



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

## FACULTAD DE FARMACIA



# ESTADO ACTUAL DE LOS MEDICAMENTOS CON FENTANILO EN ESPAÑA

**Autor:** Francisco Javier Candil Recio

**Tutora:** María de los Ángeles Holgado Villafuerte





UNIVERSIDAD DE SEVILLA

## FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA



# ESTADO ACTUAL DE LOS MEDICAMENTOS CON FENTANILO EN ESPAÑA

- GRADO EN FARMACIA -

TRABAJO FIN DE GRADO

TRABAJO DE CARÁCTER BIBLIOGRÁFICO

**Autor:** Francisco Javier Candil Recio

**Tutora:** María de los Ángeles Holgado Villafuerte

Sevilla, Julio 2019

## RESUMEN

El dolor es una de las principales consultas que se realiza en Atención Primaria. Además, es uno de los síntomas más prevalentes en los pacientes con cáncer, ya que aproximadamente el 70-80% de estos pacientes presentan dolor. El dolor provoca un deterioro en la calidad de vida de los pacientes, por tanto, es fundamental su correcto diagnóstico y la elección de un fármaco adecuado a cada tipo de dolor.

El fentanilo es un analgésico opioide ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor intenso, ya que es más potente que la morfina. Está disponible en varias formas farmacéuticas para distintas vías de administración.

Las formas farmacéuticas de fentanilo de liberación inmediata se usan para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico porque este tipo de dolor es de aparición súbita, intenso y de corta duración, por lo que se requiere un fármaco de inicio rápido y de corta acción. Estas formas farmacéuticas son de absorción transmucosa (oral y nasal), ya que esta vía permite una absorción rápida del fármaco y una elevada biodisponibilidad. Las formas farmacéuticas con las que se puede conseguir este rápido efecto son: comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado, comprimidos bucales y sublinguales, películas bucales y preparados intranasales. Hay que resaltar, que estos medicamentos, aunque contienen el mismo principio activo, presentan diferencias en sus perfiles farmacocinéticos, por lo que no son intercambiables.

Las formas de liberación controlada de fentanilo comercializadas actualmente son los parches transdérmicos. Estos se usan para el tratamiento del dolor crónico o basal, ya que permiten un efecto sistémico y mantener unos niveles plasmáticos constantes.

Pero el fentanilo presenta también un inconveniente, y es que tiene un elevado riesgo de provocar abuso y/o dependencia, por lo que es muy importante respetar las condiciones de uso que están autorizadas.

**Palabras clave:** Fentanilo, dolor irruptivo, dolor crónico, absorción transmucosa, absorción sistémica, abuso

## INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Antecedentes.....	4
1.2. Dolor y tratamiento.....	6
2. OBJETIVOS.....	11
3. METODOLOGÍA.....	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
4.1. Fentanilo de liberación inmediata.....	12
4.1.1. Comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado.....	14
4.1.2. Comprimidos bucales.....	16
4.1.3. Comprimidos sublinguales.....	17
4.1.4. Película bucal soluble.....	18
4.1.5. Preparados intranasales.....	19
4.1.6. Estudio comparativo entre las distintas presentaciones de fentanilo de liberación inmediata.....	21
4.2. Parches transdérmicos.....	24
4.3. Abuso.....	30
5. CONCLUSIONES.....	34
6. BIBLIOGRAFÍA.....	35

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. ANTECEDENTES Y CONTEXTO ACTUAL

Los sumerios, 5.000 años antes de Cristo, conocían los efectos del opio, ya que cultivaban la adormidera para extraerlo con fines medicinales y también religiosos. Pero no fue hasta 1817 cuando Friedrich Sertürner consiguió extraer el alcaloide más potente del opio al que llamó morfina en honor al dios griego de los sueños, Morfeo. Además de este principio activo, se extrajeron posteriormente otros alcaloides naturales como son tebaína, codeína, noscapina y papaverina (Harkouk et al., 2018).

Mediante modificaciones químicas de la morfina se han generado compuestos semisintéticos y sintéticos, entre los cuales se encuentra heroína (inicialmente usada como analgésico y antitusivo) fentanilo y tramadol (Harkouk et al., 2018). El fentanilo, objeto principal de este trabajo, es una molécula pequeña con bajo peso molecular 336,5 g/mol (Muriel et al., 2000).

El fentanilo fue sintetizado por primera vez en 1960. Su descubridor, Paul Janssen, consiguió desarrollar derivados sintéticos a partir de compuestos que ya habían demostrado su efectividad farmacológica como la meperidina, con el objetivo de optimizar sus propiedades. Buscaba un analgésico más potente y eficaz que la morfina, con una mayor liposolubilidad a fin de que pudiese penetrar con mayor facilidad a través de las membranas de las células del sistema nervioso y actuase más rápidamente (<https://www.heraldo.es>).

El fentanilo empezó a utilizarse rápidamente en Europa como analgésico intravenoso. De elevada potencia y fácil producción alcanzó en poco tiempo gran popularidad. La utilización en Estados Unidos fue más tardía. La FDA lo autorizó en 1968 ya que sospechaban que esa facilidad de síntesis y esa gran potencia farmacológica lo terminarían convirtiendo en un claro candidato a transformarse en una sustancia usada como droga recreativa, como así ha sido, desgraciadamente. Consumido solo o mezclado con heroína es el responsable de un elevado número de muertes por sobredosis (<http://www.ailaket.com>).

El fentanilo es entre 50 y 100 veces más potente que la morfina y suele prescribirse a pacientes con dolores intensos, al igual que la morfina (<https://www.drugabuse.gov>). Es un analgésico opioide que interacciona principalmente con el receptor opioide  $\mu$ , por lo que sus acciones terapéuticas serán, fundamentalmente, la analgesia y la sedación. El fentanilo pertenece al grupo farmacoterapéutico de los analgésicos opioides derivados de fenilpiperidina y su código ATC es N02AB03 (<http://www.catedradeldolor.com>).

Según la Real Farmacopea Española (RFE) el N-fenil-N-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]propanamida o fentanilo es un polvo blanco o casi blanco prácticamente insoluble en agua, pero fácilmente soluble en etanol al 96% y en metanol, y que presenta polimorfismo (<https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=0478>).

La absorción del fentanilo viene modulada por la forma farmacéutica en la que se presente, esto es, el proceso de liberación de la forma farmacéutica gobernará el grado y la velocidad de absorción. El fentanilo al ser una molécula altamente lipófila se absorbe adecuadamente a través de las mucosas y además difunde rápidamente a través de la barrera hematoencefálica (Garzón Rodríguez et al., 2013). Sin embargo, por vía oral tiene tan sólo una biodisponibilidad del 30%. Esto se debe a que sufre un fuerte metabolismo de primer paso, tanto intestinal como hepático. Debido a estas limitaciones se desarrollaron formulaciones de fentanilo alternativas como son las de absorción transdérmica y transmucosa. Las primeras presentan una acción prolongada, mientras que las de absorción transmucosa son de absorción rápida, por lo que es la vía ideal para el tratamiento del dolor irruptivo (Álamo et al., 2017).

Con respecto a su distribución es rápida en cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo. Posteriormente sufre una redistribución más lenta en el músculo y tejido adiposo. La unión a proteínas en plasma es del 80-85%. La semivida de eliminación de fentanilo es aproximadamente de 3 horas (Garzón Rodríguez et al., 2013).

Es metabolizado fundamentalmente por la isoforma del CYP3A4 en el hígado, aunque también se puede metabolizar en la mucosa intestinal. Su principal metabolito, el norfentanilo, es inactivo farmacológicamente. Debido al metabolismo que sufre por esta enzima habrá que tener especial precaución en pacientes que tomen fármacos inductores o inhibidores de dicha enzima (Garzón Rodríguez et al., 2013).

El fentanilo se elimina por biotransformación en metabolitos inactivos N-desalquilados e hidroxilados, esto supone más del 90% de la dosis administrada. Dichos metabolitos son excretados fundamentalmente en la orina. De forma inalterada tan solo se excreta un 1% de la dosis en heces y menos del 7% en orina (Garzón Rodríguez et al., 2013).

Con niveles de 0,3 a 1,2 ng/ml de fentanilo se observa la eficacia analgésica de este. Mientras que la depresión respiratoria, efecto común provocado por los opioides a dosis elevadas, no se manifiesta hasta los 10-20 ng/ml. Estos datos indican que el fentanilo tiene un amplio margen terapéutico (Álamo et al., 2017).

## 1.2. DOLOR Y TRATAMIENTO

A lo largo de la historia se han propuesto numerosas definiciones de dolor. La RAE define el dolor como “sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior” (<https://dle.rae.es>). Pero la más aceptada quizás sea la que en 1975 propuso la International Association for the Study of Pain (IASP) que define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o descrita en referencia a dicha lesión” (Decruynaere y Bragard, 2018).

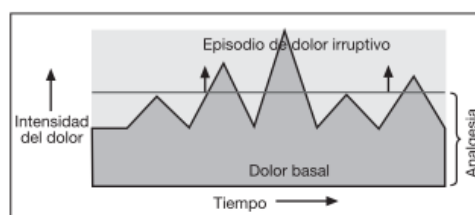
El dolor puede clasificarse en función de varios aspectos como es su duración, su mecanismo fisiopatológico y su curso.

Teniendo en cuenta su duración, puede ser agudo cuando es de inicio brusco y corta duración, y crónico cuando persiste durante más de un mes.

En función del mecanismo que produzca el dolor, pueden citarse: a) el dolor somático que se produce en estructuras somáticas como la piel, mucosas, músculos, huesos, etc., siendo un dolor localizado; b) el dolor visceral que suele ser mal definido, impreciso y referido, asociándose a náuseas, vómitos y sudoración, y se origina en estructuras viscerales del aparato respiratorio, circulatorio, digestivo y genitourinario; c) el dolor neuropático causado por una lesión en las estructuras del sistema nervioso; y d) el dolor mixto, en el cual se pueden combinar varios de los mecanismos anteriormente comentados.

Por último, en función del curso del dolor, se puede clasificar como: continuo o basal cuando el dolor es persistente, es decir, no llega a desaparecer nunca, aunque haya momentos de mayor o menor intensidad; y el dolor irruptivo que es una exacerbación transitoria del dolor que aparece, ya sea espontáneamente o bien con un desencadenante concreto, predecible o impredeciblemente, a pesar de existir un dolor basal estable y adecuadamente controlado (Dopico y Hermida, 2014).

Entorno al 70-80% de los pacientes con cáncer presentan dolor (basal e irruptivo) (Figura 1), por lo que es uno de los síntomas más prevalentes (Tormo Ferrero, 2015).



**Figura 1.** Componentes de dolor oncológico (Fuente: García Adrián et al., 2015)



El dolor basal hace referencia a la presencia de un dolor continuo que tiene una duración superior a las 12 h diarias. El tratamiento de este consiste en analgésicos pautados a dosis fijas, es decir, no a demanda (García Adrián et al., 2015). Pero sí es probable que sea necesario administrar dosis “de rescate” o fármacos coadyuvantes para el correcto control del dolor en el caso de una reactivación (Pernia y Torres, 2008).

El concepto de “*dolor irruptivo*” es una traducción incorrecta del término anglosajón “*breakthrough pain*”, ya que no expresa con exactitud lo mismo que quiere indicar el término inglés y es que este concepto hace referencia a un episodio de dolor que aparece en el transcurso de otro episodio doloroso. Las diferencias entre uno y otro tipo aparecen en la tabla 1 (Esparza-Miñana, 2018).

	Dolor basal	Dolor irruptivo
Duración	Persistente > 12 horas la última semana	De segundos a horas, duración media de 30 minutos
Intensidad	Leve-moderado	Moderado-intenso
Curso	Progresión	Exacerbación
Aparición	Desarrollo gradual	Súbito
Descripción	Sordo, agudo	Agudo, hiriente, irradiante
Tratamiento	Opioide de larga duración a dosis regular. Pauta fija	Opioide de acción corta, inicio rápido y administrado según necesidad. A demanda

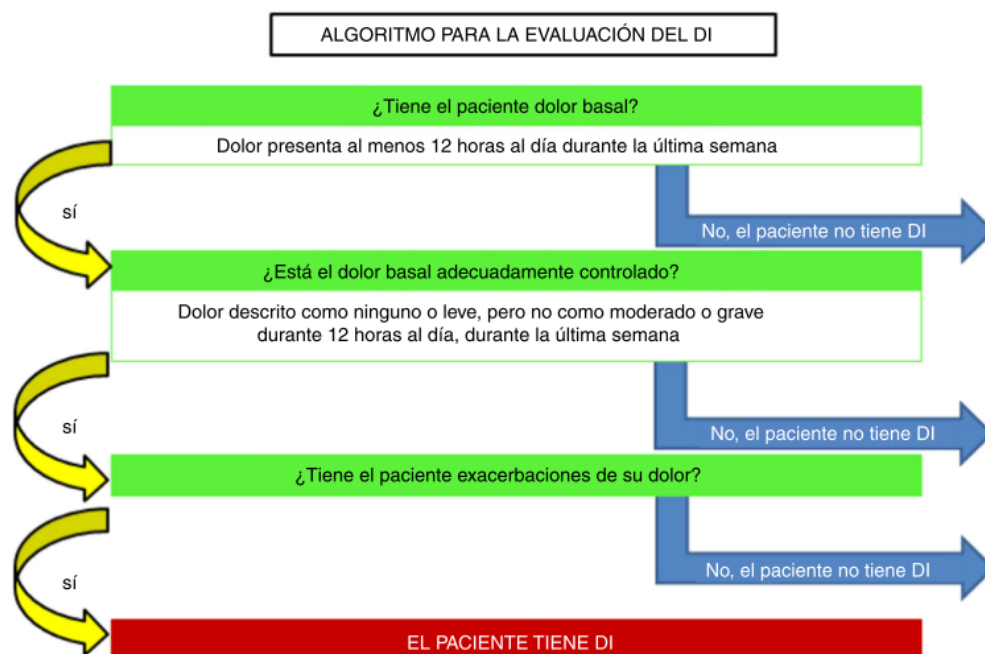
**Tabla 1.** Diferencias entre dolor basar y dolor irruptivo (Fuente: Esparza-Miñana, 2018)

En 1990, Portenoy y Hagen definieron el dolor irruptivo (DI) como “un incremento transitorio de dolor experimentado por un paciente con cáncer que tiene dolor basal estable en tratamiento crónico con opioides” (Portenoy y Hagen, 1990). Pero esta definición no incluye el dolor irruptivo no oncológico, por lo que aparecieron diversas definiciones a lo largo de los años. La más aceptada a nivel internacional, compartida por la Asociación Europea de Cuidados Paliativos, define el DI como “exacerbación transitoria de dolor de modo espontáneo o relacionado con un desencadenante predecible o no, a pesar de tener un dolor de base relativamente estable y adecuadamente controlado”. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española del Dolor (SED) y la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) asumieron el concepto de “dolor irruptivo” para definir una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (escala de valoración numérica >7) y de corta duración, generalmente menos de 20-30 minutos, que aparece sobre un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (escala de valoración numérica <5) mediante el uso de opioides mayores (Esparza-Miñana, 2018).

En España, la definición más aceptada es la que define el dolor irruptivo oncológico (DIO) como “una exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y de moderada a elevada intensidad, que sufre el paciente cuando este presenta un dolor basal estabilizado y

controlado con opioides”. Esta es una definición que se consensuó entre la SEOM, la SECPAL, la SED y la SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica) (Esparza-Miñana, 2018).

El DI genera en los pacientes que lo padecen un empeoramiento de la calidad de vida, ya que está asociado a sufrimiento psicológico, lo que aumenta la probabilidad de estos pacientes de sufrir ansiedad y depresión, y además produce un deterioro funcional en estas personas. Los enfermos que sufren estas crisis a menudo no están satisfechos con la terapia analgésica, por lo que se generan frecuentes visitas a los hospitales, aumentando las prescripciones y las estancias hospitalarias, lo que en definitiva provoca un aumento del gasto para el sistema sanitario. Por tanto, es fundamental el diagnóstico de este tipo de dolor para que el paciente reciba el tratamiento adecuado. Para ello, Davies et al. publicaron un algoritmo diagnóstico (Figura 2) en el que se realizan tres preguntas. Si el paciente contesta afirmativamente a esas tres preguntas se deduce que sufre DI. No se considerarían, por tanto, DI los siguientes casos: cuando el paciente presenta episodios de dolor intenso sin la existencia de dolor basal (se trataría de un dolor transitorio); si presenta episodios de dolor intenso, pero tiene un dolor basal mal controlado (en este caso se debería a que no tiene controlado el dolor y habría que ajustar el tratamiento del dolor basal); y los episodios de dolor durante la titulación de la analgesia opioide. Es importante diferenciar estos casos del DI, ya que el tratamiento de los mismos debe ser distinto (García Adrián et al., 2015).



**Figura 2.** Algoritmo para la evaluación del dolor irruptivo (algoritmo de Davies modificado) (Fuente: Esparza-Miñana, 2018)

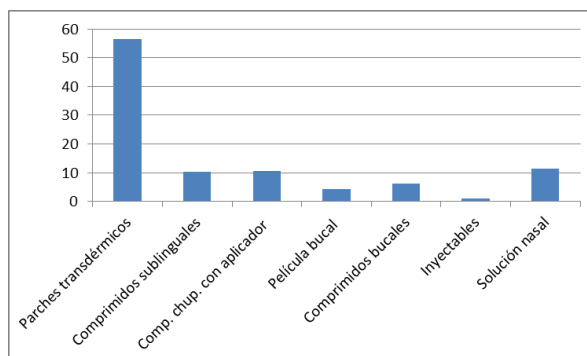
El tratamiento del DI debe ser un tratamiento específico para este tipo de dolor. Lo ideal es usar formulaciones de opioides de liberación inmediata, con un inicio de acción de 3-15 minutos, y una duración del efecto de 1 a 2 horas. Generalmente, el fentanilo liberado a partir de estos medicamentos se absorbe a través de la mucosa bucal o nasal (administración transmucosa). Este grupo farmacológico se ha denominado “rapid onset opioids”. Hay que señalar que el tratamiento del dolor basal no debe ser sustituido por el tratamiento del DI (Esparza-Miñana, 2018).

La curva tiempo-intensidad del DI se asemeja al perfil de acción del fentanilo, por lo que es el principio activo que mejor cubre la necesidad analgésica en este tipo de dolor. Además, posee una serie de características que lo hacen idóneo para el tratamiento de dicho dolor: presenta una elevada potencia analgésica, es lipófilo, útil para tratar el dolor intenso, tiene poca variabilidad individual, una alta biodisponibilidad a través de las mucosas, una corta acción, pocos efectos secundarios, coste-efectivo y autoadministrable (Esparza-Miñana, 2018).

Actualmente, el fentanilo se encuentra comercializado en diversas formas farmacéuticas para diferentes vías de administración y para el tratamiento tanto del dolor basal (parches transdérmicos) como del dolor irruptivo (resto de formas farmacéuticas), en un total de 115 presentaciones (<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>). La tabla 2 muestra un resumen de los distintos medicamentos comercializados en España en la actualidad. La figura 3 resume gráficamente la misma información expresada en porcentaje.

Forma farmacéutica	Medicamento	Presentaciones en función de la dosis
Parches transdérmicos	Fentanilo Matrix Cinfa	4
	Fentanilo Matrix Sandoz	5
	Doloxital	5
	Durfenta	5
	Durogesic Matrix	5
	Fendivia	5
	Fentanilo Aurovitas	4
	Fentanilo Matrix Aristo	5
	Fentanilo Matrix Kern Pharma	4
	Fentanilo Matrix Mylan	4
	Fentanilo Matrix Normon	4
	Fentanilo Matrix Ratiopharm	5
	Fentanilo Matrix Stada	5
	Matrifen	5
Comprimidos sublinguales	Abstral	6
	Avaric	6
Comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado	Actiq	6
	Abfentiq	6
Película bucal	Breakyl	5
Comprimidos bucales	Effentora	7
Solución inyectable	Fentanest	1
Solución nasal	Pecfent	4
	Instanyl	9
		Total=115

**Tabla 2.** Medicamentos conteniendo fentanilo comercializados en España



**Figura 3.** Distribución porcentual de medicamentos de fentanilo en función de la forma farmacéutica

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es realizar una profunda revisión bibliográfica sobre los medicamentos de fentanilo comercializados en España, desde los puntos de vista terapéutico y tecnológico, resaltando las diferentes repercusiones biofarmacéuticas que originan las distintas formulaciones.

Este objetivo global puede dividirse, a su vez, en varios objetivos parciales:

- Estudiar las distintas vías de administración del fentanilo, señalando sus ventajas e inconvenientes.
- Estudiar las distintas formas farmacéuticas comercializadas y su aplicación terapéutica en función del tipo de dolor que se origine, seleccionando la forma óptima en cada situación.
- Estudiar el consumo global de opioides en España, realizando un estudio particular en el caso del fentanilo.

## 3. METODOLOGÍA

Para realizar la revisión de los diversos medicamentos existentes con fentanilo se realizó una búsqueda de diferentes referencias bibliográficas de publicaciones, así como en portales online especializados en el tema. Además, para la búsqueda de los medicamentos autorizados en España y comercializados actualmente, se utilizó el Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de donde se obtuvieron las fichas técnicas de los medicamentos, usadas en la elaboración de esta revisión.

Para llevar a cabo la búsqueda de los artículos científicos utilizados, se usaron varias bases de datos. Se empleó principalmente ScienceDirect de donde se obtuvieron numerosos artículos de investigación, revisiones bibliográficas y ensayos clínicos sobre el fentanilo. A esta base de datos se accedió a través del catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla. A través de la cual se obtuvieron también varios artículos mediante el préstamo interbibliotecario. Por otro lado, se usó la base de datos PubMed e internet usando el buscador "Google Académico". Los términos empleados para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica en ScienceDirect fueron los siguientes: "fentanilo", "dolor irruptivo", "vías de administración", "fentanilo intranasal", "fentanilo bucal" y "fentanilo transdérmico", entre otros.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El fentanilo se presenta en diferentes formas farmacéuticas en función de su aplicación terapéutica: formas de liberación inmediata (*fentanilo transmucosa*, 45% del total) y formas de liberación controlada (*parches transdérmicos*, 55% del total). Las formas de liberación inmediata están indicadas en los casos de DI mientras que las de liberación controlada están indicadas en los casos de dolor basal o crónico.

### 4.1. FENTANILO DE LIBERACIÓN INMEDIATA

El DI es una de las formas de dolor más difícil de controlar debido a las características vistas anteriormente. Además, los pacientes oncológicos en fases avanzadas de la enfermedad suelen presentar dificultades como náuseas, vómitos, disfagia y obstrucción intestinal para la administración por vía oral. Es por esto por lo que han surgido formas farmacéuticas para la administración de fentanilo por vías alternativas (Tormo Ferrero, 2015).

Las guías terapéuticas más actuales recomiendan el uso del fentanilo de liberación inmediata para el tratamiento del DI. 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).

Las vías de administración del fentanilo que actualmente se usan para el tratamiento del DI son las vías transmucosa bucal, sublingual y nasal. Para cada una de estas vías existen distintas formulaciones, que, según una Revisión Cochrane, al ser comparadas con placebo o morfina oral los pacientes llegaron a mostrar una menor intensidad del dolor y mayor alivio con las formulaciones de fentanilo de liberación inmediata (Mercadante et al., 2016).

La mucosa oral se caracteriza por presentar un gran flujo sanguíneo, una elevada permeabilidad y una amplia superficie, lo que la hacen ideal para la absorción rápida de fármacos. Además, mediante esta vía se evita el efecto de primer paso hepático, lo que permite un aumento de la biodisponibilidad, y dado que la actividad enzimática oral es baja se pueden administrar fármacos inestables enzimáticamente. En la mucosa oral encontramos distintas zonas: la mucosa bucal, la sublingual, la gingival y la maxilar, cada una de estas zonas con una permeabilidad distinta a los fármacos. Tan solo la mucosa bucal y la sublingual no están queratinizadas, por lo que la absorción del fármaco es mucho más rápida. La capa epitelial de la mucosa bucal tiene un grosor de 500-600  $\mu\text{m}$ , mientras que la de la mucosa sublingual tan solo 100-200  $\mu\text{m}$  y además esta última mucosa está más vascularizada, por lo que tiene una absorción más rápida. Aunque esto podría compensarse con que la mucosa

bucal no se ve tan afectada por la saliva y el movimiento de la lengua, que no permitiría mantener el medicamento en la zona sublingual durante un tiempo prolongado (Guo y Singh, 2019).

Tradicionalmente la administración intranasal ha sido la vía de elección para el tratamiento de enfermedades locales, como la congestión nasal, ya que por esta vía se requieren dosis menores a las que serían necesarias en su administración sistémica. Pero, actualmente, ha aumentado el interés por usar esta vía para administrar medicamentos que ejerzan un efecto sistémico. Esto es debido a que la mucosa nasal es ideal para la administración de fármacos ya que es una ruta no invasiva, se consigue evitar el efecto de primer paso hepático, se pueden administrar fármacos que no se absorban en el tracto gastrointestinal y se puede atravesar la barrera hematoencefálica con una alta biodisponibilidad y un rápido inicio de acción (Paredes Mogollo, 2015). Mediante esta vía los fármacos pasan directamente a circulación sistémica, por lo que sería una alternativa óptima para los pacientes en los que no se pueda usar la mucosa oral, por ejemplo, aquellos con mucositis o boca seca, al igual que los que presenten náuseas, vómitos o dificultades para tragar (Mercadante et al., 2014). Como ya se indicó anteriormente, el fentanilo presenta una serie de características como son su alta lipofilia y su bajo peso molecular gracias a las cuales puede ser absorbido fácilmente a través de la mucosa nasal por difusión simple, pudiendo ser administrado por esta vía (Álamo et al., 2017). Esto hace que el fentanilo administrado por vía intranasal tenga un inicio de acción más rápido que los fentanilos de absorción transmucosa oral (Paredes Mogollo, 2015).

El uso de una u otra vía de administración, al igual que elegir entre las distintas formas de liberación inmediata, es un tema aún controvertido porque, aunque la molécula es la misma, en función de la forma farmacéutica que se seleccione pueden variar el grado y la velocidad de absorción o lo que es lo mismo, la biodisponibilidad en magnitud y la biodisponibilidad en velocidad. Debe quedar meridianamente claro que las formulaciones de liberación inmediata no son intercambiables.

La selección de una u otra forma farmacéutica se debe realizar teniendo en cuenta: las características clínicas de cada paciente; las condiciones de las mucosas, ya que se pueden ver dañadas por los tratamientos radioterápicos y esto dificultaría la absorción; y también es muy importante valorar la capacidad de uso del medicamento por parte del paciente o en algunos casos sus cuidadores. Para conseguir una eficacia óptima con estos sistemas de liberación inmediata de fentanilo es fundamental evaluar periódicamente las condiciones clínicas de los pacientes, ya que podrían afectar al resultado del tratamiento. Así mismo, habría que evaluar

las condiciones de las mucosas oral y nasal, de manera que, en pacientes con problemas en la mucosa oral como boca seca, mucositis, infección, etc., sería preferible usar formas de administración nasal. Mientras que, por el contrario, en pacientes con lesiones en la mucosa nasal, como rinitis, lo más adecuado sería usar la administración transmucosa oral (Mercadante et al., 2016).

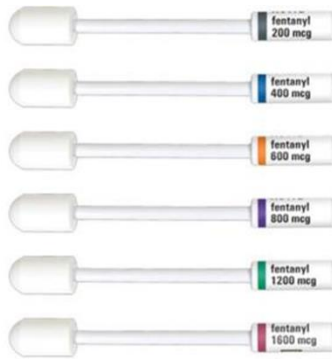
Actualmente en España, estos medicamentos de fentanilo de liberación inmediata están indicados exclusivamente para el tratamiento del DIO en adultos que ya están siendo tratados con un analgésico opioide de base. Esta es la única indicación que consta en sus fichas técnicas y es muy importante cumplir con las condiciones de uso autorizadas, como veremos en profundidad en apartados posteriores (AEMPS, [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_05-Fentanilo.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_05-Fentanilo.htm)).

#### 4.1.1. [Comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado](#)

Según la Real Farmacopea Española (RFE, <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=0478>), los comprimidos para chupar son *preparaciones sólidas presentadas en dosis únicas destinadas a ser chupadas para obtener un efecto local o general*. Además de los excipientes propios de comprimidos, es fundamental la presencia de aromatizantes, saborizantes, edulcorantes, etc. para hacer que las propiedades organolépticas sean agradables para el paciente.

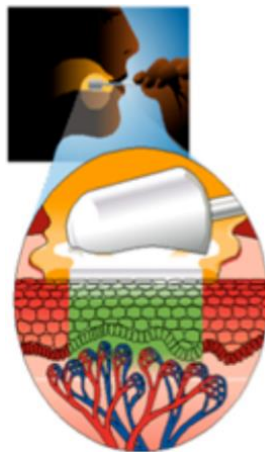
Actualmente se encuentran comercializadas en España las marcas Actiq® y Abfentiq®. Según consta en sus fichas técnicas están indicados para *“el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer”*. Se consideran pacientes con tratamiento de mantenimiento aquellos que toman: un mínimo de 60 mg de morfina oral al día, 25 µg de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxycodona diarios, 8 mg de hidromorfina oral diarios o una dosis equianalgésica de cualquier otro opioide durante al menos una semana o más. En estos medicamentos el principio activo se encuentra en forma de citrato de fentanilo y los podemos encontrar en distintas dosis (200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg) ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64060/FT\\_64060.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64060/FT_64060.html)) (Figura 4).





**Figura 4.** Comprimidos de fentanilo para chupar con aplicador integrado (Fuente: <https://www.drugstorenews.com/pharmacy/teva-launches-generic-actiq/>)

La administración es bucal, por lo que debe colocarse en la boca contra la mejilla, desplazándolo con ayuda del aplicador, de manera que se consiga la máxima zona mucosa expuesta al medicamento (Figura 5). Es muy importante que el paciente no lo mastique, debe chuparse, ya que la absorción transmucosa oral del fentanilo es más rápida que la absorción por vía oral, por lo que debe procurar tragarse lo mínimo posible (Tormo Ferrero, 2015).



**Figura 5.** Forma de aplicar el fentanilo oral transmucosa (Fuente: <http://arydol.com/temas/dolor/dolor-cronico/dolor-irruptivo/>)

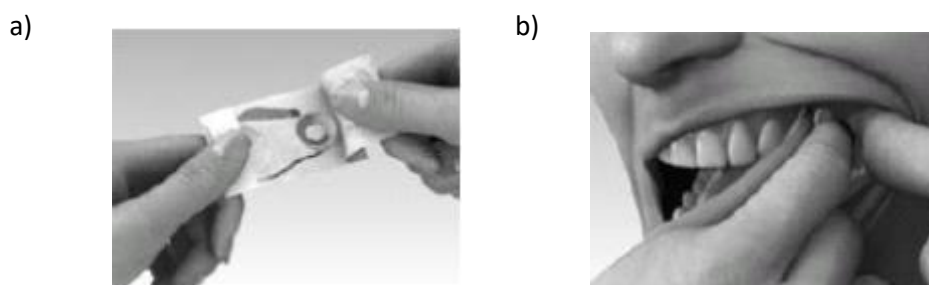
Existen otros estudios donde se ha visto la utilidad de estas formas farmacéuticas en pacientes oncológicos sin tratamiento del dolor basal. Así, López et al. (2010) realizaron un estudio con 10 pacientes oncológicos que fueron tratados con citrato de fentanilo oral transmucosa para tratar el dolor rectal irruptivo. Estos pacientes no habían sido tratados previamente con opiáceos. Antes de recibir la medicación, se evaluó el dolor de los pacientes usando la escala visual analógica (EVA) y la puntuación media fue de 7, es decir, dolor severo. Tras el tratamiento, la puntuación media con la EVA fue de 1,9 pasando, por tanto, de un dolor severo a un dolor leve. Además, ninguno de los pacientes presentó efectos indeseables relacionados con el uso de este medicamento. Basándose en sus resultados, los autores consideran que se

puede recomendar el citrato de fentanilo oral transmucosa como analgésico ideal por su rapidez, seguridad, fácil administración y corta duración para el tratamiento del dolor rectal irruptivo. Consideran, además, que con su uso se reducen las visitas a los servicios de urgencia y a la asistencia sanitaria en general por parte de los pacientes (López et al., 2010)

#### 4.1.2. Comprimidos bucales

Según la RFE (<https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=1807>) los comprimidos bucales son preparaciones sólidas unidosis que están destinadas a ser aplicadas en la cavidad bucal para obtener una acción sistémica. Estos cumplen la definición general de comprimidos y deben prepararse por técnicas de compresión de manera que se obtengan comprimidos con una forma adecuada para el uso previsto.

Actualmente en España se encuentra comercializado Effentora<sup>®</sup>, que es un comprimido bucal cuyo principio activo es el citrato de fentanilo (Figura 6). Existen varias dosis: 100, 200, 400, 600, y 800 µg. Según consta en su ficha técnica su indicación es “*el tratamiento del DI en pacientes adultos con cáncer que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico asociado a cáncer*” ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08441001/FT\\_08441001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08441001/FT_08441001.html)).



**Figura 6.** Comprimido bucal de Effentora<sup>®</sup> (a) y colocación del comprimido bucal (b) (Fuente: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08441001/FT\\_08441001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08441001/FT_08441001.html))

El comprimido debe colocarse entero cerca de un molar, entre la mejilla y la encía y esperar a que se disuelva, soliendo tardar unos 14-25 minutos. El efecto analgésico comienza a los 10-15 minutos. La concentración plasmática puede disminuir en el caso de que el paciente chupe, mastique o trague el comprimido, por lo que se debe esperar a que el comprimido se vaya disolviendo por sí mismo. Tampoco deben tomar ningún alimento ni bebida cuando tengan el comprimido en la boca. Otra alternativa es colocarlo en el espacio sublingual, ya que un estudio demostró la bioequivalencia entre la administración bucal y la administración

sublingual de un comprimido de 400 µg ([https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/08441001/FT\\_08441001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/08441001/FT_08441001.html)).

La forma de liberación del principio activo se basa en una ligera reacción de efervescencia (la formulación contiene hidrogenocarbonato de sodio y ácido cítrico) que aumenta la velocidad y el grado de absorción del fentanilo a través de la mucosa bucal, de manera que se mejora su absorción y se consigue una biodisponibilidad del 65% (Tormo Ferrero, 2015).

En un estudio de comparación aleatorizado y cruzado realizado por Mercadante et al. (2015) se comparó la eficacia y la seguridad de los comprimidos bucales de fentanilo y la morfina oral, cuando son administrados en dosis proporcionales a las dosis de opioides para el tratamiento del dolor basal. En el estudio se trataron 263 episodios de DIO y se demostró que cuando se usan dosis proporcionales al régimen de opioide basal los comprimidos bucales de fentanilo presentan mejor eficacia y rapidez en comparación con la morfina oral y que el efecto analgésico es más intenso a los 15 y 30 minutos después de haber administrado el medicamento. Tanto el fentanilo de liberación inmediata como la morfina oral fueron bien tolerados y no se observaron efectos adversos graves (Mercadante et al. 2015).

#### [4.1.3. Comprimidos sublinguales](#)

Los comprimidos sublinguales, según la RFE, *son preparaciones unidosis solidas que están destinadas a ser administradas bajo la lengua para obtener un efecto sistémico*. Cumplen con la definición general de comprimidos y son preparados por compresión de mezclas de polvos o granulados, de manera que se obtienen comprimidos con una forma adecuada para su uso (RFE, <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=1807>).

Abstral® y Avaric® son los comprimidos sublinguales que están comercializados en España para el tratamiento del DI en pacientes adultos con cáncer que están recibiendo un tratamiento de mantenimiento con opioides para tratar el dolor crónico asociado al cáncer. Existen las siguientes dosis de Avaric®: 133, 267, 400, 533 y 800 µg; y de Abstral®: 100, 200, 300, 400, 600 y 800 µg (<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>).



**Figura 7.** Imagen de Avaric® (Fuente: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/174>)

El comprimido debe administrarse directamente bajo la lengua, en la zona más profunda (Figura 8), y hay que dejar que se disuelva completamente sin tragarlo, mastcarlo o chuparlo. Tampoco se debe comer o beber mientras que el comprimido permanezca en la boca ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76976/FT\\_76976.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76976/FT_76976.html)).



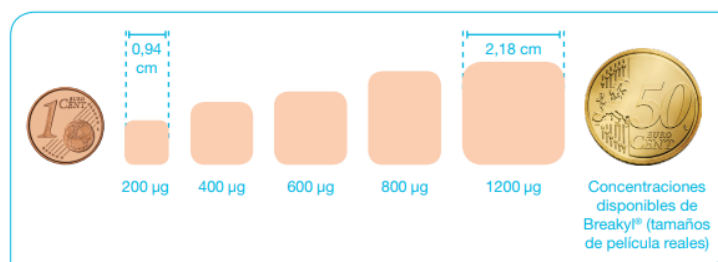
**Figura 8.** Administración de Avaric® (Fuente: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/174>).

Avaric® emplea una formulación sublingual que desarrolló Ethypharm con una mayor biodisponibilidad y un Tmax menor. Esta forma farmacéutica está formada por distintas capas. La capa de citrato de fentanilo está recubierta por una capa alcalinizante que va a aumentar la solubilidad del citrato de fentanilo y además va a favorecer la rápida disolución y absorción. El estudio realizado por Novotna et al., (2014) demostró la efectividad de esta forma farmacéutica y su seguridad en el tratamiento de DI en pacientes con cáncer tratados con opioides. Además, mostraron que esta nueva formulación puede tener ventajas sobre el resto de las formulaciones de fentanilo transmucosa oral (Novotna et al., 2014).

#### 4.1.4. Película bucal soluble

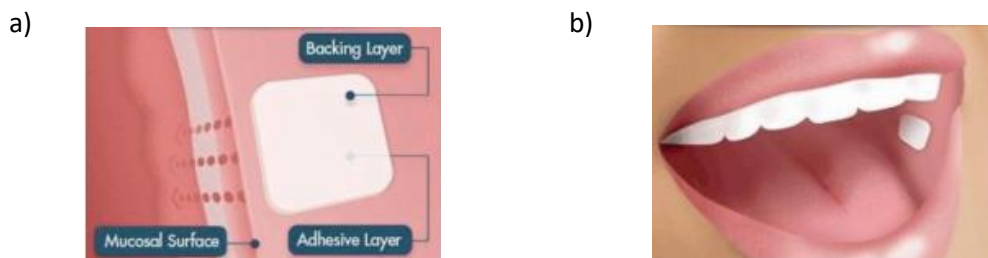
Las películas bucales son preparaciones mucoadhesivas constituidas por una o varias capas de láminas formadas por materiales adecuados, entre ellos polímeros hidrófilos que al humedecerse con la saliva forman un hidrogel que sirve para adherirse a la mucosa bucal. Estas preparaciones contienen principios activos destinados a ser absorbidos a través de la mucosa bucal y ejercer un efecto sistémico (RFE, <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=1807>).

En España se encuentra autorizado Breakyl® desde 2012. Este medicamento es una película bucal, soluble, rectangular, plana y flexible. La película tiene dos caras: una rosada que es la que contiene el citrato de fentanilo en contacto con la mucosa y otra blanca evita que el fentanilo se libere a la saliva. Su indicación terapéutica es la misma que la del resto de formas farmacéuticas de liberación inmediata. Breakyl® tiene presentaciones con distintas dosis: 200, 400, 600, 800 y 1200 µg, siendo su tamaño directamente proporcional a la dosis contenida (Figura 9) ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74150/FT\\_74150.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74150/FT_74150.html)).



**Figura 9.** Relación entre la dosis y el tamaño de Breakyl® (Fuente: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1009>)

Para su administración el paciente debe abrir el sobre de Breakyl® justo antes de su uso. Debe humedecer la cara interior de su mejilla con la lengua o enjugarse con agua la boca. Con las manos secas coger la película entre el pulgar y el índice y colocar la película bucal en la boca, de forma que la cara rosa entre en contacto con la cara interna de la mejilla, y mantenerlo al menos 5 segundos hasta que se adhiera. Si es necesario usar más de una película, hay que tener precaución de que no se solapen, pudiendo aplicar las películas a ambos lados de la mucosa oral. Pasados 5 minutos de su administración se pueden ingerir líquidos, pero se debe evitar tomar alimentos hasta que se haya disuelto completamente la película, lo que suele suponer de 15 a 30 minutos ([https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/74150/FT\\_74150.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/74150/FT_74150.html)).



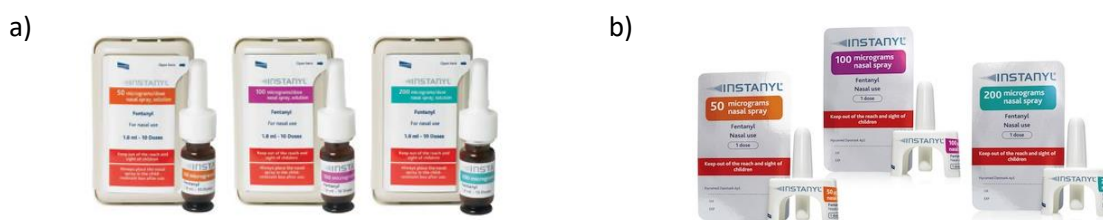
**Figura 10.** Estructura (a) y administración (b) de Breakyl® (Fuente: [http://rtp-magazine.es/publicaciones/RTP\\_IV.pdf](http://rtp-magazine.es/publicaciones/RTP_IV.pdf))

#### 4.1.5. Preparados intranasales

Según la RFE (<https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=0676>), *las preparaciones nasales son formas farmacéuticas destinadas a ser administradas en las fosas nasales para ejercer una acción sistémica o local.* En el caso de las soluciones nasales son administradas mediante instilación o pulverización, en las fosas nasales. En este caso se administran por pulverización, por lo que deben ir en un envase provisto de un dispositivo pulverizador que genere un tamaño de gota adecuado para que se depositen en la fosa nasal. Las soluciones nasales acuosas suelen ser isotónicas y contienen diversos excipientes, como un conservante

antimicrobiano en el caso de presentaciones multidosis, si la solución no presenta por sí misma suficiente capacidad antimicrobiana.

Para la administración intranasal de fentanilo, se comercializan en España dos medicamentos: Instanyl®, solución acuosa que contiene fentanilo en solución acuosa tamponada; y PecFent®, spray intranasal con fentanilo en una matriz de pectina. Ambos medicamentos, al igual que el resto de los vistos anteriormente, están indicados para “*el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico*”. El primero se encuentra comercializado con las dosis de 50, 100 y 200 µg/dosis (Figura 11.a); además hay una presentación unidosis (Figura 11.b). Y el segundo con 100 y 400 µg/pulverización (Figura 12) (<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>).



**Figura 11.** (a) Instanyl® envase multidosis (Fuente: <https://www.mims.co.uk/fentanyl-nasal-spray/pain/article/946947>) (b) Instanyl® envase unidosis (Fuente: <http://farmacovigilancia.tv/blog/retirada-del-mercado-de-dos-lotes-de-instanyl-50-µg/>)



**Figura 12.** PecFent® (Fuente: <http://www.pmfarma.es/noticias/13400-archimedes-pharmalanza-en-espana-pecfent-para-el-tratamiento-del-dolor-irruptivo-oncologico.html>).

A pesar de que ambos medicamentos utilizan la vía nasal, sus formulaciones son distintas y, por tanto, el mecanismo de liberación del fentanilo también lo es. PecFent® utiliza el sistema PecSys, que contiene pectina, para la administración nasal de fármacos, este permite una vaporización fina de microgotas que al entrar en contacto con los iones de calcio de la mucosa nasal se gelifican, formando un gel adhesivo. Este gel libera el fentanilo que será absorbido rápidamente a través de la mucosa nasal, pero de una forma más controlada que en la otra presentación. De esta manera se consigue, por un lado, disminuir la C<sub>max</sub>, evitando picos plasmáticos indeseados causantes de los efectos adversos del fármaco, como la sedación, pero

manteniendo la concentración terapéutica durante el episodio de DIO y, por otro, una Tmax corta que permita un inicio de acción rápido (Álamo et al., 2017).

Mercadante et al. (2014) realizaron un estudio comparativo, aleatorizado y cruzado para evaluar la eficacia analgésica y las reacciones adversas de estas dos presentaciones de administración intranasal para el tratamiento del DIO. Se seleccionaron para el estudio un total de 70 pacientes y se trataron 188 episodios de DIO, de los cuales en 91 se administró fentanilo intranasal y en 97 spray nasal de fentanilo pectina. Este estudio demostró que, aunque las dos presentaciones tienen perfiles farmacocinéticos y biodisponibilidades distintas, ambas son igualmente eficaces y bien toleradas para el tratamiento del DIO cuando se administran en dosis proporcionales al régimen de opioide basal. Además, la mayoría de los pacientes no mostró preferencia por ninguna de las dos presentaciones, ya que no encontraron diferencias significativas entre ambas (Mercadante et al. 2014).

#### [4.1.6. Estudio comparativo entre las distintas presentaciones de fentanilo de liberación inmediata](#)

Como ya se ha comentado, los distintos medicamentos de liberación inmediata de fentanilo estudiados anteriormente presentan distintos perfiles farmacocinéticos y biodisponibilidades, lo que hace que estas presentaciones no sean intercambiables entre ellas, aunque sí hay evidencias de que todas ellas son mejores alternativas a la morfina de liberación inmediata para el tratamiento del DIO (Schug y Ting, 2017). A continuación, vamos a comentar las principales características más interesantes a tener en cuenta de cada una de ellas.

Los comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado, Actiq® y Abfentiq®, al ser administrados en la mucosa bucal evitan el efecto de primer paso hepático. La parte absorbida a través de la mucosa bucal es la responsable del rápido inicio de acción y de la alta biodisponibilidad. Aproximadamente el 25% de la dosis total es absorbida en la mucosa bucal, mientras que el 75% restante de la dosis total se traga y se absorbe lentamente en el tracto gastrointestinal, manteniéndose las concentraciones de fentanilo en el intervalo analgésico (1-3 ng/ml) durante unas 2 horas (Schug y Ting, 2017). De este 75% un 25% no sufre eliminación hepática e intestinal de primer paso, de manera que se obtiene una biodisponibilidad absoluta de entorno al 50%. Este preparado debe ser autoadministrado por el paciente, durando dicha administración unos 15 minutos, lo cual puede ser un inconveniente para pacientes crónicos deteriorados, con falta de destreza o con mala función cognitiva. El efecto analgésico se inicia a los 5-10 minutos

(<http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/Farmacia/medica>

[ments/arxius/comparatiu\\_actiu\\_abstral\\_effentora\\_20100721.pdf](https://arxius/comparatiu_actiu_abstral_effentora_20100721.pdf)), la Cmax oscila entre 0,39-2,51 ng/ml y se alcanza la Tmax a los 20-40 minutos ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64060/FT\\_64060.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64060/FT_64060.html)).

Esta forma farmacéutica presenta algunas limitaciones con respecto a la absorción ya que esta puede ser variable en función de la técnica de administración; puede reducirse si la cantidad de saliva del paciente ha disminuido, si se administra sobre la lengua o las encías en lugar de sobre la mucosa bucal y si se mastica; y además puede verse alterada si antes de la administración del fármaco el paciente ha tomado líquidos que modifican el pH oral (Schug y Ting, 2017).

El comprimido bucal de fentanilo Effentora<sup>®</sup>, gracias a la tecnología OraVescent<sup>®</sup>, produce una reacción de efervescencia, al entrar en contacto con la saliva, que liberará dióxido de carbono para producir ácido carbónico en la boca, disminuyendo de esta forma el pH y favoreciendo la disolución del fentanilo en forma ionizada en la saliva. Este ácido carbónico formará carbonato de sodio, aumentando el pH del medio y pasando el fentanilo a forma no ionizada, de manera que se pueda absorber por la mucosa bucal (Smith, 2012). Así se consigue que, aproximadamente, el 50% de la dosis administrada se absorba a través de la mucosa bucal rápidamente. En cambio, el otro 50% es la parte de la dosis que se traga y que se absorberá más lentamente en el tracto gastrointestinal. Se consigue una biodisponibilidad absoluta del 65%, una Tmax media de 47 minutos y una Cmax de 1,02 ng/ml. La disgregación del comprimido suele tardar unos 15 minutos y el efecto analgésico se inicia a los 10-15 minutos (Tormo Ferrero, 2015).

Esta presentación tiene una mayor biodisponibilidad y un inicio de acción algo más rápido que la presentación anterior. Además, los comprimidos para chupar de fentanilo contienen una cantidad de azúcar, para mejorar la palatabilidad, que puede provocar caries, mientras que Effentora<sup>®</sup> no contiene azúcar, reduciendo el riesgo de caries dental (Schug y Ting, 2017).

Con respecto a los comprimidos sublinguales, Abstral<sup>®</sup>, se disuelven rápidamente gracias a su formulación y poseen una biodisponibilidad absoluta del 54%. Sin embargo, Avaric<sup>®</sup> gracias a una tecnología que permite la liberación rápida del fentanilo aumenta la velocidad y el grado de absorción y se estima que tiene una biodisponibilidad absoluta del 70%, aunque no se ha determinado. A los 50-90 minutos de la administración de Avaric<sup>®</sup> se alcanza el intervalo medio de concentraciones plasmáticas, que es de 360 a 2017 pg/ml. Mientras que tras la administración de Abstral<sup>®</sup> las concentraciones plasmáticas medias máximas se encuentran entre 0,2 y 1,3ng/ml, alcanzándose a los 22,5-240 minutos



([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70501/FT\\_70501.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70501/FT_70501.html)). El inicio de la analgesia aparece a los 15 minutos (<http://www.academia.cat/files/204-5902-FITXER/GUIACastellanov1.pdf>).

Jandhyala y Fullarton (2012), realizaron una revisión sistemática y estudiaron ensayos aleatorios y controlados de los comprimidos bucales, comprimidos sublinguales y comprimidos para chupar de citrato de fentanilo, para comparar la eficacia entre estas tres formas farmacéuticas de absorción transmucosa oral. Según los resultados que obtuvieron, estos autores afirman que el comprimido bucal de fentanilo presenta mejor eficacia que los comprimidos sublinguales y para chupar en el tratamiento del DIO. Además, confirman que estas tres presentaciones de liberación inmediata de fentanilo son mejores alternativas que la morfina de liberación inmediata para el tratamiento del DIO (Jandhyala y Fullarton, 2012).

Con respecto a la película bucal soluble, Breakyl®, aparece en primer lugar una absorción rápida por la mucosa bucal que supone el 51% de la dosis total administrada y que pasa directamente a circulación sistémica. A su vez, aparece una absorción más lenta de la fracción que es tragada y absorbida en el tracto gastrointestinal. Ésta supone el 49% de la dosis total administrada y de esta fracción, el 20% es la cantidad de dosis total que no sufre efecto de primer paso hepático e intestinal. Por tanto, la biodisponibilidad absoluta de Breakyl® es del 71%. La Cmax media se encuentra entre 0,38 y 2,19 ng/ml y la Tmax media es de 60 min. La película se disuelve en unos 15-30 minutos (Schug y Ting, 2017). Se inicia el efecto analgésico a los 15 minutos (<http://www.academia.cat/files/204-5902-FITXER/GUIACastellanov1.pdf>).

La solución para pulverización nasal, Instanyl®, presenta una absorción muy rápida del fentanilo a través de la mucosa nasal, alcanzándose una Cmax de 0,35-1,2 ng/ml con una Tmax de 12-15min y presentando una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente del 89%. El efecto analgésico se inicia a los 7 minutos aproximadamente y la duración del efecto es de unas 2 horas (Schug y Ting, 2017).

La absorción de fentanilo en esta presentación puede variar en función de la cantidad de dosis que pueda gotear o que se trague y sufra efecto de primer paso, lo cual podría modificar la respuesta terapéutica. Esto es menos probable cuando se usa la solución para pulverización nasal de fentanilo con pectina, PecFent®, ya que este sistema, gracias a la formación de un gel, evita el goteo nasal, la ingestión del medicamento y reduce el aclaramiento mucociliar del fármaco. Sin embargo, un ensayo comparativo afirma que en la práctica clínica esto no se tradujo en ventajas (Schug y Ting, 2017). Esta presentación tiene una biodisponibilidad

entorno al 70-90%, iniciándose el efecto analgésico a los 5 min y presentando un Tmax de 15-21 min (Tormo Ferrero, 2015).

Fentanilo	Actiq® Abfentiq®	Effentora®	Abstral®	Avaric®	Breakyl®	Instanyl®	PecFent®
<i>Forma administración</i>	Comprimidos para chupar con aplicador	Comprimido bucal	Comprimido sublingual	Comprimido sublingual	Película bucal soluble	Spray intranasal en solución acuosa	Spray intranasal en matriz de pectina
<i>Tiempo de aplicación</i>	15'	15'	Inmediato	Inmediato	15-30'	Inmediato	Inmediato
<i>Inicio de analgesia</i>	5-10'	10-15'	10-15'	6'	15'	7'	5'
<i>Cmax (ng/ml)</i>	0,39-2,51	1,02	0,2-1,3	0,36-2,02	0,38-2,19	0,35-1,2	0,35-2,8
<i>Tmax</i>	20-40'	47'	22,5-240'	50-90'	60'	12-15'	15-21'
<i>Tiempo duración</i>	2,5-5h	4h	4h	1h	-	1-2h	2h
<i>Tiempo de espera 2ª dosis</i>	15'	30'	15-30'	15-30'	30'	10'	15'
<i>Biodisponibilidad</i>	50%	65%	54%	70%	71%	89%	70-90%
<i>Necesidad titulación</i>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<i>Necesidad saliva</i>	Si	Sí	Si	Si	Si	No	No
<i>Irritación local</i>	No	Si	No	No	-	Si	Si

**Tabla 3.** Datos comparativos sobre las distintas presentaciones de fentanilo de liberación inmediata transmucosa

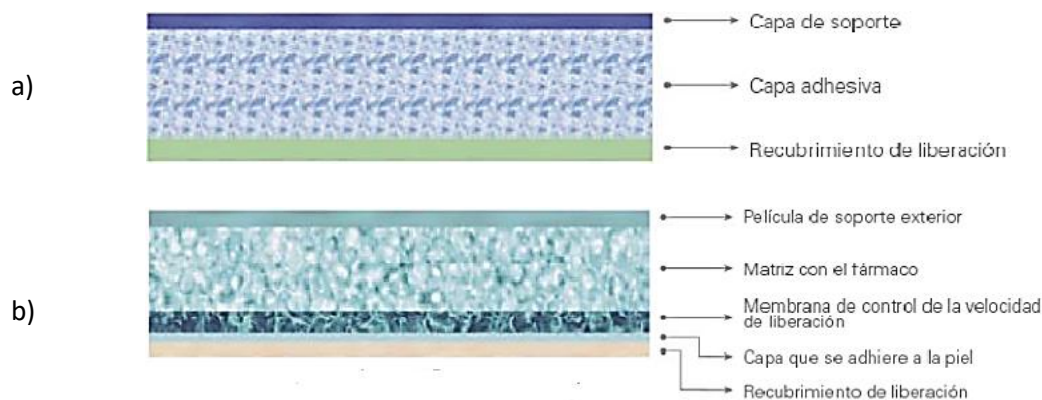
#### 4.2. PARCHES TRANSDERMICOS

Según la RFE (<https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=1011>), los parches transdérmicos son formas farmacéuticas flexibles de tamaño variable destinados a ser aplicados sobre la piel intacta para obtener un efecto sistémico al alcanzar el principio activo la circulación sistémica tras atravesar las capas de la piel. Están formados por una cubierta externa impermeable al principio activo y normalmente también al agua. La función de esta lámina es hacer de soporte de la preparación que contiene el principio activo y protegerla. Además, tienen una tira protectora en la cara que corresponde a la superficie de liberación, que es la que se retira antes de aplicar el parche sobre la piel. La preparación que contiene al principio activo puede encontrarse en forma de reservorio o de matriz.

Los parches de fentanilo que se utilizaban tradicionalmente eran los de tipo reservorio, en los que la preparación del principio activo es líquida y es una membrana la que controla la liberación del fentanilo. La preparación está contenida por la capa de revestimiento, la membrana de liberación controlada y una capa adhesiva (Figura 13). Estos parches contienen una cantidad elevada de fentanilo, que además puede ser fácilmente extraído y usado con fines de ocio y abuso. También 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 los inconvenientes que presenta este tipo de parche se desarrollaron unos nuevos parches transdérmicos de tipo matricial. En este sistema el fentanilo está dispersado homogéneamente en una matriz polimérica semisólida de un adhesivo de poliacrilato, es decir, la propia matriz que contiene al fármaco es la que también actúa como capa adhesiva (Figura 14a). Este nuevo tipo de parches resuelve algunos de los inconvenientes de los parches de tipo reservorio, ya que esta nueva presentación el evita los posibles derrames de fentanilo al dañarse el reservorio y además presenta una mayor dificultad para extraer el principio activo y que sea usado como droga de abuso. Sin embargo, estos parches matriciales tienen una cantidad de fentanilo aun mayor que los parches de tipo reservorio y presentan dificultades a la hora de ser aplicados ya que son más finos, lo que hace que puedan pegarse con facilidad sobre sí mismos, y transparentes, por lo que aumenta la probabilidad de que el paciente olvide retirárselo, aumentando el riesgo de duplicar la dosis. Esto motivó el desarrollo de una segunda generación de parches matriciales, los cuales incorporan una membrana de control de la velocidad de liberación entre la matriz y la capa adhesiva (Figura 14b). Esta membrana de liberación es de etileno acetato de vinilo (EVA) ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68496/FT\\_68496.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68496/FT_68496.html)) y su función es hacer que la liberación del fentanilo desde la matriz sea más lenta que su difusión a través de la piel. Se consigue con este sistema disminuir la cantidad de fentanilo que lleva el parche, disminuyendo el riesgo de sobredosificación y la cantidad desechada (Tabla 4) (García Quetglas et al., 2007).



**Figura 13.** Parche transdérmico tipo reservorio (Fuente: [https://www.cedimcat.info/index.php?option=com\\_content&view=article&id=201:pa&lang=es](https://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=201:pa&lang=es)).

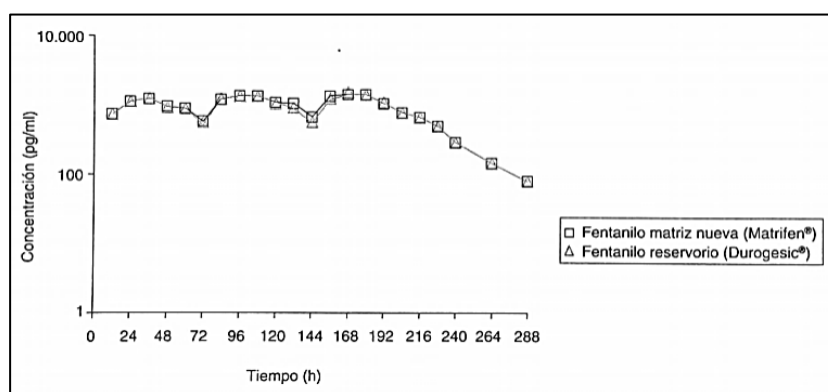


**Figura 14.** Parches de tipo matricial. (a) Matriz convencional y (b) Matriz con membrana de control (Fuente: <http://www.srgyg.org/datos/Proyecto%20REDES.pdf>)

Dosis liberada ( $\mu\text{g/h}$ )	Sistema matricial primera generación (Durogesic Matrix®)		Sistema matricial segunda generación (Matrifen®)	
	Contenido en fentanilo (mg)	Fentanilo desechado (%)	Contenido en fentanilo (mg)	Fentanilo desechado (%)
12,5	2,1	1,2 (57%)	1,38	0,48 (35%)
25	4,2	2,4 (57%)	2,75	0,95 (35%)
50	8,4	4,8 (57%)	5,5	1,90 (35%)
75	12,6	7,2 (57%)	8,25	2,85 (35%)
100	16,8	9,6 (57%)	11	3,80 (35%)

**Tabla 4.** Dosis liberada, cantidad de fentanilo contenida y porcentaje desechado de los parches matriciales. (Fuente: García Quetglas et al., 2007)

Hay que señalar que los tres tipos de parches transdérmicos de fentanilo, aunque posean estructuras distintas, son bioequivalentes, es decir, tienen el mismo perfil farmacocinético y el mismo efecto clínico (Figura 15) (García Quetglas et al., 2007).



**Figura 15.** Concentraciones plasmáticas de fentanilo tras la aplicación de 3 parches (tipo reservorio y tipo matricial de segunda generación) sucesivos mantenidos durante 72 horas cada uno (Fuente: García Quetglas et al., 2007).

En España no se encuentra comercializado ningún parche transdérmico de fentanilo de tipo reservorio, pero sí que hay de los dos tipos de parches matriciales. Entre los parches transdérmicos de fentanilo con matriz adhesiva pueden citarse los de los laboratorios Stada, Ratiopharm, Normon, Mylan, Kern Pharma, Aurovitas Spain, Sandoz, Cinfa, Aristo y las marcas Durogesic® Matrix® y Dolaxital®. Con sistema matricial de segunda generación están comercializados Fendivia®, Matrifen® y Durfenta®. Además, los parches transdérmicos de fentanilo están disponibles en varias dosis: 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h (Tabla 5) (Figura 16).

PARCHES TRANSDERMICOS DE FENTANILO EN ESPAÑA			
MATRIZ ADHESIVA		MATRIZ CON MEMBRANA DE CONTROL	
<i>Marca</i>	<i>Dosis (µg/h)</i>	<i>Marca</i>	<i>Dosis (µg/h)</i>
Fentanilo Matrix Sandoz	12, 25, 50, 75, 100	Durfenta	12, 25, 50, 75, 100
Durogesic Matrix	12, 25, 50, 75, 100	Fendivia	12, 25, 50, 75, 100
Fentanilo Aurovitas Spain	25, 50, 75, 100	Matrifen	12, 25, 50, 75, 100
Fentanilo Matrix Aristo	12, 25, 50, 75, 100		
Fentanilo Matrix Cinfa	25, 50, 75, 100		
Fentanilo Matrix Kern Pharma	25, 50, 75, 100		
Fentanilo Matrix Mylan	25, 50, 75, 100		
Fentanilo Matrix Normon	25, 50, 75, 100		
Fentanilo Matrix Ratiopharm	12, 25, 50, 75, 100		
Fentanilo Matrix Stada	12, 25, 50, 75, 100		
Doloxital	12, 25, 50, 75, 100		

**Tabla 5.** Parches transdérmicos de fentanilo comercializados en España (Fuente: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>).



**Figura 16.** Imagen de los parches transdérmicos Fendivia® con sus distintas dosis (Fuente: <http://hospitales.ferrer.com/es/producto/fendivia>).

En las formas farmacéuticas de liberación inmediata de fentanilo estudiadas anteriormente se señaló que su indicación era el tratamiento del DIO en adultos que ya recibían tratamiento con opiáceos para el control del dolor basal. En cambio, los parches transdérmicos están indicados para el control del dolor crónico intenso, que requiere la administración continua de opioides a largo plazo. En este caso también estarían indicados en niños mayores de 2 años ([https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71854/FT\\_71854.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71854/FT_71854.html)).

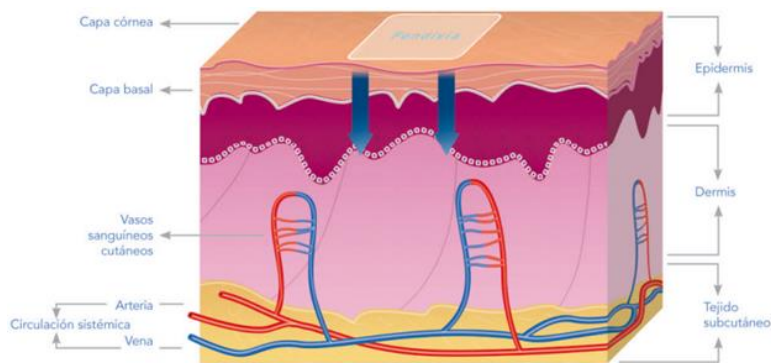
Actualmente estos sistemas se pueden usar para el dolor crónico intenso en general. Sin embargo, su aparición en el mercado fue debido a las limitaciones que presentaba la morfina de administración parenteral en pacientes oncológicos, como era la dificultad de administración en pacientes ambulatorios, lo que estimuló el desarrollo de estas nuevas formas de administración. El fentanilo posee una serie de características, como son su bajo peso molecular, su alta liposolubilidad y alta potencia, que lo hacen un candidato ideal para administrarse por vía transdérmica, desarrollándose esta forma farmacéutica que permite la liberación de una dosis constante durante 3 días. Además, la permeabilidad de la piel para el fentanilo es de  $0,0021 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(\text{cm}^2)^{-1}$ , cifra mucho menor que el flujo sanguíneo en la piel, lo que también influye en la absorción. De esta forma, solo podrían llegar a afectar en la absorción de fentanilo condiciones extremas en el flujo sanguíneo (Torres et al., 1999).

La utilización de esta vía de administración para el fentanilo ofrece una serie de ventajas como son: evitar las variaciones en la absorción y el metabolismo en la administración oral; evitar el efecto de primer paso, por lo que se mejora la biodisponibilidad; permitir la administración de fármacos con una semivida muy baja; lograr concentraciones plasmáticas constantes, evitando los valles y picos plasmáticos que podrían causar los efectos adversos; y régimen terapéutico muy bien aceptado por los pacientes (Navarro Ruiz et al., 2000).

El parche transdérmico de fentanilo debe aplicarse en el torso o en la parte superior de los brazos. Se recomienda aplicar en la zona superior de la espalda en los niños, para evitar que puedan quitárselo. La zona de aplicación no debe estar irritada ni tener vello, en el caso de que así sea, el vello debe cortarse, no afeitarse, para evitar que puedan provocarse microheridas en la piel que afecten a la absorción del principio activo al alterar la piel. Si la zona de aplicación necesita limpiarse antes de la aplicación del parche no se deben usar jabones, aceites, lociones, etc., ya que pueden alterar las características de la piel o irritarla. Se limpiará únicamente con agua, y debe secarse bien antes de aplicar el parche. Una vez preparada la zona, se debe comprobar que el parche no está dañado o cortado, quitar la capa protectora y aplicar sobre la piel presionando suavemente con la palma de la mano durante unos 30 segundos. Finalmente hay que comprobar que los bordes están correctamente adheridos y lavarse las manos posteriormente ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71854/FT\\_71854.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71854/FT_71854.html)).

Una vez aplicado el parche, se produce una liberación sistémica continua (proceso cinético de orden 0) del principio activo durante 72 horas (Navarro Ruiz et al., 2000). La liberación del principio activo se debe al gradiente de concentración que hay entre el parche y la menor

concentración en la piel. La piel absorbe el fentanilo de manera que se crea un reservorio en las capas altas de ésta. A partir de dicho reservorio, el fentanilo difunde a través de la piel hasta alcanzar la circulación sistémica y ejercer su efecto (Figura 17). Son la matriz polimérica y la difusión del fentanilo a través de las capas de la piel las que garantizan que la liberación sea constante, consiguiendo una biodisponibilidad del 92% ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71854/FT\\_71854.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71854/FT_71854.html)), lo que podría indicar que el fármaco no es degradado por el metabolismo cutáneo ni la microbiota (Navarro Ruiz et al., 2000).



**Figura 17.** Absorción del fentanilo a partir de un parche transdérmico (Fuente: <http://www.srgyg.org/datos/Proyecto%20REDES.pdf>).

Pero esta absorción puede verse afectada por distintos factores como son la temperatura corporal y el flujo sanguíneo periférico, que en pacientes con fiebre incrementa un tercio la absorción del fentanilo, por lo que podría aparecer toxicidad. El ejercicio físico, que al incrementar el flujo sanguíneo cutáneo aumenta el paso del fentanilo a circulación sistémica desde el reservorio y una excesiva hidratación y presión sobre la zona de aplicación pueden aumentar también su absorción (Navarro Ruiz et al., 2000).

Tras la aplicación inicial, las concentraciones plasmáticas de fentanilo aumentan gradualmente y se estabilizan entorno a las 12-24 horas, permaneciendo constantes durante el resto de la aplicación. Dos horas después de la aplicación del parche ya se detectan concentraciones plasmáticas de fentanilo, pero hasta pasadas 8 horas no aparece su efecto analgésico, por eso podría ser necesario administrar una dosis de rescate (Torres et al., 1999).

Una vez retirado el parche, la concentración plasmática de fentanilo cae lentamente a la mitad en unas 16-20 horas, debido al reservorio de fármaco formado en la piel. Esto puede ser útil porque permite seguir teniendo controlado el dolor entre 12-24 horas después de haber quitado el parche. Pero, también hay que tener en cuenta que los efectos adversos pueden continuar una vez retirado el parche (Torres et al., 1999).



#### 4.3. CONSUMO DE OPIOIDES EN ESPAÑA. CASO PARTICULAR DEL FENTANILO

El 21 de febrero de 2018, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicaba una nota informativa para comunicar la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para los medicamentos de liberación inmediata de fentanilo ([https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_05-Fentanilo.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_05-Fentanilo.htm)).

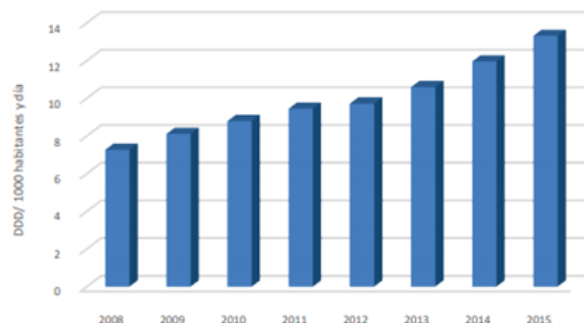
Esta nota aparece como consecuencia del aumento creciente del consumo global de fentanilo en España. Según el informe de utilización de medicamentos opioides en España durante los años 2008-2015 (U/OPI/V1/13022017), el consumo de éstos era en 2008 de 7,25 DHD (Dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día), pasando en 2015 a ser de 13,1 DHD (Tabla 6, Figura 18). Por lo que el consumo se ha incrementado un 83,59% (<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>).

El informe hace referencia a que durante este periodo de tiempo los principios activos comercializados han permanecido más o menos estables, se ha comercializado la combinación de tapentadol y oxicodona, y han dejado de estar en el mercado dihidrocodeína y dextropropoxifeno porque no tenían un consumo muy elevado. Pero sí que se han comercializado nuevas formas farmacéuticas de liberación rápida de fentanilo, tanto orales como nasales. También ha aumentado el número de presentaciones de hidromorfona, oxicodona y buprenorfina.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Total Otros opioides</b>	<b>4,26</b>	<b>4,85</b>	<b>5,41</b>	<b>5,90</b>	<b>6,09</b>	<b>6,63</b>	<b>7,49</b>	<b>8,74</b>
Tapentadol hidrocloreuro	-	-	-	0,01	0,09	0,16	0,29	0,46
Tramadol	2,47	2,66	2,79	2,89	2,82	2,91	3,07	2,99
Tramadol, combinaciones	1,79	2,19	2,62	3,00	3,18	3,56	4,13	5,29
<b>Total Derivados de la fenilpiperidina</b>	<b>1,43</b>	<b>1,57</b>	<b>1,64</b>	<b>1,75</b>	<b>1,81</b>	<b>1,96</b>	<b>2,23</b>	<b>2,33</b>
Fentanilo	1,43	1,57	1,64	1,75	1,81	1,96	2,23	2,33
<b>Total Alcaloides naturales del opio</b>	<b>0,85</b>	<b>0,93</b>	<b>0,97</b>	<b>1,02</b>	<b>1,04</b>	<b>1,12</b>	<b>1,27</b>	<b>1,32</b>
Codeína en combinación	0,61	0,61	0,57	0,53	0,47	0,49	0,52	0,51
Dihidrocodeína	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	-	<0,01	-
Hidromorfona hidrocloreuro	<0,01	0,05	0,09	0,11	0,11	0,09	0,08	0,06
Morfina	0,15	0,15	0,16	0,16	0,17	0,18	0,20	0,21
Oxicodona	0,08	0,12	0,15	0,14	0,12	0,11	0,11	0,11
Oxicodona, combinaciones	-	-	<0,01	0,08	0,17	0,25	0,36	0,43
<b>Total Derivados de la oripavina</b>	<b>0,66</b>	<b>0,71</b>	<b>0,75</b>	<b>0,76</b>	<b>0,77</b>	<b>0,87</b>	<b>0,94</b>	<b>0,92</b>
Buprenorfina	0,66	0,71	0,75	0,76	0,77	0,87	0,94	0,92
<b>Total Derivados de la difenilpropilamina</b>	<b>0,05</b>	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Dextropropoxifeno hidrocloreuro	0,05	0,04	0,02	<0,01	-	-	-	-
Dextropropoxifeno napsilato	<0,01	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total general</b>	<b>7,25</b>	<b>8,10</b>	<b>8,79</b>	<b>9,44</b>	<b>9,71</b>	<b>10,58</b>	<b>11,93</b>	<b>13,31</b>

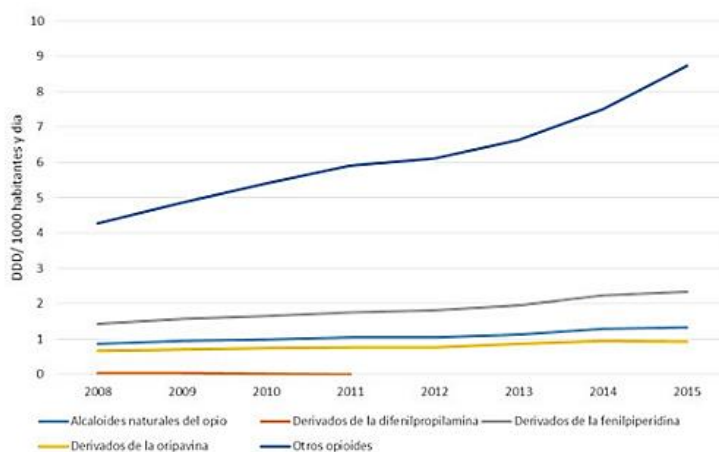


**Tabla 6.** Utilización de Opioides en España. Datos expresados en DDD/1.000hab y día. Sistema Nacional de Salud (Fuente: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>)

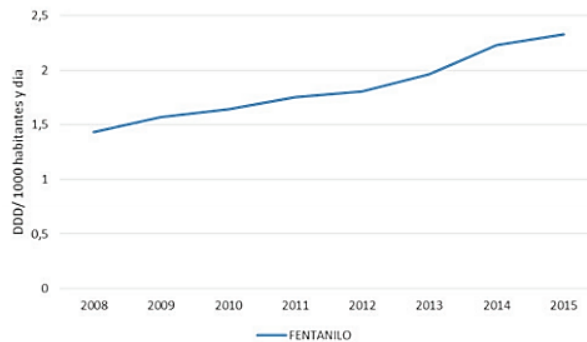


**Figura 18.** Consumo de opioides en España 2008-2015. (Fuente: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>)

El subgrupo cuyo consumo más ha aumentado es el de otros opioides, que integran el tapentadol hidrocloreto, el tramadol y las combinaciones de tramadol (Figura 19). El siguiente subgrupo más utilizado es el de los derivados de la fenilpiperidina, que está formado únicamente por el fentanilo (Figura 20). Este subgrupo representa el 17,51% del consumo total de opioides en España en el 2015, pasando de 1,43DHD a 2,33DHD, casi el doble. La forma más usada es la de fentanilo transdérmico, que supone el 84% del total del consumo de fentanilo (<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>).



**Figura 19.** Consumo de opioides por subgrupos en España 2008-2015 (Fuente: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>)



**Figura 20.** Consumo de fentanilo en España 2008-2015 (Fuente: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>)

En más del 40% de los casos se utilizó el fentanilo de liberación inmediata en pacientes con dolor irruptivo no oncológico, indicación que no está autorizada para estos medicamentos. De esta forma aumenta el riesgo al abuso y/o dependencia, ya que a nivel mundial la mayor proporción de casos de abuso y dependencia se ha dado en pacientes que estaban usando estas formas farmacéuticas fuera de indicación. Según el Sistema Español de Farmacovigilancia, aproximadamente el 60% de los casos notificados de abuso y/o dependencia como sospecha de reacción adversa eran pacientes que lo usaban para una indicación no autorizada en la ficha técnica.

Basándose en estos datos la AEMPS alerta del riesgo que conlleva usar dichos medicamentos fuera de su autorización, por lo que se recomienda respetar las condiciones de autorización de las formas de fentanilo de liberación inmediata para disminuir el riesgo de abuso y/o dependencia, utilizándose exclusivamente para su indicación autorizada, el tratamiento del DIO

([https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_05-Fentanilo.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_05-Fentanilo.htm)).

También el Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME, <http://www.cadime.es/es/noticia.cfm?iid=fentanilo-transmucoso#.XOMBF44zBIU>) alerta que se puede estar infravalorando el potencial adictivo del fentanilo transmucosa. En un estudio que se realizó en 9 centros de atención primaria con los datos de las historias clínicas de prescripción de fentanilo transmucosa, se detectó que el 36% eran pacientes no oncológicos, por lo que la prescripción estaba fuera de la indicación autorizada y que el 24% de los pacientes no cumplían la recomendación de no superar las 4 administraciones al día.

Debido a este elevado riesgo de provocar abuso y/o dependencia, en otros países como es el caso de Estados Unidos, sólo puede accederse al fentanilo transmucosa a través de un programa restringido de la FDA, denominado *Estrategia de Evaluación de Riesgos y Mitigación*. Para prescribir estos medicamentos los médicos tienen que realizar una formación específica online y tanto médicos como farmacéuticos deben llevar un registro específico de cada paciente. De esta forma se pretende reducir el riesgo de abuso y sobredosis no intencionada. Sin embargo, en España estas precauciones no se llevan a cabo todavía (<https://farmaciadeatencionprimaria.com/2017/03/28/riesgo-de-adiccion-a-fentanilo-transmucoso-un-problema-a-tener-en-cuenta/>).

En el mes de marzo de 2019, la SED llegó a una serie de conclusiones sobre el manejo de opioides. La SED considera que, aunque la epidemia de opioides continúa en EE.UU., no existe esta epidemia ni España ni en Europa, ya que, aunque es cierto el aumento considerable del consumo de opioides en Europa (en España el consumo se ha doblado en los últimos 20 años), las cifras de consumo son mucho menores que las de EE.UU. El pasado 2018 murieron 611 personas debido al abuso de fentanilo en España, a pesar de que el consumo de éste en España es bajo. Lo que está claro es que el peligro del fentanilo no está en el fármaco mismo, sino en cómo se usa éste. Por eso es fundamental la correcta formación de los profesionales sanitarios y los pacientes en el uso correcto de estos medicamentos. Así, como saber detectar en los pacientes, mediante escalas, el riesgo de abuso de opioides que presentan y que podrían provocar la adicción. Algunos de estos factores de riesgo son: la asociación de opioides con benzodiazepinas; antecedentes de abuso o psiquiátricos; edad, especialmente jóvenes; abuso del alcohol y los problemas sociales e individuales del paciente (<https://www.sedolor.es/grupos-de-trabajo/opioides/>).

## 5. CONCLUSIONES

1. El fentanilo es un fármaco analgésico opioide con múltiples presentaciones galénicas, dadas sus características fisicoquímicas, que lo hacen sumamente útil para el tratamiento tanto del dolor crónico como del irruptivo.
2. Las formas de liberación inmediata son de absorción transmucosa y constituyen el 45% de las presentaciones de fentanilo comercializadas en España. Permiten alcanzar una elevada biodisponibilidad, con inicio de acción muy rápido (3-15 minutos) y duración del efecto corto (1-2 horas), por lo que son de elección para el tratamiento del dolor irruptivo.
3. Entre las formas farmacéuticas incluidas en este grupo se pueden señalar: comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado, comprimidos bucales y sublinguales, películas solubles y preparados intranasales. Estas formas farmacéuticas no son intercambiables porque presentan diferencias en sus perfiles farmacocinéticos aunque todas ellas son mejores alternativas a la morfina de liberación inmediata para el tratamiento del dolor irruptivo.
4. Dentro de la administración transmucosa, la selección de una concreta (nasal, bucal o sublingual) va a depender de las condiciones en las que se encuentra el paciente. De esta forma, en pacientes con mucositis, boca seca, náuseas o dificultades para tragar se usará preferiblemente la administración intranasal. Mientras que, en aquellos pacientes con lesiones en la mucosa nasal o rinitis, se usará la administración transmucosa oral.
5. Las formas de liberación controlada son de absorción transdérmica y constituyen el 55% de las formas de fentanilo disponibles en España. Los parches transdérmicos están indicados en el tratamiento del dolor basal o crónico, consiguiendo concentraciones plasmáticas constantes durante aproximadamente 72 horas.
6. En España, el consumo de opioides se ha duplicado en los últimos 20 años, aun así, no existe una “epidemia” similar a la de EE.UU. El fentanilo es un fármaco con elevado riesgo de provocar abuso y/o dependencia, por eso, es fundamental respetar las condiciones de uso autorizadas para estos medicamentos, así como detectar en los pacientes el riesgo de abuso.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. Información para profesionales sanitarios. Madrid: AEMPS; 2018. Referencia: MUH (FV), 5 /2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_05-Fentanilo.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_05-Fentanilo.htm). [Consultado en Abril 2019].
- Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. RFE: Real Farmacopea Española en Internet [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Madrid: AEMPS; 2017. Informe de utilización de medicamentos U/OPI/V1/13022017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>. [Consultado en Mayo 2019].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Ai Laket. Fentanilo y la crisis de los opiáceos [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.ailaket.com/?p=5466>
- 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. Rev Soc Esp Dolor. 2017; 24(4): 188–200.
- Arydol. Dolor irruptivo [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://arydol.com/temas/dolor/dolor-cronico/dolor-irruptivo/>
- Cátedra del Dolor. Módulo 7: Farmacología de los analgésicos opiáceos [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%207.pdf>
- CedimCat. Parches transdérmicos [en línea]. [Consultado en Junio 2019]. Disponible en: [https://www.cedimcat.info/index.php?option=com\\_content&view=article&id=201:pa&lang=es](https://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=201:pa&lang=es).

- Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Fentanilo transmuco: riesgo adictivo. Granada: CADIME; 2017.
- CIMA. Breakyl® película bucal. Información importante sobre seguridad dirigida a profesionales sanitarios [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1009>.
- CIMA. Guía para pacientes y cuidadores sobre el uso de Avaric [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/174>
- Decruynaere C, Bragard D. Evaluación del dolor: aspectos metodológicos y utilización en la clínica. EMC - Kinesiterapia - Medicina Física. 2018; 39(4): 1–14.
- Dopico Santamariña LM, Hermida Porto L. Guía Clínica de manejo del dolor oncológico, 2014. Disponible en: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/guias-clinicas/manejo-dolor-oncologico/>
- Drug Store News. Teva lanza Actiq genérico [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.drugstorenews.com/pharmacy/teva-launches-generic-actiq/>
- Esparza-Miñana JM. Diagnóstico y tratamiento médico del dolor irruptivo. Med Clin (Barc). 2018; 150(3): 114–118.
- Farmacia de Atención Primaria. Riesgo de adicción a fentanilo transmucoso, un problema a tener en cuenta [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://farmaciadeatencionprimaria.com/2017/03/28/riesgo-de-adiccion-a-fentanilo-transmucoso-un-problema-a-tener-en-cuenta/>
- FarmacoVigilancia. Retirada del mercado de dos lotes de Instanyl 50 microgramos [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://farmacovigilancia.tv/blog/retirada-del-mercado-de-dos-lotes-de-instanyl-50-microgramos/>.
- Ferrer. Proyecto Redes: Manejo del dolor con opioides [en línea]. [Consultado en Junio 2019]. Disponible en: <http://www.srgyg.org/datos/Proyecto%20REDES.pdf>.
- Ferrer Hospital. Fendivia [en línea]. [Consultado en Junio 2019]. Disponible en: <http://hospitales.ferrer.com/es/producto/fendivia>.
- Ficha Técnica de Abstral®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70501/FT\\_70501.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70501/FT_70501.html). [Consultado en Mayo 2019]

- Ficha Técnica de Actiq®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64060/FT\\_64060.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64060/FT_64060.html). [Consultado en Mayo 2019]
- Ficha Técnica de Avaric®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76976/FT\\_76976.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76976/FT_76976.html). [Consultado en Mayo 2019]
- Ficha Técnica de Breakyl®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74150/FT\\_74150.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74150/FT_74150.html). [Consultado en Mayo 2019]
- Ficha Técnica de Effentora®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08441001/FT\\_08441001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08441001/FT_08441001.html). [Consultado en Mayo 2019]
- Ficha Técnica de Fendivia®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68496/FT\\_68496.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68496/FT_68496.html). [Consultado en Mayo 2019]
- Ficha Técnica de Fentanilo Matrix Cinfa. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71854/FT\\_71854.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71854/FT_71854.html). [Consultado en Mayo 2019]
- García Adrián S, Marrupe González D, Barrio Alonso MJ, Vargas Torres R, García Rodrigo R, Quibén Pereira R. Diagnóstico: pautas diagnósticas y la adecuada gestión del dolor basal y del dolor irruptivo. Med Paliat. 2015; 22: 10–14.
- García Quetglas E, Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada, Campanero Martínez MA, Urdaneta Abate M. Fentanilo. Sistema terapéutico transdérmico y características de las distintas formulaciones. DOLOR. 2007; 22(4): 195-205.
- Garzón Rodríguez C, Farriols Danés C, Rovira Oliva G, Rodríguez Trujillo M, Porta i Sales J. Guía práctica para el manejo del dolor irruptivo oncológico, 2013. Disponible en: <http://www.academia.cat/files/204-5902-FITXER/GUIACastellanov1.pdf>. [Consultado en Mayo 2019].
- Guo Y, Singh AP. Emerging strategies for enhancing buccal and sublingual administration of nutraceuticals and pharmaceuticals. J Drug Deliv Sci Technol. 2019; 52: 440–451.
- Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Farmacología de los opioides. EMC - Anestesia-Reanimación. 2018; 44(2): 1–24.
- Heraldo. Fentanilo: de analgésico a dolor de cabeza para el gobierno de EE.UU.. 2018 [en línea]. [Consultado en Mayo 2019].

Disponible en: <https://www.heraldo.es/noticias/sociedad/2018/09/07/fentanilo-analgico-dolor-cabeza-para-gobierno-ee-1265422-310.html>

- Institut Català d'Oncologia. Actiq/Abstral/Effentora: Tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico por cáncer. Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Instituto Catalán de Oncología. 2010 [en línea]. [Consultado en Mayor 2019].

Disponible en: [http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/Farmacia/medicaments/arxiu/comparatiu\\_actiq\\_abstral\\_effentora\\_20100721.pdf](http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/Farmacia/medicaments/arxiu/comparatiu_actiq_abstral_effentora_20100721.pdf)

- Jandhyala R, Fullarton J. Various formulations of oral transmucosal fentanyl for breakthrough cancer pain: An indirect mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2012; 2(2): 156–162.

- López E, Tovar I, Romero J, Zurita M. Eficacia analgésica del citrato de fentanilo oral transmucosa en el dolor rectal irruptivo de pacientes oncológicos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010; 17(1): 16–21.

- Mercadante S, Adile C, Cuomo A, Aielli F, Cortegiani A, Casuccio A, et al. Fentanyl Buccal Tablet vs. Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Randomized, Crossover, Comparison Study. *J Pain Symptom Manage*. 2015; 50(5): 579–586.

- Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer*. 2016; 24(2): 961–968.

- Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal fentanyl versus fentanyl pectin nasal spray for the management of breakthrough cancer pain in doses proportional to basal opioid regimen. *The Journal of Pain*. 2014; 15(6): 602–607.

- MIMS. Fentanilo ahora en spray nasal [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.mims.co.uk/fentanyl-nasal-spray/pain/article/946947>.

- Muriel C, García-Castaño M, Yusta G, Sánchez-Montero F. Citrato de fentanilo transmucosa oral (OTFC): revisión. *Rev Soc Esp Dolor*. 2000; 7: 319-326.

- National Institute on Drug Abuse. Advancing Addiction Science [en línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-fentanilo>



- Navarro Ruiz A, Borrás Blasco J, Martínez Ramírez M, González Delgado M. Sistema de liberación transdérmico de fentanilo: una nueva forma de analgesia oncológica. *Farm Hosp.* 2000; 24: 64-73.
- Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Harabisova S, Bullier F, et al. A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of fentanyl citrate (fentanyl ethypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin Ther.* 2014; 36(3): 357–367.
- Paredes Mogollo A. Importancia de la vía nasal para la administración de opioides. *Med Paliat.* 2015; 22: 33–45.
- Pernia A, Torres LM. Tratamiento del dolor oncológico terminal intenso. *Rev Soc Esp Dolor.* 2008; 15(5): 308–324.
- PMFarma. Archimedes Pharma lanza en España PecFent para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.pmfarma.es/noticias/13400-archimedes-pharma-lanza-en-espana-pecfent-para-el-tratamiento-del-dolor-irruptivo-oncologico.html>.
- Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990; 41: 273-281.
- RAE. Diccionario de la lengua española [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://dle.rae.es/?id=E5oQXDN>.
- RTP. Revisiones sobre el dolor irruptivo oncológico [en línea]. [Consultado en Mayor 2019]. Disponible en: [http://rtp-magazine.es/publicaciones/RTP\\_IV.pdf](http://rtp-magazine.es/publicaciones/RTP_IV.pdf).
- SED. Conclusiones de la jornada “Los opioides en la encrucijada” [en línea]. [Consultado en Junio 2019]. Disponible en: <https://www.sedolor.es/grupos-de-trabajo/opioides/>.
- Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs.* 2017; 77(7): 747–763.
- Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs.* 2012; 26(6): 509–535.
- Tormo Ferrero V. Vías de administración de fentanilo para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Med Paliat.* 2015; 22: 27–32.

- Torres LM, Calderón E, Rey RM. Fentanilo transdérmico (Durogesic®): características farmacológicas y aplicación clínica. Rev. Soc. Esp. Dolor. 1999; 6: 121-131.