecciones y cáncer. Se ha demostrado que la morfina disminuye la interleucina - 2 (IL- 2) y producción del interferón - gamma (IFN γ), inhibiendo fuertemente inmunidad adaptativa, y también regula a la baja las células natural killer (NK), y varias funciones de los macrófagos. Ha sido demostrado tanto la presencia como la expresión regulada de los receptores opioides en las células que participan en la defensa del huésped y la inmunidad, con el receptor opioide mu jugando un papel fundamental. Por otra parte, la unión a receptores opioides mu en el cerebro activa las vías descendentes del eje hipotálamo-pituitario- adrenal (HPA), provocando la producción de glucocorticoides inmunosupresores, y estimulando además al sistema nervioso simpático, causando la liberación de catecolaminas. Hay acuerdo general en que la morfina suprime la función efectora tanto innata como las funciones inmunitarias adaptativas, actuando directamente sobre las células inmunes y también a través de la activación de los receptores centrales.

Por otra parte, las vías intracelulares moduladas por la morfina están siendo dilucidadas. Sin embargo, cada vez es más evidente que no todos los fármacos opioides tienen propiedades inmunosupresoras similares. Esto es clínicamente relevante debido a las consecuencias potenciales para los pacientes, en particular en aquellos cuyos sistemas inmunológicos ya puedan estar afectados. Los primeros trabajos realizados en animales de experimentación y en humanos indican que, a diferencia de la morfina, tramadol no afecta a las respuestas inmunes. Era preferible tramadol a la morfina en dosis equianalgésicas, ya que ha demostrado actividad inmunoestimulante intrínseca. El perfil inmunológico de fentanilo parece similar al de morfina. En contraste, la investigación sobre los efectos inmunes de buprenorfina revela que éstos difieren marcadamente de los de la morfina y fentanilo. Un trabajo en modelos animales sugiere un perfil de seguridad global de buprenorfina cuando es administrada en forma tanto aguda como crónica. Posterior a la inyección aguda de dosis equianalgésicas de buprenorfina y morfina en la zona periacueductal mesencefálica de la materia gris en ratas, la buprenorfina no alteró la actividad de las células NK esplénicas o de la función de las células T y macrófagos,

mientras que la morfina si las suprimió significativamente.

Resultados similares se han obtenido en otros modelos animales, cuando la administración crónica de buprenorfina se comparó con la morfina y fentanilo. La infusión continua de fentanilo ha demostrado suprimir la actividad de las NK, la linfoproliferación y la producción de citoquinas en ratones, mientras que las dosis equianalgésicas de buprenorfina no afectó estas respuestas. El efecto general de los opioides en el sistema inmune no sólo depende de las propiedades inmunosupresoras intrínsecas del agente específico, sino también de la prevención del dolor y la activación neuroendocrina.

El dolor es en sí mismo un factor de estrés físico y psicológico, que provoca la activación del eje HPA y el sistema nervioso simpático, lo que lleva a una alteración de la respuesta inmune. La morfina y el fentanilo estimulan el eje HPA, disminuyendo la actividad NK. Una dosis equianalgésica de buprenorfina no mostró propiedades inmunosupresoras. Esto sugiere que el tratamiento adecuado de la inmunosupresión inducida quirúrgicamente con un opioide desprovisto de actividad inmunosupresora, también pueden jugar un papel protector contra las consecuencias negativas de la respuesta inmune alterada. Por lo tanto, la morfina y el fentanilo tienen un efecto negativo en el sistema inmunológico, el tramadol tiene un efecto positivo, y la buprenorfina puede ser considerada como neutra. Los mecanismos detrás de estos diferentes efectos no están completamente dilucidados, pero pueden resultar de las diferentes proteínas G implicadas como segundos mensajeros; después de la unión con los receptores opioides idénticos, cada agonista opioide determina la clase específica de las proteínas G que se activará, y éstas varían en sus efectos sobre el eje HPA y el sistema nervioso simpático. Al igual que otros efectos secundarios, el impacto sobre el sistema inmune tiende a disminuir con la administración crónica, debido al desarrollo de tolerancia.

La importancia clínica de estas diferencias es que en pacientes vulnerables en los que es deseable evitar el riesgo de inmunosupresión, por ejemplo, en los que experimentan estrés psicosocial o quirúrgico, o en los que puedan tener compromiso inmunológico previo, debería favorecerse el uso de un analgésico desprovisto de efecto inmunosupresor que por lo tanto no aumente el riesgo de infección. Debe tenerse en cuenta la inmunosupresión preexistente en los pacientes con dolor oncológico, como resultado de la enfermedad subyacente y del tratamiento concomitante con otros fármacos potencialmente inmunosupresores, tales como los glucocorticoides y agentes quimioterapéuticos. Es importante considerar las propiedades inmunosupresoras de cada agente en pacientes quirúrgicos y aquellos con cáncer que necesiten tratamiento con opioides.

Buprenorfina, otros opioides y el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (HPG).

Las hormonas sexuales testosterona y estradiol son fuertes moduladores de las funciones orgánicas. Ambas hormonas son producidas por las glándulas suprarrenales y gónadas de machos y hembras, pero los niveles plasmáticos difieren notablemente entre los sexos (los niveles normales de testosterona 3-10 ng/ml para hombres y 0,5-1 ng/ml para las mujeres, los niveles normales de estradiol son < 50 pg/ml para los hombres y 20 a 400 pg/ml para las mujeres). Las hormonas sexuales pueden modular el dolor, y la testosterona en particular, en repetidas ocasiones se ha demostrado que tiene una posible función protectora contra el dolor crónico; los hombres tienen niveles más altos de testosterona endógenos y una menor incidencia de muchos síndromes dolorosos crónicos que las mujeres. Los hombres que sufren de condiciones crónicas de dolor, como la cefalea en racimos, pueden tener niveles bajos de andrógenos. En estudios experimentales la testosterona ha demostrado que disminuye las respuestas de comportamiento inducidos por formalina en ratas, los efectos que parecen ser diferentes en machos y hembras. La terapia crónica con opioides como morfina puede dar como resultado hipogonadismo clínicamente significativo (niveles plasmáticos de testosterona de < 3 ng/ml en los hombres) y disfunción sexual, con disminución de la libido, aumento de la fatiga y, en general, pobre funcionalidad. Esta condición en los hombres también se asocia con otros problemas físicos tales como osteoporosis, disminución del vello axilar y púbico, infertilidad, bajo volumen testicular, ginecomastia, disminución de la fuerza y de la masa muscular, así como de la actividad de la médula ósea. El hipogonadismo también está presente en los sujetos que recibieron morfina a través de la vía intratecal. El hecho de que en modelos experimentales, la buprenorfina a diferencia de los otros opioides, no afectara los niveles cerebrales de testosterona debe ser enfatizado, ya que indica que este compuesto es el más adecuado para un uso prolongado.

Endocrinopatía (hipogonadismo). La endocrinopatía asociada a opioides puede afectar en gran medida a los pacientes, provocando una función sexual reducida, disminución de la libido, infertilidad, trastornos del estado de ánimo, osteoporosis y osteopenia, particularmente en los pacientes que toman crónicamente el equivalente de > de 100 mg de morfina diaria o equivalente. A pesar de que los cambios en la función endocrina inducidos por los opioides son comunes y se conocen desde hace más de un siglo, este fenómeno sigue siendo poco valorado. Tales cambios representan uno de varios efectos secundarios descritos y posibles toxicidades asociadas con el uso crónico de opioides. Otras cuestiones que también pueden estar asociadas con el uso crónico de opioides incluyen edema periférico e inmunosupresión. En la actualidad, el hipogonadismo puede ser la toxicidad más común asociada con el tratamiento con opioides a largo plazo. Los síntomas

de la patología endocrina inducida por los opioides suelen ser insidiosos y tienden a superponerse con los síntomas de trastornos de dolor, por lo que, se requieren exámenes de rutina para identificar y tratar a los pacientes afectados.

Debido a que algunas evidencias sugieren que los efectos opioides sobre el sistema endocrino pueden ser dosis dependientes, las opciones también incluyen la reducción de la misma. Aunque no hay evidencia que apoye el valor de la rotación opioide como una opción de tratamiento para la patología endocrina opioide, patrones observados de los efectos idiosincrásicos de diferentes opioides sugieren que podría ser beneficiosa. Por ejemplo, en un estudio realizado por Hallinan y cols. se observó un menor efecto sobre los niveles de testosterona en pacientes tratados con buprenorfina en comparación con los manejados con metadona. Alternativamente, la endocrinopatía opioide puede ser manejada con suplementación hormonal.

Curva de dosis/respuesta "en forma de campana"

Una característica particular de buprenorfina, no observada con otros analgésicos opioides, es una curva de dosis/respuesta en forma de campana (o "en U invertida") en varios modelos antinociceptivos. Esto supone que el aumento de la dosis por encima de un efecto máximo desencadena un descenso progresivo del efecto. La curva de dosis/respuesta en forma de campana se observa en muchos modelos, y según publicó Cowan no se limita a la inhibición del dolor que se ha identificado en otras acciones mediadas por el receptor opioide mu, por ejemplo, depresión respiratoria, inhibición del tránsito gastrointestinal y efectos depresores del SNC. Sin embargo, aunque la curva en forma de campana se observa en diversas especies animales, aún no se ha descrito con respecto al tratamiento del dolor en los seres humanos. Aunque la curva de dosis/respuesta analgésica de buprenorfina no tiene forma de campana con dosis terapéuticas en los seres humanos, un efecto techo para la depresión respiratoria podría explicar la seguridad relativa de buprenorfina con respecto a otros opioides.

Buprenorfina e hiperalgesia

Los modelos experimentales de dolor en los seres humanos no sólo producen dolor e hiperalgesia térmica en el sitio de la lesión, sino que también generan hiperalgesia y alodinia en el área circundante no lesionada. Patrones similares se observan en el dolor neuropático y el postoperatorio, lo que sugiere mecanismos subyacentes comunes para su inducción y mantenimiento.

La reducción del dolor por los opioides es en gran medida el resultado de la activación de los receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC), tanto a nivel espinal como supraespinal, pero una falta de propiedades antihiperalgésicas en algunos estudios clínicos sugiere que los opioides tienen sólo una capacidad limitada para

prevenir la sensibilización central en las vías del dolor.

Por otra parte, los estudios experimentales y observaciones clínicas sugieren que los agonistas opioides puros de los receptores mu - pueden contribuir a la inducción de hiperalgesia. Por lo tanto, se han propuesto diferentes mecanismos para la analgesia e hiperalgesia inducida por opioides, posiblemente con diferentes patrones farmacodinámicos.

Sin embargo, la experimentación básica y clínica reveló que buprenorfina tiene un perfil antihiperalgésico, el mecanismo para este pronunciado efecto todavía no está claro, sin embargo, se sabe que los opioides sistémicos aumentan la expresión en la médula de dinorfina, un agonista endógeno del receptor kappa que ha mostrado promover estados de hiperalgesia y tolerancia antinociceptiva. La buprenorfina puede contrarrestar estos mecanismos por sus propiedades antagonistas de los receptores kappa. También se ha postulado que su acción antihiperalgésica está mediada a través del bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje.

En la clínica, esta propiedad particular de la buprenorfina confiere beneficios claros. Si un paciente recibe un agonista puro mu para el control del dolor y éste es cada vez menos eficaz, puede ser difícil determinar si esto es causado por el desarrollo de la tolerancia, que ameritaría dosis más altas o rotación opioide, o por hiperalgesia inducida por opioides, que requiere la interrupción del mismo. Cuando el paciente está recibiendo buprenorfina el médico no se enfrenta a este dilema, debido a sus características antihiperalgésicas intrínsecas. Al haberse documentado que la buprenorfina tiene propiedades antihiperalgésicas, esto puede convertirla en un agente empleado en la prevención y reducción de la sensibilización central.

Eficacia analgésica de buprenorfina y efecto de techo

Por efecto techo, se entiende la situación en la cual el efecto analgésico de un fármaco se incrementa progresivamente siendo dosis dependiente hasta un punto máximo, a partir del cual pese a incrementos de la dosificación no se consigue más analgesia. El efecto techo es específico de cada sustancia y está relacionado tanto con el efecto deseado, como con los efectos secundarios. Este fenómeno del efecto techo es característico de los agonistas parciales y se describió para la buprenorfina exclusivamente en modelos animales, en relación con la analgesia y la depresión respiratoria.

A partir de esos hallazgos iniciales, la investigación de la eficacia analgésica de la buprenorfina se dirigió a modelos nociceptivos, inflamatorios y neuropáticos en animales. En todos los modelos de dolor utilizados se demostró una alta potencia de la buprenorfina, además de una intensidad del efecto del 74 al 100% del efecto máximo posible en cada modelo evaluado, de forma similar al comportamiento

esperado para un agonista mu puro. Con esto se demostró, que la buprenorfina se comporta esencialmente como un agonista puro en cuanto a eficacia analgésica se refiere.

El efecto máximo fue independiente del tipo e intensidad del estímulo doloroso y apareció sistemáticamente en todos los modelos estudiados.

La investigación clínica en seres humanos, ha demostrado que la buprenorfina no muestra efecto techo relevante para la inhibición del dolor dentro del rango de dosis terapéutica usual (Staats y cols, 2002). Además, un estudio clínico reportó el uso de hasta 7 mg (Budd, 1981) y en otro de mayor plazo se usaron hasta 5.4 mg de buprenorfina sin reportar efecto techo alguno. Sin embargo, para el caso de otros parámetros que también han sido evaluados dentro de los ensayos clínicos, si se ha demostrado efecto techo para la depresión respiratoria, lo que ofrece una gran ventaja en relación a la seguridad para los pacientes.

Combinación de agonistas parciales con agonistas μ puros.

Debido a la alta afinidad por el receptor opioide μ y a la potencia analgésica de la buprenorfina, el efecto analgésico se consigue incluso cuando están ocupados pocos receptores μ . En el intervalo de dosis terapéuticas, los receptores libres restantes son suficientes para agregar otro opioide (agonista μ puro), como la morfina.

En diferentes modelos experimentales, la combinación de buprenorfina con morfina resultó en una interacción aditiva de los dos principios activos (Kögel, 2005), independientemente de la secuencia de administración (buprenorfina antes o después). Estos resultados confirman que la buprenorfina se comporta como otros agonistas opioides μ puros cuando se le usa en combinación con opioides de mecanismo similar.

Buprenorfina en combinación con morfina.

En modelos de dolor postoperatorio, que suele ser intenso en las primeras horas y requiere grandes cantidades de analgésicos, los opioides intravenosos se utilizan con mayor frecuencia. La morfina es la referencia, pero se asocia con eventos adversos, incluyendo sedación, depresión respiratoria, prurito, náuseas, y vómito. La cinética de los receptores lentos y con forma de campana de la curva de dosis-respuesta de la buprenorfina como se le entendía originalmente, elevó los temores de una posible interacción con otros agonistas o antagonistas opioides, pero datos preclínicos recientes y modelos humanos han demostrado que estos temores son infundados. Contrariamente a las creencias anteriores, la buprenorfina es segura y eficaz cuando se administró sola y en combinación con morfina, un agonista puro del receptor μ opioide, y no se observó ningún indicio de antagonismo de la morfina con la buprenorfina.

¿Es posible sustituir la buprenorfina por otros opioides y viceversa?

Una característica relevante de buprenorfina es su lenta disociación de los receptores μ , demostrada en estudios in vitro. In vivo sin embargo, la ocupación de los receptores es reversible. La ocupación de los receptores en el tiempo corresponde aproximadamente con la duración de la eficacia analgésica de la dosis administrada de buprenorfina, lo que demuestra que la reocupación de los receptores puede producirse mientras dura la acción analgésica y no es necesario ningún tiempo de espera o periodo refractario entre la remisión de la analgesia por la buprenorfina y el inicio de acción de un segundo fármaco. Esta situación resulta especialmente relevante, por ejemplo, en el caso de una rotación opioide.

Relación de potencia.

La buprenorfina tiene una duración de acción más prolongada que la morfina. En los estudios de dosis única postoperatoria, la analgesia proporcionada por buprenorfina fue por 6 a 7 h en comparación con 4 a 5 h con morfina. Esto se refleja en la frecuencia de la dosis recomendada (c/6 a c/ 8 h para buprenorfina vs c/ 4 h para morfina). Sin embargo, la mayor duración de acción de buprenorfina casi seguro significa que la tasa de potencia basada en estudios de dosis única de la potencia de buprenorfina, se subestima. Por lo tanto, las siguientes relaciones no deben ser consideradas como estrictas. Proporcionan simplemente una guía general para su uso al cambiar de vía de administración o el opioide.

- Buprenorfina SL es aproximadamente la mitad de potente que buprenorfina IV/IM/SC, por lo que, en números redondos, 200 microgramos SL es equivalente a 100 microgramos por vía parenteral.
- Buprenorfina SL es aproximadamente 80 veces más potente que morfina oral, por lo que, en números redondos, 200 microgramos de buprenorfina SL es equivalente a 15 mg de morfina oral (por lo tanto, el uso de la tableta de alta dosis de buprenorfina SL está restringido a los pacientes tolerantes a dosis muy altas de opioides, disponible en los EE.UU. 2 mg equivalente a 160 mg morfina oral).
- Buprenorfina IV/ IM/ SC es 30 a 40 veces más potente que Morfina IV/ IM/ SC, por lo que en términos generales 300 microgramos de buprenorfina IV es equivalente a 10 mg de morfina IV.
- Buprenorfina TD es 70 a 115 veces más potente que morfina oral.

Sistemas transdérmicos de administración de fármacos

La buprenorfina se ha empleado como analgésico durante más de 3 décadas pero sólo fue hasta la introducción

de un sistema de liberación transdérmica del fármaco que se pudo aprovechar completamente su capacidad analgésica. Cuando la piel se utiliza como vía de entrada para la liberación de fármacos en la circulación general, hay varias ventajas en comparación con la administración oral, sublingual o parenteral. Al evitar el paso por el tubo digestivo, se evita una absorción deficiente o un metabolismo de primer paso hepático importante. Además, se puede controlar bien la velocidad de liberación del medicamento y conseguir concentraciones plasmáticas estables. Las fluctuaciones mínimas de las concentraciones plasmáticas garantizan un alivio constante y duradero del dolor con una analgesia de más calidad y, además puede esperarse una reducción de los efectos adversos.

Históricamente los sistemas de administración transdérmicos han tenido dos diseños básicos, el primero fue con un sistema de reservorio controlado por una membrana permeable, y los más modernos a base de sistemas matriciales.

Requisitos para la administración transdérmica

Los requisitos básicos para que un fármaco pueda administrarse por vía transdérmica, son:

1. El fármaco debe poseer propiedades fisicoquímicas que le permitan una permeabilidad relativamente alta, así como un peso molecular bajo (< 1000 Dalton) y una solubilidad suficiente en lípidos y agua.
2. La potencia del fármaco debe ser suficiente dada la tasa de difusión relativamente escasa que se alcanza a través de la piel humana. En términos prácticos, ello significa una dosis diaria total de al menos 1 o 2 mg).
3. El fármaco no debe ser irritante y se deberá tolerar localmente a largo plazo.

Características de buprenorfina. Debido a sus características fisicoquímicas (elevada lipofilidad, bajo peso molecular (467,6 Dalton) y al rango de dosis diaria requerida (1-2 mg), el perfil de buprenorfina resultó ser el ideal para la administración transdérmica. Adicionalmente, la elevada afinidad y la baja disociación de la buprenorfina de los receptores opioides dan lugar a una duración de acción prolongada.

Diferentes cuestionamientos han sido sistemáticamente investigados mediante experimentación preclínica, estudios en voluntarios y ensayos clínicos dirigidos a establecer la eficacia, seguridad y tolerabilidad del fármaco. Un fuerte cuerpo de evidencia se ha acumulado para soportar su uso. La investigación científica y clínica no sólo logró incrementar el conocimiento acerca de buprenorfina sino que también permitió erradicar algunos mitos acerca del fármaco, proporcionando datos científicos y evidencia sólida.

La introducción de la formulación transdérmica en 2001, propició un resurgimiento del interés en el uso de buprenorfina para tratar el dolor crónico oncológico y no oncológico de moderado a severo, en los casos en los que no respondía a analgesia no-opioide.

Sistema de reservorio. Los sistemas de reservorio fueron la primera generación y consisten en un reservorio líquido del fármaco y una membrana simple de liberación controlada, sin embargo, una posibilidad era el daño accidental de la membrana y el vertido de una dosis masiva no intencionada, con la consecuente posibilidad de sobredosificación; otra posibilidad era la extracción intencionada de la sustancia contenida en el reservorio, para uso ilícito.

Cuadro 3. Comparación de los sistemas de parche matricial frente a parche de reservorio		
	Tecnología del parche matricial	Tecnología del parche de reservorio
Liberación del fármaco	Controlada por la estructura matricial	Controlada por la estructura de la membrana, limitante de la dosis
Daño del parche o de la membrana	No se pierden el principio activo ni la propiedad moduladora de la velocidad. No se produce vertido de la dosis	Pérdida del agente activo. Posible vertido de la dosis en el tejido subcutáneo, con riesgo de toxicidad general
Estructura	La estructura flexible se amolda a los contornos de la piel. Dificultad para extraer el fármaco	Se puede extraer fácilmente el fármaco activo de reservorio para uso ilícito

Sistema matricial.

La tecnología matricial es más avanzada, y se desarrolló para garantizar una dosificación más precisa y segura. En este caso, el fármaco está incorporado a una matriz de polímero de manera compartimentada, lo que permite su liberación de forma continua y elimina la posibilidad de sobredosificación accidental.

El empleo de vías como la transdérmica ha significado un avance sustancial en la tecnología farmacéutica moderna para contar con un método eficaz y seguro para el tratamiento del dolor crónico, basándose en 3 objetivos principales:

- 1. Duración de acción prolongada
- 2. Mínima fluctuación en la concentración plasmática para lograr un alivio constante y a largo plazo
- 3. Prevención de concentraciones plasmáticas excesivamente altas para reducir el riesgo de aparición de efectos adversos.

Ventajas de los sistemas transdérmicos

Los sistemas de administración transdérmica tienen además las siguientes ventajas comparativamente con las presentaciones orales o sublinguales:

- 1. Evita el metabolismo de primer paso y al evitar su tránsito por el tubo digestivo, se previenen posibles situaciones de incompatibilidad o interacción con otros fármacos, alimentos, o lesiones gastrointestinales preexistentes que pudieran comprometer la biodisponibilidad.

- 2. Liberación controlada del fármaco durante un tiempo más prolongado versus las formulaciones orales o sublinguales.

- 3. Comodidad por la administración de un tratamiento de largo plazo con una sola dosis con recambios periódicos pero espaciados en el tiempo.

- 4. Control preciso de las concentraciones plasmáticas, y mantenimiento uniforme de las mismas, aportando de forma constante la dosificación y eliminando el riesgo de fluctuaciones bruscas de la concentración asociadas a efecto bolo por ejemplo en el caso de la vía IV.

- 5. Evita las molestias de la vía parenteral y el dolor asociado a ésta (inyecciones repetidas IM o IV), y evita la necesidad de emplear equipos especiales, por lo que comparativamente disminuye los costos.

Otras ventajas se relacionan con la liberación de velocidad controlada, garantizando precisión en las concentraciones plasmáticas por tiempo prolongado, lo que disminuye la necesidad de administraciones frecuentes (dosis de rescate adicionales), situación que muchos autores señalan como determinante para que la tolerancia analgésica se presente a más largo plazo.

Uno de los aspectos más relevantes es la comodidad para el paciente, ya que estas formas de liberación prolongada favorecen la adherencia terapéutica ya que son no invasivas, ni incómodas, se recambian periódicamente con un buen intervalo de tiempo y tienen bajo riesgo de interacción, por lo que pueden perfectamente convivir con otros fármacos en los pacientes polimedicados.

Componentes del parche y estructura.

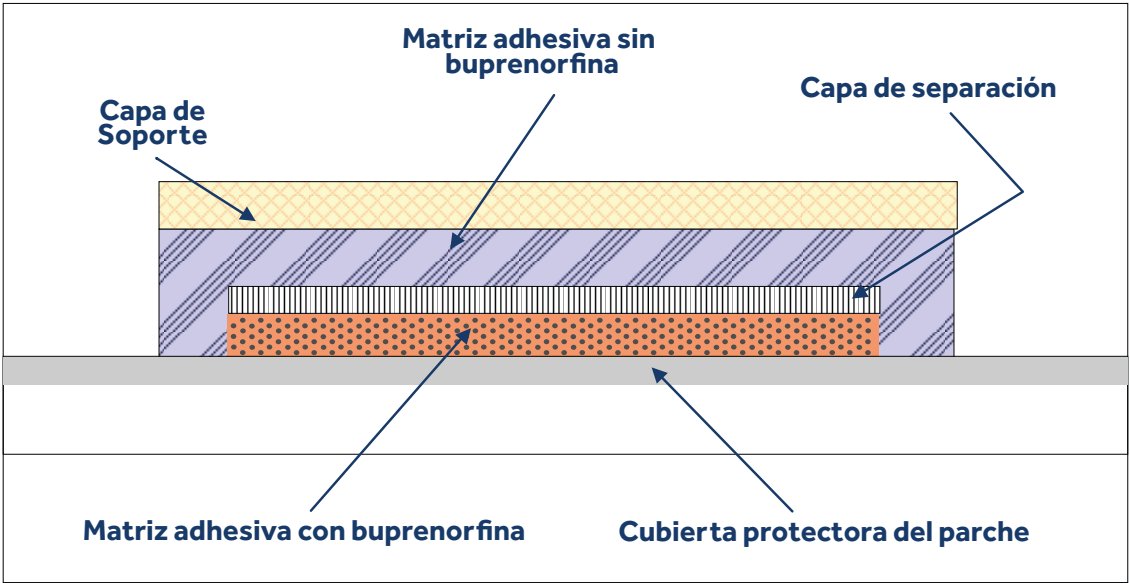
Norspan 7® (parche transdérmico de buprenorfina) es un parche rectangular o cuadrado, de color beige que consiste de un forro protector y de capas funcionales. Procediendo de la superficie exterior hacia la superficie adherente a la piel, las capas son (1) una capa de soporte de red de poliéster color beige; (2) un armazón de matriz adhesiva sin buprenorfina; (3) una capa separadora sobre la matriz adhesiva; (4) buprenorfina en una matriz adhesiva con ingredientes inactivos (consultar la Figura 4). Antes de usarse, la cubierta protectora de la capa adhesiva se retira y se desecha.

El sistema matricial de Norspan 7®.

Para la presentación transdérmica de buprenorfina se seleccionó un nuevo sistema matricial, que consiste en incorporar el fármaco en una matriz polimérica adhesiva desde donde se libera continuamente hacia la circulación general.

Existen diferentes tamaños de parche con diferentes índices de liberación nominal.

Figura 4. Diagrama de corte transversal del parche transdérmico de Norspan 7®



Disponibilidad de formas de dosificación.

Se cuenta con dos concentraciones diferentes de Norspan 7® (parche transdérmico de buprenorfina): Norspan 5ug/h, Norspan 10ug/h y Norspan 20ug/h. La composición de las dos concentraciones es idéntica los parches se diferencian en el tamaño. El componente activo del parche es buprenorfina. Los componentes restantes son farmacológicamente inactivos. La cantidad de buprenorfina base mezclada en la matriz adhesiva es la misma para cada una de las concentraciones (10% por peso).

La cantidad de buprenorfina liberada de cada parche por hora es proporcional a la superficie de área del parche.

Cuadro 4. Liberación transdérmica de la medicación

¿Por qué la liberación transdérmica de la medicación?	¿Por qué buprenorfina es idónea para la aplicación transdérmica?
Liberación del medicamento controlada por la velocidad	
Concentraciones plasmáticas estables (mayor calidad de la analgesia, menos acontecimientos adversos)	Bajo peso molecular
Ausencia de metabolismo de primer paso	Estructura molecular ventajosa
Facilidad de uso	Gran potencia analgésica (30 veces más potente que morfina)
Formulación no oral (efecto beneficioso psicológico)	Efecto analgésico duradero
Mejor cumplimiento	Amplio margen de seguridad
Mejor calidad de vida	Escasa tolerancia y potencial de adicción inicio rápido, forma sublingual disponible para tratar el dolor intercurrente

Cuadro 5. Concentración y velocidad de liberación nominal de buprenorfina en parches Norspan 7®

Contenido total de buprenorfina (mg)	Taza de liberación (µg/h)	Superficie de área activa (cm²)
5	5	6.25
10	10	12.50
20	20	25

Buprenorfina transdérmica en bajas dosis cada 7 días en el control del dolor musculoesquelético (DCNO)

Los parches transdérmicos de buprenorfina de aplicación semanal con dosis bajas se consideran una estrategia terapéutica eficaz y segura en sujetos con dolor crónico de intensidad moderada a severa. El uso de dosis bajas de buprenorfina (5, 10 y 20 µg/h) en parches transdérmicos de recambio semanal se ha asociado con adecuadas tasas de eficacia y tolerabilidad en ensayos clínicos con pacientes con DCNO (artrosis y lumbalgia, entre otros). Esta formulación se caracteriza por perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos favorables, con la conveniencia de una aplicación semanal y la ausencia de necesidad de ajuste de dosis en los ancianos o los sujetos con insuficiencia renal. Por lo tanto, se considera que los parches transdérmicos de buprenorfina podrían representar el tratamiento opiáceo de elección en estos enfermos, como opción terapéutica en el abordaje del DCNO.

El dolor musculoesquelético (DCNO), que incluye el dolor asociado con osteoartritis y la lumbalgia, se considera un problema relevante de salud que, en general, no es tratado de modo apropiado. En las normativas actuales, se recomienda una combinación de fármacos opioides y no opioides para el control de dolor moderado o de mayor intensidad. Aunque se admite que las recomendaciones para la indicación de opioides se fundamentan en la experiencia clínica, en algunos enfermos se prefieren ciertos fármacos en particular.

Indicaciones.

Los parches transdérmicos de buprenorfina en dosis bajas (5, 10 y 20 µg/h) se indican para los pacientes con DCNO en distintos países. En la Unión Europea, los parches transdérmicos se recomiendan en individuos adultos con DCNO desde moderada intensidad cuando se requiere la prescripción de un opiáceo para alcanzar adecuados niveles de analgesia. No se propone su utilización en el contexto del dolor agudo.

Eficacia terapéutica.

La eficacia de los parches transdérmicos de buprenorfina en pacientes con DCNO ha sido evaluada en ensayos aleatorizados y controlados mediante la aplicación de herramientas validadas de cuantificación (escalas NRS-11, escalas visuales analógicas, Western Ontario and McMaster Universities, entre otras).

En individuos con osteoartritis de cadera, de rodilla o de ambas articulaciones, se ha descrito que la eficacia analgésica de los parches transdérmicos de bajas dosis

fue similar a la informada para la buprenorfina por vía sublingual. En los diferentes estudios, se verificó que el uso de buprenorfina por vía transdérmica se relacionó con la optimización de distintos criterios de valoración vinculados con el dolor u otros parámetros clínicos de eficacia. Si bien se comprobaron mejorías también para los fármacos de comparación activa o para el uso de placebo, se advirtió que la magnitud de esta optimización era en general superior para la indicación de buprenorfina en parches transdérmicos en relación con el placebo.

En otro orden, en estudios clínicos con entrecruzamiento de grupos, se demostró que los parches transdérmicos de buprenorfina se asociaban con una reducción significativamente mayor de la lumbalgia de intensidad moderada en comparación con el placebo. Asimismo, en ensayos de mantenimiento del tratamiento analgésico, se comprobó que, en individuos con DCNO de distintas causas controlado con opioides por vía oral, la proporción de individuos con analgesia inadecuada era significativamente mayor entre quienes recibían placebo en comparación con los pacientes tratados con parches de buprenorfina. De igual modo, en estudios observacionales se verificaron efectos analgésicos para los parches transdérmicos en individuos con DCNO.

Eficacia y seguridad de buprenorfina transdérmica en bajas dosis

En un estudio publicado por Uberall y cols se reportó que el uso de parches de buprenorfina transdérmica administrada por 7 días en pacientes atendidos en una clínica de manejo del dolor es una opción efectiva para el tratamiento de dolor moderado no oncológico. La mayoría de la población era geriátrica y en este estudio demostraron un alivio sostenido y mejoría del dolor episódico que ocurre al realizar las actividades de la vida diaria, así como una mejoría de la calidad de vida.

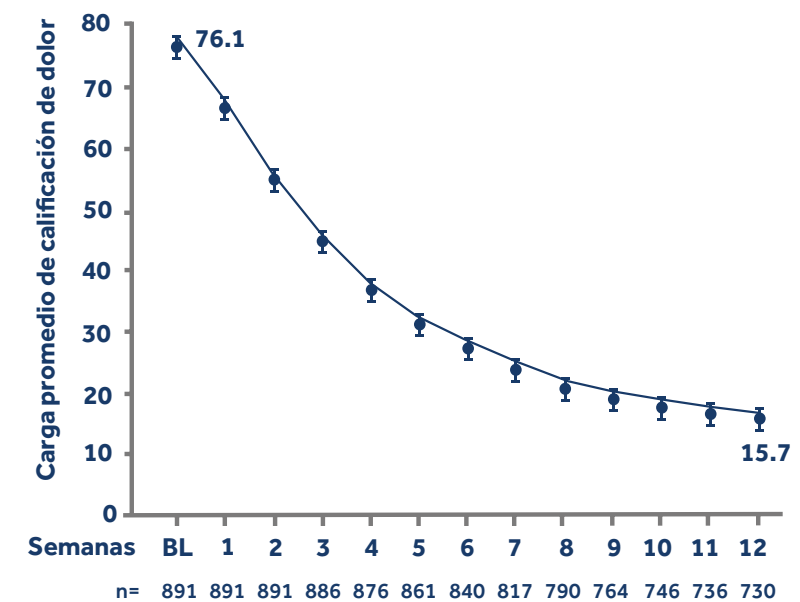


Figura 5. Cambio promedio de la carga de dolor de los pacientes estudiados en el periodo de observación. El cálculo se hizo con la suma de las tres calificaciones de intensidad del dolor (baja, promedio y la más alta) más el valor de la escala de calidad de vida (QLIP). La n corresponde al número de pacientes evaluados en cada semana de estudio (Uberall y cols., 2012).

Karlsson y cols. compararon la eficacia y seguridad de parches de buprenorfina en bajas dosis administrada cada 7 días con tabletas de tramadol de liberación prolongada en pacientes con dolor de moderado a intenso, secundario a osteoartritis crónica (OA) de la cadera y/o rodilla. Todos los pacientes presentaban un promedio de calificación en una escala de 11 puntos (BS-11) >4 aún con la administración de paracetamol 4000 mg/d para el dolor durante la semana previa a la valoración para ingresar al estudio. Los pacientes fueron asignados al azar en proporción 1:1 para recibir parches con bajas dosis de buprenorfina cada 7 días (5, 10, y 20 µg/h, con una dosis máxima de 20 µg/h) o bien tabletas de tramadol de liberación prolongada dos veces al día (tabletas de 75, 100, 150, y 200 mg, con una dosis máxima de 400 mg/d) durante un período de 12 semanas de tratamiento abierto. Se utilizó paracetamol suplementario como medicamento de rescate durante todo el estudio. El principal parámetro evaluado fue la diferencia en la calificación en la escala BS-11 respecto a la basal. Las variables secundarias de eficacia fueron el uso de medicación de rescate, alteraciones del sueño y calidad del mismo, así como la evaluación global de los pacientes y del investigador sobre el alivio del dolor. Además, se evaluó la preferencia de los pacientes al terminar la consulta preguntándoles qué tratamiento preferirían, es decir, el parche una vez a la semana o tomar tabletas dos veces al día. Se incluyeron 134 pacientes que fueron asignados al azar para recibir tratamiento con parches de buprenorfina cada 7 días (n=69) o tabletas de tramadol (n= 65). Todos los sujetos recibieron >1 dosis de medicamento en estudio. La edad promedio de los sujetos (+DE) fue de 64.4 (11.1) y 64.2 (9.3) años. Ambos tratamientos se relacionaron con reducción clínicamente significativa del dolor respecto a la basal al término del estudio. El cambio en el promedio de cuadrados mínimos de la calificación BS- 11 respecto a la basal en los grupos tratados con parches de buprenorfina cada 7 días y el que recibió tramadol en tabletas fue de -2.26 (IC del 95%, -2.76 a -1.76) y de -2.09 (IC del 95%, -2.61 a -1.58). La eficacia de los parches de buprenorfina cada 7 días no fue inferior a las tabletas de tramadol de liberación prolongada. La incidencia de eventos adversos (EAs) fue comparable entre ambos grupos de tratamiento: se reportaron 226 EAs (88.4%) en el grupo tratado con parches de buprenorfina cada 7 días, y 152 EAen (78.5%) en el grupo que recibió tramadol. Diez pacientes (14.5%) en el grupo tratado con parches de buprenorfina cada 7 días y 19 (29.2%) en el grupo tratado con tabletas de tramadol se retiraron del estudio por EA. Los EA más frecuentes en el grupo tratado

con parches de buprenorfina cada 7 días fueron náusea (30.4%), estreñimiento (18.8%), y mareo (15.9%); los EA más comunes en el grupo tratado con tramadol en tabletas fueron náusea (24. 6%), fatiga (18. 5%), y dolor (12. 3%). La mayoría de los pacientes (47/67 [70.1%] en el grupo tratado con parches de buprenorfina cada 7 días y 43/61 [70.5%] en el grupo que recibió tramadol) reportaron que preferirían el tratamiento con parches cada 7 días en lugar de ingerir tabletas dos veces al día. En pacientes con dolor osteoarticular crónico, de intensidad moderada a severa en cadera y/o rodilla, el uso de parches con bajas dosis de buprenorfina cada 7 días fue un tratamiento analgésico efectivo y bien tolerado.

Los parches de buprenorfina fueron comparables a las tabletas de tramadol de liberación prolongada.

La impresión general tanto de los pacientes (Cuadro I) como de los investigadores (Cuadro II) acerca de la eficacia del medicamento para controlar el dolor fue más favorable para los parches de buprenorfina administrados cada 7 días en comparación con el tratamiento precedente (P= 0.039 and P= 0.020, respectivamente) (Karlsson y cols, 2009)

Cuadro 6. Calificación del grado de alivio del dolor alcanzado con buprenorfina transdérmica y tramadol en tabletas de acuerdo a los pacientes (Karlsson, 2009)

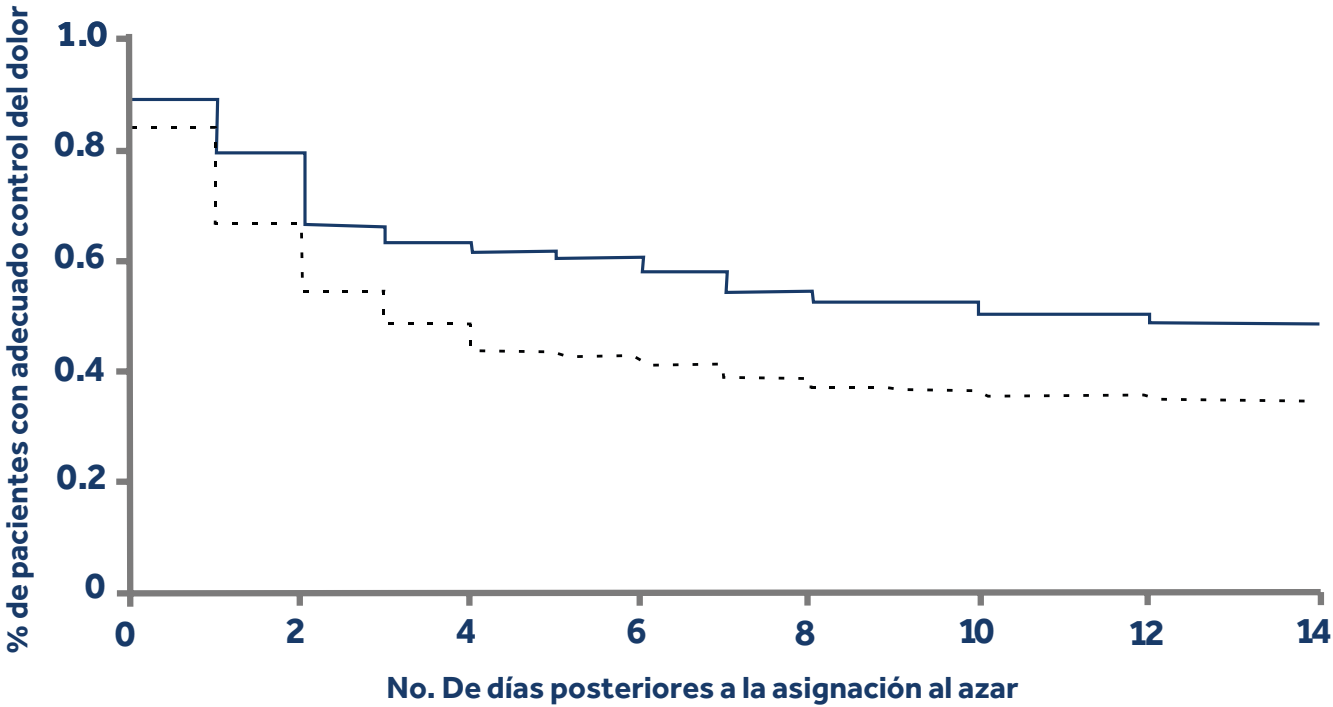
Calificación del grado de control del dolor	Parches de buprenorfina cada 7 días (n = 68) (número y % de pacientes)	Tabletas de tramadol (n = 62) (número y % de pacientes)
Muy escaso	1 (1.5)	6 (9.7)
Escaso	6 (8.8)	15 (24.2)
Aceptable	17 (25.0)	8 (12.9)
Bueno	28 (41.2)	22 (35.5)
Muy bueno	16 (23.5)	11 (17.7)

Cuadro 7. Calificación del grado de alivio del dolor alcanzado con buprenorfina transdérmica y tramadol en tabletas de acuerdo a los investigadores (Karlsson, 2009)

Calificación del grado de control del dolor	Parches de buprenorfina cada 7 días (n = 68) (número y % de pacientes)	Tabletas de tramadol (n = 62) (número y % de pacientes)
Muy escaso	1 (1.5)	4 (6.3)
Escaso	4 (5.9)	16 (25.4)
Aceptable	14 (20.6)	9 (14.3)
Bueno	38 (55.9)	25 (39.7)
Muy bueno	11 (16.3)	9 (14.3)

Landau y cols., en un estudio multicéntrico, doble ciego, con grupo paralelo compararon la eficacia y perfil de seguridad de bajas dosis de buprenorfina por vía transdérmica con respecto al placebo en adultos (edad >18 años) con dolor no oncológico persistente (de cuando menos 2 meses de evolución) tratados previamente con analgésico con opioides por vía oral. Durante un período de 7 a 21 días de fase abierta, todos los sujetos recibieron BTDS, ajustando las dosis conforme se requiriera. Los sujetos que lograron controlar el dolor y que fueron capaces de tolerar BTDS en la fase de inicio fueron asignados al azar para continuar su administración a las dosis alcanzadas en la fase de inicio o bien placebo durante 14 días. Se administró acetaminofén en tabletas de 500 mg como medicamento de rescate. En el primer análisis de eficacia, la proporción de sujetos con tratamiento inefectivo fue menor en quienes recibieron BTDS en comparación con el placebo (mediana, 10vs.3 días; p= 0.011). La proporción de pacientes que alcanzaron tratamiento inefectivo o lo suspendieron dentro del grupo que recibió placebo (55% vs. 67.9%); la probabilidad de tratamiento ineficaz o suspensión por alguna otra razón distinta a la ineficacia del tratamiento fue de 1.76 veces mayor en el placebo en comparación con el grupo tratado con BTDS (p= 0.028). La cantidad promedio de medicamento de rescate utilizado fue significativamente menor en el grupo tratado con BTDS (1.7 vs. 2.2 tabletas de acetaminofén por día; p= 0.015). Los eventos adversos más comunes en la fase abierta o doble ciego del estudio ocurrieron con una mayor incidencia entre quienes recibieron BTDS en comparación con el placebo siendo el prurito en el sitio de aplicación del parche (9.3% vs. 5.1%, respectivamente), cefalea (3.9% vs. 2.2%), y somnolencia (2.3% vs. 0.7%). En esta población de adultos con dolor musculoesquelético que requerían tratamiento opioide, BTDS tuvo mayor eficacia analgésica y en general fue bien tolerada.

Figura 6. La diferencia entre el parche transdérmico de buprenorfina (BTDS) y el placebo fue estadísticamente significativa (P = 0.011).



Gordon y cols. realizaron un estudio aleatorizado, cruzado, doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia y perfil de seguridad de buprenorfina transdérmica a bajas dosis aplicada cada 7 días en adultos (>18 años) con dolor lumbar crónico de intensidad moderada a severa previamente tratados con > 1 tabletas al día de algún analgésico opioide. Los pacientes seleccionados fueron asignados al azar para recibir BTDS 10 µg/h o placebo. La dosis fue ajustada en forma semanal con base en la eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que terminaron el estudio doble ciego fueron elegibles para entrar a la fase abierta de 6 meses de duración. El principal parámetro de evaluación fue la intensidad diaria del dolor a través de una escala análoga visual (EAV) de 100mm en la que se registró desde ausencia de dolor hasta el de mayor intensidad en una escala de 5 puntos, 0= ausente hasta 4= muy intenso. La dosis promedio del medicamento en estudio durante la última semana de tratamiento fue de 29.8 (12.1) µg/h para BTDS y 32.9 (10.7) µg/h para el placebo (p= NS). Durante la última semana de tratamiento, BTDS se relacionó con un promedio significativamente más bajo de intensidad del

dolor en comparación con el placebo con ambas EAV (45.3 [21.3] vs 53.1 [24.3] mm, respectivamente; $p=0.022$) y de la escala ordinal de 5 puntos (1.9 [0.7] vs 2.2 [0.8]; $p=0.044$). La calificación total de dolor y sueño fue significativamente más baja en el grupo BTDS en comparación con el placebo (177.6 [125.5] vs 232.9 [131.9]; $p=0.027$). No hubo diferencias en los tratamientos respecto a los demás índices, sin embargo, BTDS se relacionó con mejoría significativa en comparación con el placebo en dos categorías de la Escala de Discapacidad por Dolor Lumbar de Quebec (levantarse de la cama: $p=0.042$; permanecer sentado en una silla por varias horas: $p=0.022$). De los 48 pacientes/médicos en la población PPP que calificaron la efectividad del tratamiento, 64.6% de los pacientes ($n=31$) calificaron a BTDS como de eficacia moderada a elevada, así como 62.5% de los médicos ($n=30$).

Entre los 50 pacientes de la población PPP respondieron al cuestionario de preferencias, 66% de los pacientes ($n=33$) prefirieron la fase en la que recibieron BTDS y 24% ($n=12$) indicaron preferencia por la fase en la que recibieron placebo ($p=0.001$), mientras que el resto de los pacientes no señalaron ninguna preferencia; entre los investigadores, 60% ($n=30$) y 28% ($n=14$) tuvieron preferencia por BTDS y placebo, respectivamente ($p=0.008$), mientras que el resto no indicaron preferencia alguna. La modificación promedio ajustada para el placebo respecto a la basal en el intervalo QTc varió de -0.8 a 3.8 milisegundos ($p=NS$). BTDS se relacionó con una frecuencia significativamente mayor de náusea ($p<0.001$), mareo ($p<0.001$), vómito ($p=0.008$), somnolencia ($p=0.020$) y sequedad de boca ($p=0.003$), pero no estreñimiento. De los 49 pacientes que completaron 8 semanas de la fase doble ciego de tratamiento, 40 (81.6%) ingresaron a la fase abierta de seis meses de duración y 27 la concluyeron. La mejoría en las calificaciones de dolor alcanzadas durante la fase doble ciego se mantuvieron en estos pacientes. En la fase doble ciego de este estudio de 8 semanas de duración, BTDS de 10 a 40 $\mu\text{g/h}$ fue más efectiva en comparación con el placebo para el manejo de dolor lumbar crónico de intensidad moderada a severa en pacientes que habían recibido previamente opioides. La mejoría en las escalas de dolor fue sostenida durante un lapso de 6 meses en la fase abierta del estudio.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado publicado también por Gordon y cols. (2010) se comparó la eficacia y seguridad de la administración de buprenorfina transdérmica en baja dosis administrada cada siete días (BTDS) con placebo en pacientes con dolor lumbar de intensidad moderada a grave por al menos 6 semanas. Los analgésicos utilizados previamente al estudio fueron suspendidos la noche anterior a la asignación aleatoria para recibir BTDS 5 $\mu\text{g/h}$ o bien placebo, con acetaminofén 300 mg/codeína 30 mg, una o dos tabletas cada 4 h a 6 h conforme fuese requerido como analgesia de rescate. La dosis ajustada de acuerdo a su efecto en forma semanal, cuando era tolerada, hasta 10 $\mu\text{g/h}$ y 20 $\mu\text{g/h}$ de BTDS.

Cada fase de tratamiento fue de cuatro semanas. Un total de 53 pacientes (28 hombres, 25 mujeres, edad promedio \pm DE) 54.5 \pm 12.7 años) fueron evaluables para eficacia (dado que concluyeron dos semanas o más en cada fase). El dolor basal fue de 62.1 \pm 15.5 mm (escala análoga visual de 100 mm) y 2.5 \pm 0.6 (escala ordinal de cinco puntos). La BTDS se relacionó con calificación diaria de dolor más baja en comparación con el grupo placebo (37.6 \pm 20.7 mm versus 43.6 \pm 21.2 mm en la escala análoga visual, $p=0.0487$; y 1.7 \pm 0.6 versus 2.0 \pm 0.7 en la escala ordinal, $p=0.0358$). La mayoría de los pacientes alcanzaron la dosis más alta de BTDS (59% 20 $\mu\text{g/h}$, 31% 10 $\mu\text{g/h}$ y 10% 5 $\mu\text{g/h}$). Se observó mejoría en el valor basal de dolor y discapacidad (Índice de Discapacidad y Dolor), Dolor y Sueño (escala análoga visual), Escala de Discapacidad por Dolor Lumbar de Quebec y en la Encuesta Corta de Salud de 36 ítems tanto para BTDS como para el placebo, sin diferencias significativas entre los tratamientos. Aun cuando hay más efectos adversos relacionados con los opioides en aquellos tratados con BTDS en comparación con el placebo, no se observaron efectos adversos serios. Un total de 82% de pacientes indicaron preferencia por continuar BTDS en la fase de evaluación abierta del protocolo, en quienes la mejoría en la intensidad de dolor, funcionalidad y calidad de vida se mantuvo hasta seis meses sin presentar tolerancia analgésica. En conclusión, BTDS (5 $\mu\text{g/h}$ a 20 $\mu\text{g/h}$) representa una nueva opción terapéutica para el tratamiento opioide inicial en pacientes con dolor lumbar crónico.

James y cols. llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego para comparar la eficacia y tolerancia de buprenorfina transdérmica a bajas dosis cada 7 días con tableta sublingual es de buprenorfina en pacientes con dolor por osteoartritis.

El objetivo de su investigación fue comparar la eficacia y tolerabilidad de una presentación de parches transdérmicos de buprenorfina a bajas dosis con la presentación sublingual de buprenorfina, en pacientes con dolor de moderado a severo causado por osteoartritis de cadera y/o rodillas para establecer la equivalencia analgésica de ambos productos. Incluyeron 246 pacientes con dolor por osteoartritis de la cadera y/o rodillas en este estudio aleatorizado, doble ciego, con grupo paralelo donde, 110 de ellos completaron el estudio. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir buprenorfina transdérmica (5, 10 y 20 $\mu\text{g/h}$) buprenorfina sublingual (200 y 400 μg en tabletas). Su medicamento fue ajustado para controlar el dolor y recibieron tratamiento hasta por siete semanas. Los principales parámetros de evolución fueron la intensidad de dolor (variable principal), alteraciones del sueño, calidad de vida y evaluaciones de seguridad. Como resultado, la calificación de dolor en una escala de 11 puntos disminuyó con ambos tratamientos. Durante el periodo de evaluación del 28 días, las diferencias promedio estimadas entre los tratamientos (intervalos de confianza del 95%) fueron de 0.00 (-0.68, 0.69), -0.11

(-0.85, 0.63), y -0.13 (-0.95, 0.68), para las calificaciones matutina, vespertina y nocturna, respectivamente. Todos los intervalos de confianza estuvieron dentro de los límites previamente establecidos de equivalencia (-1.5, 1.5). El uso de medicamentos de rescate fue bajo. En ambos grupos de tratamiento, las alteraciones del sueño o secundarias a dolor disminuyeron entre el inicio y durante la evaluación. La calidad de vida de los pacientes mejoró durante el estudio. Un número significativamente menor de pacientes que recibieron buprenorfina en parches transdérmicos reportó náusea ($p=0.035$), mareo ($p=0.026$) y vómito ($p=0.039$). Los autores de este estudio concluyen que el tratamiento con bajas dosis de buprenorfina por vía transdérmica aplicada cada 7 días es tan efectiva como la administración sublingual y con un mejor perfil de tolerancia.

Munera y cols. realizaron un estudio multicéntrico, con grupo paralelo de 35 días de duración en adultos con dolor por osteoartritis para evaluar la eficacia y seguridad del sistema de administración transdérmica de buprenorfina administrado cada 7 días. Se incluyeron pacientes con dolor por OA que no respondieron al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o aquellos que hubiesen recibido opioides para controlar el dolor en el año anterior. La fase inicial consistió en un periodo de 7 días en el que sólo recibieron ibuprofeno. Los pacientes con dolor suspendieron el ibuprofeno y fueron asignados al azar para recibir un periodo de tratamiento de 28 días en un modelo doble ciego ya sea con BTDS con tres niveles de dosis (5, 10 o 20 $\mu\text{g/h}$) o placebo. Las dosis fueron ajustadas para alcanzar la efectividad en un periodo de 21 días y sostenidas durante 7 días. No se indicó medicamento de rescate alguno durante el estudio. La principal variable de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzarán éxito con el tratamiento, definido como grado de satisfacción del paciente bueno, muy bueno o excelente (en el día 28 o en caso de retiro temprano) para aquellos que no suspendieran el tratamiento por ineffectividad. Munera y cols. encontraron que un mayor número de pacientes tratados con BTDS tuvieron un tratamiento exitoso en comparación con el placebo (44% y 32%; odds ratio=1.66, $p=0.036$). Hubo un menor número de pacientes que recibieron BTDS que requirieron apostar a la dosis más alta en comparación con el placebo ($p<0.05$). Se reportaron dos efectos adversos graves (ambos en el grupo placebo) y ningún fallecimiento. Los eventos adversos más comunes (>5%) reportados en los pacientes tratados con BTDS fueron náusea, cefalea, mareo, somnolencia, prurito en el sitio de aplicación y vómito. En conclusión, el tratamiento con BTDS fue efectivo para el tratamiento de pacientes con dolor de moderado a severo por OA de la rodilla o cadera además de bien tolerado, en comparación con el placebo.

Conaghan y cols. realizaron un estudio con opioides transdérmicos a bajas dosis como nueva opción terapéutica para la osteoartritis (OA). En este estudio se comparó la eficacia para disminuir el dolor de los parches de buprenorfina más paracetamol contra la combinación

de codeína-paracetamol por vía oral en ancianos con OA. Se incluyeron 220 pacientes (edad >60 años) con OA de cadera y/o rodilla que fueron asignados al azar para recibir tratamiento con parches de buprenorfina cada 7 días más paracetamol por vía oral (parches de buprenorfina 5-25 $\mu\text{g/h}$ más paracetamol oral 1000 mg cuatro veces al día; $n=110$) o tabletas de codeína-paracetamol (dos tabletas de 8/500-dos tabletas 30/500 mg cuatro veces al día; $n=110$). Los pacientes fueron evaluados durante 12 semanas. La principal variable de respuesta fueron los registros diarios de dolor en una escala de 11 puntos (BS-11). Ambos tratamientos redujeron significativamente la escala de dolor en los pacientes. La diferencia estimada entre los tratamientos [intervalo de confianza (IC) del 95%] fue de -0.02 (-0.64, 0.60) para la población por protocolo (PP). Los resultados fueron similares al analizar al total de la población de estudio. Los pacientes que recibieron parches de buprenorfina cada 7 días junto con paracetamol oral requirieron con menor frecuencia medicación analgésica de rescate con ibuprofeno que aquellos que sólo fueron tratados con tabletas de codeína-paracetamol ($p=0.002$; población PP). Menos del 10% de los pacientes tratados con parches de buprenorfina cada 7 días con paracetamol oral estuvieron recibiendo la dosis más alta al final del estudio, en comparación con 34% en el grupo con codeína-paracetamol. La frecuencia de retiro de sujetos fue similar y elevada en ambos grupos. La incidencia de efectos adversos fue comparable entre ambos grupos (86.4% en el grupo con parches de buprenorfina cada 7 días más paracetamol; 81.7% en el grupo tratado con codeína-paracetamol). Se reportaron 6 eventos adversos graves en tres pacientes (2.7%) en el grupo tratado con parches de buprenorfina y paracetamol mientras que hubo un caso (0.9%) en el grupo tratado con codeína-paracetamol.

En otro estudio, Steiner y cols. publicaron los resultados de un estudio pivote de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con buprenorfina administrada con parche transdérmico (BTDS) en el manejo del dolor lumbar crónico de moderado a severo, demostrando su eficacia y adecuada tolerancia para esta indicación. Los pacientes que toleraron y respondieron al tratamiento con BTDS (10 o 20 $\mu\text{g/h}$) durante un periodo previo de fase abierta fueron asignados al azar para continuar recibiendo BTDS 10 o 20 $\mu\text{g/h}$ o bien placebo. La principal variable de estudio fue "dolor promedio en las últimas 24 horas" al final de un periodo de 12 semanas de estudio doble ciego, mediante una escala de 11 puntos (en donde, 0= ausencia de dolor, 10= el dolor más intenso que pueda imaginar). Las variables secundarias fueron la presencia de alteraciones del sueño y número total de tabletas de analgésico suplementario requeridas.

En total, 53% de los pacientes que recibieron BTDS en la fase abierta (541 de 1024) fueron asignados al azar para recibir BTDS ($n=257$) o placebo ($n=284$). El estudio sustenta la mayor eficacia de BTDS en relación con el placebo. Los pacientes tratados con BTDS reportaron

Cuadro 8. Calificación de dolor (escala BS-11) en etapa basal y al final del periodo estudio en la población (Conaghan y cols.20011).

	Parche de buprenorfina cada 7 días más paracetamol oral (n = 107)	Tabletas de codeína-paracetamol (n= 102)
Basal	7.0 (1.29)	7.0 (1.27)
Final de periodo de impregnación	4.3 (1.94)	4.4 (2.12)
Periodo de evaluación	4.0 (2.21)	4.1 (2.45)
	4.0 (2.27)	4.0 (2.54)
	4.0 (2.21)	4.0 (2.56)
	4.0 (2.27)	4.0 (2.55)
	4.0 (2.26)	4.1 (2.53)
	4.0 (2.29)	4.2 (2.61)

significativamente menos dolor en la semana 12 en comparación con el placebo (diferencia de promedio de cuadrados mínimos:-0.58, p=0.010). Durante la fase doble ciego, la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue de 55% para BTDS y de 52% para el grupoplacebo. La mayoría de los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron consistentes con aquellos relacionados con el uso de agonistas de los opioides y parches transdérmicos. Los estudios de laboratorio, medición de signos vitales y estudio electrocardiográfico no mostraron efectos inesperados en la seguridad de BTDS. En conclusión, BTDS fue adecuada para el tratamiento de pacientes con dolor lumbar crónico a severo que no habían sido tratados previamente con opioides.

Tolerabilidad.

En general, los efectos adversos graves de la terapia con buprenorfina en parches transdérmicos son similares a los informados para otros opioides. El riesgo mayor de depresión respiratoria en los pacientes que utilizan parches transdérmicos de buprenorfina se describe ante el uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central.

Los efectos adversos más frecuentes de la terapia con parches transdérmicos de buprenorfina en bajas dosis (incidencia >a10%) son cefalea, mareos, somnolencia, constipación, xerostomía, náuseas y vómitos, prurito, eritema y reacción local en el sitio de aplicación. En voluntarios sanos no se han demostrado efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QT corregido (QTc) del electrocardiograma para la dosis de 10 µg/h.

Sin embargo, en un estudio se verificó una prolongación del intervalo Qtc ante el uso de parches transdérmicos de 40 µg/h.

Los parches transdérmicos de buprenorfina no son adecuados para la terapia del dolor agudo, dada la necesidad de un tiempo de titulación prolongado para alcanzar un estado de equilibrio de las concentraciones del fármaco.

En una revisión sobre el uso de parches transdérmicos con baja dosis de buprenorfina para el dolor no oncológico, Plosker y cols. indican que el uso de dosis bajas de buprenorfina (5, 10 y 20 µg/h) en parches transdérmicos de recambio semanal muestra una adecuada tasa de eficacia y tolerabilidad en ensayos clínicos con pacientes con dolor musculoesquelético (osteoartritis y lumbalgia, entre otros), sin necesidad de ajuste de dosis en ancianos o con insuficiencia renal. En este trabajo se evalúan las propiedades farmacológicas, eficacia clínica y perfil de tolerabilidad de bajas dosis de buprenorfina en parches transdérmicos de (5, 10 y 20 µg/h). Esta formulación ha sido aprobada en distintos países para el tratamiento del dolor no oncológico de intensidad moderada ante el requerimiento de un opiáceo para lograr analgesia adecuada.

Eficacia terapéutica y tolerabilidad de BTDS de baja dosis.

La eficacia de los parches transdérmicos de buprenorfina en pacientes con DCNO se ha demostrado en distintos ensayos clínicos en los cuales participaron individuos con lumbalgia o artrosis. En estos ensayos, se eligieron diferentes herramientas para la cuantificación del dolor, entre las que sobresalen la Patients' Global Impression of Change, el índice de artrosis Western Ontario and McMaster Universities y la escala NRS-11 de definición cualitativa de la intensidad del dolor. En enfermos con artrosis (OA), la eficacia analgésica de los parches transdérmicos de buprenorfina fue equivalente a la

informada para la administración de este producto por vía sublingual. Asimismo, los parches transdérmicos de buprenorfina no fueron inferiores a los analgésicos administrados por vía oral para esta indicación (tramadol en tabletas de liberación prolongada, codeína, paracetamol). En otro orden, en pacientes con lumbalgia, se ha descrito que los parches transdérmicos de buprenorfina se asociaron con mejora significativa del dolor y otros criterios de valoración, en comparación con el placebo. Se destaca que en otros protocolos de mantenimiento de la analgesia y en ensayos poblacionales, también se demostró el efecto analgésico de los parches transdérmicos de buprenorfina en sujetos con DCNO de otras causas. En general, el perfil de efectos adversos graves relacionado con los parches transdérmicos de buprenorfina es similar al informado para otros opioides. Sin embargo, se ha demostrado un "efecto techo" para la depresión respiratoria en la administración del fármaco en voluntarios sanos; asimismo, el riesgo principal de este efecto adverso se describe ante el uso conjunto con otros depresores del sistema nervioso central. En términos del perfil global de efectos adversos, las reacciones con una incidencia no menor al 10% incluyen cefalea, mareos, somnolencia, constipación, xerostomía, náuseas, prurito y eritema, entre otros.

Los parches transdérmicos de buprenorfina se caracterizan por un bajo riesgo de síntomas de abstinencia cuando se interrumpe su uso. Esta particularidad se atribuye a la reducción gradual de los niveles circulantes del fármaco tras la remoción del último parche, así como a la lenta disociación de la buprenorfina de los receptores opioides. Asimismo, los síntomas de abstinencia ante la interrupción de otras formulaciones de buprenorfina han resultado en general de menor magnitud en comparación con aquellos informados para la morfina o el fentanilo. De todos modos, se reconoce la posibilidad de dependencia física y de síntomas de abstinencia asociados con esa alteración. Mientras que los sujetos de edad avanzada presentan una mayor incidencia de estreñimiento, xerostomía, mareos y somnolencia, en los pacientes más jóvenes se describe una frecuencia más elevada de cefaleas y reacción en el sitio de aplicación.

Farmacodinamia de BTDS de baja dosis.

La buprenorfina es un analgésico opioide semisintético que se ha utilizado inicialmente en formulaciones parenterales y sublinguales; en la actualidad, se dispone también de variantes de uso transdérmico. La actividad analgésica de la buprenorfina se fundamenta en su acción agonista parcial sobre el receptor µ, si bien el fármaco parece actuar como agonista puro en las dosis analgésicas. Asimismo, se reconoce un efecto antagonista sobre los receptores kappa; mientras que la buprenorfina es un antagonista débil del receptor delta, su metabolito activo (norbuprenorfina) constituye un potente agonista de ese receptor. Debido a su lenta disociación del receptor µ, se advierte que el efecto analgésico de la buprenorfina es

persistente, sin período refractario entre la desaparición de su efecto y el inicio de la analgesia con un nuevo opiáceo. Tanto en modelos con animales como en experiencias con voluntarios sanos, se ha advertido que el incremento de la dosis de buprenorfina se asocia con un "efecto techo" en términos del riesgo de depresión respiratoria, sin limitaciones para el incremento del efecto analgésico. Asimismo, la probabilidad de depresión respiratoria ante el uso de buprenorfina se considera escasa, a menos que se indique en asociación con otros depresores del sistema nervioso central. La naloxona podría revertir por completo la depresión respiratoria vinculada con los parches transdérmicos de buprenorfina cuando se administra en la dosis adecuada. Por otra parte, se advierte una escasa prevalencia de síntomas de abstinencia tras la suspensión de los parches transdérmicos de buprenorfina, dada su reducida disociación de los receptores µ y la disminución gradual de sus concentraciones plasmáticas. No obstante, se reconoce la posibilidad de dependencia física. En cambio, se estima una baja probabilidad de inducción de tolerancia en el contexto de la terapia a largo plazo, en función de la ausencia de reducción del recuento de receptores µ en modelos in vitro.

Farmacocinética de BTDS de baja dosis.

Tras la colocación de los parches transdérmicos, la buprenorfina pasa a través de la piel hacia la circulación, con difusión controlada y constante a lo largo de 7 días. Se dispone de parches transdérmicos con flujos de 5, y 10 µg/h. Se verifica un aumento gradual de los niveles plasmáticos en los dos primeros días hasta alcanzar una concentración estable. Independientemente de la tasa de liberación de la buprenorfina, se logran concentraciones de equilibrio después de la primera aplicación, las cuales permanecen constantes durante cada recambio semanal del parches transdérmicos. Por otra parte, el área bajo la curva (ABC) se incrementa en forma proporcional a la dosis. Se verifica que la absorción de buprenorfina puede variar en función del sitio de aplicación del parches transdérmicos. Se recomienda su colocación en la cara superoexterna del brazo, la región superior del dorso o las áreas superior o lateral del tórax. Se destaca que, en voluntarios sanos mayores de 65 años, se describen valores mayores de ABC y de concentración máxima cuando se aplican los parches transdérmicos en las áreas recomendadas, en comparación con otras regiones como el abdomen, el muslo o la rodilla. Se propone la rotación del sitio de aplicación cada 3 a 4 semanas, para evitar un incremento de la exposición al fármaco. La buprenorfina se une a las proteínas plasmáticas en un 96%, con extensa distribución tisular. El fármaco es metabolizado por las enzimas hepáticas con producción de norbuprenorfina y derivados conjugados con ácido glucurónico, con posterior eliminación biliar y renal. La farmacocinética de la buprenorfina no se altera de modo relevante en personas ancianas o con insuficiencia renal, si bien no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosificación de BTDS de baja dosis.

Los parches transdérmicos de buprenorfina de bajas dosis están aprobados para la terapia de dolor crónico no oncológico (DCNO) de intensidad moderada que requiere el uso de opioides para alcanzar analgesia adecuada. Sólo se recomienda en pacientes mayores de 18 años y no se indica para el tratamiento del dolor agudo.

La terapia se inicia con el parche de menor dosis (5 µg/h) aplicado sobre la cara superior y externa del brazo, la región superior de la espalda o la cara superior o lateral del tórax, con titulación gradual en función del efecto analgésico. En la etapa de definición de la dosis pueden indicarse analgésicos suplementarios de acción corta. Los incrementos de la dosis se realizan con intervalos no menores de 3 días, con remoción del parche en uso y sustitución por un parche transdermico de mayor dosis, o bien con la aplicación de un segundo parche transdermico suplementario. Se propone el cambio del sitio de aplicación cada 3 a 4 semanas. Aunque no se ha especificado una dosis máxima, en las normativas europeas se recomienda no superar el uso de 2 parches transdérmicos en forma simultánea, lo que implica una dosis máxima de 40 µg/h. En las recomendaciones estadounidenses, se informa la dosificación de 20 µg/h como dosis máxima. No se requieren ajustes de dosis en los ancianos y en los individuos con insuficiencia renal.

Las contraindicaciones para la aplicación de los parches transdérmicos de buprenorfina incluyen las alteraciones graves de la función respiratoria y el uso de inhibidores de la monoaminoxidasa en las dos semanas previas. No se ha informado de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Entre las potenciales interacciones farmacológicas se mencionan los depresores del sistema nervioso central. Si bien los inhibidores de la isoenzima CYP3A4 podrían elevar los niveles circulantes de buprenorfina, no se han señalado interacciones farmacológicas clínicamente significativas ante el uso concomitante de ketoconazol y TD de buprenorfina.

La utilización de parches transdérmicos de buprenorfina en dosis bajas durante siete días se considera una de las opciones para la terapia con opioides en sujetos seleccionados con DCNO de intensidad moderada. En los sujetos afectados se ha demostrado tanto su eficacia analgésica como una adecuada tolerabilidad. La formulación transdérmica, según manifiestan los investigadores, se asocia con la ventaja de su administración semanal y con la posibilidad de utilización en sujetos con trastornos de la deglución, vómitos o disfunción gastrointestinal. La indicación de los parches transdérmicos de buprenorfina se considera apropiada en ciertos pacientes, mientras que se contraindican o se requiere precaución en ciertos subgrupos de enfermos.

Buprenorfina transdérmica. Información científica y farmacéutica.

Información para Prescribir Norspan 7®

DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Norspan 7®

DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Buprenorfina

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Parche

Norspan7® 5 µg/h

Cada parche contiene: Buprenorfina 5 mg

Excipiente cbp 1 parche

Parche con 5 mg de buprenorfina en una matriz que libera una cantidad nominal de 5µg/h durante 7 días. Área que contiene sustancia activa 6.25 cm².

Norspan 7® 10µg/h

Cada parche contiene:

Buprenorfina 10mg

Excipiente cbp 1 parche

Parche con 10 mg de buprenorfina en una matriz que libera una cantidad nominal de 10 µg/h durante 7 días. Área que contiene sustancia activa 12.5 cm².

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Norspan 7® está indicado para el tratamiento del dolor crónico moderado a severo.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Propiedades farmacodinámicas

La buprenorfina es un agonista parcial µ-opioide. Así mismo presenta actividad antagonista en el receptor kappa-opioide. Se clasifica como una sustancia psicotrópica bajo la convención internacional.

Sistema endocrinológico

Los opiáceos pueden influir en los ejes hipotálamo-pituitario-adrenales o gonadales. Algunos de los cambios que se pueden observar incluyen un incremento de prolactina sérica y disminuciones de los niveles plasmáticos

de cortisol y testosterona. Los síntomas clínicos pueden manifestarse debido a estos cambios hormonales.

Otros efectos farmacológicos

Estudios in vitro y con animales indican diferentes efectos de los opiáceos naturales, tales como la morfina, en los componentes del sistema inmunológico; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Se desconoce si la buprenorfina, un opiáceo semisintético, tiene efectos inmunológicos similares a la morfina.

Propiedades farmacocinéticas

Cada parche transdérmico de buprenorfina Norspan 7® , ofrece un suministro constante de buprenorfina durante hasta 7 días. El estado estacionario se alcanza durante la primera aplicación al tercer día. Después de retirar el parche, las concentraciones de buprenorfina disminuyen, reduciéndose en aproximadamente 50% en 12 horas (rango 10–24 h).

La absorción no varía en forma significativa entre los lugares de aplicación especificados. La exposición media (AUC) en cada uno de los lugares de aplicación se encuentra entre aproximadamente +/- 11% de la exposición media para los cuatro lugares. Después de la aplicación del parche transdérmico de buprenorfina, el principio activo se difunde desde el sistema a través de la piel. La buprenorfina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas. El metabolismo de buprenorfina en la piel después de la aplicación del parche es insignificante. La buprenorfina se elimina vía metabolismo hepático con subsecuente excreción biliar y renal de los metabolitos solubles.

La norbuprenorfina es el único metabolito activo conocido de la buprenorfina.

CONTRAINDICACIONES:

Norspan 7® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o a cualquiera de los componentes del adhesivo.

En pacientes con función respiratoria severamente comprometida; que reciben inhibidores de la MAO o que hayan tomado alguna dosis dentro de las dos últimas semanas; en presencia de íleo paralítico.

PRECAUCIONES GENERALES:

Norspan 7® debe utilizarse con particular cuidado en pacientes con desórdenes convulsivos, traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o un aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel de conciencia reducido de origen incierto o en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad

de absorción de buprenorfina del parche transdérmico.

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente cuando se administra por vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando personas adictas aplicaron la buprenorfina vía intravenosa en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina (consulte la sección de Manifestaciones y manejo de la sobredosificación e ingesta accidental). Se requiere cuidado al prescribir el parche transdérmico a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Norspan 7® no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operatorio inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente.

La buprenorfina produce efectos similares a los de la morfina, incluyendo la euforia y dependencia física, pero la magnitud de estos efectos es menor que para dosis comparables de agonistas completos de los receptores i-opioides. La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores i-opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

La buprenorfina puede afectar la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Norspan 7® no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Se ha demostrado que la buprenorfina atraviesa la placenta en los seres humanos. La buprenorfina ha sido detectada en la sangre, orina y meconio de recién nacidos y también en la leche materna a concentraciones bajas (consulte la sección de Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, a continuación se presentan las frecuencias:

Muy común: 10%

Común: 1 %, <10%

Poco común: 0.1 %, < 1%

Raro: 0.01 %, < 0.1 % (casos aislados)

* Al menos un caso grave

Trastornos del sistema inmunológico

Poco común: reacción alérgica (incluyendo hinchazón orofaríngeo y lengua hinchada)

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Común: anorexia

Poco común: deshidratación*

Trastornos psiquiátricos

Común: confusión, depresión*, insomnio, nerviosismo

Poco común: labilidad afectiva, agitación, ansiedad, despersonalización, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, disminución de libido, pesadillas

Raro: trastorno psicótico

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: falta de concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, problemas de memoria, migraña, síncope, temblor

Trastornos oculares

Poco común: sequedad del ojo, visión borrosa

Raro: miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco común: tinitus, vértigo

Trastornos cardíacos

Poco común: angina de pecho, palpitaciones, taquicardia

Trastornos vasculares

Común: vasodilatación

Poco común: eritema, hipertensión*, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: falla respiratoria*

Poco común: asma empeorado*, tos, hipos, hiperventilación, hipoxia, rinitis*, dificultad para respirar*, disnea*

Trastornos gastrointestinales

Muy común: estreñimiento*, sequedad bucal, náusea*, vómito*

Común: dolor abdominal*, diarrea*, dispepsia*

Poco común: flatulencia

Raro: diverticulitis*, disfagia, íleo

Trastornos hepatobiliares

Raro: cólico biliar *

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy común: prurito*

Común: sarpullido*, sudoración*

Poco común: piel seca, edema de cara, urticaria, dermatitis de contacto**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco común: calambres musculares, espasmos musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco común: incontinencia urinaria, retención urinaria

Raro : vacilación urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Raro: disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: Reacción en el sitio de aplicación (incluye: eritema, edema, prurito, rash)

Común: condiciones asténicas* (incluyendo debilidad muscular), dolor de pecho*, dolor, edema periférico

Poco común: enfermedad similar a la gripe, edema, pirexia*, escalofríos*, síndrome de retiro, dermatitis del lugar de aplicación** durante estudios de Investigación

Poco común: aumento de alanina aminotransferasa, disminución de peso, lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco común: lesión accidental (incluyendo caída)

***En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con Norspan 7®.*

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Debería ejercerse cuidado al utilizar los opiáceos en pacientes que toman IMAOs o que han recibido IMAOs en las dos semanas previas.

El parche Norspan 7® debe dosificarse con cuidado en pacientes que están tomando otros depresores del SNC en forma concurrente u otros fármacos que podrán causar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o potencialmente producir el coma. Tales agentes incluyen los sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiacinas, anti-eméticos de acción central, benzodiacepinas y alcohol.

Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducida por algunos anestésicos generales (por ejemplo, halotano) y otros fármacos, pueden ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina.

La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (C_{max}) o la exposición (ABC) de buprenorfina después del parche, con ketoconazol en comparación con el parche por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de Norspan 7® e inductores de enzimas (por ejemplo, fenobarbital, carbamacepina, fenitoína y rifampicina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

No reportados.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

En estudios de toxicidad de dosis única y repetida en ratas, conejos, cobayas, perros y cerdos enanos, el parche transdérmico de buprenorfina ocasionó eventos sistémicos adversos mínimos o ningunos, mientras que se observó una irritación cutánea en todas las especies examinadas. No se observaron efectos teratógenos en ratas o conejos. Sin embargo, en la literatura se reportó mortalidad perinatal para ratas tratadas con buprenorfina.

Una batería estándar de pruebas de genotoxicidad indicó que la buprenorfina no es genotóxica. En estudios a largo plazo en ratas y ratones no hubo evidencia de potencial

carcinogénico relevante para los seres humanos. Los datos toxicológicos no indicaron un potencial de sensibilización de los aditivos de los parches transdérmicos.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: Transdérmica.

Dosis

Pacientes mayores de 18 años de edad.

El parche debe aplicarse en piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. El parche debe aplicarse en un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello.

Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse no rasurarse. Los sitios de aplicación deben rotarse siempre que se reemplace o se agregue un sistema. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas.

Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el sistema transdérmico.

El parche debe llevarse continuamente por 7 días. El parche debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del sistema empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un sistema transdérmico se desprende por completo debe aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el sistema. Durante la puesta del parche, los pacientes deben ser instruidos para evitar exposición en el sitio del parche a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso del parche estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

La dosis más baja disponible del parche que es de 5 mg (5 µg/h) debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes.

Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con Norspan 7®, los pacientes pueden continuar con el régimen existente de AINE o paracetamol según sea necesario. La dosis del parche Norspan 7® no debe incrementarse a intervalos menores a los 3 días cuando se hayan alcanzado los niveles del estado estacionario. Los cambios de la dosis de Norspan 7® pueden ajustarse individualmente con base

en la necesidad de analgésicos p.r.n. complementarios y la respuesta analgésica del paciente al parche.

Para aumentar la dosis, un parche más grande debe remplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la concentración del parche. La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada. No se debe aplicar un nuevo parche en el mismo sitio hasta después de 3-4 semanas. Si un control del dolor apropiado no se puede lograr con el parche Norspan 7®, la terapia con el parche debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico.

Descontinuación:

Después de haber retirado el parche, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con el parche sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado el parche.

Niños:

No se han establecido la seguridad y eficacia del parche Norspan 7® en pacientes menores a los 18 años de edad.

Insuficiencia renal.

No se requiere ningún ajuste de dosis especial de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática.

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando el parche se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con el parche Norspan 7®. Debe considerarse una terapia alternativa y el parche debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LAS OBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Las manifestaciones de una sobredosis de buprenorfina son una extensión de sus acciones farmacológicas. En algunos casos de sobredosis de buprenorfina no ocurrió la depresión respiratoria. Sin embargo, la depresión respiratoria, incluyendo la apnea, ha ocurrido en otras situaciones de sobredosis. Los síntomas adicionales incluyen sedación, somnolencia, náusea, vómito, colapso cardiovascular y miosis marcada. Retirar el sistema en contacto con la piel del paciente y desecharlo

apropiadamente. Establecer y mantener una vía aérea permeable, asistir o controlar la respiración según sea indicado y mantener una temperatura corporal adecuada y conseguir un equilibrio de fluidos corporales. El oxígeno, fluidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de apoyo deben emplearse como sea indicado.

Un antagonista opioide específico tal como la naloxona puede invertir los efectos de la buprenorfina, aunque la naloxona sola puede ser menos eficaz en invertir los efectos de la buprenorfina que otros agonistas i-opioides. El tratamiento con naloxona administrada por vía intravenosa continua debe iniciar con las dosis usuales pero es posible que se requieran dosis elevadas.

La dosis de naloxona puede estar en el rango de entre 5 y 12 mg intravenosas.

PRESENTACIONES:

Norspan 7® es un parche rectangular o cuadrado que consta de una cubierta protectora y capas funcionales incluyendo una matriz adhesiva que contiene buprenorfina. Cada parche esta empacado en un sobre individual termosellado en:

Caja con 2 parches con buprenorfina 5 mg (5 µg/h).

Caja con 2 parches con buprenorfina 10 mg (10 µg/h).

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese la caja bien cerrada a no más de 25°C.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Dosis. La que el médico señale.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Transdérmica. Léase instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia. No se deje al alcance ni a la vista de los niños.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni manejar maquinaria pesada durante su uso.

No se administre a menores de 18 años. No se use en el embarazo y lactancia. Consérvese el parche en su envoltura original. LITERATURA EXCLUSIVA PARA MÉDICOS.

OTRAS CONSIDERACIONES

Advertencias, situaciones especiales y precauciones.

Norspan 7® (parche transdérmico de buprenorfina) SOLO debe prescribirse a pacientes que requieran terapia opioide continua para el manejo del dolor. No deben utilizarse dosis iniciales más altas al parche de 5 mg en pacientes no tratados previamente con opioides.

Norspan 7® sólo debe prescribirse por personas expertas en la administración y manejo de opioides potentes para el tratamiento del dolor, y en la detección y manejo de depresión respiratoria incluyendo el uso de antagonistas opioides.

Dado que las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente al retirar el parche (aproximadamente 50% en 12 horas [rango 10-24 h]), los pacientes que han experimentado eventos adversos serios deben ser monitorizados por al menos 24 horas después del retiro de Norspan 7®, o hasta que la reacción adversa haya cedido.

Debido a la formación de un depósito subcutáneo de buprenorfina, la exposición al medicamento continúa aún después de retirar el parche. Si es retirado antes de alcanzar el pico de exposición, el nivel de medicamento en plasma puede seguirse incrementando. Como con otros depresores del SNC, los pacientes que han recibido Norspan 7® deben ser monitorizados especialmente por señales de depresión respiratoria, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento estable.

Los parches de Norspan 7® se recomiendan para uso transdérmico solo en piel sana; su uso en piel lesionada puede llevar a un incremento en la exposición a la buprenorfina.

Los pacientes deben tener cuidado de no consumir alcohol mientras utilicen Norspan 7® ya que esto puede aumentar el riesgo de sufrir efectos colaterales peligrosos.

Rotación opioide.

Al igual que con cualquier rotación opioide, los pacientes que cambian de un opioide a la buprenorfina pueden experimentar un descontrol del dolor y/o síntomas de abstinencia opioide. Es necesario un monitoreo y titulación cuidadosa de la buprenorfina para asegurar que cualquier dolor que se des controle, se trate rápidamente.

La abstinencia de opioides se puede manifestar con síntomas GI y síntomas parecidos a la gripe, por ejemplo, dolor abdominal, diarrea, artralgias, mialgias y durar varios días. Con dosis bajas de buprenorfina TD o SL, adicionar dosis PRN del opioide anterior aliviará los síntomas molestos.

Sin embargo, en medicina de la adicción, cuando el cambio implica altas dosis de buprenorfina SL, la práctica es interrumpir el primer opioide, esperar el desarrollo de los síntomas de abstinencia y sólo entonces allí comenzar con la buprenorfina. De esta manera, la abstinencia de opioides no se precipitó por la buprenorfina (debido a su mayor afinidad por el receptor opioide mu).

Pacientes tratados con opioides.

Para cambiar desde analgésicos del escalón II, aplicar la

misma norma que en los pacientes que no han recibido tratamiento previamente con opioides: comenzar con la dosis más baja de buprenorfina transdérmica y ajustar hasta lograr el efecto necesario.

Para cambiar el tratamiento desde opioides del escalón III es necesario adaptar la dosis de buprenorfina transdérmica para alcanzar o mejorar el nivel analgésico. Para tener en cuenta el posible desarrollo de tolerancia ante el opioide previo, y para evitar los efectos secundarios iniciales, la dosis inicial de Norspan 7® debe ser la más baja posible, para ir titulándola posteriormente al alza hasta llegar a la dosis eficaz.

Riesgo de incremento no intencional de exposición al fármaco.

La fiebre y la presencia de calor aumentan la permeabilidad de la piel. En teoría, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina podrían aumentar en esta situación durante la administración transdérmica. Por tanto, durante el tratamiento con Norspan 7® se vigilará a los pacientes por posibles cuadros de fiebre o cuando la temperatura aumente por otras causas (exposición directa al sol, procedimientos de bronceado).

Un estudio de farmacocinética no mostró alteración en las concentraciones en plasma de buprenorfina, en sujetos con fiebre leve provocada por la administración de endotoxina. Sin embargo, debido al aumento en el flujo sanguíneo hacia la piel puede aumentar la absorción, los pacientes con enfermedad febril severa deben monitorizarse debido a efectos colaterales y pueden requerir ajuste de dosis.

Aplicación de calor externo.

Mientras se esté utilizando el parche de Norspan 7®, se debe advertir a los pacientes el evitar la exposición del sitio en donde se encuentra el parche a fuentes de calor externas, tales como almohadillas térmicas, mantas eléctricas, colchones de agua caliente, lámparas de calor o bronceado, botellas de agua caliente, saunas, baños de hidromasaje calientes y baños de sol, ya que se puede presentar un incremento en la absorción de la buprenorfina, obteniéndose por lo tanto dosis potencialmente mayores a las deseadas.

Exposición accidental a Norspan®.

Se pueden presentar consecuencias médicas serias, si las personas son expuestas accidentalmente al parche transdérmico de buprenorfina. Los ejemplos de exposición accidental incluyen la transferencia del parche transdérmico de buprenorfina durante el contacto íntimo, al compartir camas, o al mover a un paciente.

No se detectaron diferencias en las concentraciones en plasma de buprenorfina entre hombres y mujeres tratados con Norspan®.

Polimorfismo Genético.

No existen datos disponibles.

Potencial mutagénico y carcinogénico.

En modelos animales Buprenorfina no ha mostrado potencial de mutagenicidad in vivo e in vitro y tampoco se ha demostrado efecto carcinógeno alguno.

Mujeres embarazadas.

No existen datos del uso de Norspan® en mujeres embarazadas. Estudios en roedores con algunos opioides, incluyendo buprenorfina, han indicado la posibilidad de efectos embriotóxicos. En humanos, no se sabe si la buprenorfina pueda causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo o pueda afectar la capacidad reproductora. Hacia el final del embarazo dosis altas de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato aún después de un corto periodo de la administración. La administración a largo plazo de buprenorfina durante los últimos tres meses de embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el neonato. La buprenorfina cruza la barrera placentaria y se ha detectado en la sangre, orina y meconio del recién nacido. Norspan® no debe utilizarse durante el embarazo o en mujeres con potencial de procreación que no utilicen anticonceptivos efectivos.

Trabajo de parto y alumbramiento.

La seguridad de Norspan® administrado durante el trabajo de parto y el alumbramiento no ha sido establecida.

Lactancia.

Pese a que se ha detectado bajas concentraciones de buprenorfina en la leche materna, las madres lactantes tratadas con Norspan® no deben amamantar o deben evitar el uso de Norspan® durante la lactancia.

Efectos Cardiovasculares.

Efectos hipotensores.

Norspan® debe ser administrado con precaución en pacientes con riesgo de hipotensión. La buprenorfina, igual que otros opioides, puede causar hipotensión severa en pacientes con hipovolemia, o después del efecto de agentes que disminuyan el tono vasomotor como las fenotiazinas o anestésicos generales. Los pacientes que reciben Norspan® como su primer opioide durante las primeras veinticuatro horas pueden estar en riesgo de hipotensión o síncope ortostático, similar a lo observado con otros opioides, por lo tanto requieren vigilancia estrecha.

Efecto sobre el intervalo QT.

En comparación con la metadona, la buprenorfina tiene menos efecto sobre el intervalo QT. Dosis de buprenorfina

TD hasta 140 µg/h han sido aprobadas en países distintos de los EE.UU., pero, debido a la prolongación del intervalo QT en voluntarios sanos con 40 µg/h, la dosis máxima aprobada en los EE.UU. es sólo 20 µg/hora. Sin embargo, el aumento medio del QTc fue 9 mseg, muy por debajo del nivel considerado preocupante (20t – 60 mseg) o muy preocupante (> 60 mseg). Hay que evitarla en pacientes con intervalo QT largo o con antecedentes familiares de síndrome de QT largo, o los que toman medicamentos antiarrítmicos Clase IA o III. La combinación de altas dosis de buprenorfina SL con antirretrovirales, particularmente delavirdina y ritonavir, aumenta el intervalo QT, pero la importancia clínica de esto es incierta.

En un estudio minucioso de QTc, los efectos de Norspan® en el intervalo QT fueron evaluados en voluntarios sanos. Norspan® 10 µg/h no fue diferente del placebo.

Interacciones medicamentosas.

Sobre el citocromo CYP3A4 .

La buprenorfina es principalmente un sustrato de CYP3A4, y se aconseja precaución si se prescribe simultáneamente con inhibidores del CYP3A4, por ejemplo, cimetidina, claritromicina, eritromicina, troleandomicina, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de proteasa, o evitar el uso simultáneo, debido al potencial para aumentar los niveles de buprenorfina. Aunque para la mayoría de los inhibidores de CYP3A4 este es una preocupación teórica, ketoconazol, atazanavir, ritonavir y la delavirdina se han demostrado aumentar significativamente los niveles de buprenorfina en los pacientes que recibieron altas dosis SL (8-16mg/día). Por consiguiente, se recomienda que la dosis de buprenorfina se reduzca a la mitad en los pacientes que reciben dosis altas de la misma si se utiliza simultáneamente con ketoconazol u otro inhibidor CYP3A4. No se observaron diferencias significativas cuando se utilizó ketoconazol en pacientes en buprenorfina TD 5–20 µg/h. Por el contrario, inductores del CYP3A4, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, podrían reducir los niveles de buprenorfina.

Inhibidores de la MAO .

Los inhibidores de la MAO intensifican los efectos de los fármacos opioides y pueden causar ansiedad, confusión y disminuir la respiración. La buprenorfina está contraindicada en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o que los han utilizado dentro de los 14 días previos.

Warfarina

Puede existir el potencial para la elevación de INR en pacientes que estén tomando warfarina de forma concomitante.

Anestésicos.

La reducción en el flujo sanguíneo hepático provocado

por algunos anestésicos generales (Ej. halotano) y otros fármacos, pueden dar como resultado una disminución en el índice de la eliminación hepática de la buprenorfina.

Flunitrazepam.

Se han reportado muertes en la población adicta cuando se coadministra buprenorfina con flunitrazepam. Por esta interacción, se debe tener precaución con el uso combinado de buprenorfina y flunitrazepam, y debe considerarse una reducción de dosis en uno o ambos fármacos.

Interacciones de Fármaco-Producto Herbal.

No se han establecido las interacciones con productos herbales.

Tolerancia/Dependencia/Adicción.

Tolerancia.

La aparición de tolerancia, es decir, la disminución del efecto con la administración repetida del fármaco es bien conocida, y se ha representado clásicamente como un desplazamiento a la derecha de la curva dosis/respuesta. El desarrollo de tolerancia es un fenómeno que implica ir aumentando la dosis del analgésico lo largo del tiempo para mantener un efecto estable, es una situación absolutamente esperada y fisiológica, pero es un motivo de preocupación en los tratamientos a largo plazo.

Una de las posibles causas del desarrollo de tolerancia es la internalización del receptor, que implica la disminución del número de receptores en la superficie sináptica. En estudios previos se ha demostrado esta situación con agonistas completos como morfina y fentanilo.

Otros estudios retrospectivos de pacientes bajo tratamiento a largo plazo (>de 3 meses), demostraron una menor necesidad de incrementar la dosis a lo largo del tiempo, en el caso de los pacientes tratados con buprenorfina TD frente a los tratados con fentanilo TD, sugiriendo un menor desarrollo de tolerancia para el grupo de Buprenorfina.

(Poulsen - Nautrup, 2005).

Dependencia y Adicción.

Uno de los aspectos más relevantes de buprenorfina es debido a su lenta disociación del receptor mu, por la cual los síntomas de abstinencia más leves, el potencial de abuso y dependencia de buprenorfina es menor que el de los agonistas mu puros. No obstante, todos los productos de buprenorfina tienen algún potencial de abuso opioide y dependencia. Sin embargo, son escasos los reportes de abuso con Norspan®. El desarrollo de adicción a los analgésicos opioides en pacientes con dolor manejados de

forma adecuada es poco probable, lo que es consistente con los resultados de los estudios clínicos y con la experiencia pos comercialización de Norspan 7®.

La buprenorfina es un agonista parcial en el receptor mu opioide y la administración crónica produce dependencia física, caracterizada por abstinencia por la discontinuación abrupta o reducción rápida. El síndrome de abstinencia es por lo general más suave que el observado con agonistas completos y puede tener inicio retardado (inicia después de dos días y puede durar hasta por dos semanas). Son poco comunes los reportes de dependencia física y síndrome de abstinencia con Norspan 7®.

Efectos de la abstinencia de opioides. Abstinencia neonatal Norspan 7® se encuentra contraindicado en pacientes dependientes a opioides, para el tratamiento de abstinencia o en mujeres. En Francia, la abstinencia neonatal ha sido reportada en niños de mujeres tratadas con buprenorfina sublingual por adicción a los fármacos durante el embarazo.

El tiempo para el inicio de los síntomas de abstinencia neonatal fluctúa del Día 1 al Día 8 de vida, pero la mayoría se presenta durante el Día 1 (69%). Las manifestaciones mayormente reportadas incluyen llanto anormal, agitación, hipertonia, temblores y convulsiones. Se ha presentado depresión respiratoria en neonatos cuyas madres han ingerido dosis altas, aún por un corto periodo de tiempo en el tercer trimestre.

Riesgo de abuso y adicción.

Los parches de Norspan 7® contienen una cantidad importante de un opioide potente, buprenorfina, que como otros opioides cuenta con el potencial para el abuso y un riesgo asociado de sobredosis letal por depresión respiratoria. El alto contenido de buprenorfina en los parches puede ser un blanco para el abuso, con vías alternas de administración resultando en sobredosis debido a la liberación no controlada del opioide. Este riesgo debe ser considerado cuando se prescriba o suministre Norspan 7®, a pacientes en los que se estime un riesgo incrementado de abuso. Se ha reportado uso recreativo de la buprenorfina. Debe tenerse cuidado al prescribirlo a pacientes que se sabe, o se sospecha que tienen problemas como farmacodependencia, abuso de alcohol o alguna enfermedad mental seria. Norspan 7® no cuenta con aprobación para el manejo de alteraciones adictivas.

La preocupación acerca del abuso y adicción no debe impedir el manejo adecuado del dolor. Los pacientes deben ser estrictamente evaluados sobre potenciales riesgos clínicos hacia el abuso o adicción de opioides antes de prescribirles alguno. Todos los pacientes que reciben opioides deben ser monitorizados de forma rutinaria buscando señales de mal uso y abuso.

Ya que Norspan 7® puede ser desviado para uso no médico, se recomienda mantener un registro cuidadoso

de la información de prescripción, incluyendo cantidad, frecuencia, y solicitud de renovación. Una evaluación meticulosa del paciente, prácticas de prescripción adecuadas, reevaluación periódica de la terapia, y suministro y almacenaje correctos son medidas razonables que ayudarán a limitar el abuso de los fármacos opioides (consultar Dependencia / Tolerancia).

Buprenorfina en insuficiencia renal.

Con la mayoría de los analgésicos opioides en uso actual, hay un riesgo de que el compuesto de origen o sus metabolitos se acumulen en pacientes con alteración de la función renal. En algunos casos, esto puede provocar problemas en la tolerabilidad de los fármacos, sobre todo en pacientes de edad avanzada o con comorbilidad asociada.

Para investigar el efecto de la hemodiálisis en las concentraciones plasmáticas de buprenorfina y su metabolito norbuprenorfina, y posibles efectos sobre el nivel analgésico, se realizó un estudio en Alemania con 10 pacientes que eran dependientes de hemodiálisis intermitente y que también requerían tratamiento del dolor de acuerdo al 3er peldaño de la escalera analgésica de la OMS. Los pacientes recibieron buprenorfina transdérmica durante por lo menos una semana para garantizar condiciones estables, la media de edad de los sujetos era de 63 años, el peso medio era 65 (+ - 9 kg), y la dosis media fue de 50,8 µg/h. Las muestras de sangre tomadas justo antes y después de 10-20 minutos de la hemodiálisis estándar, se analizaron para determinar las concentraciones plasmáticas de buprenorfina y Norbuprenorfina.

Se evaluó el dolor antes y después de la hemodiálisis. También se registró la mediana de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, fueron 0,16 ng/ml antes y 0,23 ng/ml después de la hemodiálisis, por lo que la buprenorfina no se eliminó por hemodiálisis a las concentraciones utilizadas en este estudio. Esto es consistente con el hallazgo que determinó que la hemodiálisis no ha tenido ningún impacto en las calificaciones promedio de dolor.

Una significativa correlación ($p < 0,05$) entre la dosis administrada de buprenorfina y las concentraciones plasmáticas indica que el metabolismo de la misma no es afectado por insuficiencia renal y no hay acumulación del compuesto.

La norbuprenorfina se excreta principalmente a través de la orina, pero en siete pacientes las concentraciones plasmáticas del metabolito fueron indetectables ($< 0,05$ ng/ml), y en los otros tres pacientes fueron inferiores a las concentraciones del compuesto original.

Estos resultados sugieren que, en la clínica no es necesario el ajuste de dosis durante la hemodiálisis intermitente en pacientes que reciben buprenorfina transdérmica hasta

incluso la dosis más alta probada (70 µg/h). Por otra parte, la evidencia de la práctica clínica indica que las dosis más altas son igualmente seguras. Se ha confirmado que, con el uso de múltiples dosis, la acumulación de los metabolitos de buprenorfina no disminuyó la eliminación de la molécula original en el uso crónico. Por lo tanto, no es necesario un ajuste en la dosis de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos hepático / biliar / y pancreático.

Dado que la buprenorfina es ampliamente metabolizada por el hígado, la actividad de Norspan 7® puede incrementarse y/o extenderse en los individuos con insuficiencia hepática severa o aquellos que se encuentren tomando otros agentes que se sabe disminuyen la eliminación hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular buprenorfina durante el tratamiento con Norspan 7®. Se debe considerar alguna terapia alterna ya que Norspan 7® no debe utilizarse en dichos pacientes. En contraste, en un estudio de farmacocinética utilizando buprenorfina intravenosa, no se encontraron diferencias en la eliminación de esta entre los sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada en relación con sujetos adultos sanos. Estos datos no muestran necesidad de ajustar la dosis cuando se utilice Norspan 7® en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

La buprenorfina ha demostrado que incrementa la presión intracolédoco, como lo hacen otros opioides, y causa espasmos en el esfínter de Oddi y debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda. Los opioides también pueden causar incremento en la concentración de amilasa en suero.

Efectos neurológicos.

Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) .

La buprenorfina, como todos los demás analgésicos opioides, debe ser dosificada con precaución en pacientes que reciban de forma concomitante otros depresores del SNC que puedan causar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o que potencialmente puedan provocar coma o la muerte. Dichos agentes incluyen el alcohol, antihistamínicos, antipsicóticos, benzodiazepinas, antieméticos de acción central, anestésicos en general, otros analgésicos opioides, fenotiazinas y sedantes o hipnóticos. Cuando se tenga que recurrir a estas combinaciones se debe considerar una reducción en la dosis de uno o ambos agentes y los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados.

Traumatismo craneoencefálico e incremento de presión intracraneano.

Norspan 7® no debe usarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de retención de CO₂ como aquellos con evidencia de presión intracraneana elevada, alteración de la conciencia, choque o coma. La depresión respiratoria puede exacerbarse cuando existe una lesión en la cabeza o intracraneal (Ej. Masas ocupativas), o aumento de la presión intracraneana. La respuesta pupilar o los efectos en la conciencia causados por la buprenorfina pueden enmascarar los signos neurológicos del aumento en la presión intracraneana.

Trastorno psicomotor.

Los analgésicos opioides, incluyendo la buprenorfina, pueden tener un efecto depresor sobre la respuesta mental y/o física.

Se debe tener precaución con las actividades que requieran estar alerta tales como conducir un auto u operar maquinaria pesada, especialmente cuando la dosis ha sido ajustada o cuando otros fármacos que actúan en el SNC se dan en conjunto dentro del régimen terapéutico. El trastorno puede potenciarse por fármacos depresores concomitantes como otros opioides, fenotiazinas, alcohol, sedantes, hipnóticos, u otros depresores del SNC. Los pacientes que utilicen Norspan 7® no deben conducir u operar maquinaria peligrosa a menos que tengan tolerancia a los efectos del fármaco.

Buprenorfina y capacidad de conducir.

La capacidad para conducir es un aspecto importante de la autonomía. Los opioides se asocian con un impacto en la cognición y en la función psicomotora, pero los efectos secundarios iniciales tienden a disminuir con el uso a largo plazo, así que varios estudios se han realizado para evaluar estos efectos y su impacto en la habilidad para conducir. La influencia de alcohol sobre la psicomotricidad y el desempeño cognitivo fue usado como una definición estandarizada de un deterioro clínicamente relevante para conducir. Una batería de pruebas computarizada siguiendo las recomendaciones nacionales alemanas de pruebas para determinar la capacidad de conducción fueron aplicadas, y las medidas incluidas eran tiempo de reacción bajo presión, la atención, la orientación visual, coordinación motriz y vigilancia. Los pacientes en el grupo de tratamiento sufrieron predominantemente del dolor crónico de espalda baja y neuropático. La duración media del dolor fue de más de 5 años, la duración media del tratamiento con buprenorfina transdérmica antes de la prueba fue de 52 días, y la dosis media fue de 45 µg/h. El punto final primario fue la puntuación total del tiempo de reacción, la atención y la orientación visual, que comprendía los elementos cognitivos de la prueba. Los investigadores encontraron que la capacidad de conducción de los pacientes que reciben una dosis estable de buprenorfina transdérmica no fue inferior en comparación con los controles sanos pareados. Sin embargo, debido a la variabilidad individual

de resultados de la prueba, se recomienda la evaluación particular de cada paciente.

Consideraciones perioperatorias.

Norspan 7® está contraindicado para el alivio de dolor perioperatorio, o en alguna otra situación caracterizada por requerimiento analgésico variable. No debe usarse en el cuidado postoperatorio inmediato. Si el paciente utilizaba previamente Norspan 7®, se puede reinstalar la terapia después de la recuperación postoperatoria, administrando la dosis de acuerdo con la necesidad de alivio del dolor.

La administración de analgésicos en el periodo perioperatorio debe manejarse por un profesional en el cuidado para la salud con capacitación y experiencia adecuada (Ej. Por un anestesiólogo). El riesgo de abstinencia en pacientes tolerantes a los opioides debe manejarse como se indica clínicamente.

Depresión respiratoria inducida por buprenorfina y reversibilidad.

Tanto el efecto analgésico de la buprenorfina como los efectos secundarios pueden ser revertidos utilizando antagonistas de los receptores opioides, como es el caso de naloxona. Como naloxona tiene una semivida corta, se necesita una dosis mayor, dosis consecutivas o infusión continua para antagonizar una dosis estándar de buprenorfina, cuyo tiempo de vida media excede el de naloxona.

Los opioides son generalmente bien tolerados. Sin embargo, el desarrollo de depresión respiratoria es un evento adverso particularmente importante, debido a la posibilidad de un desenlace fatal. A pesar de todos los analgésicos opioides potentes actúan a través del sistema receptor opioide mu, difieren en cómo afectan el control respiratorio. La analgesia y la depresión respiratoria inducida por fentanilo y buprenorfina han sido comparadas por un equipo con sede en la Universidad de Leiden, con el fin de cuantificar el equilibrio entre la eficacia y la seguridad.

Como parte de este estudio, se midió la capacidad de la naloxona para revertir la depresión respiratoria inducida por buprenorfina. La buprenorfina ha sido previamente clasificada como un agonista parcial en el receptor opioide mu, con una cinética de asociación / disociación lenta del receptor. Aproximadamente el 10 % se convierte en el metabolito activo norbuprenorfina, pero juega un papel menor en el efecto respiratorio de buprenorfina, debido a su potencia y afinidad inferiores. La depresión respiratoria y la analgesia se registraron después de la administración de estos opioides en ratas y en voluntarios humanos (ya que no hay evidencia de que de los receptores opioides mu funcionen de forma idéntica en ambas especies). En modelos animales, la implicación es que la buprenorfina muestra un efecto techo para la depresión respiratoria, es decir, actúa como un agonista parcial para este punto

final pero no para la analgesia durante el intervalo de dosis probado. La comparación entre la buprenorfina y el fentanilo, teniendo en cuenta sus efectos analgésicos y respiratorios, se pueden expresar en términos de su utilidad terapéutica. Esto muestra claramente el mayor margen de seguridad ofrecido por buprenorfina. Originalmente se creía que la fuerte afinidad de buprenorfina por el receptor opioide μ , y la lenta cinética de asociación / disociación, impediría que su efecto fuese revertido por naloxona, pero se ha demostrado que es incorrecto. En 21 voluntarios vírgenes a opioides, se administró 0,2 mg / kg de buprenorfina en infusión intravenosa continua durante 1 hora. Después de 30 minutos desde el inicio de la infusión, se infundió naloxona (0,5-5 mg) durante 30 minutos, y se evaluó el efecto en la respiración por otros 30 minutos posteriores. En dosis bajas naloxona (0,5 mg) tuvo poco efecto identificable, pero 2,0 mg produjo una reversión completa de la depresión respiratoria, y los parámetros ventilatorios volvieron a su línea basal.

Por lo tanto, la reversión completa puede lograrse mediante una infusión continua de dosis lo suficientemente altas de naloxona. Otro estudio encontró que dosis mayores de naloxona (5 mg - 7 mg) causaron una disminución en la actividad de reversión, ya que la relación dosis-respuesta naloxona / buprenorfina es de campana. Teniendo en cuenta esto, un sistema de infusión que consista de un bolo de naloxona de 2 a 3 mg, seguido por una infusión continua de 4 mg / h, fue desarrollado. Este sistema alcanzó la recuperación completa de la depresión respiratoria causada por 0,2 mg a 0,4 mg de buprenorfina dentro de 40-60 minutos.

La alta afinidad de la buprenorfina para el receptor opioide μ explica por qué dosis relativamente altas de naloxona son necesarias para que ocurra reversión y a continuación, se requiere la infusión para mantener el suministro de naloxona a los receptores de opioides en el cerebro, de lo contrario, el bolo de naloxona se lava rápidamente y es eliminado. Además, para eliminar dosis más altas de buprenorfina no se requiere dosis más altas de naloxona, pero si un período más largo de infusión.

En los seres humanos, un efecto techo se ha demostrado para la depresión respiratoria (200 microgramos/70 kg IV) y otros efectos, por ejemplo, la euforia (4 - 8mg SL) , pero no para analgesia total diaria. Dosis totales diarias de hasta 24 mg SL han reportado proporcionar analgesia efectiva. Anecdóticamente, incluso dosis más altas se ha utilizado, sin límite de dosis establecido claramente superior (R. Portenoy , febrero de 2013, comunicación personal). Por lo tanto, la dosis techo para la analgesia en los seres humanos es mucho mayor que la dosis TD "máxima" recomendado en el Reino Unido, a saber 3.36mg/día (70 μ g/h x 2 parches).

Los opioides, incluyendo buprenorfina, deben ser usados con precaución en pacientes con función respiratoria comprometida (Ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cor pulmonale (enfermedad cardiopulmonar),

disminución de reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente), en ancianos y en pacientes debilitados. Se recomienda particular precaución si se administra Norspan 7® a pacientes que estén tomando o recientemente hayan recibido fármacos con efectos depresores respiratorios/SNC. Los efectos comparativos de Norspan 7® no han sido evaluados, pero en estudios clínicos (en dosis hasta 40 μ g/h de Norspan 7®), la falla respiratoria se reportó como evento adverso raro (<0.1%, pero al menos en más de 1 paciente). Si se presenta depresión respiratoria debido a Norspan 7®, ésta puede persistir después de retirar el parche. Los pacientes con hipoventilación deben ser observados por varias horas hasta que los parámetros respiratorios se hayan estabilizado. En pacientes con depresión respiratoria, se debe establecer un tratamiento sintomático después de las medidas de cuidado intensivo.

Debido a que la buprenorfina tiene muy fuerte afinidad por el receptor μ (que se refleja en su alta potencia relativa con morfina), la naloxona se debe usar en dosis altas para revertir los efectos de la buprenorfina. El doxapram, que es un estimulante respiratorio no específico también se puede utilizar, 1- 1.5mg/kg IV durante 30 segundos, repetir si es necesario a intervalos de una hora o 1.5 - 4mg/min en infusión continua IV.

En caso de depresión respiratoria inducida por buprenorfina:

1. Suspenda buprenorfina.
2. Administrar oxígeno por mascarilla.
3. Administrar 2 mg IV de naloxona en 90 seg.
4. Comenzar naloxona 4 mg/h por ICIV.
5. Continuar ICIV hasta que la condición del paciente sea satisfactoria (probablemente < 90 min).
6. Vigilar al paciente con frecuencia las siguientes 24 h y reiniciar ICIV si se repite la depresión respiratoria.
7. Si la condición del paciente sigue siendo satisfactoria, reiniciar la buprenorfina a una dosis reducida, por ejemplo, la mitad de la dosis anterior.

Los efectos aditivos con otros depresores del sistema nervioso central, en particular benzodiacepinas, aumentan el riesgo de depresión respiratoria en pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados, y en pacientes con enfermedad pulmonar crónica.

En los pacientes con lesiones en la cabeza, aumento de la presión intracraneal o con deterioro de la conciencia, hay que monitorizar cuidadosamente.

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica.

La buprenorfina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, pacientes con reserva respiratoria disminuida y otros con respiración potencialmente comprometida. Las dosis analgésicas normales de opioides pueden inducir depresión respiratoria en estos pacientes.

Grupos especiales de riesgo.

El uso de Norspan 7®, como todos los analgésicos opioides, está asociado con el incremento potencial de riesgos y debe utilizarse con precaución en las siguientes condiciones: insuficiencia suprarrenal (Ej. enfermedad de Addison); depresión del SNC; pacientes debilitados de alto riesgo; mixedema o hipotiroidismo; hipertrofia prostática o estenosis uretral y psicosis tóxica.

La administración de buprenorfina, como otros analgésicos opioides, puede enmascarar y por tanto retrasar el diagnóstico en pacientes con condición abdominal aguda. La buprenorfina puede agravar la condición en pacientes con alteraciones convulsivas, y puede inducir o agravar los ataques en algunas condiciones clínicas.

Información de asesoramiento para el paciente

El instructivo con información para el paciente se incluye en la caja de los parches de Norspan 7® pero además se recomienda que el médico brinde las siguientes recomendaciones:

1. Cada parche de Norspan 7® debe utilizarse en forma continua por 7 días, al cabo de los cuales, debe ser retirado antes de colocar uno nuevo.
2. Utilizar solo 1 parche a la vez, a menos que se le haya prescrito una dosis de 15 μ g/h, lo que requiere el uso simultáneo de 2 parches (1 parche de 10 μ g/h y 1 parche de 5 μ g/h).
3. El área de aplicación debe rotarse siempre que se reemplace el parche. Se requiere un intervalo de 3 semanas antes de aplicar en la misma zona como estrategia para prevenir irritación en la piel y/o reducir la posibilidad de absorción aumentada del fármaco.
4. Los parches deben aplicarse en piel intacta, no irritada y en una superficie plana como la zona pectoral alta, espalda alta, lateral del pecho, parte alta externa del brazo. Adicionalmente, indicar lo siguiente:
 - El vello en el sitio de aplicación debe cortarse (no rasurarse) antes de aplicar el parche;
 - Si el sitio de la aplicación de Norspan 7® debe limpiarse antes de la aplicación del parche, hacerlo con agua;
 - Permitir que la piel seque por completo antes de aplicar el parche;

- No utilizar jabones, aceites, lociones, alcohol, o cualquier otro agente que pudiera irritar la piel o alterar sus características.

5. Recomendar aplicar Norspan 7® inmediatamente después.

Adicionalmente, recomendar a los pacientes lo siguiente:

- El parche de Norspan 7® no debe utilizarse si el sello está roto, o alterado, cortado o dañado antes de la aplicación. El parche transdérmico debe presionarse con firmeza en el lugar con la palma de la mano por 30 segundos, asegurándose que el contacto sea completo y la adherencia sea perfecta incluyendo las orillas.

- El parche no debe doblarse.

6. Mientras usen el parche, evitar la exposición del sitio de aplicación de Norspan 7® a fuentes directas de calor externas, tales como:

- Almohadillas térmicas;
- Mantas eléctricas;
- Lámparas de calor;
- Saunas;
- Tinas calientes;
- Camas de agua caliente.

7. Informar que existe un potencial incremento en la liberación de la buprenorfina del parche dependiente de la temperatura, que pudiera dar como resultado sobredosis.

8. Aconsejar que si experimentan problemas con la adhesión del parche Norspan 7®, pueden pegar las orillas del parche con cinta.

9. Informar que si se cae el parche antes de 7 días deben aplicar uno nuevo en un sitio diferente de la piel.

10. Al concluir el tratamiento con Norspan 7®, desechar el parche (haya sido usado o no) doblándolo sobre la superficie con adhesivo.

11. Si la capa adhesiva del fármaco accidentalmente toca la piel en otro sitio que no es el indicado para la aplicación, el área debe lavarse con agua limpia y no utilizar jabón, alcohol, u otros químicos, ya que el producto puede aumentar la capacidad de la buprenorfina para atravesar la piel.

12. Advertir que la dosis de Norspan 7 NUNCA debe ser ajustada sin la indicación del médico tratante.

13. Norspan 7® puede deteriorar la capacidad física y/o mental requerida para la realización de tareas riesgosas (Ej. conducir, operar maquinaria).

14. Recomendar abstenerse de realizar cualquier actividad potencialmente riesgosa al iniciar con Norspan 7® o cuando se ajuste la dosis, hasta que se compruebe que no hay efectos adversos.

15. Norspan 7® no debe ser combinado con alcohol o algún otro agente que actúe en SNC, tales como: píldoras para dormir, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos ya que se pueden presentar efectos aditivos peligrosos, dando como resultado algún daño serio o incluso la muerte.

16. Recomendar consultar a su médico si se utilizan, o utilizarán otros fármacos junto con Norspan 7®.

17. Notificar el potencial de estreñimiento severo.

18. Advertir que si se indica terminar con la terapia, sería apropiado reducir la dosis de Norspan 7®, en lugar de suspenderlo de manera abrupta debido al riesgo de provocar síntomas de abstinencia. Los síntomas de abstinencia generalmente son más leves que los observados con agonistas completos, e inician después de dos días y terminan hasta en dos semanas.

19. Informar que Norspan 7® contiene buprenorfina, un fármaco con potencial de abuso.

20. Los pacientes, los miembros de la familia y cuidadores, deben ser aconsejados de proteger Norspan 7® contra robo o mal uso en el trabajo o la casa.

21. Norspan 7® no se debe dar a nadie que no sea la persona a la que se le prescribió ya que se puede exponer a riesgo de muerte u otros problemas médicos serios a la persona a quien no le fue prescrito.

22. Mantener Norspan 7® en un lugar seguro fuera de la vista y alcance de los niños debido al riesgo de depresión respiratoria mortal.

23. Las mujeres en edad fértil que planean o están embarazadas deben consultar al médico antes de iniciar con Norspan 7®.

Resumen de Norspan 7®

Al igual que otros opioides fuertes, buprenorfina es una alternativa tanto para los opioides débiles como a los opioides fuertes (morfina). Buprenorfina se distribuye uniformemente en una matriz adhesiva. Una de las rutas más convenientes de administración para tratar el dolor crónico es la administración transdérmica a través de un "parche". Sin embargo, no todos los opioides poseen las propiedades fisicoquímicas que permiten su incorporación en una formulación de parche transdérmico. El agonista opioide mu buprenorfina, es una excepción.

El tratamiento del dolor crónico es una compleja y creciente necesidad médica que requiere la adaptación individual a los requerimientos específicos del paciente.

La introducción de una dosis baja de buprenorfina transdérmica en 5, 10 y 20 ug microgramos/hora por parche, representa una opción para los profesionales de la salud y los pacientes.

Norspan 7® es un sistema transdérmico de buprenorfina que se administra siete días, la indicación es dolor crónico moderado a severo, en pacientes que requieren un analgesia continua. Además, el perfil farmacológico de buprenorfina, incorpora a este sistema transdérmico, ventajas significativas sobre otros opioides. Se ha demostrado su eficacia y adecuada tolerabilidad en ensayos clínicos para una variedad de modelos de dolor crónico.

En resumen, Norspan 7® representa una opción que, cuando se usa apropiadamente, puede ofrecer un tratamiento efectivo del dolor para la población de pacientes con dolor crónico.

Es el primer sistema diseñado específicamente para ofrecer analgesia continua durante siete días, por 24 horas y por un período prolongado de tiempo en pacientes con dolor crónico desde moderada intensidad.

Norspan 7® en dolor crónico musculoesquelético

- Parche transdérmico de administración una vez por semana

- Liberación transdérmica que permite concentraciones plasmáticas constantes durante el intervalo de 7 días

- No requiere ajuste de dosis en pacientes con disminución de la función renal o en ancianos

- Útil en pacientes con vómito o problemas de deglución

- Facilita el apego al tratamiento

- Eficacia equivalente, pero mejor tolerado que la buprenorfina sublingual

Bibliografía

1. Berland D, Rodgers P. Rationale Use of Opioids for Management of Chronic Nonterminal Pain. Am Fam Physician 2012; 86 (3): 252-258
2. Brennan M. The Effect of Opioid Therapy on Endocrine Function. Am J Med (2013) 126, S12-S18
3. Butler S. BuprenorphineClinically useful but often misunderstood. Scand J Pain (2013)
4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S. Use of opioids analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncology 2012; 13: e58-e68
5. Conaghan PG1, O'Brien CM, Wilson M, Schofield JP. Transdermal buprenorphine plus oral paracetamolvs an oral codeine-paracetamol combination for osteoarthritis of hip and/or knee: a randomised trial. Osteoarthritis Cartilage. 2011 Aug; 19(8):930-8
6. Cowan A, Friderichs E, Straburger W, Raffa R. Farmacología básica de la buprenorfina. En: Budd K, Raffa R. Buprenorfina Un analgésicoopioidexcepcional. Stuttgart, Alemania, 2005: 321
7. Dahan A. Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine. Palliat Med. 2006;20:S358
8. Puebla Díaz Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. Oncología (Barc.) [revista en la Internet]. 2005 Mar; 28(3): 33-37.
9. Foster B1, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Buprenorphine. J Pain Symptom Manage. 2013 May;45(5):939-49
10. France RA, Urban BJ, Keefe FJ. Long-term use of narcotic analgesic in chronic pain, SocSci Med. 1984; 19: 1379-82
11. Furlan A. Opioids for chronic noncancerpain. Anew Canadian practice guideline.CMAJ 2010; (182) 9: 923-930
12. Gordon A, Callaghan D, Spink D y cols. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. ClinTher. 2010 May;32(5):844-60
13. Gordon A, Rashiq S, Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J y cols. Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. Pain Res Manag. 2010 May-Jun;15(3):169-78
14. Gourlay GK, Cousins MJ. Strong analgesics in severe pain, Drugs. 1984; 28 (1): 79-91
15. Hallinan R1, Byrne A, Agho K, McMahon C, Tynan P, Attia J. Erectile dysfunction in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. J Sex Med. 2008 Mar;5(3):684-92.
16. Información para Prescribir Amplia Norspan 7® (IPPA).
17. James IG1, O'Brien CM, McDonald CJ. A randomized, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of low-dose transdermal buprenorphine (BuTrans seven-day patches) with buprenorphine sublingual tablets (Temgesic) in patients with osteoarthritis pain. J Pain Symptom Manage. 2010 Aug;40(2):266-78
18. Karlsson M1, Berggren AC. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 µg/h)versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, openlabel, controlled, parallel-group noninferiority study. ClinTher. 2009 Mar;31(3):503-13
19. Katz W. Opioids for nonmalignant pain. Rheum Dis Clin NAm 34 (2008); 387-413
20. Kögel B, Christoph T, Straßburger W, Friderichs E. Interaction of fE-opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice, Eur J Pain, 2005; 9 (5): 599-611
21. Kress H. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. European Journal of Pain 2009; 13: 219230
22. Landau CJ1, Carr WD, Razzetti AJ, Sessler NE, Munera C, Ripa SR. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. ClinTher. 2007 Oct;29(10):2179-93
23. Munera C, Drehabil M, Sessler NE, Landau C. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5- week study of buprenorphinetransdermal system in adults with osteoarthritis. J Opioid Manag. 2010 May-Jun;6(3):193- 202
24. OMS. Alivio del dolor en el cáncer, segunda edición, 1996
- 25 Pergolizzi J. Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. Pain Practice 2010; 10, 5: 42850
26. Plosker G. Buprenorphine Transdermal Patch A Review of its Use in the Management of Chronic Non-Malignant Pain. Drugs 2011; 71 (18): 2491-2509
27. Plosker GL1, Lyseng-Williamson KA. Buprenorphine 5, 10 and 20?µg/h transdermal patch: a guide to its use in chronic non-malignant pain. CNS Drugs. 2012 Apr 1;26(4):367-73
28. Portenoy RK, Foley KM, InturrisiCE.The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypothesis derived from studies of opioid infusions, Pain, 1990; 43 (3): 273-86
29. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesia in non-malignant pain: report of 38 cases, Pain, 1986; 25 (2): 171-86
30. Sittl R. Buprenorfina transdérmica en la práctica clínica. En: Budd K, Raffa R. Buprenorfina Un analgésico opioide excepcional. Stuttgart, Alemania,2005: 92-101
31. Stein C. Opioids, sensory systems and chronic pain. Eur J Pharmacol. 2013 Sep 15;716 (1-3):179-87
32. Steiner D, Munera C, Hale M, Ripa S, Landau C. Efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) for chronic moderate to severe low back pain: a randomized, double-blind study. J Pain. 2011 Nov;12(11):1163-73
33. Steiner DJ, Sitar S, Wen W, Sawyerr G, Munera C, Ripa SR, Landau C. Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pain Symptom Manage. 2011 Dec;42(6):903-17
34. Uebral MA. Low-dose 7-day transdermal buprenorphine in daily clinical practice perceptions of elderly patients with moderate non-malignant chronic pain. Current Medical Research & Opinion 28 (10), 2012: 15851595
35. Vadivelu N, Anwar M. Buprenorphine in Postoperative Pain Management. Anesthesiology Clin 2010; 28: 601-609
36. Van Dorp E, Yassen A, Sarton E, et al. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. Anesthesiology. 2006; 105: 5157

Información para el Profesional

NORSPAN® Buprenorfina - Sistema terapéutico transdérmico - 1. Nombre de los productos, NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 5 mcg/hora, NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 10 mcg/hora, NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 20 mcg/hora - 2. Composición Cualitativa y Cuantitativa, NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 5 mcg/hora - Cada parche de NORSPAN 5 mcg/h contiene 5 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 5 microgramos de buprenorfina por hora durante 7 días. NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 10 mcg/hora - Cada parche de NORSPAN 10 mcg/h contiene 10 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 10 microgramos de buprenorfina por hora durante 7 días., NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 20 mcg/hora - Cada parche de NORSPAN 20 mcg/h contiene 20 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 20 microgramos de buprenorfina por hora durante 7 días. - 3. Forma Farmacéutica Sistema transdérmico. NORSPAN es un sistema transdérmico rectangular o cuadrado que consiste en un forro protector y capas funcionales incluyendo una matriz adhesiva que contiene buprenorfina. - 4. Datos Clínicos, 4.1. Indicaciones terapéuticas Tratamiento del dolor no oncológico de intensidad moderado o severo, cuando se requiere la administración de un opioide. 4.2. Dosis y vía de administración, NORSPAN debe aplicarse en piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. NORSPAN debe aplicarse en un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello. Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse, no rasurarse. Los sitios de aplicación deben rotarse cada vez que se cambie o se agregue un parche. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas. Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el parche. NORSPAN debe llevarse continuamente por 7 días. NORSPAN debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del parche empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un parche se desprende por completo debe aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el parche. Durante el uso de NORSPAN, los pacientes deben evitar la exposición del sitio de aplicación de NORSPAN a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso de NORSPAN estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna. Dosis y titulación: La dosis más baja disponible de NORSPAN, NORSPAN 5 (5 mcg/hora) debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes. Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con NORSPAN, los pacientes pueden continuar con el régimen existente de AINE o paracetamol según sea necesario. La dosis de NORSPAN no debe incrementarse a intervalos menores a los 3 días cuando se hayan alcanzado los niveles de estado estacionario. Los cambios de la dosis de NORSPAN pueden ajustarse individualmente con base en la necesidad de analgésicos complementarios P.R.N. ("pro re nata" por la razón necesaria) y la respuesta analgésica del paciente a NORSPAN. Para aumentar la dosis, un parche más grande debe reemplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la intensidad del parche. La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada. Si no se puede lograr un control apropiado del dolor con NORSPAN, la terapia con NORSPAN debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico. Descontinuación: Después de haber retirado el parche de NORSPAN, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con NORSPAN sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado el parche de NORSPAN. Niños: No se han establecido la seguridad y eficacia de NORSPAN en pacientes menores a los 18 años de edad. Insuficiencia renal: No se requiere ningún ajuste de dosis especial de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal. Insuficiencia hepática: No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando NORSPAN se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con NORSPAN. Debe considerarse una terapia alternativa y NORSPAN debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes. 4.3. Contraindicaciones, NORSPAN está contraindicado en: - Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes (consulte la Sección 6.1). - Embarazo. - Pacientes dependientes de opioides y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos. - Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o pueden estarlo. - Pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante las dos últimas semanas. - Pacientes que padezcan miastenia grave. - Pacientes que padezcan delirium tremens. 4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso NORSPAN debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa. NORSPAN debe utilizarse con particular cuidado en pacientes con traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o un aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel de conciencia reducido de origen incierto o en pacientes con insuficiencia hepática severa (consulte la Sección 4.2). Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones. La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina del NORSPAN. La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina (consulte la Sección 4.9). Se requiere cuidado al prescribir NORSPAN a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave. NORSPAN no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operatorio inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente. La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores µ-opioides. La buprenorfina produce efectos similares a los de la morfina, incluyendo la euforia y dependencia física, pero la magnitud de estos efectos es menor que para dosis comparables de agonistas completos de los receptores µ-opioides. La administración de la buprenorfina a



personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Debería ejercerse cuidado al utilizar los opiáceos en pacientes que toman IMAOs o que han recibido IMAOs en las dos semanas previas. NORSPAN debe dosificarse con cuidado en pacientes que están tomando otros depresores del SNC en forma concurrente u otros fármacos que podrán causar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o potencialmente producir el coma. Tales agentes incluyen los sedante o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiacinas, anti-eméticos de acción central, benzodiacepinas y alcohol. Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducidas por algunos anestésicos generales (ej. halotano) y otros fármacos que puede ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina. La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (C_{máx}) o la exposición (AUC) de buprenorfina después de NORSPAN con ketoconazol en comparación con NORSPAN por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de NORSPAN e inductores de enzimas (ej. fenobarbital, carbamacepina, fenitoína y rifampina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia. 4.6. Fertilidad, Embarazo y lactancia NORSPAN no debe utilizarse durante el embarazo. Se debe evitar el uso de buprenorfina durante la lactancia. Se ha demostrado que la buprenorfina atraviesa la placenta en los seres humanos. La buprenorfina ha sido detectada en la sangre, orina y meconio de recién nacidos y también en la leche materna a concentraciones bajas (consulte la Sección 5.3). 4.7. Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria La buprenorfina puede afectar la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria. 4.8. Efectos adversos. En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, y los eventos adversos excluidos son eventos menores, aquellos que son demasiado imprecisos para ser significativos, y los eventos que se pueden observar comúnmente en ausencia de una terapia farmacológica. A continuación se presentan las frecuencias: Muy frecuente: $\geq 10\%$ Frecuente: $\geq 1\%$, $<10\%$ Poco frecuente: $\geq 0.1\%$, $<1\%$ Raro: $\geq 0.01\%$, $<0.1\%$ (casos aislados) Muy raro: $<0.01\%$ Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuente: Reacción alérgica (incluyendo hinchazón orofaríngea y lengua hinchada) - Raro: Respuestas anafilácticas Trastornos del metabolismo y nutricionales - Frecuente: Anorexia - Raro: Deshidratación Trastornos psiquiátricos - Frecuente: Confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad - Poco Frecuente: Labilidad afectiva, agitación, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, disminución de libido, pesadillas - Raro: Trastorno psicótico - Desconocido: Despersonalización. Trastornos del sistema nervioso - Muy frecuente: Mareo, cefalea, somnolencia - Frecuente: Temblor - Poco frecuente: Alteración de la concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, problemas de memoria, migraña, síncope, parestesia - Desconocido: Convulsiones - Trastornos oculares - Poco frecuente: Sequedad del ojo, visión borrosa - Raro: Miosis - Trastornos del oído y del laberinto Poco frecuente: Tinnitus, vértigo - Trastornos cardíacos - Poco frecuente: Palpitaciones, taquicardia - Raro: Angina de pecho - Trastornos vasculares Poco frecuente: Enrojecimiento, hipertensión, hipotensión - Raro: Vasodilatación, hipotensión ortostática - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales Común Disnea - Poco frecuente: Tos, hipos, silbido - Raro: Falla respiratoria, depresión respiratoria, asma agravada, hiperventilación, rinitis - Trastornos gastrointestinales - Muy frecuente: Estreñimiento, náusea, vómito - Frecuente: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de la boca - Poco frecuente: Flatulencia - Raro: Disfagia, íleo - Desconocido: Diverticulitis - Trastornos hepatobiliares - Desconocido: Cólico biliar - Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo - Muy frecuente: Prurito - Frecuente: Rash, sudoración - Poco frecuente: Piel seca, urticaria, dermatitis de contacto - Raro: Edema facial - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo - Poco frecuente: Calambres musculares, mialgia - Trastornos renales y urinarios - Poco frecuente: Incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para orinar Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas - Raro: Disfunción sexual - Trastornos generales y condiciones del lugar de administración - Muy frecuente: Reacción en el lugar de aplicación† - Frecuente: Condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular), edema periférico - Poco frecuente: Edema, pirexia, calofrío intenso, síndrome de abstinencia, dermatitis del lugar de aplicación**, dolor de pecho - Raro: Enfermedad similar a la influenza - Investigaciones - Poco frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa, disminución de peso Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento - Poco frecuente: Lesión accidental (incluyendo caída) † Incluye: eritema del lugar de aplicación, edema del lugar de aplicación, prurito del lugar de aplicación, sarpullido del lugar de aplicación. ** En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con NORSPAN. - 4.9. Sobredosis Las manifestaciones de una sobredosis de buprenorfina son una extensión de sus acciones farmacológicas. En algunos casos de sobredosis de buprenorfina no ocurrió la depresión respiratoria. Sin embargo, la depresión respiratoria, incluyendo la apnea, ha ocurrido en otras situaciones de sobredosis. Los síntomas adicionales incluyen sedación, somnolencia, náusea, vómito, colapso cardiovascular y miosis marcada. Retirar el parche en contacto con la piel del paciente y desecharlo apropiadamente. Establecer y mantener una vía aérea permeable, asistir o controlar la respiración según sea indicado y mantener una temperatura corporal adecuada y conseguir un equilibrio de fluidos corporales. El oxígeno, fluidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de apoyo deben emplearse como sea indicado. Un antagonista opiode específico tal como la naloxona puede revertir los efectos de la buprenorfina, aunque la naloxona sola puede ser menos eficaz en invertir los efectos de la buprenorfina que otros agonistas μ -opioides. El tratamiento con naloxona administrada por vía intravenosa continua se debe iniciar con las dosis usuales pero es posible que se requieran dosis elevadas. 5. Propiedades Farmacológicas 5.1. Propiedades farmacodinámicas Grupo fármaco terapéutico: derivados de oripavina. Código ATC: N02AE01 La buprenorfina es un agonista parcial μ -opiode. Asimismo presenta actividad antagonista en el receptor kappa-opioides. Se clasifica como una sustancia psicotrópica bajo la convención internacional. En un estudio de control positivo de los efectos de NORSPAN en el intervalo de QT en sujetos normales, 40 ug/hr se asoció con una prolongación del intervalo de QTc de 5.9 mseg en comparación con placebo. Diez mcg por hora no se distinguieron de placebo. Sistema endocrinológico - Los opiáceos pueden influir en los ejes hipotálamo-pituitario-adrenales o -gonadales. Algunos de los cambios que se pueden observar incluyen un incremento de prolactina sérica y disminuciones de los niveles plasmáticos de cortisol y testosterona. Síntomas clínicos pueden manifestarse debido a estos cambios hormonales. Otros efectos farmacológicos - Estudios in vitro y con animales indican efectos diferentes a los opiáceos

naturales, tales como la morfina, en los componentes del sistema inmunológico; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Se desconoce si la buprenorfina, un opiáceo semisintético, tiene efectos inmunológicos similares a la morfina. - 5.2. Propiedades farmacocinéticas Cada parche de NORSPAN ofrece un suministro constante de buprenorfina por hasta 7 días. El estado estacionario se alcanza durante la primera aplicación. Después de retirar el parche de NORSPAN, las concentraciones de buprenorfina disminuyen, reduciéndose en aproximadamente 50% en 12 horas (rango 10–24 h). La absorción no varía en forma significativa entre los lugares de aplicación especificados. La exposición media (ABC) en cada uno de los lugares de aplicación se encuentra entre aproximadamente $\pm 11\%$ de la exposición media para los cuatro lugares. Después de la aplicación de NORSPAN, la buprenorfina se difunde desde el parche a través de la piel. La buprenorfina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas. El metabolismo de buprenorfina en la piel después de la aplicación de NORSPAN es insignificante. La norbuprenorfina es el único metabolito activo conocido de la buprenorfina. - 5.3. Datos de seguridad preclínica - En estudios de toxicidad de dosis única y repetida en ratas, conejos, cuyos, perros y cerdos enanos, NORSPAN ocasionó eventos sistémicos adversos mínimos o ningunos, mientras que se observó una irritación cutánea en todas las especies examinadas. No se observaron efectos teratogénos en ratas o conejos. Sin embargo, en la literatura se reportó mortalidad perinatal para ratas tratadas con buprenorfina. Una batería estándar de pruebas de genotoxicidad indicó que la buprenorfina no es genotóxica. En estudios a largo plazo en ratas y ratones no hubo evidencia de potencial carcinogénico relevante para los seres humanos. Los datos toxicológicos no indicaron un potencial de sensibilización de los aditivos de los parches transdérmicos. 6. Datos Farmacéuticos - 6.1. Lista de excipientes, Ácido levulinico, oleil oleato, povidona K90, Duro-Tak 387-2054 (adhesivo de poliacrilato con agente reticulante), Duro-Tak 387-2051 (adhesivo de poliacrilato sin agente reticulante), etanol, etilacetato, acetil acetonato de aluminio, Tejido de polietileno tereftalato, polietileno tereftalato - 6.2. Incompatibilidades, No se conoce ninguna. - 6.3. Periodo de eficacia 24 meses. - 6.4. Precauciones especiales de almacenamiento, Almacenar a no más de 30°C. - 6.5. Naturaleza y contenido del envase. Cada parche de NORSPAN se empa en un sobre laminado de aluminio/metacrilato aniónico termosellado. - 6.6. Instrucciones de uso/manejo - Desecho después del uso: Cuando se cambia el sistema transdérmico, retirar el parche de NORSPAN utilizado, doblarlo sobre sí mismo (juntando los lados adhesivos) y desecharlo en forma segura, fuera del alcance de los niños.

Si desea recibir la información para prescribir completa de alguno de estos productos o reportar cualquier evento adverso favor comunicarse al 800210129 o a nuestra página web www.grunenthal.cl

grunenthal.cl