



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

Nuevas formulaciones de fentanilo en el tratamiento del dolor

Ivy Wambui Njoroge Kamau



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

Nuevas formulaciones de fentanilo en el tratamiento del dolor

Trabajo de fin de grado

Grado en Farmacia

Trabajo de carácter bibliográfico

Área de Prácticas Tuteladas

Autora: Ivy Wambui Njoroge Kamau

Tutora: Nuria Muñoz Muñoz

Sevilla, febrero del 2021

Resumen

El dolor es una experiencia desagradable que puede llegar a producir un impacto negativo en la calidad de vida.

El dolor irruptivo es definido como una exacerbación transitoria del dolor que se manifiesta espontáneamente o se relaciona con un factor desencadenante específico, a pesar del dolor basal estable y adecuadamente controlado. Aunque el dolor irruptivo puede ocurrir en el contexto de varios dolores basales, es en el ámbito oncológico donde más prevalece.

Respecto a las opciones terapéuticas, sabemos que las características del dolor irruptivo (corta duración e intensidad elevada) no encajan en el modelo de acción de opioides como la morfina u oxicodona, empleados tradicionalmente. Por ello, es preciso disponer de fármacos que proporcionen un equilibrio entre la analgesia y efectos secundarios, en otras palabras, que se ajusten mejor al perfil del dolor irruptivo.

El fentanilo posee características específicas que lo convierten en el fármaco adecuado para hacer frente a este tipo de dolor. Además, la existencia de nuevas formulaciones hace que con éxito se consiga un máximo grado de cumplimiento entre los pacientes, alta eficacia de los tratamientos y un buen control de la enfermedad.

Palabras clave: Fentanilo, dolor, analgesia, opioide, irruptivo

Contenido

1. Introducción.....	- 4 -
¿Qué es el dolor? Tipos de dolor. Clasificación.....	- 4 -
Medición.....	- 5 -
Escalera analgésica.....	- 7 -
Clasificación fármacos opioides	- 9 -
FENTANILO	- 11 -
Descubrimiento	- 11 -
Farmacología	- 13 -
2. OBJETIVOS	- 13 -
3. METODOLOGÍA.....	- 13 -
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 14 -
Tipos de formulación.....	- 17 -
Formas de presentación.....	- 19 -
1. Fentanilo parenteral.....	- 19 -
2. Fentanilo de liberación inmediata	- 20 -
Comparativa de la eficacia de las formulaciones de fentanilo transmucosa..	- 28 -
3. Parches transdérmicos	- 29 -
4. Abuso.....	- 33 -
5. CONCLUSIONES.....	- 36 -
6. BIBLIOGRAFÍA	- 37 -

1. Introducción

El dolor ha acompañado al ser humano desde el principio de los tiempos y se encuentra entre los motivos que con mayor frecuencia llevan al paciente a consultar con el médico.

El dolor no es sólo «el punto de confluencia entre cuerpo, cerebro y cultura» sino que alberga en su fondo «la cuestión humana sobre el sentido de la vida». Por ello, el fenómeno del dolor ha sido tratado a lo largo de la historia desde distintos ámbitos, por ejemplo, los de la medicina, la psicología, la filosofía, la ética, la teología, el arte y la literatura (Tiplt and Irnich, 2010).

¿Qué es el dolor? Tipos de dolor. Clasificación

El dolor es definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociado a una lesión tisular real o potencial. Se trata de una señal del sistema nervioso indicándonos que algo no va bien (Ferrandiz Mach, 2016).

Tradicionalmente se ha clasificado el dolor como agudo o crónico. Para intentar hacer una clasificación más específica, se han empleado infinidad de criterios como la duración, severidad, frecuencia, origen, localización anatómica. James Woessner, M.D., Ph.D en su artículo de revisión *Overview of Pain: Classification and Concepts (enero 2006)* describe el dolor de una manera curiosa planteando esta interesante clasificación:

El dolor se clasifica en cuanto a su **duración** como agudo o crónico:

- El dolor **agudo** tiene función de protección biológica (alarma a nivel del tejido lesionado) y es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos por noxas (estímulos causantes del dolor detectados por unos receptores sensibles a estímulos nocivos llamados nociceptores).
- El dolor **crónico**, no dispone en sí de función protectora, y más que un síntoma se le atribuye el adjetivo de enfermedad (Woessner, 2006). Se trata de un dolor persistente que puede perpetuarse en el tiempo aun cuando una lesión ya no

se encuentra presente, por lo que suele estar asociado a importantes síntomas psicológicos.

En cuanto a su **mecánica** o **etiología** como:

- **Dolor neuropático:** Dolor iniciado o causado por lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso.
- **Dolor nociceptivo:** Consecuencia de una lesión somática o visceral.

En términos de **percepción anatómica**:

- dolor de cabeza, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor facial, dolor de extremidades, dolor abdominal, etc.

En cuanto al **carácter**:

- dolor intermitente, dolor intratable, dolor lancinante, dolor referido, dolor ardiente y dolor sordo.

En la actualidad, está ampliamente aceptado que el dolor es una experiencia compleja que incluye numerosos factores, desde sensoriales, emocionales, nutricionales a psicológicos y culturales que tienen gran influencia en el grado en el que se percibe el dolor.

Lamentablemente, tratar el dolor resulta una tarea difícil. En la mayoría de los casos, no se dispone de metodología objetiva para su cuantificación, ya que no existe un patrón fijo ante el cuál los pacientes respondan, pues, no todos los individuos perciben de una misma manera el dolor, lo que hace que sea fundamental la participación del paciente aportando una descripción subjetiva. De ahí la importancia de la monitorización de la gravedad y duración del dolor para conseguir una mejor atención al paciente por parte del facultativo.

Medición

Los nociceptores son un grupo especial de receptores sensoriales capaces de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos (Wilfredo and Piérola, 2007) (Ferrandiz Mach, 2016). Reciben y transforman los estímulos locales en potenciales de acción

que son transmitidos a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hacia el sistema nervioso central (SNC). Se distinguen 3 tipos de nociceptores (Romera et al., 2000):

1. Nociceptores cutáneos: Presentan un alto umbral de estimulación y sólo se activan ante estímulos intensos.
2. Nociceptores músculo-articulares.
3. Nociceptores viscerales: De alto umbral (que sólo responden a estímulos nocivos intensos) e inespecíficos que responden a estímulos inocuos o nocivos.

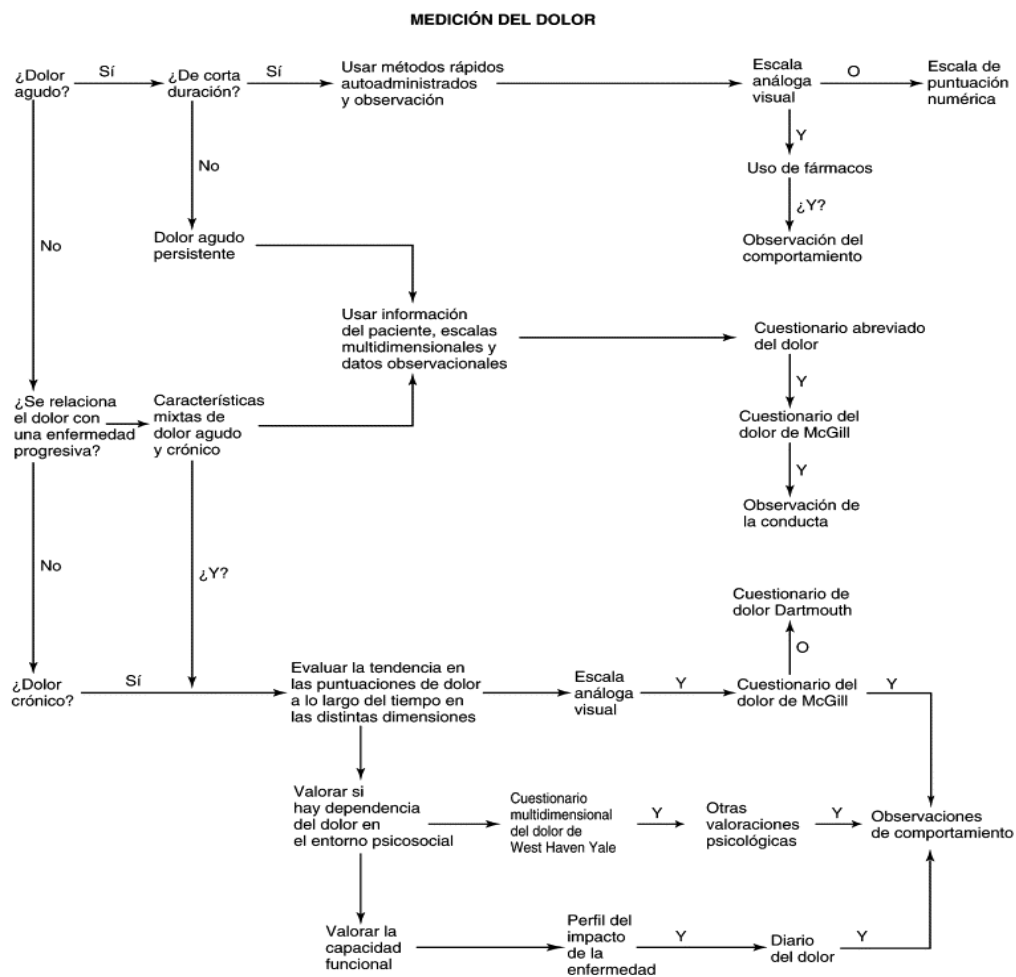


Figura 1. Libro "Toma de decisiones tratamiento del dolor" página 23. (Alanmanou, 2007)

Para hacer frente a esta sensación desagradable que constituye el dolor y garantizar un tratamiento efectivo del dolor persistente, lo que proponen los facultativos es que los objetivos se focalicen en que éste sea evitado antes que tratado y para ello se debe hacer una adecuada titulación* de la analgesia de base. Esta técnica reduce la frecuencia e intensidad de los episodios de dolor.

*TITULACIÓN: periodo de incremento de dosis de opiáceo hasta conseguir un balance adecuado entre la analgesia y los efectos secundarios (Quintanar Verdúñez, 2017).

Escalera analgésica

La escalera analgésica puede definirse como el método o protocolo a seguir para el tratamiento y control del dolor, término que no debe ser confundido con escalas de dolor, que hacen referencia al grado y evolución de este. Fue “construida” por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el Ginebra en el año 1984 y publicada su guía en 1986 como intento de introducir, sobre todo en países subdesarrollados, unas pautas de actuación encaminadas al control del cáncer (Romero et al., 2008).

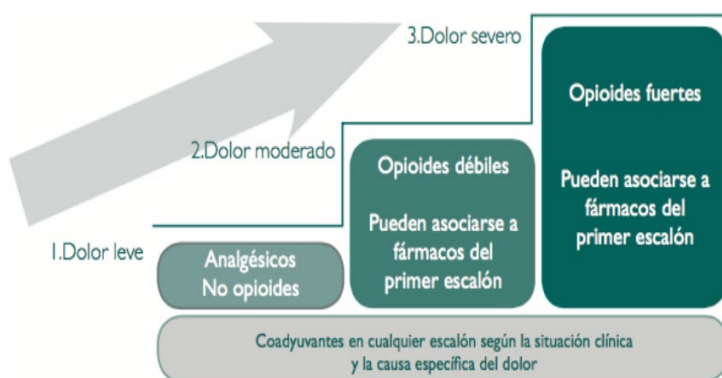


Figura 2. Escalera analgésica OMS (Quintanar Verdúñez, 2017)



Figura 3. Escalera analgésica OMS. Extraída de Fundación Instituto San José (Madrid) (Ruiz López, 2009)

La escalera analgésica solía constar de 3 niveles (*Figura 2*), no obstante, a lo largo de los años esa escalera ha ido creciendo gracias a que se ha extendido tanto a países desarrollados como subdesarrollados, haciendo que sufra varias modificaciones, así vemos como por ejemplo se añade un cuarto y quinto escalón (*Figura 3*) que se corresponden con las vías subcutánea/intravenosa y vía espinal, respectivamente.

En el escalón más inferior se encuentran los fármacos no opioides y/o coadyuvantes empleados en el tratamiento del dolor leve.

En el segundo escalón o escalón intermedio, aquellos fármacos utilizados en el dolor moderado, entre los que se encuentran los opioides débiles, no opioides y coadyuvantes. La decisión de pasar al segundo escalón viene precedida por la ineficacia de la analgesia no opioide o por su intolerancia. Es posible la asociación con los del primer escalón.

El tercer escalón se aplica para el dolor moderado o dolor severo y puede asociarse con medicamentos del primer escalón y fármacos adyuvantes.

Al cuarto escalón y quinto escalón recurrirían en caso de dolor intenso, haciendo uso de técnicas intervencionistas.

Para ir subiendo de peldaño se pueden tomar dos rutas o métodos(Ruiz López, 2009)(Daza Barriga and Ruiz Pérez, 2011) :

1. Método escalera: Consistiría en ir aumentando la dosis 30-50% del fármaco del mismo escalón. Una vez se alcanzan las dosis máximas, se sube al siguiente escalón.
2. Método ascensor: En este caso, se escoge el escalón y el fármaco en función de la intensidad y las características del dolor.

Clasificación fármacos opioides

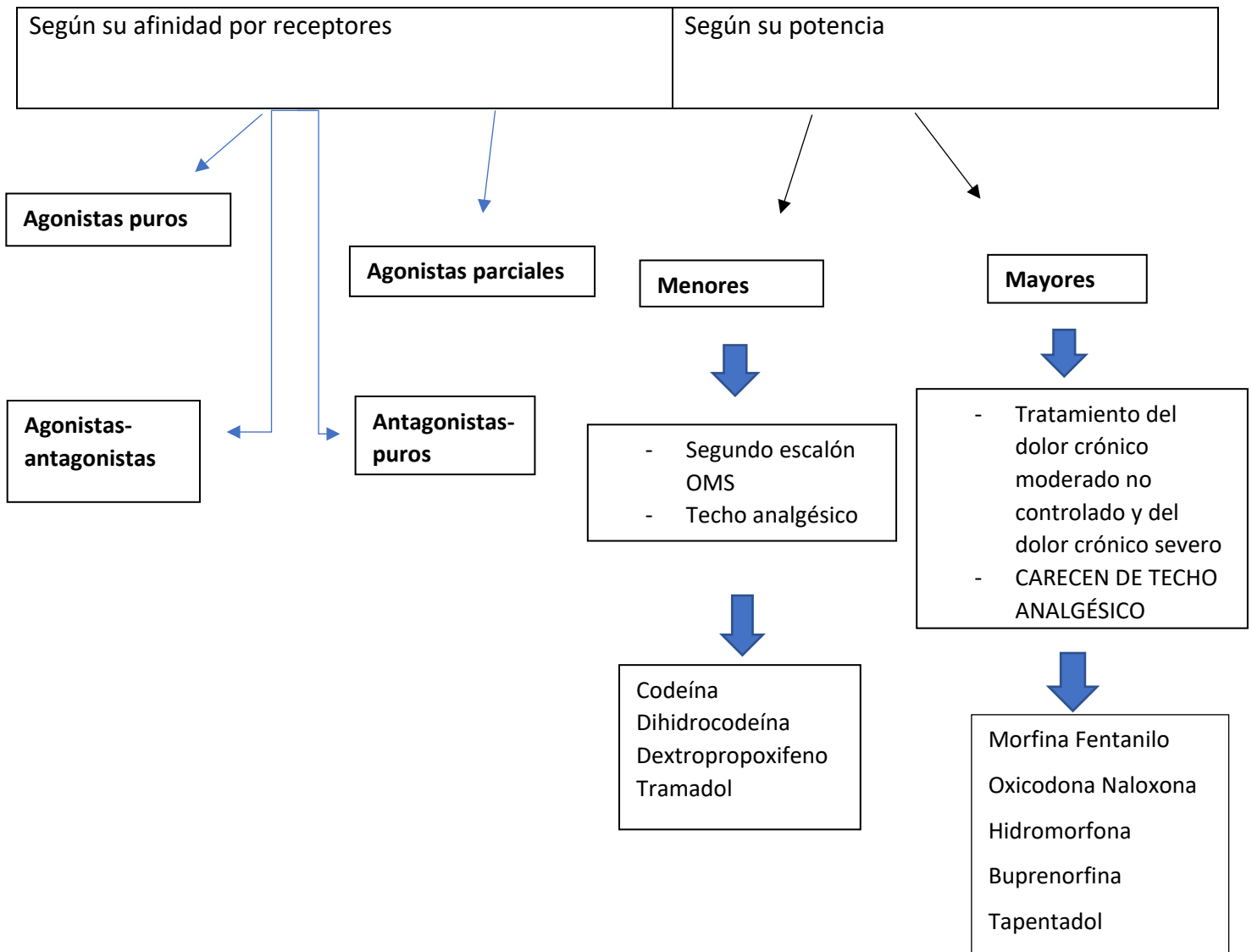


Figura 4. Esquema de clasificación de los opioides atendiendo a su potencia y afinidad por los receptores. (Quintanar Verdúñez, 2017)

El grupo de los **agonistas puros** se caracteriza por su elevada eficacia (actividad intrínseca) y está formado por (Opioides menores), Morfina, Heroína, Meperidina o petidina, Metadona, Fentanilo, Oxicodona, Hidromorfona).

Los **antagonistas parciales** presentan menor actividad sobre los receptores en presencia de agonista puro.

Respecto a los **antagonistas-agonistas**, su efecto analgésico es limitado. Es característico el síndrome de abstinencia en pacientes en tratamiento con agonistas puros y no es de utilidad en el dolor.

Los **antagonistas-puros** carecen de actividad intrínseca. Se utilizan en intoxicación/sobredosis (Naloxona, Naltrexona).

Al interactuar el fármaco con los distintos receptores opioides (mu, kappa, delta y sigma) se pueden conseguir múltiples efectos en función de cuál sea la diana terapéutica:

- Sistema nervioso central (diencéfalo, tronco del encéfalo, asta posterior de médula espinal y materia gris periacueductal)
- Sistema nervioso periférico
- Músculo gastrointestinal

Receptor	Características
mu (μ)	Analgesia supraespinal Depresión respiratoria Miosis Sedación moderada Euforia
delta (δ)	Analgesia Sedación
kappa (κ)	Analgesia espinal Disforia Miosis Hipertonía Efectos psicomiméticos Depresión respiratoria

Tabla 1. Efectos producidos al desencadenarse la unión fármaco-receptor opioide (Escuela Andaluza de Salud Pública, n.d.)

FENTANILO

El fentanilo (N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilida) es un derivado sintético de fenilpiperidina, agonista completo de los receptores opioides μ y presenta actividad de receptores de opioides δ y κ (Schug and Ting, 2017).

Se trata de una molécula pequeña y altamente lipofílica a la que se le atribuyen propiedades fisicoquímicas deseables, farmacocinética predecible y alta potencia (es al menos 100 veces más potente que la morfina) (Riera et al., 2013), tiene una vida media de 3-12 horas (Ruiz López, 2009) y no precisa ajuste en insuficiencia renal al carecer de metabolitos activos (Quintanar Verdúñez, 2017).

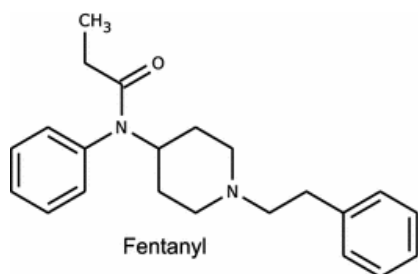


Figura 5. El principal metabolito es el norfentanilo, al que se transforma el 99% del fentanilo. Se desconoce que el norfentanilo produzca efectos farmacodinámicos relevantes (Lötsch et al., 2013)

Descubrimiento

El fentanilo fue sintetizado por primera vez en Bélgica en 1959 por el Dr. Paul Janssen y se introdujo en la práctica clínica en Europa como agente analgésico narcótico en 1963 (McKeown et al., 2020).

El desarrollo fue impulsado explícitamente por el deseo de crear un opioide más soluble en lípidos que los disponibles anteriormente, ya que el grupo se dio cuenta de que la lipofilia era la clave para un inicio más rápido y una mayor potencia (Schug and Ting, 2017).

Antes de su descubrimiento y síntesis, la morfina y la meperidina eran las drogas disponibles y utilizadas, pues su estructura era perfectamente conocida gracias a que

Friedrich Wilhelm Sertürner (1783 - 1841) lograra aislarla en el año 1803-1804 convirtiéndose en el primer opioide puro de composición definida disponible para su empleo en el dolor (Klockgether-Radke, 2002). En los años posteriores comenzó a ganar renombre como analgésico y era empleada como alternativa al opio y también como una terapia para ayudar a curar la adicción que su consumo generaba en la población.

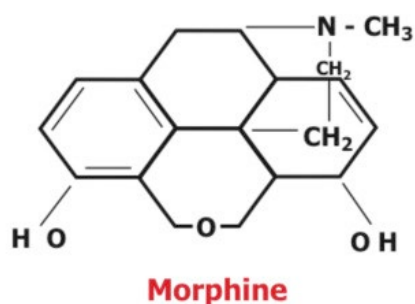


Figura 6a. Morfina

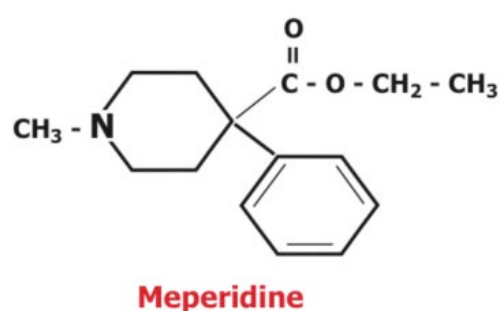


Figura 6b. Meperidina

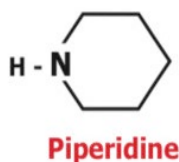


Figura 6c. Anillo de Piperidina

Figuras 6a, 6b y 6c. Extraídas de "The fentanyl story". (Stanley, 2014)

El Dr. Janssen y su equipo creían que el potencial analgésico que tanto la morfina como la meperidina compartían provenía del anillo de piperidina (Figura 6c).

La idea era encontrar analgésicos más potentes, con menos efectos secundarios y de inicio de acción rápido. Para lograr esto último, tuvieron que incrementar la lipofilia de la meperidina agregando y / o reemplazando numerosas entidades químicas (N, anillos de benceno, grupos metilo o etilo, etc.)

Farmacología

Su baja ionización y en particular su alta lipofilia (coeficiente de partición octanol: agua > 700), favorecen la absorción a través de las membranas biológicas y los sitios diana del sistema nervioso central. (Álamo et al., 2017)

Sufre un metabolismo de primer paso a través del citocromo P4503A presente en el hígado y en el intestino (Suzuki and El-Haddad, 2017) (haciendo que su biodisponibilidad se reduzca al 30% después de la deglución rápida), que puede eludirse con formulaciones no intravenosas (biodisponibilidad 50 a 90%)

El fentanilo (Figura 5) se metaboliza a norfentanilo (Figura 7) que carece de actividad analgésica.

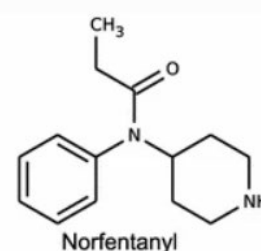


Figura 7. Norfentanilo (Lötsch et al., 2013)

2. OBJETIVOS

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar en profundidad el potencial terapéutico del fentanilo, proporcionar una actualización sobre las formulaciones existentes actualmente, y su aplicación en el dolor.

A su vez este objetivo global puede dividirse en dos objetivos parciales:

- Exponer cuáles son los medicamentos actualmente comercializados que incluyen fentanilo como principio activo.
- Estudiar ventajas e inconvenientes de las distintas formulaciones que contienen fentanilo.

3. METODOLOGÍA

Para realizar este proyecto, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sobre el dolor, sus criterios de clasificación y los opioides, centrada en el fentanilo, analizando las diferentes formas farmacéuticas existentes. Las principales fuentes de búsqueda de

información empleadas fueron Pubmed, Science direct, a las que se accedió a través del catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla, Elsevier, Scielo, Medline, Google Académico entre otros.

Las palabras clave empleadas fueron: pain/dolor, analgesia, opioids/opioides, fentanyl/fentanilo, morphine/morfina, pharmacology/farmacología, formas farmacéuticas.

Los artículos seleccionados fueron en español e inglés. Teniendo en cuenta que el español e inglés son los idiomas más utilizados en la comunidad científica, siendo este último de mayor peso y gracias al buen dominio del mismo, ha sido posible la selección de artículos escritos en inglés.

Además, la información recibida y los conocimientos adquiridos en el grado de Farmacia especialmente en las asignaturas de farmacología, tecnología farmacéutica y biofarmacia han sido de gran ayuda.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

¿Para qué se utiliza? ¿Por qué fentanilo y no otros opiáceos?

Fentanilo es utilizado actualmente en dolor crónico, irruptivo y oncológico principalmente.

El alto poder lipofílico del fentanilo lo hace rápidamente absorbible a través de las membranas mucosas, proporcionando un inicio rápido y una menor duración de su efecto.

Existen varias razones por las cuáles el fentanilo puede ser una buena alternativa frente a otros opiáceos:

- Útil en pacientes con problemas de deglución
- Seguro en insuficiencia renal por la ausencia de metabolitos

- En pacientes con prurito o urticaria se produce menos liberación de histamina en relación a otros opioides.

Varias formulaciones de fentanilo desarrolladas en la actualidad han sido destinadas para el tratamiento del dolor irruptivo.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) y la Sociedad Española de Dolor (SED) hicieron uso del término "dolor irruptivo", para definir una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de elevada intensidad y de una duración no superior a 20-30 minutos, que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable mediante el uso fundamental de opioides mayores (Cánovas Martínez et al., 2012) .

El manejo adecuado del dolor irruptivo se basa en tres aspectos: prevención, anticipación y uso de la medicación adecuada. La medicación ideal para el tratamiento del dolor irruptivo debe cumplir unos requerimientos básicos:

- Ha de ser rápidamente efectiva.
- Fácil de usar, no invasiva.
- Rápida eliminación para evitar la acumulación y los efectos secundarios a largo plazo
- Bien tolerada.
- Fácil de tomar, incluso en caso de obstrucción intestinal.
- Pocos efectos secundarios.

Es importante que, a la hora de escoger fármacos opioides para el tratamiento del dolor, tengamos estos puntos en cuenta:

1. Elegir el opioide y la vía de administración según características del paciente
2. Vías de elección
3. Titulación de los fármacos para conocer dosis necesaria

4. Pautar siempre dosis de rescate para crisis de dolor irruptivo; entendiendo dosis de rescate como la dosis de opiáceo que todo paciente debe tener disponible para hacer frente a posibles exacerbaciones de su dolor basal
5. Equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios
6. Considerar la rotación de opioides o cambio de vía del mismo opioide con el fin de mejorar el resultado analgésico y/o evitar efectos indeseados.

Los efectos secundarios (Khademi et al., 2016) (Armenian et al., 2018) suelen ser similares entre los diferentes compuestos:

- Estreñimiento (el más frecuente).
- Náuseas y vómitos. En estos casos suelen prescribirse antieméticos de rescate como haloperidol, metoclopramida durante los primeros días.
- Somnolencia. Es más frecuente al inicio del tratamiento o al aumentar dosis. Suele desaparecer a los pocos días. En caso de persistencia o agravamiento entre las alternativas encontramos: disminuir la dosis si el dolor está controlado; añadir un psicoestimulante (metilfenidato) o bien recurrir a la rotación opioides.
- Retención urinaria.
- Xerostomía, se recurre a medidas locales de hidratación.
- Depresión respiratoria. El efecto más grave sin duda. Debido a la acción que ejercen sobre el centro respiratorio bulbar, se produce una reducción de la frecuencia respiratoria y de la respuesta al CO₂.
- Neurotoxicidad inducida por opioides causado por la acumulación de metabolitos tóxicos.
- Miosis
- Ortostatismo por efecto vagal
- Vértigo por estimulación vestibular
- Hipotermia
- Sudoración profusa

El dolor irruptivo es comúnmente tratado con dosis suplementarias del opioide de base, con el fin de identificar mejor los posibles efectos adversos, lo que se conoce como "medicación de rescate". En ocasiones, es preferible utilizar un fármaco diferente, precisamente para intentar evitar la suma de efectos secundarios. La dosis de opioide de rescate no está relacionada con la dosis del opioide de base, por lo que se requiere una titulación individual.

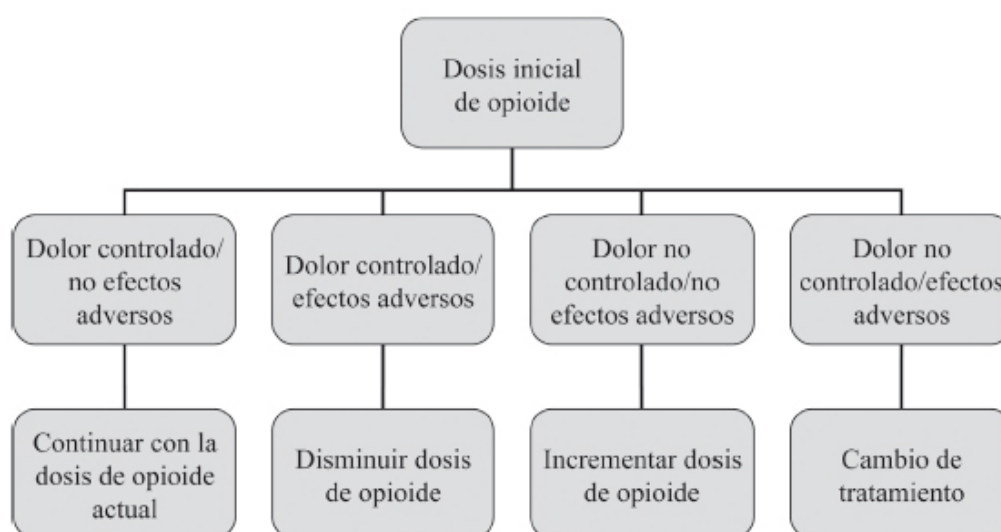


Figura 8. Titulación de dosis recomendada en el rescate con opiáceos. Extraída de "Treatment of breakthrough pain" (Cánovas Martínez et al., 2012)

Tipos de formulación

A pesar de que se siguen utilizando formulaciones de acción corta de morfina para tratar el dolor irruptivo, existen formulaciones de opioides denominados ROOs (*Rapid Onset opioids* u opioides de acción rápida y duración de corta) que se ajustan mucho mejor al perfil y al tratamiento de este tipo de dolor debido a la rapidez y previsibilidad del efecto analgésico, en un periodo muy breve tras la administración, adaptándose perfectamente a la temporalidad de estos episodios. Todas ellas contienen citrato de fentanilo y se administran a través de la mucosa oral (transmucosa oral, bucal o sublingual) o nasal (Tabla 2).

STORY OF FENTANYL: Rapid Onset Opioids (ROOs)




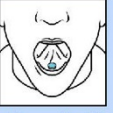


Formulation	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Nasal Solution	FREE FENTANYL Oral Solution
Route of Administration	 Buccal Lozenge	 Buccal Tablet	 Buccal Film	 Sublingual Tablet	 Intranasal Spray	 Sublingual Spray
Administration Time Requirements	Consumed over 15 min	Disintegration takes 14 – 25 min	Dissolves within 15 – 30 min	1 – 5 min	Seconds	Seconds
Bioavailability	50%	65%	71%	54%	Est 60%	76%
Onset of Action (mins)	10-15	15 minutes	15 minutes	10 minutes	10 minutes	5 minutes
Dosage Strengths (mcgs)	6 strengths	5 strengths	5 strengths	6 strengths	4 strengths	7 strengths

Tabla 2. Algunas propiedades y características de los productos opioides de acción rápida actualmente disponibles y en desarrollo. (Stanley, 2014)

Durante la última década se han desarrollado varios otros métodos de síntesis de fentanilo. Casi todos estos métodos comienzan con la preparación de N-fenetil-4-piperidona (NPP) y 4-anilino-N-fenetilpiperidina (ANPP) (McKeown et al., 2020).

Hasta hace unos años, la utilización de fentanilo quedaba limitado a la vía parenteral, vía invasiva acompañada de varias complicaciones, lo que hizo que sobre el fentanilo se centrara un interés clínico y comercial basado en la búsqueda de nuevas formulaciones no inyectables en los años 80 (Irache, n.d.). Posteriormente, la eliminación de la necesidad de emplear técnicas invasivas como las parenterales, permitió un uso más amplio del fentanilo como analgésico prescriptivo.

La búsqueda y desarrollo de formulaciones de fentanilo no parenteral ofrece no sólo la prolongación de la acción analgésica, sino que también ofrece la posibilidad de generar una mayor variedad de perfiles de concentración plasmática-tiempo en pacientes de una manera dependiente de la formulación, debido a que la actividad

clínica del fentanilo depende de su disponibilidad en los receptores μ -opioides predominantemente en el SNC (Lötsch et al., 2013). Esto incrementa notablemente las opciones terapéuticas.

El inicio de acción del fentanilo y sus concentraciones plasmáticas máximas dependen de la dosis utilizada y del método de administración (*Tabla 2*).

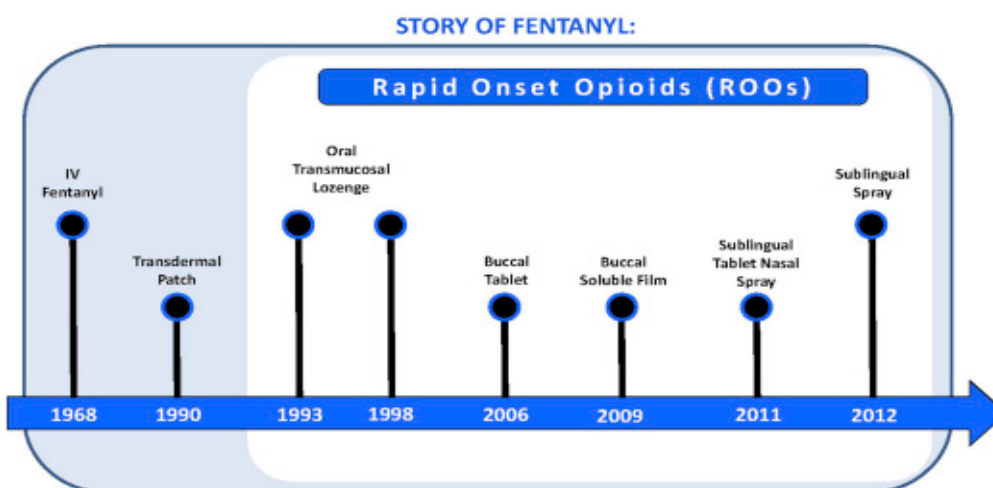


Figura 9. Distintas formulaciones de fentanilo de inicio rápido a lo largo de los años (Stanley, 2014)

Formas de presentación

1. Fentanilo parenteral

La administración parenteral ya sea intravenosa, subcutánea o parenteral se adapta a la mayoría de los episodios, no obstante, no siempre está disponible ni es la opción más idónea, especialmente en el paciente ambulatorio o en atención domiciliaria. A pesar de la gran rapidez de inicio de acción y la biodisponibilidad elevada (endovenosa 100% y subcutánea 80-100%) (Garzón Rodríguez et al., 2013), el requerimiento de profesionales, dispositivos especiales de inyección y la imposibilidad de autoadministración por el paciente han hecho que vías transmucosas como la vía intranasal, entre otras, ganen popularidad en el entorno prehospitalario y profano.

2. Fentanilo de liberación inmediata

Las formas de administración de fentanilo de liberación inmediata son sistemas de administración oral o nasal que permiten la acción inmediata de principio activo.

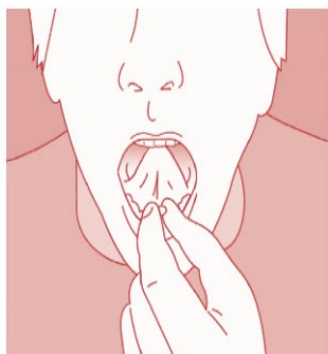
Las guías terapéuticas más actuales recomiendan el uso del fentanilo de liberación inmediata para el tratamiento del dolor irruptivo. Además, se ha demostrado que las formulaciones de fentanilo transmucosa producen un efecto analgésico más eficaz y rápido comparado con la morfina oral (Mercadante et al., 2016).

Los medicamentos actualmente disponibles en España de este tipo son los siguientes:

Forma farmacéutica	Nombre comercial
Comprimidos sublinguales	Abstral [®] , Avaric [®]
Comprimidos para chupar con aplicador integrado	Abfentiq [®] , Actiq [®]
Película bucal soluble	Breakyl [®]
Comprimidos bucales	Effentora [®]
Solución para pulverización nasal	Instanyl [®] , Pecfent [®]

Tabla 4. Formulaciones de fentanilo de liberación inmediata disponibles en España. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018b)

2.1 Fentanilo sublingual (comprimidos)



Debe ser administrado directamente bajo la lengua en la parte más profunda. No tragar, dejar que se disuelva en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar. No comer ni beber hasta que el comprimido esté completamente disuelto. Los comprimidos no deben sacarse del blíster presionando, sino separando la lengüeta porque se rompen. La absorción es rápida con una biodisponibilidad del 70 %.

Figura 10. Método de administración de Abstral (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2017).

Las presentaciones disponibles de Abstral sublingual son de 100, 200, 300, 400, 600 y 800 microgramos. Las de Avaric son de 67, 133, 267,400, 533 y 800 microgramos.

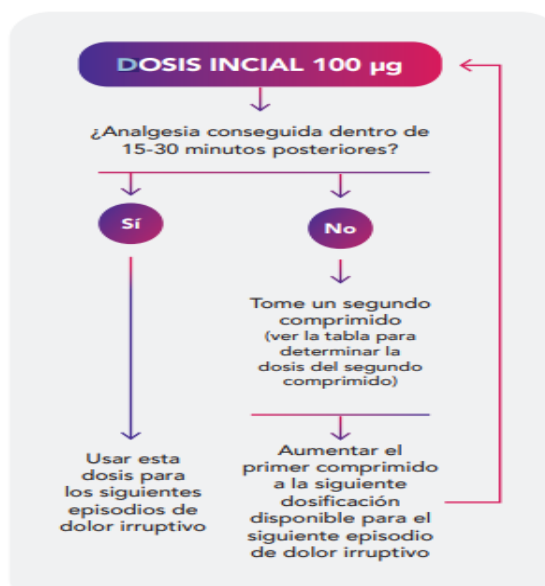


Figura 11. Procedimiento a llevar a cabo para determinar la dosis inicial (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2020)

Dosis (µg) del primer comprimido sublingual por episodio de DI	Dosis (µg) del comprimido sublingual complementario (segundo) que se toma a los 15-30 min después de la administración del primer comprimido, si fuera necesario.
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Figura 12. Herramientas de ajuste de dosis (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2020)

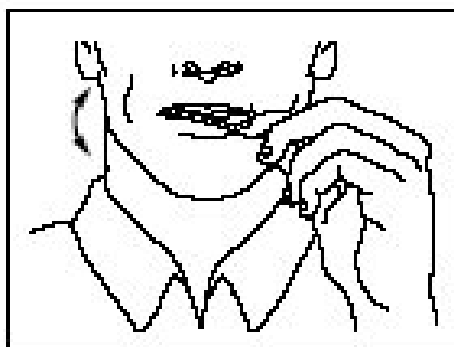
La dosis inicial de citrato de fentanilo (comprimidos sublinguales) para tratar los episodios de dolor irruptivo (*Figura 11*) asociado a cáncer es siempre de 100 microgramos y debe consumirse durante 15 minutos. Si se obtiene una analgesia adecuada a altas dosis, pero los efectos adversos no son aceptables, se puede administrar una dosis intermedia (utilizando el comprimido sublingual 100 microgramos, cuando sea apropiado) (*Figura 12*).

Subsys es otra presentación sublingual en forma de spray cuyas dosis disponibles son 100, 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg, sin embargo, no está comercializado en España.

2.2 Comprimidos para chupar con aplicador integrado

Las presentaciones de Abfentiq (principio activo citrato de fentanilo) disponibles son de 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 microgramos y las de Actiq son 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 microgramos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, n.d.).

Actiq fue el 1er fentanilo para el dolor irruptivo (Salazar Vecino, 2014). Para su administración debe colocarse el comprimido en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con ayuda de un aplicador, de modo que se aumente al máximo la zona



mucosa expuesta. Deben chuparse, no masticar y ser consumidos en 15 minutos. En pacientes con sequedad de boca se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral y así se absorbe un 25 % por vía transmucosa con una biodisponibilidad absoluta del 50 %.

Figura 13. Modo de aplicación de Actiq (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020)

Esta formulación presenta unas características específicas de modulabilidad, ya que su formulación en forma de comprimido para chupar, con *stick* incorporado, permite la retirada del fármaco en caso de alivio del dolor o bien ante la aparición de algún efecto adverso (Cánovas Martínez et al., 2012).

2.3 Película bucal soluble

En España se encuentra autorizado Breakyl® desde 2012. Este medicamento se presenta como una película bucal soluble, rectangular, plana y flexible diseñada para liberar fentanilo directamente al torrente circulatorio. Consta de una cara rosa que contiene fentanilo y otra blanca cuya función es reducir al mínimo la liberación de fentanilo a la saliva para evitar que la sustancia activa sea tragada.

Es fundamental que los pacientes estén sometidos a una estrecha monitorización con objeto de minimizar las reacciones adversas e identificar la dosis eficaz.

La dosis inicial de Breakyl que se utilice debe ser de 200 microgramos, incrementando la titulación según sea necesario usando la gama de dosis disponible (200, 400, 600, 800, 1200 microgramos). Su uso debe limitarse a cuatro o menos episodios de dolor irruptivo al día, empleando sólo una película bucal por episodio. Dichas dosis deben estar separadas al menos por 4 horas (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS, n.d.). Por lo general, la película bucal se disuelve por completo a los 15 a 30 minutos después de la aplicación (*Figura 14*). Se recomienda no manipular la película bucal una vez administrado.

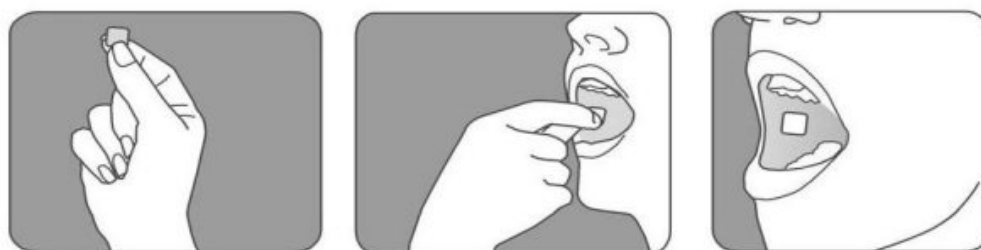


Figura 14. Método de administración de Breakyl (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS, n.d.)

Una vez superados los episodios de dolor irruptivo, debe interrumpirse la administración de Breakyl inmediatamente. Si se interrumpen todos los tratamientos con opioides, el médico deberá vigilar estrechamente al paciente para tratar los posibles efectos de abstinencia por una retirada repentina.

2.4 Comprimidos bucales (Effentora)

La mucosa bucal es una vía adecuada para la liberación de fármacos, ya que es fácilmente accesible, carece del estrato córneo que dificulta la penetración del fármaco y evita el metabolismo hepático de primer paso (Riera et al., 2013).

Para proporcionar un alivio más rápido del dolor se han desarrollado nuevas formas de liberación que incluyen la tecnología efervescente llamada ORAVESCENT. Cuando entra en contacto con la saliva, se combina el ácido de la mucosa y el bicarbonato del fármaco. El ácido cítrico añadido a esta formulación disminuye el pH por la liberación de CO₂ (Darwish et al., 2010) consiguiéndose un aumento de la solubilidad del fentanilo, facilitando que el fármaco atraviese la membrana y por consiguiente la lipofilia, produciendo la liberación de bicarbonato y de carbonato de sodio que aumenta el pH oral, alcanzando una biodisponibilidad del 65% (Cánovas Martínez et al., 2012), superior al que podrían alcanzar por ejemplo los comprimidos para chupar como Abfentiq.



Figura 15. Manera de usar el medicamento



Figura 16. Forma de administrar Effentora.

Debe permanecer entre la mejilla y la encía hasta que se disuelva, lo que suele tardar entre 14 y 25 minutos.

Figuras 15 y 16. Extraídas de (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS, n.d.).

De acuerdo con las pautas indicadas en la ficha técnica de Effentora (Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), n.d.) el blíster únicamente debe abrirse cuando vaya a usarse el comprimido y ha de ser inmediatamente después. A continuación, se separa una de las unidades del blíster de la plaqueta rasgando por las perforaciones y luego se doblará la unidad de blíster a lo largo de la línea indicada (*Figura 15*).

Una vez expuesto el comprimido, debemos tener especial cuidado en NO presionar el comprimido para sacarlo del blíster, porque eso puede dañarlo. Proceder a colocar rápidamente el comprimido sin romperlo cerca de una muela, entre la encía y la mejilla (*Figura 16*). No se puede tratar de triturar, partir, morder, chupar ni masticar el comprimido ya que eso hará que tenga un efecto menor que si se siguen las instrucciones descritas.

La dosis inicial de Effentora en pacientes que no hayan usado previamente otros medicamentos con fentanilo, debe ser de 100 microgramos, que se incrementará según sea necesario dentro del rango de concentraciones de dosificación (100, 200, 400, 600 y 800 microgramos).

Para aquellos que tras recibir con anterioridad otros medicamentos con fentanilo y pasan a Effentora, el cambio no debe realizarse en una proporción 1:1 debido a los diferentes perfiles de absorción, por lo que debe realizarse un ajuste de la dosis. Sin embargo, en estos pacientes se puede considerar una dosis inicial mayor de 100 microgramos (Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), n.d.)

2.5 Fentanilo intranasal

Las formulaciones intranasales eluden en parte la barrera hematoencefálica y administran una fracción de la dosis directamente a los sitios diana del cerebro relevantes, proporcionando varios beneficios, entre los que se encuentran: una analgesia ultrarrápida para el dolor irruptivo gracias a su rápida absorción sistémica, la facilidad de autoadministración y la mejor aceptación en aquellos pacientes con flujo salival reducido.



Figura 17. Aplicación Fentanilo intranasal

- Fentanilo intranasal (PecFent): Se trata de un spray nasal de fentanilo en una base de pectina, en donde queda impregnado en forma de gel, modulando la absorción. El frasco precisa ser purgado antes de su 1ª aplicación y dispone de un contador de las dosis usadas. La dosis inicial es de 100 microgramos (mcg) y se procederá a realizar una pulverización en una sola fosa nasal y si no bastara a los 30 min, otra en la otra fosa nasal. Se podría seguir con 300 mcg (2 aplicaciones en una fosa nasal y una en la otra) para pasar al frasco de 400 mcg por 10 aplicación (Salazar Vecino, 2014). Dosis máxima 800. Se podrían utilizar dosis intermedias utilizando de 100 y de 400. Se comercializa sólo en envases de 100 y de 400 mcg.

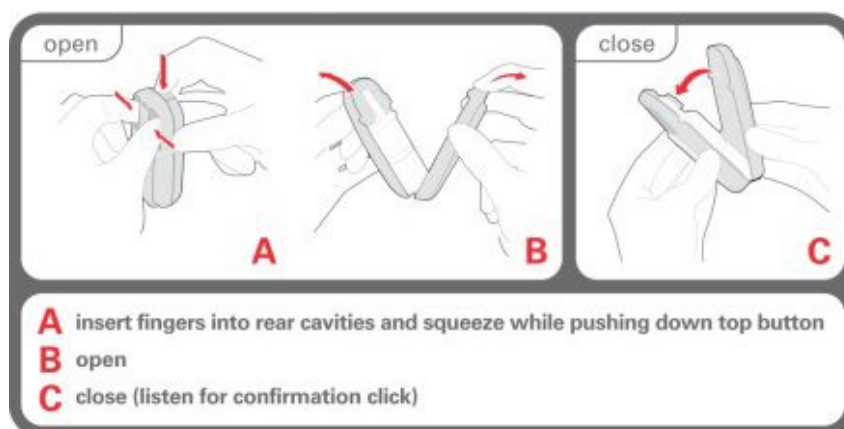


Figura 18. Instrucciones sobre cómo abrir y cerrar el envase de PECFENT 100 mcg (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, n.d.)

- Pulverizador intranasal de fentanilo (Instanyl) es un spray nasal en medio acuoso, en envases unidos y de 10 ó 40 pulverizaciones. Se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa nasal y presenta una biodisponibilidad bastante alta (89 %) (Garzón Rodríguez et al., 2013). Este pulverizador se comercializa en envases de 50, 100 y 200 mcg.

Se titula partiendo de la dosis de 50 mcg en una fosa nasal cada vez que tenga un episodio de dolor irruptivo, pudiendo a los 10 min, volver a usarlo y ya administrarse 100 mcg en el siguiente episodio, hasta llegar a 400 mcg que es el máximo aconsejado por el laboratorio. (Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), n.d.)

La comercialización de la formulación intranasal es muy reciente por lo que aún no existe experiencia a largo plazo, con ciertos interrogantes básicamente con relación a su potencial de abuso.

El spray nasal de fentanilo, a dosis de 50-200 mcg demostró su eficacia y seguridad en pacientes tratados con más de 60 mg de morfina (o equivalente) y con episodios de dolor irruptivo. Estos lograron una disminución significativa de la intensidad del dolor desde los 10 minutos de la aplicación hasta los 60 minutos, en todas las mediciones (10, 15, 30, 45 y 60 minutos), de inicio precoz a los 5 minutos (Bossi et al., 2014) (Cánovas Martínez et al., 2012)

Comparativa de la eficacia de las formulaciones de fentanilo transmucosa

Nomenclatura en la literatura científica	<i>oral transmucosal fentanyl citrate</i> (OTFC)	<i>fentanyl buccal tablet</i> (FBT)	<i>fentanyl sublingual tablet</i> (SLF)	<i>fentanyl pectin nasal spray</i> (PFNS)	<i>intranasal fentanyl spray</i> (INFS)	<i>fentanyl buccal soluble film</i> (FBSF)**	<i>fentanyl sublingual spray</i> (FSS)**
Nombre comercial	Actiq®	Effentora®, Fentora®	Abstral®	Pecfent®	Instanyl®	Breakyl®, Onsolis™	Subsys®
Forma de administración	Aplicador transmucoso oral	Comprimido transmucoso bucal	Comprimido sublingual	Pulverizador intranasal con pectina	Pulverizador intranasal	Película bucal adherente	Aerosol sublingual de fentanilo
Dosis disponibles	200, 400, 600, 800, 1200, 1600µg	100, 200, 400, 600, 800µg	100, 200, 300, 400, 600, 800µg	100, 400µg	50, 100, 200µg	200, 400, 600, 800, 1200µg	100, 200, 400, 600, 800, 1200 (600x2), 1600 (800x2)µg
Dosis inicio	200µg	100µg	100µg	100µg	50µg	200µg	100 µg
Biodisponibilidad	50%	65±20%	70%	70-90%	89%	71%	76%
Inicio analgesia (minutos)	15'	15'	15'	5-10'	5-10'	15'	5'
T _{max} (minutos)*	20-40'	46,8'	22,5-240'	15-21'	12-15'	90 (45-240)'	90'

Tabla 5. Cuadro comparativo de las características básicas de las formulaciones de fentanilo vía transmucosa (Garzón Rodríguez et al., 2013)

No existe evidencia sobre cuál de todos ellos es más eficaz ya que todos (según apuntan las distintas revisiones existentes) han resultado más eficaces al compararse con placebo y con otros opioides lo que hace difícil extraer conclusiones (Kuczyńska et al., 2018).

Todos se han mostrado igual de eficaces por lo que decir que existe una mejor que otra, no sería correcto. El criterio de elección de la formulación idónea dependerá de la valoración multidimensional de cada paciente. Así, por ejemplo, se desaconsejaría el uso de formulaciones orales a aquellas personas que presenten náuseas, vómitos o mucositis oral, formulaciones nasales si hay existencia de sonda naso gástrica y por supuesto, no se recomendaría su empleo en pacientes con hábito adictivo por el riesgo incrementado de abuso sobre todo en los opioides de acción rápida ((Booth et al., 2002)).

3. Parches transdérmicos

De acuerdo con la Real Farmacopea española (RFE) *los parches transdérmicos son preparaciones farmacéuticas flexibles de tamaño variable, que contienen uno o más principios activos. Están destinados a ser aplicados en la piel intacta para suministrar el principio o principios activos a la circulación sistémica después de atravesar la barrera cutánea.*

Estas presentaciones, también llamadas sistemas terapéuticos transdérmicos (*del inglés TTS -transdermal therapeutic System-*), forman parte de los sistemas de liberación controlada, los cuales permiten el control posológico y la liberación constante, sostenida y controlada del fármaco durante un período determinado de tiempo (Llovet i Traveset, n.d.). Estos sistemas no consiguen prolongar la duración de la acción farmacológica ni alargar el intervalo entre cada administración como harían los sistemas de liberación prolongada o retardada en los que no existe un control cinético de la liberación como tal.

Éstos se componen normalmente de una cubierta externa que es una lámina de soporte impermeable al principio activo y generalmente al agua, destinada a soportar y proteger la preparación. Dicha cubierta puede tener mayor o igual dimensión que la preparación (Real Farmacopea Española, 2015)

La diferencia principal entre los diferentes tipos de parches transdérmicos reside en la forma en que el principio activo se encuentra almacenado y en el sistema de control de la liberación del fármaco. Básicamente, encontramos los de tipo reservorio y matricial.

Parches transdérmico reservorio: El principio activo se halla dentro de un reservorio, disperso en una sustancia (aceite mineral, lactosa, silicona, alcohol, hidroxietilcelulosa ...) que puede variar en función del tipo de parche. El reservorio se encuentra adherido a una membrana de difusión que controla la liberación del principio activo. Entre la membrana y la piel, hay una capa adhesiva.

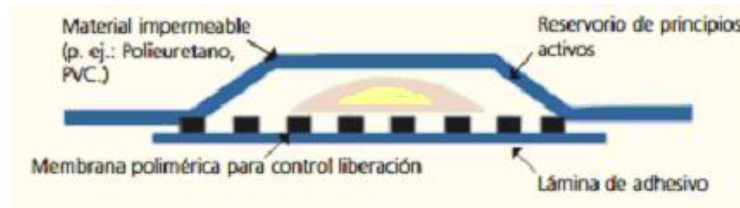


Figura 19. Parche transdérmico tipo reservorio (Llovet i Traveset, n.d.)

Los parches de fentanilo que se utilizaban tradicionalmente eran los de tipo reservorio (Figura 19). Estas presentaciones contienen una cantidad elevada de fármaco, que puede ser fácilmente extraída y usada con fines de ocio y abuso. Además, pueden presentar una importante variación interindividual en la cantidad de principio activo liberada y el reservorio puede dañarse o cortarse, pudiendo provocar una sobredosis o la pérdida del principio activo. Debido a estos inconvenientes mencionados, se desarrollaron nuevos parches transdérmicos de tipo matricial (Figura 20).

Parches transdérmicos matriciales: El principio activo se encuentra impregnado en una matriz, lugar desde donde se libera por difusión. Aquí es la propia matriz la que controla la liberación del fármaco.

La matriz puede ser de diferentes materiales: polímero, hidrogel, elastómero, adhesivo. El adhesivo puede estar impregnado en la matriz o bien puede haber una capa adhesiva entre la matriz y la piel.

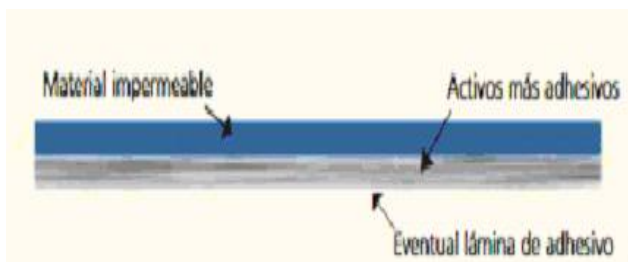


Figura 20. Parche transdérmico de tipo matricial (Llovet i Traveset, n.d.)

Los parches están contraindicados en el tratamiento del dolor agudo y posoperatorio en pacientes que no han recibido previamente opioides y solo requieren un ciclo corto de tratamiento.

Los parches transdérmicos emplean una vía de absorción alternativa, la percutánea, proporcionándoles algunas ventajas terapéuticas frente a las vías clásicas de administración de fármacos: (Navarro Ruiz et al., 2000) (Joranson et al., 2000)

- ✓ Se evitan las variaciones de absorción y metabolismo que aparecen al administrar fármacos por vía oral.
- ✓ Se mejora la biodisponibilidad de ciertos medicamentos gracias a la desaparición del efecto de primer paso.
- ✓ Permite la utilización de fármacos de semivida biológica muy baja.
- ✓ Queda reducida posibilidad de que se produzcan variaciones considerables en la dosis.
- ✓ Proporciona un régimen terapéutico con excelente aceptación por parte del paciente.

Respecto a los inconvenientes (Booth et al., 2002) (Abdulrahim and Bowden-Jones, 2018)

- Sólo pueden administrarse en forma de parches transdérmicos los fármacos que se absorben bien a través de la piel y que no requieran concentraciones muy elevadas en sangre para lograr un efecto.
- En el caso de que aparezca una reacción adversa, aunque se retire el parche, ésta podría tardar más en desaparecer.
- Elevado riesgo de reacciones alérgicas locales.
- En algunas circunstancias pueden llegar a resultar un tanto incómodos (ducha, piscina, playa, sudar al practicar deporte) y poco discretos cuando la piel está más descubierta como por ejemplo en verano, haciendo que se vuelvan poco estéticos

Nombres de medicamentos comercializados en España (Parches transdérmicos)

Fentanilo matricial (durogesic matrix)
Fentanilo Matrix Cinfa
Fentanilo Matrix Sandoz
Doloxital
Fentanilo Matrix Ratiopharm
Fentanilo Matrix Stada
Matrifen

Fentanilo Matrix Aristo
Fentanilo Matrix Kern Pharma
Durfenta
Durogesic Matrix
Fendivia
Fentanilo Aurovitas
Fentanilo Matrix Mylan
Fentanilo Matrix Normon

Administración y dosificación

Los parches transdérmicos de fentanilo se aplican por encima de la cintura en una zona de piel sin pelo. Se recomienda que el vello debe sea cortado y no afeitado, para minimizar la aparición de micro heridas en la piel que puedan afectar negativamente en la absorción. (Suzuki and El-Haddad, 2017). La piel debe ser lavada únicamente con agua y meticulosamente secada (no debe limpiarse con jabón, alcohol o lociones que pudieran irritar la piel. Una vez acondicionada la piel se destapa el parche y se pone presionando durante treinta segundos sobre la zona de administración. Finalmente, se comprobará que los bordes del fentanilo transdérmico han quedado adheridos a la piel.

Los parches se han diseñado para liberar aproximadamente 25, 50, 75 y 100 mcg/h de fentanilo en la circulación sistémica, lo que representa alrededor de 0,6; 1,2; 1,8; y

2,4 mg al día, respectivamente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja. (FICHA TECNICA FENTANILO MATRIX CINFA 100 microgramos/H PARCHES TRANSDERMICOS EFG)

En paciente debilitados, geriátricos, que presentan alteraciones farmacocinéticas o nunca se les han administrado opiáceos anteriormente, la dosis inicial no debe ser superior a 25mcg/h. Por otro lado, aquellos que sí hayan recibido analgésicos opiáceos con anterioridad, la dosis de fentanilo debe calcularse en función de la tolerancia desarrollada por ellos.

De acuerdo con lo que indica el Cedimcat (Centre d'informació de Medicaments de Catalunya), el intervalo de dosis con el parche es de 72 horas. El pico de analgesia tiene lugar a las 8-12 horas, por lo que, al iniciar el tratamiento con fentanilo transdérmico, se debe proporcionar analgesia alternativa durante las primeras 12 horas. Presenta una acción residual que dura unas 17 horas después de retirar el parche, lo que supone un inconveniente en caso de toxicidad.

La retirada ha de realizarse de manera gradual con una disminución progresiva de la dosificación con el fin de evitar el síndrome de abstinencia a opiáceos.

4. Abuso

El fentanilo fue inicialmente abusado por el personal sanitario, tales como médicos (sobre todo anestesiólogos), enfermeras, farmacéuticos y personal auxiliar puesto que tienen fácil acceso a la sustancia controlada (Kuczyńska et al., 2018).

Sin embargo, informes epidemiológicos y de medicina forense apuntan a un aumento creciente del uso ilícito de fentanilo por parte de los consumidores de opioides, incluidos los sujetos en tratamiento de mantenimiento con opioides.

El uso ilícito de fentanilo puede provocar síntomas inusuales, como amnesia anterógrada aguda, convulsiones, formación de espuma en la boca, hemorragia alveolar difusa después de inhalar el polvo de fentanilo (Abdulrahim and Bowden-Jones, 2018) (Armenian et al., 2018).

El consumo reiterado de fentanilo conduce al desarrollo de tolerancia y dependencia. Los síntomas más característicos asociados a la abstinencia incluyen sudoración, ansiedad, diarrea, dolor de huesos, calambres abdominales y escalofríos (Suzuki and El-Haddad, 2017) . Los causados por sobredosis más comunes son coma, letargo, depresión respiratoria y paro. (Raffa et al., 2018).

En el ámbito nacional, ante el aumento creciente del consumo global de fentanilo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publica en febrero de 2017, una nota informativa, en la que nos comunica la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas de los medicamentos de liberación inmediata de fentanilo para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia. Además, expone cual ha sido el consumo extrahospitalario (no incluyendo datos de recetas prescritas en atención médica privada) de estos fármacos en los años 2008-2009 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017).

En el informe se muestra la evolución del consumo general a lo largo de esos años comparándolo con el consumo de opioides clasificados en los subgrupos: Alcaloides naturales del opio, Derivados de la difenilpropilamina, Derivados de la fenilpiperidina, Derivados de la oripavina y Otros opioides.

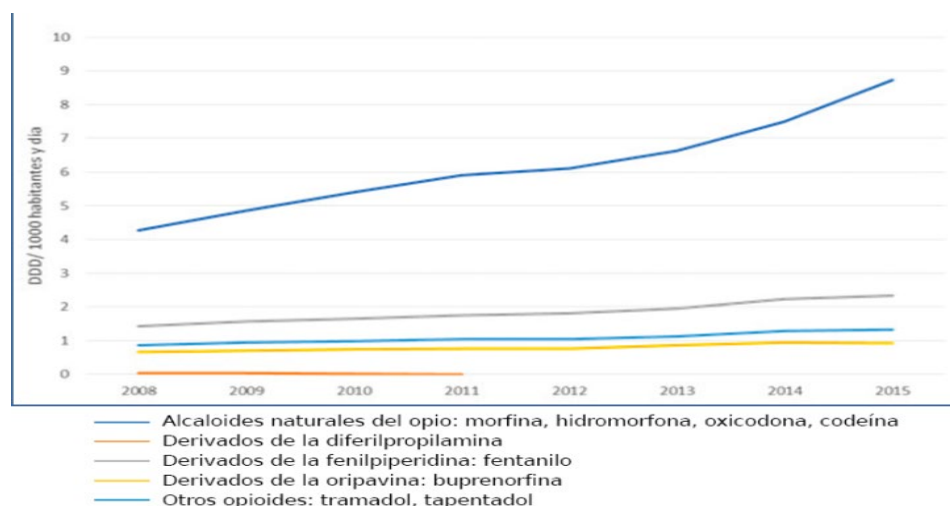


Figura 21. Gráfica consumo de opioides por subgrupos en España 2008-2015. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017) .

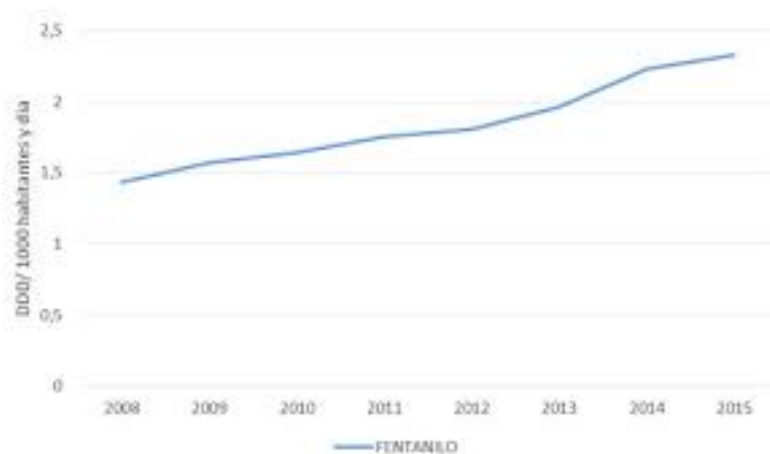


Figura 22. Gráfica consumo de derivados de la fenilpiperidina. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017)

Las unidades de medida utilizadas en el informe son: Dosis Diarias Definida (DDD) y la Dosis Diaria Definida por cada mil habitantes y día (DHD) (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018a).

- **La DDD**, se define como la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento cuando se utiliza para su principal indicación, por una vía de administración determinada. La DDD se calcula dividiendo la cantidad de principio activo dispensado por la DDD del principio activo.
- **DHD**, dosis por 1000 habitantes día de un medicamento, se calcula dividiendo el total de DDD de un medicamento por cada día del periodo de estudio dividido entre los habitantes

Encabezando la lista de subgrupos más consumidos, se encuentra el denominado como 'Otros opioides' (Figura 21) debiéndose mayoritariamente al tramadol en combinación, cuyo consumo ha aumentado de 1,79 DHD en el 2008 a 5,29 DHD en el 2015.

Le sigue el subgrupo 'derivados de la fenilpiperidina' (Figura 22) en el cuál únicamente se encuentra el fentanilo, representando el 17,51% del consumo de opioides en el año

2015, principalmente en su forma transdérmica (84% del total del consumo de fentanilo).

El informe 'Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España' publicado en 2019, expone que en 2017 se notificaron 4.293 episodios de urgencias relacionados con el consumo no terapéutico o no médico de alguna droga. El 10,3% de esos episodios lo representan metadona, fentanilo, tramadol y codeína (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2019).

Se comenta también el auge en la aparición de lo que califican como 'nuevos opioides sintéticos' de los cuales 34 de los 49 nuevos que se han detectado son fármacos derivados del fentanilo. Algunos de estos fármacos son carfentanilo (100 veces más potente que el fentanilo y con actividad en humanos que comienza con tan solo aproximadamente 1 mcg), furanilfentanilo (con fecha de notificación de 10-10-2016), ciclopropilfentanilo (05-04-2018), y metoxiacetilfentanilo. Estas son sustancias muy potentes que plantean una grave amenaza para la salud pública e individual.

El fentanilo es la sustancia que más incógnitas genera fundamentalmente por tres razones. Primeramente, se ha incrementado la prescripción de fármacos de fentanilo. La segunda razón es que puede emplearse como droga recreativa. Y, por último, se ha detectado su presencia como adulterante de drogas como la heroína, cocaína u otras sustancias, por ello, es lógico suponer que el fentanilo puede constituir una amenaza para la salud pública.

5. CONCLUSIONES

- A pesar de existir otros opioides de inicio de acción rápida como la morfina u oxycodona, se puede concluir que el fentanilo, en sus distintas presentaciones de liberación inmediata, es la medicación de elección en el tratamiento del dolor irruptivo pues sus nuevas formulaciones mejoran el cumplimiento terapéutico gracias a la comodidad posológica y además optimizan el control del dolor irruptivo.

- La clave para un uso clínico efectivo del fentanilo y todas sus formulaciones disponibles reside en la comprensión general de su farmacocinética e inclusión de una evaluación multidimensional previa del paciente.
- Las formulaciones transmucosas presentan diferentes perfiles de absorción por tanto no podríamos afirmar que dichas formulaciones sean intercambiables.
- Desafortunadamente, las mismas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que hacen que el fentanilo se emplee con fines terapéuticos lo convierten igualmente en una droga susceptible de abuso debido a su alta potencia y entrada rápida al cerebro. Para evitar esto, es fundamental trabajar en el ámbito sanitario, reforzando la vigilancia y asistencia de consumidores en activo y en el ámbito sociocultural, proporcionando información que ayude a concienciar a la población sobre los riesgos que conlleva el uso desviado de este tipo de fármacos.

6. BIBLIOGRAFÍA

Abdulrahim D, Bowden-Jones O. The misuse of synthetic opioids: harms and clinical management of fentanyl, fentanyl analogues and other novel synthetic opioids Information for clinicians. 2018.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto Actiq 200 microgramos, comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado 2020. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/64056/P_64056.html#3-c-mo-usar-actiq (accessed January 14, 2021).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos de uso humano archivos 2018a. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/> (accessed January 2, 2021).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas 2018b. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/ (accessed January 15, 2021).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. 2017.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA : Centro de información de medicamentos n.d. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed January 17, 2021a).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto Pecfent 100 microgramos/pulverización, solución para pulverización nasal n.d. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/10644001/P_10644001.htm (accessed January 11, 2021b).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Guía de prescripción para el profesional sanitario. Citrato de Fentanilo comprimidos sublinguales. 2020.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Guía para el paciente sobre su tratamiento con Abstral[®] (Comprimidos sublinguales de citrato de fentanilo). 2017.

Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Effentora comprimidos bucales n.d. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08441001/FT_08441001.html (accessed January 18, 2021a).

Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). Prospecto Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal n.d. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/09531005/P_09531005.html (accessed January 17, 2021b).

Álamo C, Zaragoza Arnáez C, Noriega Matanza C, Torres LM. Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Revista de La Sociedad Espanola Del Dolor* 2017;24:188–200. <https://doi.org/10.20986/resed.2017.3586/2017>.

Alanmanou E. Medición del dolor. *Toma de Decisiones en el Tratamiento del Dolor*, Elsevier; 2007, p. 22–3. <https://doi.org/10.1016/b978-84-8086-231-8.50010-1>.

Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology* 2018;134:121–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.016>.

Booth JV, MCF, Grossman D, M, Moore JB, Lineberger C, Reynolds JD, P, Reves JG, M, et al. Substance Abuse Among Physicians: of Academic Anesthesiology Programs. *Anesthesia & Analgesia* 2002;95. <https://doi.org/10.1213/00000539-200210000-00043>.

Bossi P, Locati L, Bergamini C, Mirabile A, Granata R, Imbimbo M, et al. Fentanyl pectin nasal spray as treatment for incident predictable breakthrough pain (BTP) in oral mucositis induced by chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncology* 2014;50:884–7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.06.013>.

Cánovas Martínez L, Rodríguez Rodríguez AB, Castro Bande M, Arviza LP, Soto CL, Román Nuñez R. *Tratamiento del dolor irruptivo*. 2012.

Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Breakyl 200 microgramos Película bucal n.d. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74146/FichaTecnica_74146.html#5-propiedades-farmacol-gicas (accessed January 21, 2021a).

Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. PROSPECTO Breakyl 200 microgramos Película bucal n.d.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/74146/Prospecto_74146.html (accessed January 21, 2021b).

Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Prospecto Effentora 200 microgramos Comprimidos bucales n.d.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/08441003/P_08441003.html (accessed January 19, 2021c).

Darwish M, Hamed ehab, Messina J. Fentanyl Buccal Tablet for the Treatment of Breakthrough pain: pharmacokinetics of Buccal Mucosa Delivery and Clinical Efficacy. vol. 2010. 2010.

Daza Barriga J, Ruiz Pérez O. Uso de opioides en el tratamiento del dolor. 2011.

Escuela Andaluza de Salud Pública. Opiodes y Opiáceos n.d.
<https://www.easp.es/pepsa/estudios+y+documentos/monografiaopiodes.htm> (accessed December 29, 2020).

Ferrandiz Mach M. Fisiopatología del dolor. Barcelona: 2016.

Garzón Rodríguez C, Farriols Danés C, Rovira Oliva G, Rodríguez Trujillo Mireia, Porta i Sales J. Guía práctica para el manejo del Dolor Irruptivo Oncológico. 2013.

Irache JM. Formas farmacéuticas destinadas a la vía percutánea. n.d.

Joranson DE, Karen Ryan MM, Aaron Gilson MM, Dahl JL. Trends in Medical Use and Abuse of Opioid Analgesics. 2000.

Khademi H, Kamangar F, Brenman P, Malekzadeh R. Opioid Side Effects 2016;19:870–6.

Klockgether-Radke AP. F. W. Sertürner und die entdeckung des morphins. 200 Jahre schmerztherapie mit opioiden. Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 2002;37:244–9. <https://doi.org/10.1055/s-2002-30132>.

Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak Ł, Zawilska JB. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. Forensic Science International 2018;289:207–14.
<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.05.042>.

Llovet i Traveset E. Parches transdérmicos n.d.
https://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=201:pa&lang=es (accessed January 23, 2021).

Lötsch J, Walter C, Parnham MJ, Oertel BG, Geisslinger G. Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl 2013. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0016-7>.

McKeown HE, Rook TJ, Pearson JR, Jones OAH. Classification of fentanyl precursors by multivariate analysis of low-field nuclear magnetic resonance spectroscopy data. Forensic Chemistry 2020;21:100285. <https://doi.org/10.1016/j.forc.2020.100285>.

Mercadante S, Aielli F, Adile C, Costanzi A, Casuccio A. Fentanyl Pectin Nasal Spray Versus Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of

Breakthrough Cancer Pain: A Comparative Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2016;52:27–34. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.01.010>.

Navarro Ruiz A, Borrás Blasco J, Martínez Ramirez M,, González Delgado M,. Sistema de Liberación Transdérmico de fentanilo: Una Nueva Forma de Analgesia Oncológica 2000.

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. 2019.

Quintanar Verdúguez D. Tercer Escalón Analgésico y Rotación Opioidea. Valencia: 2017.

Raffa RB, Pergolizzi | J v, Ba JAL, Taylor | R, Colucci S, Annabi | M H. The fentanyl family: A distinguished medical history tainted by abuse. *J Clin Pharm Ther* 2018;43:154–8. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12640>.

Real Farmacopea Española. Parches transdérmicos.Documento de la Real Farmacopea Española por Internet. 2015.

Riera JM, Murillo González M, Mesa DR, Escobar Álvarez Y, Riera M, González M, et al. Fentanilo en el dolor irruptivo oncológico. 2013.

Romera E, Perena MJ, Perena MF. *Neurophysiology of pain*. vol. II. 2000.

Romero J, Gálvez R, Ruiz S. ¿Se sostiene la Escalera Analgésica de la OMS? vol. 15. Editorial Garsi; 2008.

Ruiz López D. Nuevas perspectivas en el manejo del dolor: Novedades en la analgesia del 3º escalón. Madrid: 2009.

Salazar Vecino R. Titulación de opioides en dolor crónico no oncológico. Asociación Andaluza Del Dolor 2014.

Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs* 2017;77. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0727-z>.

Stanley TH. The fentanyl story. *Journal of Pain* 2014;15:1215–26. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>.

Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug and Alcohol Dependence* 2017a;171:107–16. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.033>.

Tiplt A, Irnich D. Acupuntura y dolor: Una historia en tres partes: Primera parte: Historia del dolor y de la acupuntura desde la Antigüedad hasta el siglo xix. *Revista Internacional de Acupuntura* 2010;4:81–7. [https://doi.org/10.1016/S1887-8369\(10\)70021-1](https://doi.org/10.1016/S1887-8369(10)70021-1).

Wilfredo J, Piérola Z. Bases fisiopatológicas del dolor Physiopathological bases of the pain. 2007.

Woessner J. Overview of Pain: Classification and Concepts. 2006.