

Vías alternativas a la vía oral para administración sistémica de opioides en Cuidados Paliativos. Revisión de la literatura

C. C. TRUJILLO GÓMEZ, M. MONTOYA RESTREPO¹, E. BRUERA¹

Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia
¹Palliative Care and Rehabilitation Medicine. M. D. Anderson Cancer Center. Houston. EE.UU.

RESUMEN

Más del 80% de los pacientes en fase terminal presentan dificultad para recibir medicamentos por vía oral, existe un creciente interés en desarrollar otras formas de administración sistémica de opioides diferentes a la ruta oral, con el fin de realizar un adecuado control sintomático.

El uso de vías alternativas beneficiará principalmente a pacientes con situaciones clínicas como: náuseas y vómitos, disfagia, obstrucción intestinal, delirio/sedación, disnea y dolor; pacientes que requieran manejo ambulatorio o cuidado en casa.

En esta revisión de la literatura se describirán las indicaciones, limitaciones y los principales aspectos de farmacocinética y farmacodinamia de los principales opioides utilizados por las diferentes vías. Las vías subcutánea, rectal, nebulizada, sublingual, transdérmica, intranasal e iontoforesis serán descritas. La mayoría de estas vías se encuentran en fase de experimentación y se espera sean promisorias, pero en el momento no existe la suficiente evidencia para su utilización en la práctica clínica.

Med Pal 2005; Vol. 12, pp. x-x

PALABRAS CLAVE:

Vías alternativas. Opioides. Cuidados Paliativos.

ABSTRACT

More than 80% of the terminally ill patients have difficulty to swallow oral medications; there is an increasing interest in the development of other routes different than the oral, in order to achieve an adequate symptom control.

Using alternatives routes will mainly benefit patients presenting with clinical conditions like: nausea and vomit, dysphagia, bowel obstruction, delirium/sedation, dyspnea and pain; patients that require outpatient or home care.

This review of the literature is aimed at describing the indications, the limits and the main aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics relative to the alternative routes of administration of opioids most commonly used in clinical practice. Subcutaneous, rectal, nebulize, sublingual, transdermal, intranasal and iontophoresis administration routes are examined. The majority of these routes is on experimental phase and hopefully will be of clinical utility in a near future, but currently there is not clear evidence for their use in the clinical practice.

KEY WORDS:

Alternative routes. Opioids. Palliative Care.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha visto un creciente interés en desarrollar formas alternativas para la administración de opioides; es decir, vías de administración sistémica de opioides que están indicadas cuando la vía oral no es posible. Este interés se basa principalmente en el hecho de que más del 80% de los pacientes con cáncer y en fases avanzadas de enfermedades crónicas tienen problemas para recibir medicamentos por vía oral. El uso de estas vías, permitiría no solo a los pacientes alcanzar un adecuado control sintomático, sino también su manejo en casa, lo cual se vera últimamente reflejado en una mejor calidad de vida.

En esta revisión de la literatura se discutirán principalmente aspectos acerca de las vías subcutánea, rectal y nebulizada; debido a su uso frecuente en la práctica actual. También se mencionaran otras vías como son la sublingual, transdérmica, intranasal e iontoforesis; vías que se encuentran en fase de experimentación y se espera sean promisorias, pero en el momento no existe la suficiente evidencia para su utilización en la práctica clínica. Se delinean aspectos como la farmacocinética y farmacodinamia de los principales opioides utilizados.

Las principales indicaciones para el uso de las rutas alternativas son aquellas situaciones clínicas en las cuales el paciente no pueda utilizar la vía oral, como en el caso de pacientes con náuseas y vómitos, disfagia, obstrucción intestinal, delirio / sedación y disnea severa. El cambio en la vía de administración también se puede realizar con el fin de la titulación rápida del opioide, como por ejemplo

para el manejo de dolor severo por medio del uso de bolos subcutáneos o iontoforesis. Otras situaciones clínicas que pueden influenciar el tipo de vía elegida son la presencia de edema generalizado o trastornos de coagulación; en estos casos, en general, se recomienda evitar la vía subcutánea debido a la absorción errática del medicamento y riesgo de sangrado, respectivamente. Se debe recordar que cuando estas indicaciones no existan, la vía oral es la vía de elección, por su fácil administración, absorción predecible y su menor costo (1) (Tabla I).

Dependiendo de la ruta utilizada los medicamentos tienen diferente farmacocinética y farmacodinamia; por ejemplo, cuando se administra el fentanilo por las diferentes vías, como se observa en la figura 1, se encuentran variaciones en cuanto a la concentración del medicamento, la duración de su efecto y la velocidad de eliminación. Como se puede apreciar en esta gráfica, la vía ideal de administración, sería aquella en la cual se alcance un efecto pico rápidamente, seguido por un nivel plasmático que tenga una forma plana para evitar variaciones en la concentración y así tener un efecto terapéutico mas sostenido y duradero. La principal ventaja que tiene el uso de la vía endovenosa es que el medicamento alcanza rápidamente concentraciones en el sistema nervioso central (SNC), haciendo que el efecto sea más rápido. La administración a través de las rutas alternativas en general es un proceso más lento y menos predecible, como es el caso de la ruta rectal, la cual exhibe un efecto de primer paso, es decir que el tiempo de acción del medicamento administrado por esta ruta no solo depende del tiempo en que se demore su absorción sino también de su paso a través del hígado antes de poder lograr concentraciones efectivas en el SNC (Fig. 2).

Cuando se administran medicamentos no solo se debe tener en cuenta la vía utilizada sino también las características propias de cada medicamento. Por ejemplo, el uso fentanilo endovenoso alcanza rápidamente concentraciones plasmáticas produciendo un alivio de dolor casi inmediato, comparado con el uso de la morfina y la metadona endovenosas, las cuales, tardan mas en alcanzar un pico plasmáti-

co; pero cuando se compara la duración de su efecto, el fentanilo tiene una duración de aproximadamente 1 hora, comparado con la morfina y la metadona (4 horas y 8 horas, respectivamente) (Fig. 3).

A continuación iniciaremos la revisión de las diferentes rutas de administración. No se realizará una revisión acerca de administración de medicamentos por la vía endovenosa ni por el eje neuroaxial pues se considera este es otro gran capítulo que se sale del interés de esta revisión. Al final del artículo se discutirán opciones futuras.

VÍA SUBCUTÁNEA

Es una ruta poco utilizada en los EE.UU., a pesar de que ha existido desde hace más de una década (2,3). Consiste en la administración de medicamentos y líquidos en el tejido celular subcutáneo. La vascularización del tejido subcutáneo es similar a la que se observa en los músculos. La administración de medicamentos y líquidos por esta vía elimina el primer paso de metabolismo hepático, por esta razón se obtiene una alta biodisponibilidad cercana al 90%. Existen factores que van a condicionar la absorción del medicamento: las características físico-químicas de la sustancia, la condición cardiovascular, la presencia de vasoconstricción cutánea, el sitio de aplicación y el ejercicio físico (4).

Se realiza la inserción de una aguja mariposa, o catéter de teflón en el tejido subcutáneo en ángulo de 45 o 60° y se fija con un apósito transparente para visualizar la piel circundante. Los sitios de inserción más comunes son la piel del tórax o el abdomen, aunque se han descrito sitios como el área escapular posterior, muslo, flanco o deltoides (5). Si el paciente se encuentra recibiendo tratamiento con radioterapia, el área escogida debe ser diferente a la irradiada. La aguja puede permanecer insertada de 5 a 7 días. La administración de líquidos se puede realizar de tres formas diferentes: infusión continua (24 h), infusión nocturna (8-12 h) e infusión por bolos (2-3 bolos/día) (6).

TABLA I

ELECCIÓN DE LA VÍA MÁS ADECUADA DE ACUERDO CON DIFERENTES SÍNTOMAS EN PACIENTES QUE RECIBEN CUIDADOS PALIATIVOS

	Endovenosa*	Subcutánea*	Rectal*	Nebulizada**	Sublingual**	Intranasal**	Transdérmica*	Iontoforesis**
Obstrucción intestinal	++	++	++	++	++	++	++	++
Nausea y vomito	++	++	++	++	++	++	++	++
Disfagia	++	++	++	++	++	++	++	++
Diarrea	++	++	-	++	++	++	++	++
Colostomía	++	++	-	++	++	++	++	++
Hemorroides o fisuras anales	++	++	-	++	++	++	++	++
Delirio	++	+	+	-	-	-	++	++
Pacientes en coma	++	++	++	-	-	-	++	++
Trastornos de la coagulación	++	-	++	++	++	++	++	++
Enema generalizado	++	++	++	++	++	++	-	-
Cambio frecuente de dosis	++	++	++	++	++	++	-	++
Titulación de opioides	++	++	+	++	++	++	-	++
Dolor incidental	++	++	++	++	++	++	-	++

(++) Vía más adecuada; (+) Vía a considerar; (-) Vía que no se debe utilizar; *Vía en uso clínico; **Vía experimental

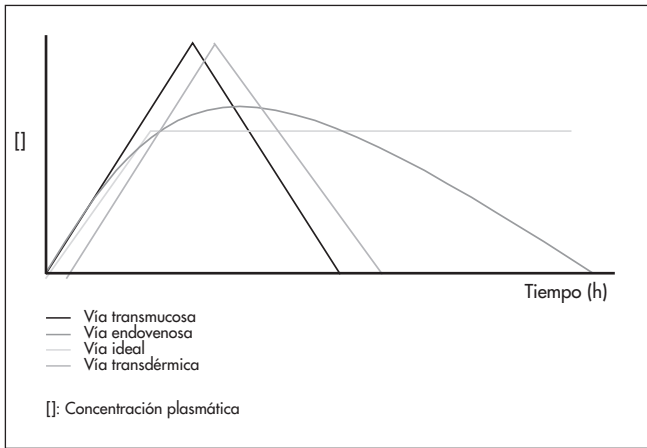


Fig. 1. Farmacocinética de las vías de administración de medicamentos en cuidados paliativos.

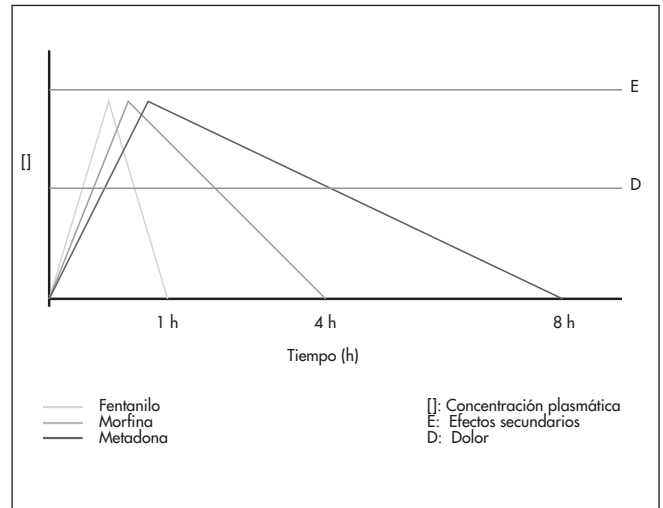


Fig. 3. Administración endovenosa de diferentes medicamentos en cuidados paliativos.

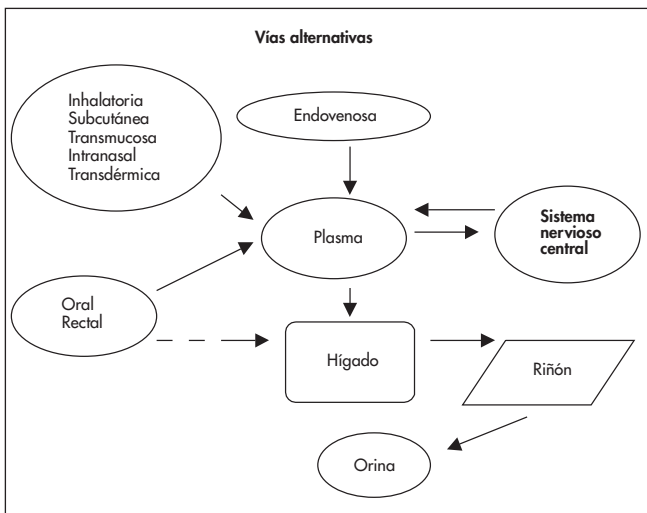


Fig. 2. Consideraciones farmacocinéticas en la administración de opioides en cuidados paliativos.

Los catéteres de teflón han mostrado ser mejores porque duran más tiempo en el sitio de inserción, reduciendo el riesgo de infección. Macmillan y cols., realizaron un estudio en 20 pacientes donde se comparó una aguja mariposa número 25 con la combinación de una aguja introductoria número 26 o una cánula de teflón número 24. El tiempo en días de duración de la cánula de teflón fue más largo que cuando se utilizó la aguja mariposa; las razones por las cuales se cambió el sitio incluyeron: eritema, infiltración, edema, dolor, infección y celulitis (7).

Brenneis y cols., estudio en 45 pacientes hospitalizados la infusión subcutánea de morfina e hidromorfona, se les insertó una aguja mariposa en la región subclavicular o abdominal. Los resultados de este estudio muestran que para la mayoría de los pacientes el sitio puede ser cambiado semanalmente, facilitando la administración de opioides en infusión subcutánea para pacientes que se encuentran en casa (8).

Los principales medicamentos opioides administrados por vía subcutánea son la morfina, diamorfina e hidromorfona. Estos son los medicamentos de elección por su vida

media corta y porque las concentraciones plasmáticas se alcanzan rápidamente. Se ha descrito el uso de otros opioides como el fentanilo, la diamorfina, la oxiconona, la buprenorfina y el sufentanil. Existen numerosos estudios acerca del uso de la vía subcutánea en pacientes que se encuentran recibiendo cuidados paliativos para el manejo de diferentes síntomas, se hará referencia en la tabla II a los estudios realizados en pacientes con dolor secundario a cáncer.

La administración de soluciones de opioides altamente concentradas en el tejido celular subcutáneo por medio de bombas de infusión portátiles, ha permitido que los pacientes permanezcan móviles en el hospital y que sean enviados a casa de forma segura y con adecuado alivio del dolor.

Bruera y cols., reportaron 5 casos de pacientes que desarrollaron toxicidad local severa (eritema, edema o dolor en el área de infusión) durante la administración subcutánea de morfina e hidromorfona, a los cuales se les debía cambiar el sitio cada 24 horas. A estos pacientes se les inició diamorfina (heroína) subcutánea aumentándose la duración del sitio de infusión sin demostrarse cambio en el control del dolor o toxicidad sistémica (9).

Bruera y cols., en un estudio prospectivo de 24 pacientes con dolor secundario a cáncer que se encontraban recibiendo opioides, se les administró hidromorfona subcutánea altamente concentrada para evaluar la tolerancia local. El 95% de los pacientes toleraron una concentración media de 30 mg de hidromorfona por al menos 7 días, y no se observaron casos de toxicidad local (10).

La metadona debe ser un medicamento utilizado con precaución. Bruera y cols., estudiaron en 8 pacientes la administración de metadona por vía subcutánea, 7 de los ocho pacientes desarrollaron eritema e induración entre 12 y 48 horas después de iniciada la infusión del medicamento, razón por la cual este tuvo que ser discontinuado (11).

Mathew y cols., investigaron en 6 pacientes hospitalizados el uso de metadona subcutánea. La duración de la administración del medicamento fue entre 4 y 60 días, no se reportaron casos de suspensión de metadona secundaria a toxicidad local (definida como inflamación), esta se manejó con cambio en el sitio de administración una vez

TABLA II
ESTUDIOS SOBRE EL USO DE LA VÍA SUBCUTÁNEA, CON DURACIÓN (EN DÍAS) DE LA AGUJA EN PACIENTES QUE PRESENTAN DOLOR SECUNDARIO A CÁNCER

<i>Autor</i>	<i>Analgésico</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Duración de la infusión en días</i>
Bruera (15)	Morfina Hidromorfona	34 22	14 (5-23)
Bruera (16)	Morfina Hidromorfona Diamorfina	78	6.5 (1-156)
Drexel (17)	Morfina	36	37 (2-197)
Bruera (18)	Morfina Hidromorfona	108	31 (2-156)
Kerr (19)	Morfina Meperidina Hidromorfona	18	54 (7-225)
Bruera (20)	Morfina PCA Hidromorfona PCA Meperidina PCA	25	28 (18-38)
Meuret (21)	Morfina	143	27 (1-437)
Oliver (22)	Diamorfina	34	7 (1-64)
Watanabe (23)	Fentanilo	22	7,4 (2-32)
Swanson (24)	Morfina Hidromorfona	117	23 (1-295)
Ventafridda (25)	Morfina	60	52 (2-235)

cada cuarto día o la aplicación concomitante de la metadona mezclada con dexametasona. Se ahorra dinero con el uso de la metadona subcutánea, además esta vía ha mostrado ser tan segura y efectiva como la vía venosa, por lo cual es ideal para su uso en cuidados paliativos (12).

Existen diferentes dispositivos electrónicos para la administración subcutánea de medicamentos, sin embargo estos dispositivos son de alto costo. En países en vía de desarrollo se puede utilizar el inyector de Edmonton, método de bajo costo (4,13,14).

Ventajas

- Método simple, seguro y efectivo.
- Puede ser utilizada por personas ajenas al área de la salud.
- Favorece la funcionalidad del paciente.
- Requiere menor supervisión.
- Bajos índices de infección.
- Puede ser utilizada de forma ambulatoria (ideal para utilizar en casa).
- Reduce la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de opioides.
- Se puede utilizar para hidratación a largo plazo.

Desventajas

- No se puede utilizar en pacientes que presenten trombocitopenia o problemas de coagulación.
- Toxicidad local (abscesos estériles, edema y eritema).

VÍA RECTAL

El recto es la parte final del tracto digestivo, mide aproximadamente 15 cm y la circunferencia varía entre 15-35 cm, los fluidos que se encuentran en el recto son alcalinos (pH entre 7 y 8), el total de la superficie rectal es entre 200 a 400 cm², carece de microvellosidades y no posee enzimas digestivas, lo cual es un punto a favor cuando se piensa en la administración de medicamentos. Los microorganismos presentes en la luz del recto pueden alterar la biodisponibilidad del medicamento, estos poseen enzimas hidrolíticas y reductoras las cuales degradan el medicamento cuando se encuentra en contacto con la luz rectal. Tiene un sistema de drenaje compuesto por 3 plexos venosos, hemorroidal superior, medio e inferior, los cuales drenan a la vena cava y a la circulación sistémica. Los supositorios que se aplican en la parte baja del recto están sujetos a un mayor paso hepático, lo cual altera la farmacocinética de los medicamentos.

La vía rectal ha sido utilizada desde tiempos antiguos, hay datos que demuestran que esta se uso desde la época de Hipócrates, hay reportes que muestran el uso de las vías vaginal y uretral. Esta vía de administración de medicamentos es segura, requiere poco entrenamiento de los familiares a cargo del enfermo y es más barata que cuando se administran medicamentos endovenosos, sin embargo dependiendo del nivel cultural y antecedentes del paciente muchos prefieren no utilizarla (26-28).

La absorción de los medicamentos por esta vía puede ser variable por la limitada cantidad de agua presente, por

esta razón idealmente se debe adicionar agua a las tabletas maceradas previa aplicación. Para permitir una mayor absorción, el recto debe encontrarse preferiblemente vacío, en muchos pacientes se aplica el supositorio en contacto con materia fecal y no tiene contacto con la pared rectal, impidiendo su absorción (Tabla III).

TABLA III

FACTORES QUE AFECTAN LA FARMACOCINÉTICA DE LOS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR VÍA RECTAL (26-28)

Posición del supositorio

Forma de administración (tableta, supositorio, micro/macro enema)

- Hidrofílica, lipofílica, anfifílica
- Contenido de aditivos (Surfactantes, Lecitina, Sorbitol)
- Características de la base del supositorio

Medicamento

- Lipofílico vs. hidrofílico
- Tamaño molecular
- Solubilidad en interfase agua-grasa
- Ionización relacionada con el pKa

Factores rectales:

- Temperatura y pH del fluido rectal
- Absorción en la materia fecal
- Microorganismos a nivel rectal
- Integridad de la mucosa rectal
- Cirugía previa

Tiempo de retención

En la tabla IV, se encuentran algunas de las contraindicaciones, ventajas y desventajas de la vía de administración rectal.

La morfina, hidromorfona, oxicodona, metadona, codeína y el tramadol son los opioides utilizados por vía rectal. Los opioides más estudiados son la morfina y la metadona. Se puede realizar la administración de estos opioides con una frecuencia de 8-12 horas, lo cual permite que el paciente encuentre confortable su utilización. La metadona es el opioide con una mejor biodisponibilidad (60-90%) comparado con la oxicodona (45-50%) y la morfina (30-

40%). A continuación mencionaremos algunos de los más importantes estudios acerca de la utilización de estos opioides por vía rectal. La mayoría de los estudios recomiendan el uso de morfina y metadona debido a su bajo costo (26,34).

La morfina esta sujeta al primer paso de metabolismo lo cual explica su gran variabilidad cuando se administra por vía rectal (26,28).

Bruera y cols., realizaron un estudio en 12 pacientes con cáncer avanzado los cuales tenían dolor controlado con morfina, la cual se estaba administrando por diferentes vías con dosis entre 60 y 1200 mg al día, a estos pacientes se les cambio por supositorios de morfina de liberación programada; una vez se establecía la dosis de morfina, se aleatorizaban para recibir el supositorio cada 12 y 24 h el otro grupo. Este estudio mostró que no había una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes en cuanto a la intensidad de los síntomas, preferencia del paciente o efectos adversos, sin embargo este estudio debe ser interpretado con precaución pues la muestra fue pequeña. Se confirmó la posibilidad de administrar morfina en una dosis diaria, lo cual incrementó la satisfacción en los pacientes y las familias (29,30).

Maloney y cols., estudiaron 39 pacientes con enfermedad terminal, a los cuales se les estaba administrando tabletas de morfina de liberación programada por vía rectal. Se demostró que 27 de los 39 pacientes mantuvieron adecuada analgesia cuando se hizo la rotación, sin cambios en los efectos secundarios. En 11 de los pacientes la dosis fue disminuida por somnolencia, pero después de hacer la reducción de la dosis los pacientes mantuvieron buen nivel analgésico, sin variación en los efectos secundarios. Los requerimientos de estos pacientes oscilaban entre 60 y 900 mg en 24 h, en el 85% de los pacientes se pudo administrar el medicamento cada 8 a 12 h, el inconveniente para esta vía es que los supositorios disponibles comercialmente tienen una dosis baja de medicamento opioide lo que limita su uso (31).

De Conno y cols., en 34 pacientes con dolor asociado a cáncer sin previa exposición a opioides. Se randomizaron para recibir morfina 10 mg por vía oral y morfina por vía rectal (en forma de micro enemas). La conclusión de este trabajo fue que la morfina por vía rectal se demora 10 minutos para empezar a observar diferencias en la intensidad del dolor, mientras que la morfina por vía oral se

TABLA IV

CONTRAINDICACIONES, VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA VÍA RECTAL

Contraindicaciones	Ventajas	Desventajas
—Neutropenia (<500 neutrófilos por mL)	—Administración fácil y segura	—Poca aceptación cultural (mitos de violación de intimidad y dignidad, miedo a trauma o sangrado al momento de manipular el supositorio) (1-3)
—Trombocitopenia (<20.000 plaquetas por microl)	—Absorción predecible de medicamentos	—Dificultad de inserción del supositorio (artritis o eventos cerebro vasculares)
—Diarrea	—Evita que el paciente tenga que tener algún dispositivo (bombas de infusión) que limiten su desplazamiento	—Interrupción de la absorción por expulsión de materia fecal
—Enfermedad ano rectal, abscesos perineales y fistulas	—No se presentan efectos secundarios gastrointestinales (úlceras, hemorragias)	—Desarrollo de ano proctitis, necrosis y estenosis rectal
—Resección abdominoperineal previa	—Menor costo comparado las infusiones endovenosas	

demora 60 minutos. No se observaron variaciones en cuanto a los efectos secundarios por ninguna de las rutas de administración (32).

Bruera y cols., estudiaron en 10 pacientes la farmacocinética de la morfina después de la administración de un nuevo supositorio de liberación programada vs la administración de morfina por vía subcutánea en 10 pacientes que tenían dolor asociado a cáncer. Se concluyó que la administración de morfina en supositorio tiene una relación de 2.5:1 cuando se administra por vía subcutánea (33).

Por la larga duración de su efecto, la metadona es uno de los medicamentos más atractivos para el uso rectal (27, 35,36). Desafortunadamente todavía no se conoce mucho de la farmacocinética de la metadona por vía rectal. (36).

Bruera y cols., en un reporte de un caso para manejo de dolor severo asociado a cáncer utilizaron supositorios de metadona. Encontraron que el principal problema de las preparaciones existentes era la baja dosis de opioide, otro era la molestia que le producía a los pacientes la administración del medicamento cada 4 h, motivo por el cual decidieron realizar supositorios con una mayor cantidad de medicamento observando que no había reacciones locales secundarias y que se podía ampliar el tiempo de administración del medicamento a cada 8-12 h (37).

Watanabe y cols., estudiaron 50 pacientes que venían recibiendo dosis altas de hidromorfona subcutánea para manejo de dolor no controlado, toxicidad secundaria a opioides u otros efectos haciendo rotación a cápsulas y supositorios de metadona. El resultado fue que los pacientes tenían un descenso de dolor medido en la escala visual análoga de 10 puntos, los efectos secundarios más frecuentes fueron estreñimiento, sedación y náusea, el costo se redujo aproximadamente en un 10% del total del tratamiento con hidromorfona (38). Este estudio sugiere como los anteriores que la metadona es segura, efectiva y una alternativa de bajo costo para los pacientes que vienen recibiendo altas dosis de opioides para manejo del dolor asociado al cáncer, sin embargo debe ser utilizada con precaución y preferiblemente por un especialista en medicina paliativa.

Bruera y cols. en un estudio prospectivo de 37 pacientes que se encontraban recibiendo dosis altas de hidromorfona subcutánea para manejo de dolor secundario a cáncer, cambiaron este medicamento por metadona rectal y concluyeron que los supositorios son una alternativa efectiva, seguros y de bajo costo (disminuye el costo de manejo del dolor aproximadamente 10 veces) en pacientes que están recibiendo dosis altas de opioides endovenosos (35,37).

Dale y cols., reportaron siete pacientes sanos que recibieron una combinación de 10 mgs de d-metadona rectal junto con 5 mg de metadona intravenosos o 10 mg de metadona vía oral, en dos ocasiones separadas. Los resultados muestran que la absorción rectal de metadona es rápida, tiene una alta biodisponibilidad (76%) y duración de acción larga lo que la hace un medicamento de elección particularmente en pacientes que padecen dolor asociado a cáncer (36,39).

Para concluir, podemos afirmar, al igual que en otras áreas en el campo de los cuidados paliativos, la mayoría de estudios acerca de la vía rectal, incluyen un bajo número de pacientes y su administración es por un corto tiempo (días), lo cual hace que el uso rectal a largo plazo (semanas) sea empírico. El uso de los otros opioides ha sido poco estudiado, probablemente debido a su mayor costo. En el caso

de la codeína, estudios preliminares demostraron un menor nivel pico cuando se utiliza por vía rectal comparado con su uso endovenoso y una mayor frecuencia de efectos secundarios comparado con su uso oral (26). De la oxycodona cabe mencionar que solo existen estudios para su uso postoperatorio (34).

VÍA NEBULIZADA

En cuidados paliativos las situaciones clínicas en las cuales se ha utilizado la vía nebulizada son disnea, tos (productiva o seca), y la acumulación de secreciones en la hipofaringe con riesgo de aspiración, lo cual puede presentarse en pacientes con compromiso neurológico.

Esta vía ha tenido gran aceptación y se ha venido empleando cada vez con mayor frecuencia, sobre todo en el ámbito domiciliario, se debe recomendar instruir a los pacientes y familiares acerca del uso, limpieza del equipo e instrumentos, y asegurar que el equipo sea recogido después del fallecimiento del paciente.

Los opioides nebulizados se han utilizado para mejorar el cuidado del paciente, existen pocos datos que demuestren evidencia del uso de estos en pacientes con disnea asociada a cáncer y se ha visto que los pacientes con carcinomatosis linfagítica son los que obtienen un mayor beneficio al utilizar estos medicamentos. Estos medicamentos reducen el consumo de oxígeno, pero la magnitud de este efecto es insuficiente para explicar su utilidad clínica (40).

Los opioides más comúnmente utilizados son la morfina y la diamorfina (Tabla V). El fentanilo también se ha utilizado, observándose un menor desarrollo de broncoespasmo. Existen reportes en los cuales se han utilizado M6G, codeína e hidromorfona. Para el uso actual de los opioides por vía nebulizada no existe consenso acerca de cuál debe ser la dosis inicial, dosis de mantenimiento, cómo se titulan, o por cuánto tiempo se pueden utilizar manteniendo un efecto terapéutico (45). La biodisponibilidad sistémica de cualquier medicamento nebulizado puede variar considerablemente dependiendo del equipo utilizado y el esfuerzo inspiratorio que pueda realizar el paciente. Existe el riesgo de broncoespasmo con el uso de este grupo de medicamentos, principalmente cuando se usan dosis altas, por lo cual se recomienda que la primera dosis sea administrada en un sitio en el cual el paciente tenga supervisión por parte de profesionales de la salud.

En la tabla VI, pueden observar algunas de las ventajas y desventajas de la utilización de la vía nebulizada.

La morfina ejerce una acción central depresora a nivel del centro respiratorio. También se cree actúa a nivel peri-

TABLA V
MEDICAMENTOS OPIOIDES ADMINISTRADOS POR VÍA NEBULIZADA

Medicamento	Biodisponibilidad	Concentración	Referencia máxima
Morfina	4-8%	Aprox. 10 min.	42,49,94
Fentanilo	-	Aprox. 2 min.	94
Diamorfina	-	Aprox. 6 min. (morfina)	94

TABLA VI
VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE LA VÍA NEBULIZADA

Ventajas	Desventajas
—Menos efectos secundarios a nivel sistémico (baja biodisponibilidad)	—Broncoespasmo
—Alivio de los síntomas más rápido que cuando se administra el opioide por vía oral	—Falta de datos acerca de: dosis inicial, dosis de mantenimiento, titulación, tiempo de utilización para tener un efecto terapéutico (1)
—Los pacientes pueden manejar su disnea más fácilmente con nebulizaciones a necesidad y en un ámbito domiciliario (9,11)	—La biodisponibilidad del medicamento nebulizado varía dependiendo del equipo utilizado y el esfuerzo inspiratorio que pueda realizar el paciente
—Bajo costo de los medicamentos requeridos y del envío del equipo a casa (buena alternativa costo efectiva para el manejo de pacientes en casa) (11)	

férico en los receptores localizados en la pared alveolar (46). La activación de estos receptores puede inhibir la liberación de acetilcolina o puede activar un reflejo en el receptor J (47).

Con base a estudios realizados en voluntarios sanos comparando las concentraciones plasmáticas obtenidas después de administrar morfina sulfato nebulizada (4-50 mg), oral (10-20 mg), subcutánea (2 mg) e intravenosa (5 mg), se ha calculado que la biodisponibilidad sistémica de la morfina es de un $5 \pm 3\%$ comparada con la oral $24 \pm 13\%$. Estos hallazgos sugieren que la vía nebulizada es un método rápido pero ineficaz de administrar la morfina (48-50). La principal limitación de estos estudios es el hecho de ser realizados en pacientes sanos y de que son estudios de dosis única y poseen una dosis no estándar de opioide.

Tanaka y cols., administraron una dosis única de 20 mg de morfina nebulizada a 15 pacientes con cáncer de pulmón o timo que presentaban disnea. Evaluaron los efectos a nivel de disnea usando la escala visual análoga, antes y 60 minutos después de la nebulización, la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y tensión arterial. 10 de los pacientes incluidos se encontraban recibiendo concomitantemente opioides sistémicos (siete pacientes: 65 mg/día de morfina, tres pacientes: 90 mg/día de codeína). En 8 de los 15 pacientes se mejoró la sensación de disnea; medida como un descenso en la escala visual análoga de más del 10%. Se observó un mayor beneficio en los pacientes que se encontraban recibiendo opioides sistémicos, sugiriéndose un aumento en la afinidad de los receptores de opioides a nivel pulmonar cuando estos se utilizan a nivel sistémico. No se reportaron cambios en la frecuencia respiratoria ni saturación de oxígeno (51).

Farncombe y cols., reportaron en un estudio retrospectivo en el cual se revisaron las historias clínicas de 54 pacientes con enfermedades pulmonares maligna y benigna, la eficacia y seguridad en la administración de opioides nebulizados para el manejo de disnea. Utilizaron dosis nebulizadas de morfina entre 5-30 mg, hidromorfona: 1-20 mg, codeína: 15-60 mg y anileridine: 25-50 mg. El tratamiento se encontró efectivo, seguro y conveniente para el

63% de los pacientes del estudio. En la mayoría de los pacientes el rango de duración del tratamiento estuvo entre 3 y 14 días, se reportaron algunos casos de la utilización hasta de 3 a cuatro meses (52).

Davis y cols., evaluaron la eficacia y seguridad de una dosis única de morfina nebulizada (5-50 mg) comparada con una nebulización de solución salina; en 79 pacientes que presentaban disnea en reposo secundaria a malignidad. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia. Este es otro de los estudios que no defiende el uso de morfina nebulizada para la mejoría de la disnea asociada a pacientes con cáncer (53).

Jennings y cols., en una revisión sistemática de la literatura acerca del uso de opioides para el manejo de disnea, encontró 9 estudios que utilizaban opioides nebulizados; 8 de los cuales eran para manejo de enfermedad pulmonar no maligna (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). La revisión no encontró un efecto estadísticamente significativo para el uso de opioides por vía nebulizada en el manejo de disnea; en algunos estudios se puede ver una mejoría de la disnea después de nebulizar morfina, pero no fue estadísticamente significativa con respecto a la solución salina (54).

En general se puede concluir que no existen estudios actuales que soporten el uso de morfina nebulizada para el manejo de disnea de etiología benigna y maligna; en la actualidad se sugiere continuar el manejo de la disnea con morfina vía oral o endovenosa.

Coyne y cols., en un estudio de 35 pacientes con diagnóstico de disnea y enfermedad terminal, evaluó la mejoría producida por la administración de fentanilo inhalado en: la sensación de ahogo, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. El 81% de los pacientes reportaron mejoría en la sensación de ahogo, comparado con un 9% en los cuales no había mejoría. La saturación de oxígeno mejoró de un 94,6% basal a 96,8% a los 5 minutos y 96,7% a la hora. Se observó que la frecuencia respiratoria también tenía mejoría estadísticamente significativa a los 5 y 60 minutos de nebulizado el opioide. No se informaron efectos secundarios (40).

Zepetella, en un reporte de cuatro casos de pacientes con cáncer que presentaban dolor incidental, utilizó fentanilo nebulizado (50 $\mu\text{g/ml}$ en 4 ml de agua), durante 10 minutos, o fentanilo spray nasal (50 $\mu\text{g/ml}$ en 0,2 ml), a los cuales se les incrementó la dosis, en caso de requerirlo; se realizaron mediciones de dolor en la escala visual análoga entre los 0 y 60 minutos. Todos los pacientes encontraron que el fentanilo inhalado era igual o mejor que el medicamento que ellos habían utilizando en el pasado como dosis de rescate, no se informaron efectos adversos (55). Se ha reportado que la analgesia con fentanilo nebulizado ocurre a los 15 minutos y 10 minutos para la vía intranasal (55).

Se han administrado otros tipos de medicamentos por esta vía como son los anestésicos locales (lidocaína y bupivacaína); los cuales tienen aceptación clínica actual para el manejo de tos de origen benigno y maligno. Se han reportado similares riesgos al uso de los opioides (broncoespasmo) (45,56). Wilcock y cols. investigaron el uso de lidocaína en 6 pacientes con edades entre 66 y 76 años, con cáncer de pulmón o compromiso pulmonar metastásico. No se encontró reducción en el esfuerzo inspiratorio, estos hallazgos sugieren que no hay evidencia de beneficios para el tratamiento de disnea con la lidocaína nebulizada (56).

Shimoyama y cols., en una revisión de tres casos de pacientes con cáncer terminal que presentaban disnea a los cuales se les nebulizó furosemida 20 mgs cuatro veces al día. Se reportó que la disnea mejoró considerablemente y pudo ser controlada incluso por semanas, sin evidencia de efectos secundarios, sin embargo estas observaciones deben confirmarse en estudios randomizados y controlados (57).

A pesar de los datos promisorios obtenidos en los trabajos con fentanilo, la evidencia disponible no soporta el uso clínico de los opioides por vía nebulizada para el manejo de disnea en pacientes con cáncer, se requieren estudios doble-ciego, controlados y randomizados que evalúen la dosis, eficacia y seguridad del opioide a ser administrado (46).

VÍA SUBLINGUAL

El área de la cavidad oral es pequeña, aproximadamente 200 cm², con un pH entre 6,2 y 7,4, sin embargo es una región rica en vasos sanguíneos y linfáticos. Los medicamentos cruzan la mucosa oral y entran a la circulación sistémica directamente, evitando el primer paso de metabolismo hepático, lo cual tiene efecto a nivel de su biodisponibilidad. Es importante que cuando se utilice esta vía se coloque la tableta en la mucosa cerca del la encía, puesto que la saliva, afecta la absorción del medicamento al hacer que este se diluya más rápido, haciendo que se trague el medicamento antes de que se realice el proceso normal de absorción (58). Las mejores preparaciones son las tabletas porque los líquidos y las pastas se dispersan a través de la boca y se aumenta la posibilidad de que el paciente trague el contenido.

La mucosa oral se puede comparar con otras membranas lipídicas. La cantidad de medicamento absorbido depende de múltiples factores, incluyendo el pKa del medicamento, el coeficiente de partición de la forma no ionizada, el coeficiente de partición lípido / agua, el peso molecular, la velocidad de difusión pasiva del medicamento en la mucosa oral y el pH de la saliva y los tejidos circundantes del paciente (59).

La morfina es uno de los opioides menos liposoluble, tiene un coeficiente de partición de 0.00001, el pKa en condiciones fisiológicas es de 7,9, lo que indica que más del 90% del medicamento se ioniza en la boca, por estos motivos la morfina tiene un perfil menos conveniente para administración sublingual que los otros opioides.

Pannuti y cols. realizaron un estudio en 29 pacientes con cáncer avanzado a los cuales se les administró morfina por vía oral, rectal, intramuscular y sublingual. Los resultados mostraron que a nivel de efectos clínicos, la morfina por vía sublingual comparada con la vía oral y rectal provee un alivio más rápido del dolor, sin encontrar diferencias en cuanto a efectos secundarios. La morfina por vía sublingual mostró un doble pico plasmático, lo que sugiere que este medicamento es inicialmente absorbido en la mucosa oral (primer pico) y la cantidad restante del medicamento es deglutida y absorbida en el tracto gastrointestinal, razón a la cuál se le atribuye el aumento en su concentración 3 horas después de su administración (segundo pico) (60).

Robinson y cols., estudiaron 17 pacientes con cáncer a los cuales se les administró morfina por vía oral y sublin-

gual. Las concentraciones plasmáticas del medicamento eran mayores después de la administración por vía oral, la escala de alivio del dolor mostró mayores puntajes después de 15 minutos después de haber dosificado la morfina por vía oral comparada con la sublingual (61).

Weinberg y cols., investigaron la absorción de 9 diferentes medicamentos opioides en voluntarios sanos después de la administración sublingual y concluyó que los medicamentos lipofílicos son los mejor absorbidos. Cuando en la cavidad oral se encuentra a un pH de 8,5 la absorción de la metadona se incrementa en un 75%. Un pH alcalino favorece la absorción de la fracción no ionizada de los opioides por vía sublingual incrementando su absorción. La biodisponibilidad de la morfina es pobre, mientras que la metadona, fentanilo y buprenorfina en condiciones controladas fue relativamente más alta (62).

Se han administrado otros opioides por vía sublingual como la buprenorfina, pero los estudios son limitados a manejo de dolor postoperatorio.

VÍA TRANSMUCOSA

La vía transmucosa desarrollada hace más de una década, tiene especial importancia al momento de manejar el paciente que presenta episodios de dolor incidental definido como dolor que inicia rápidamente, intensidad moderada a severa, y de relativamente corta duración; este dolor esta especialmente asociado con empeoramiento de la funcionalidad y el bienestar emocional (63).

El fentanilo, por su alta liposolubilidad pasa a través de la mucosa oral rápidamente, la absorción por esta vía se salta el primer paso de metabolismo hepático, haciendo que se presente una biodisponibilidad mayor cuando se compara con la administración oral del medicamento. El rápido inicio de acción y la corta duración de su efecto asociado con la gran distribución en los tejidos hace que sea el medicamento de elección para manejo de dolor incidental en pacientes con cáncer, pacientes que han sido expuestos previamente a opioides que se encuentran tomando una dosis de morfina > 0 = a 60 mg/día o la dosis equianalgésica de otro opioide por vía oral o 50 µg de fentanilo transdérmico por una semana o más.

Coluzzi y cols., en un estudio doble-ciego, randomizado de 134 pacientes con dolor incidental secundario a cáncer y otras condiciones, estudiaron la efectividad del uso de fentanilo transmucoso comparada con la administración oral de morfina de liberación inmediata. Se observó un incremento en el alivio de dolor con la administración de fentanilo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con los efectos secundarios (sedación, náusea, constipación y mareo) (63).

Burton y cols. investigaron el uso de fentanilo transmucoso en 39 pacientes con dolor incidental asociado a cáncer, la intensidad del dolor fue medida por medio de la escala visual análoga, antes de utilizar el fentanilo fue de 9, después de la utilización de 200-600 µg la intensidad del dolor descendió en todos los casos; disminuyó en un promedio de 3 puntos. Tiene la ventaja de ser un método mas económico cuando se compara con el costo que tiene el ingreso del paciente a la sala de emergencia o con la administración de opioides por vía endovenosa (64).

Kharasch y cols., estudiaron el efecto de administrar

fentanilo transmucoso en 12 ancianos sanos (67 ± 4 años) comparados con 12 jóvenes sanos (18-40 años), para determinar si existía alguna diferencia en la farmacocinética y farmacodinamia de este medicamento. Los autores concluyen que utilizar fentanilo es seguro en los dos grupos de pacientes, sin alterar los parámetros mencionados con anterioridad, pero estos estudios son basados en pacientes sanos y se tiene la limitante que no se predice que pasa con pacientes que tengan cáncer, enfermedades concomitantes o mayores de 70 años de edad (65).

VÍA INTRANASAL

La vía intranasal es una de las rutas de administración que podría ser una de las más convenientes para la entrega de medicamentos. La absorción nasal de medicamentos se debe a la gran superficie de la mucosa y a la abundante vascularización del epitelio, la sangre que circula en el epitelio pasa directamente a la circulación sistémica evitando el primer paso de metabolismo hepático (66-69). En la mucosa nasal se han encontrado enzimas como la citocromo P450, con las subfamilias CYP2C, CYP3A y CYP2A, pero hasta el momento se desconoce cual es el papel que cumplen (69).

Uno de los grupos de medicamentos que han sido utilizados con mayor frecuencia son los opioides, existen diversos estudios acerca de la seguridad y eficacia del uso de estos por vía nasal y se han utilizado principalmente para el manejo de dolor incidental asociado a cáncer (67). Los medicamentos con bajo peso molecular que son predominantemente lipofílicos son los que pueden ser absorbidos con mayor rapidez y de forma más eficaz, proveen un rápido inicio de acción y no necesitan de medicamentos que promuevan la absorción. Estudios realizados previamente con opioides como alfentanil, fentanil, sufentanil, oxycodona, buprenorfina y butorfanol han mostrado que las concentraciones séricas máximas de los medicamentos se consiguen entre 5 y 49 minutos pero existe gran variabilidad individual (Tabla VII).

La administración intranasal de opioides puede producir dos efectos secundarios: uno relacionado al medicamento y otro con los efectos a nivel de la vía de administración. Los efectos secundarios relacionados al medicamento son los mismos efectos que cuando se administran por otras vías convencionales (nausea, constipación, sedación, etc.),

sin embargo, efectos adversos severos como depresión respiratoria o hipotensión, se cree que ocurren muy ocasionalmente (69). Los efectos que se producen sobre la superficie nasal son los que causan mayor preocupación, con el uso a corto plazo (3 días) no se reportaron secuelas serias; el uso a largo plazo (no especificando duración) fue asociado a congestión nasal en un 13% y con epistaxis, rinitis, faringitis, infección de tracto respiratorio superior y congestión nasal en el 3-9% de los pacientes, vale la pena aclarar que este estudio fue realizado con butorfanol (69).

Fitzgibbon y cols., en 12 pacientes con diagnóstico de cáncer que presentaban dolor incidental, a los cuales se les instruyó en el uso de morfina intranasal. Se evaluaron los efectos secundarios, el más frecuente fue irritación nasal descrita como congestión, sensación de quemadura, rino-rrea y estornudos, los cuales según el estudio ocurrieron en el 82% de los pacientes, sin embargo estos fueron transitorios y no requirieron el uso de otros medicamentos (67).

Los medicamentos hidrofílicos como la morfina pueden ser removidos de la cavidad nasal por el mecanismo de barrido mucociliar antes de que exista suficiente absorción. El gluconato de morfina administrado por vía nasal como una solución tiene una limitada absorción, con una biodisponibilidad del orden del 10% comparada con la administración endovenosa. Illum y cols., en 12 personas sanas a las cuales se les administraron 3 productos con diferentes cantidades de morfina, se mostró que la vía nasal fue rápidamente absorbida con una concentración plasmática máxima de 15 minutos o menos y una biodisponibilidad de cerca del 60% cuando se mezcla con el citostan; los metabolitos morfina 3 glucurónido (M3G) y M6G se encuentran concentraciones plasmáticas más bajas cuando se hace la comparación con la administración por vía nasal y endovenosa (68). La absorción de medicamentos con peso molecular bajo y polipéptidos puede ser lograda si se administra en combinación con un agente que promueva la absorción como es el citostan, el cual permite que el medicamento perdure por más tiempo en contacto con la cavidad nasal aumentando el transporte a través de la membrana antes de que el medicamento sea barrido por el mecanismo mucociliar.

En Estados Unidos se encuentra únicamente disponible el butorfanol, esta vía fue desarrollada después de observar que su biodisponibilidad oral era de aproximadamente el 5%. En la tabla VIII se encuentran algunas de las ventajas y desventajas de la vía de administración intranasal.

TABLA VII

FARMACOCINÉTICA DE LOS OPIOIDES ADMINISTRADOS POR VIA INTRANASAL

Medicamento	Tipo de estudio	Número de pacientes	T _{max} (min.)	C _{max} (ng/ml)	Biodisponibilidad (%)
Alfentanil (70)	Randomizado, cruzado, doble ciego	10	9 (2,1) ¹	20,1 (7,3) ¹	65 (26) ¹
Fentanil(72)	Randomizado, cruzado, doble ciego	8	5	0,29 (0,076) ²	71
Sufentanil (73)	Randomizado	16	10	0,080 (0,029) ²	78
Oxycodona (74)	Randomizado, cruzado	10	25 (20-240) ³	13 (9-17) ³	46 (25-67) ³
Buprenorfina (71)	Cruzado	9	30 (6,6) ²	1,77 (0,45) ²	78,2 (8,3) ²
Butorfanol (75)	Randomizado, cruzado	11	49 (30) ¹	1,68 (0,36) ¹	71 (9) ¹

¹Promedio (desviación estándar); ²Promedio (SEM); ³Promedio (intervalo de confianza 95%).

TABLA VIII

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO INTRANASAL DE OPIOIDES

Ventajas	Desventajas
—Uso en casa	—Efectos secundarios relacionados con el medicamento
—Fácil administración	—Efectos secundarios relacionados con la vía de administración
—Útil en pacientes con trastornos de deglución o vómito	
—Bajo índice de efectos secundarios	
—Alto nivel de aceptación	

TRANSDÉRMICA

La piel está compuesta por el estrato córneo, estructura avascular y lipofílica, continua con la dermis la cual es más hidrofílica, y permite el ingreso del medicamento a los vasos sanguíneos. La absorción a través de la epidermis es rápida pero la velocidad de penetración puede verse disminuida al tener que pasar por la capa hidrofílica, por este motivo la difusión del medicamento puede ser más lenta, este proceso se conoce con el nombre de efecto reservorio (76). La absorción de medicamentos puede variar de acuerdo con diferentes factores como el uso de diferentes vehículos, la integridad de la piel, la extensión de cualquier inflamación en la piel, edad, diferencias raciales y la permeabilidad en las diversas áreas del cuerpo. La mayoría de los sistemas de transporte consisten en películas con una superficie definida la cual libera la medicina a través de la piel intacta a una velocidad previamente establecida. Estos sistemas proveen una rata de absorción predecible y eliminan muchas de las variables que están asociadas con el uso de cremas y ungüentos. El área de uso no debe ser mayor de 50 cm² por su toxicidad (77).

El fentanilo tiene un peso molecular bajo, alta potencia analgésica y liposolubilidad haciéndolo muy soluble, por este motivo es una molécula atractiva para usar por vía transdérmica (78). El sistema está designado para suministrar fentanilo en concentraciones constantes de 25, 50, 75 y 100 µg, para períodos de 72 horas (79). Después de 1 o dos horas de aplicado el parche se pueden detectar concentraciones plasmáticas de 0,2 ng/ml, la concentración plasmática máxima fue de 0,6, 1,4, 1,7 y 2,5 µg/L a dosis de 25, 50, 75 y 100 µg/h respectivamente, mientras que se alcanza una concentración estable entre 8 y 24 horas después de la aplicación (80). En la literatura se han reportado demora en alcanzar la concentración plasmática de 34 y 38 horas (25 a 100 µg/h), este retardo se cree es debido a la formación de depósitos de fentanilo cerca de la piel antes de que se difunda a la circulación (79). Su vida media es cerca de 17 horas y su biodisponibilidad es del 92%, principalmente porque evita el primer paso de metabolismo hepático (80). Es metabolizado principalmente por el citocromo P450 (CYP3A4), el principal metabolito es el norfentanil y otros como el despropionilfentanil, hidroxifentanil e hidroxinorfentanil que carecen de actividad farmacológica (79). Cuando se suprime el uso de fentanilo la eliminación es lenta, la vida media de eliminación después de remover el parche es de 17 horas (13-22 h) (81). El descenso progresi-

vo en las concentraciones plasmáticas de fentanilo después de remover el parche sugiere que existe un depósito del medicamento en la piel, como resultado se produce una absorción prolongada, que puede ser esperada por su alta liposolubilidad (77,78).

Se ha sugerido que el ejercicio y la fiebre pueden hacer que la velocidad de absorción a través de la piel produzca incrementos transitorios en las concentraciones séricas de fentanilo (82). Cuando la temperatura se eleva hasta 40 °C se puede incrementar la velocidad de absorción cerca de una tercera parte (79).

Muchos de los datos que se encuentran acerca de la farmacocinética de fentanilo transdérmico son obtenidos de estudios en pacientes que se encontraban en postoperatorio más no en pacientes con dolor asociado a cáncer (79). Larsen y cols. estudiaron la variación interindividual e intraindividual de fentanilo en la piel de 3 pacientes que habían sido sometidas a cirugía reconstructiva de seno o cirugía plástica abdominal, encontraron que había una pequeña variación entre los sitios (piel de seno o abdomen), diferencia que no era estadísticamente significativa. Hallazgos similares se informaron en el estudio de Roy y cols., quienes utilizaron piel de cadáver y no se encontraron diferencias en la permeabilidad del fentanilo en piel de abdomen, muslo o seno (76,83).

Caplan y cols., realizaron dos estudios comparando el uso morfina endovenosa con o sin el uso concomitante de parche de fentanilo en dolor postoperatorio. Los pacientes que reciben el parche de fentanilo requieren una cantidad menor de morfina comparados con pacientes que recibieron únicamente morfina endovenosa, por analgesia controlada por el paciente (84,85). También se observó que una hora después de remover el parche de fentanilo un 59% de los pacientes desarrollaban eritema, pero el problema desaparecía después de pasadas 24 h, sin tener ninguna otra repercusión (85).

El fentanilo transdérmico no es una buena opción cuando el paciente no tiene adecuado control de dolor con medicamentos de corta acción (78,86), debe utilizarse para proveer adecuada analgesia cuando el paciente tiene un dolor controlado, en los pacientes con cáncer avanzado en los cuáles la sintomatología es variable y rápidamente cambiante debe ser utilizado con precaución (78,80). Ellershaw y cols. describen el dilema médico que existe acerca de la continuación o retiro del parche de fentanilo en pacientes que se encuentran en la fase agónica de la enfermedad. Este autor realizó un estudio con 94 pacientes con diferentes cánceres a los cuales se les administró parche de fentanilo vs. diamorfina subcutánea, la conclusión de este estudio fue que el control de dolor no está comprometido en la fase agónica si se tiene un parche de fentanilo. Si el parche de fentanilo se remueve se debe iniciar un medicamento opioide como alternativa, pero existe la posibilidad de tener un inadecuado control de dolor (87).

Donner y cols. realizaron un estudio con 51 pacientes con dolor asociado a cáncer que se encontraban recibiendo tratamiento con fentanilo transdérmico en un período largo de tiempo, un 72,5% de los pacientes continuaron este tipo de terapia entre 3 y 12 meses, se encontró adecuada reducción de dolor en la puntuación de los pacientes entre 1,4 y 2 (escala 0-10), se observó de igual forma que la utilización de este medicamento causaba menos estreñimiento (escala verbal) en los pacientes (88).

Ahmedzai y cols. reclutaron 202 pacientes con cáncer que estuvieran recibiendo opioides fuertes para manejo de dolor, en los cuales el dolor estuviera controlado con la dosis de opioides 48 horas antes del estudio. Se conformaron dos grupos a los cuales se les administró morfina de liberación prolongada y fentanilo transdérmico, durante 15 días y después se invirtió el tratamiento. Para manejo de dolor incidental se administró morfina de liberación inmediata, se realizaron mediciones en cuanto a control de dolor, sedación, hábito intestinal, calidad de vida, índice de funcionalidad, preferencias en el tratamiento, y efectos secundarios y adversos con la administración del medicamento. Cuando los pacientes estaban en la fase de fentanilo se observó que utilizaron más rescates comparado con el grupo que se encontraba en morfina, pero el número de dosis adicionales utilizadas descendió después de 7 días de tratamiento con el parche. Los resultados finales de control del dolor muestran que los pacientes en fentanilo transdérmico tienen adecuado control de dolor (77%) cuando se comparaban con morfina (81,1%). Al final del estudio se mostró que los pacientes preferían la utilización del parche de fentanilo porque tenían menos interrupciones en las actividades de la vida diaria tanto pacientes como familiares, era más conveniente y satisfactorio el uso del parche que la toma de las tabletas de morfina (89).

El fentanilo transdérmico está contraindicado en pacientes con dolor agudo postoperatorio y no se debe administrar a niños menores de 12 años de edad o a pacientes de más de 18 años que pesen menos de 50 kg. La dosis inicial no debe exceder de 25 $\mu\text{g/h}$ en pacientes no expuestos a opioides, ancianos y en pacientes muy debilitados que estén recibiendo menos de 135 mg/día de morfina oral o su equivalente (79,86).

Los efectos secundarios más severos asociados con la administración de fentanilo por vía transdérmica fueron: hipoventilación, la cual ocurrió en el 2% de los pacientes con dolor secundario a cáncer. Otros efectos compartidos con los otros opioides fueron náusea, vómito y estreñimiento (90). Ahmedzai (89) sugiere que fentanilo causó menos constipación subjetiva que la morfina oral. Las reacciones adversas en la piel fueron eritema y reacciones localizadas al sitio de aplicación (eritema, pápulas, prurito y edema), reportadas con una frecuencia entre 1 y 2% (79).

La buprenorfina es un opioide semisintético de acción central, con propiedades agonistas/antagonistas (agonista parcial de receptor opioide μ y antagonista del receptor κ), tiene una alta potencia analgésica al compararlo con morfina y bajo potencial adictivo (91). Se está utilizando en Europa y Australia para manejo de dolor secundario a cáncer, aunque su uso ha sido principalmente pacientes con dolor agudo postoperatorio y dolor de origen crónico de moderada a severa intensidad que no han tenido respuesta con el manejo convencional de analgésicos no opioides (81). Es lipofílico, tiene bajo peso molecular, estas propiedades lo hacen un medicamento adecuado para penetrar a través de la piel. La buprenorfina está contenida en un parche matriz, diferente al parche de fentanilo que es un parche reservorio, este es aplicado en la piel y se cambia cada tercer día. Cuando se daña el parche reservorio se puede presentar una elevada liberación, haciendo que se presente una sobredosificación del paciente, mientras que con el parche matriz el daño no interfiere con la liberación controlada del medicamento (92).

La buprenorfina transdérmica esta disponible en presentaciones de 20, 30, 40 mg incorporadas en una matriz adhesiva designada para liberar medicamento de manera controlada y estable a dosis de 35, 52.5 y 70 $\mu\text{g/h}$, durante 72 h, lo que corresponde a dosis diarias de 0,8, 1,2 y 1,6 mgs de buprenorfina aproximadamente, y a dosis de morfina oral de 60, 90 y 120 mg/día (81,92,93). La concentración plasmática se alcanza después de varios días con este tipo de administración. La vida media que se ha reportado es de 25-27 h. Para que se produzca su efecto analgésico se deben esperar cerca de 12 h. Es importante saber que mientras se está utilizando este sistema el paciente debe recibir un opioide de liberación inmediata para el manejo de dolor incidental y evitar que se desarrolle un síndrome de abstinencia durante la fase inicial de titulación (93).

Este sistema transdérmico de buprenorfina se ha evaluado y mostró ser efectivo para el manejo de dolor crónico y severo. Sittl y cols., en un estudio multicéntrico, randomizado, controlado, doble ciego, placebo controlado, de 154 pacientes con dolor moderado a severo de origen maligno y no maligno. Los requerimientos de rescates en el grupo de buprenorfina se redujeron en un 50-70% comparado con los consumos previos, los pacientes tratados con este medicamento experimentaron un mayor alivio de dolor, reducción en la intensidad y mejoraron el período de sueño libre de dolor (91).

Los efectos secundarios con la administración de este medicamento fueron clasificados de leve a moderada intensidad, estos incluyeron eritema (26,6%), prurito (23,2%), náusea (16,7%), vómito (9,3%), vértigo (6,8%), sedación (5,6%), estreñimiento (5,3%) y eritema (4%); estos efectos secundarios fueron atribuidos a reacciones locales en el sitio de aplicación, al opioide (buprenorfina) o a enfermedad concomitante (91). Estos efectos adversos fueron reportados con mayor frecuencia por los pacientes con dolor de origen maligno en un 46,6% comparado con 34,2% con dolor de origen no maligno.

Como conclusión la buprenorfina es otra de las alternativas existentes cuando se piensa en manejar el paciente con dolor crónico asociado a cáncer. Es otro medicamento del grupo de los opioides que se puede utilizar transdérmicamente; sin embargo se deben realizar más estudios para determinar cuál es el lugar que debe ocupar la buprenorfina en el manejo de pacientes con dolor crónico de origen maligno.

IONTOFORESIS

Consiste en la utilización de la corriente galvánica para la introducción en el organismo de los iones activos de un medicamento. El interés que se ha mostrado en la administración de medicamentos por esta vía empezó por los anestésicos locales, se han utilizado diversos medicamentos como la hormona liberadora de gonadotropina, diclofenac, aciclovir y nicotina (94). Este sistema de administración de medicamentos puede ser benéfico en pacientes que presentan dolor incidental y dolor agudo, sin embargo faltan estudios que aporten datos en dolor crónico y dolor asociado al cáncer (95).

El estrato córneo de la piel es una barrera para el paso de agua y solutos, su integridad es crucial para mantener la homeostasis y la función de defensa contra bacterias; sin

embargo funciona como una membrana que permite la penetración de iones por los orificios glandulares sudoríparos y sebáceos hacia la hipodermis, desde allí al resto del organismo. Este método de administración de medicamentos elimina el primer paso de metabolismo hepático y provee un simple y eficaz método de administración parenteral continua.

Para que los medicamentos penetren la piel en cantidades clínicamente significativas necesitan tener bajo peso molecular, ser lipofílicos, sin carga y potentes (94,95). Los iones dependiendo del grado de penetración se pueden dividir en dos grupos: los no difusibles (algunos anestésicos) y los difusibles que llegan al torrente sanguíneo y de ahí al resto del organismo. El trinitato de glicerina es el medicamento ideal para administrar por esta vía pues es muy liposoluble y tiene rápida eliminación.

Se pueden administrar soluciones acuosas, pastas o pomadas. Siempre debe haber un electrodo activo que es el portador del medicamento y este se coloca directamente sobre la piel, el electrodo pasivo sirve sólo para cerrar el circuito, este debe ser de mayor tamaño y debe separarse de la piel con una esponja humedecida en solución salina. Ambos electrodos deben ser colocados a corta distancia uno del otro. En caso de aplicar un líquido se hará impregnado en una gasa o algodón que se debe dejar entre la piel y el electrodo. Si estamos aplicando un gel o pomada esta se pondrá en contacto directamente con la piel y se cubre con una compresa húmeda con agua destilada. El medicamento, positivo o negativo, se coloca en el electrodo que tenga la carga opuesta, la razón para esto es que los polos contrarios se atraen pero además los polos semejantes se repelen, por lo que el medicamento repelido por el electrodo penetra hacia el interior del organismo.

El tiempo requerido para la infusión del medicamento no sólo depende de la solución en sí, otros factores de importancia son: el tamaño de los electrodos, la concentración del medicamento y la intensidad empleada en el tratamiento (0,2 mA/cm²) (94,95).

En la tabla IX, pueden observar las ventajas y contraindicaciones de la utilización de la iontoforesis.

La morfina siendo el opioide más hidrosoluble no posee absorción transdérmica. Con el uso de iontoforesis se han reportado concentraciones plasmáticas en estudios realizados en voluntarios. La morfina fue detectada después de 5 minutos y obtuvo una concentración plasmática máxima aproximadamente después de una hora de administración (96).

TABLA IX

VENTAJAS Y CONTRAINDICACIONES DE LA IONTOFORESIS

Ventajas	Contraindicaciones
—Facilita la introducción de iones de alto peso molecular que no pueden penetrar de forma pasiva en el organismo	—Aplicación en zonas de piel isquémicas, anestesiadas, con hematomas o heridas
—Aumenta la velocidad de penetración del medicamento	—Pacientes con marcapasos
—Mantiene una liberación sostenida del medicamento con un mismo nivel terapéutico	—Tromboflebitis
	—Epilepsia

Ashburn y cols., determinaron la efectividad de la administración de morfina para el control del dolor postoperatorio en 38 pacientes con reemplazo de cadera y rodilla. Los pacientes fueron colocados en PCA de meperidina, a 17 pacientes se les administró morfina por iontoforesis, 21 pacientes recibieron una solución de lactato de ringer como placebo durante 12 h, el grupo que utilizó morfina requirió menos dosis de meperidina para manejo del dolor en comparación con el grupo control (97).

El fentanilo ha sido uno de los medicamentos más utilizados por esta vía de administración, sin embargo los estudios se han realizado en pacientes que se encuentran en período postoperatorio y en voluntarios, no hay estudios que demuestren la eficacia de este método en pacientes con dolor asociado al cáncer. Se espera que en un futuro esta técnica revolucione la administración de medicamentos en este grupo especial de pacientes (98). Los factores que afectan la administración de fentanilo por esta técnica han sido investigados ampliamente, estos son: la naturaleza fisicoquímica del medicamento, la solución y el voltaje, la duración y la naturaleza de la corriente (94).

Ashburn y cols., administraron fentanilo por medio de iontoforesis en 5 voluntarios, el estudio demostró que las dosis analgésica de fentanilo pueden ser administrada a intervalos de 2 horas. Las concentraciones continúan incrementándose durante las dos primeras horas después de administrarlo, lo que sugiere que la iontoforesis de este medicamento se aproxima a una infusión de cinética de cero orden (98).

Chelly y cols., compararon la eficacia y seguridad de un sistema transdérmico de fentanilo, controlado por el paciente, contra placebo, en 189 pacientes que se encontraban en postoperatorio de cirugía abdominal, ortopédica o torácica (99). Ciento cuarenta y dos recibieron fentanilo, 47 recibieron placebo. Se mostró que el fentanilo era efectivo en el manejo de dolor agudo moderado a severo por su superioridad al compararse con el placebo en las siguientes medidas: menos pacientes del grupo de fentanilo abandonaron el tratamiento por inadecuado control de dolor, la medida final en la intensidad del dolor fue significativamente menor en el grupo de fentanilo que en el grupo placebo, así como los pacientes e investigadores reportaron mayor satisfacción con el fentanilo en comparación con el placebo. La necesidad de administrar fentanilo a demanda fue más frecuente durante las primeras 6 h del postoperatorio, confirmando que los requerimientos de opioides durante el período postoperatorio disminuyen con el tiempo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náusea y prurito, fueron catalogados como leves o moderados de acuerdo con la intensidad, los efectos secundarios tópicos fueron leves. También se confirmó que la absorción no está influenciada por la raza, sexo, edad o masa corporal del paciente (99).

Viscusi y cols. realizaron un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de administrar fentanilo en un sistema iontoforético transdérmico por medio de analgesia controlada por el paciente comparado con morfina endovenosa controlada por el paciente, en el período postoperatorio. Se seleccionaron 636 pacientes, 316 recibieron fentanilo, 320 morfina. Se demostró que la utilización de fentanilo por iontoforesis provee un control de dolor similar cuando es comparada con la morfina, sin embargo este sistema ofrece la ventaja de no utilizar aguja, la programación del aparato

es sencilla y utiliza un vial pequeño. Se necesitan más estudios para evaluar su uso en pacientes a los cuales se les requiera emplear analgesia multimodal (100).

RESUMEN DE LAS INDICACIONES CLÍNICAS ACTUALES

Se han presentado las diferentes vías alternativas a las rutas oral y endovenosa de administración de opioides en cuidados paliativos de acuerdo con la evidencia disponible. Como se mencionó anteriormente la principal indicación son los casos en los que la vía oral no puede ser utilizada como en el caso de pacientes con obstrucción intestinal.

Existen algunas vías, como la subcutánea y rectal, por las cuales se pueden administrar múltiples opioides de forma segura, eficaz y con pocos efectos secundarios. Esta parece ser la mejor opción para el paciente de cuidados paliativos. Otra de las vías que ha tenido alta aceptación por parte de pacientes es la transdérmica debido a sus pocos efectos secundarios a nivel de la piel y a su conveniente frecuencia de administración (72 horas), pero su mayor limitación es el tiempo en que se demora para alcanzar un adecuado nivel del medicamento, por lo cual se recomienda su uso combinado con otra de las rutas alternativas cuando se requiera alcanzar rápido control sintomático o utilizar esta ruta solo cuando se necesite el mantenimiento de una dosis ya previamente establecida.

La morfina es uno de los opioides cuya farmacocinética y farmacodinámica ha sido más ampliamente estudiada, por lo cual puede ser utilizada de una manera segura y efectiva para todo tipo de control sintomático. La metadona,

opioide de bajo costo y larga vida media, es uno de los medicamentos más atractivos para ser considerado el opioide ideal en un futuro. No existen estudios que demuestren un beneficio con el uso de opioides con propiedades agonistas - antagonistas para manejo de dolor agudo en el campo de los cuidados paliativos.

Las vías intranasal, nebulizada y la iontoforesis, pueden tener aplicación en un futuro debido a que podrían utilizarse para administrar prácticamente todos los opioides existentes y a demás pueden ser administradas por medio de procedimientos poco invasivos. Faltan estudios doble-ciego, randomizados y controlados que evalúen la biodisponibilidad y efectividad de la administración de medicamentos opioides con fines paliativos por estas rutas. En el momento sólo se encuentran en fase de experimentación.

En los próximos años estarán disponibles excelentes opciones para el manejo de los síntomas que se observan en pacientes terminales, como una manera alternativa a la vía oral y endovenosa. Esperamos que el costo no sea un factor negativo para su incorporación a la práctica diaria de los cuidados paliativos.

CORRESPONDENCIA:

Eduardo Bruera
Palliative Care and Rehabilitation Medicine. Unit 8
UT M.D. Anderson Cancer Center
1515 Holcombe Blvd.
Houston, TX. 77030
713-792-6084

Bibliografía

1. Bruera E. Alternate Routes for home opioid therapy. *Pain Clinical Updates* 1993; 1 (2): 1-4.
2. Bruera E, Neuman CM, Pituskin E, Calder K, Hanson J. A randomized controlled trial of local injections of hyaluronidase versus placebo in cancer patients receiving subcutaneous hydration. *Ann Oncol* 1999; 10 (10): 1255-8.
3. Bruera E, de Stouz ND, Faisinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M, Hanson J. Comparison of two different concentrations of hyaluronidase in patients receiving one hour infusions of hypodermoclysis. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10 (7): 505-9.
4. Ripamonti C, Zecca E, De Conno F. Pharmacological treatment of cancer pain: Alternative routes of opioid administration. *Tumori* 1998; 84 (3): 289-300.
5. Anderson SL, Shreve ST. Continuous subcutaneous infusion of opiates at end-of-life. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (6): 1015-23.
6. Bruera E, Belzile M, Watanabe S, Faisinger RL. Volume of hydration in terminal cancer patients. *Support Care Cancer* 1996; 4 (2): 147-50.
7. Macmillan K, Bruera E, Kuehn N, Selmser P, Macmillan A. A prospective comparison study between a butterfly needle and a Teflon cannula for subcutaneous narcotic administration. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9 (2): 82-4.
8. Brenneis C, Michaud M, Bruera E, MacDonald RN. Local toxicity during the subcutaneous infusion of narcotics (SCIN) A prospective study. *Cancer Nurs* 1987; 10 (4): 172-6.
9. Bruera E, Macmillan K, Selmer P, MacDonald RN. Decreased local toxicity with subcutaneous diamorphine (heroin): a preliminary report. *Pain* 1990; 43 (1): 91-4.
10. Bruera E, MacEachern T, Macmillan K, Miller M, Hanson J. Local tolerance to subcutaneous infusions of high concentrations of hydromorphone: A prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8 (4): 201-4.
11. Bruera E, Faisinger R, Moore M, Thibault R, Spoldi E, Ventafridda V. Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers. *Pain* 1991; 45 (2): 141-3.
12. Mathew P, Storey P. Subcutaneous methadone in terminally ill patients: manageable local toxicity. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18 (1): 49-52.
13. Faisinger R, Bruera E. Hypodermoclysis (HDC) for symptom control Vs. the Edmonton Injector (EI). *J Palliative Care* 1991; 7 (4): 5-8.
14. Bruera E, Legris M, Kuehn N, Miller M. Hypodermoclysis for the administration of fluids and narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5 (4): 218-20.
15. Bruera E, Brenneis C, MacDonald N. Continuous Sc infusion of narcotics for the treatment of cancer pain: An Update. *Cancer Treat Rep* 1987; 71 (10): 953-8.
16. Bruera E, Velasco-Leiva A, Spachynski K, Faisinger R, Miller MJ, MacEachern T. Use of the Edmonton injector for parenteral opioid management of cancer pain: A study of 100 consecutive patients. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8 (8): 525-8.
17. Drexel H, Dzien A, Spiegel RW, Lang AH, Breier C, Abdrederis K et al. Treatment of severe cancer pain by low dose continuous subcutaneous morphine. *Pain* 1989; 36 (2): 169-76.

18. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, Bacovsky R, Chadwick S, Emeno A et al. Use of subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer* 1988; 62 (2): 407-11.
19. Kerr IG, Sone M, De Angelis C, Isoe N, MacKenzie R, Schueller T. Continuous narcotic infusion with PCA for chronic cancer pain in outpatients. *Ann Intern Med* 1988; 108 (4): 554-7.
20. Bruera E, MacMillan K, Hanson J, MacDonald N. The Edmonton injector: a simple device for patient-controlled subcutaneous analgesia. *Pain* 1991; 44 (2): 167-9.
21. Meuret G, Jocham H. Patient controlled analgesia in the domiciliary care of tumor patients. *Cancer Treat Rev* 1996; 22 Suppl A: 137-40.
22. Oliver DJ. The use of syringe driver in terminal care. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20 (5): 515-6.
23. Watanabe S, Pereira J, Hanson J, Bruera E. Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: A retrospective study. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16 (5) 323-6.
24. Swanson G, Smith J, Bulich R, New P, Shiffman R. Patient controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting. A report of 117 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7 (12) : 1903-8.
25. Ventafridda V, Spoldi E, Caraceni A, Tamburini M, De Conno F. The importance of subcutaneous morphine administration for cancer control. *Pain Clin* 1986; 1: 47-55.
26. Davis M, Walsh D, LeGrand S, Naughton M. Symptom control in cancer patients: the clinical pharmacology and therapeutic role of suppositories and rectal suspensions. *Support Care Cancer* 2002; 10 (2): 117-38.
27. Warren DE. Practical use of rectal medications in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11 (6): 378-387.
28. Walsh D, Tropiano P. Long term administration of high dose sustained release morphine tablets. *Support Care Cancer* 2002; 10 (8): 653-5.
29. Bruera E, Belzile M, Neumann CM, Ford I, Harsanyi Z, Darke A. Twice-daily versus once-daily morphine sulphate controlled-release suppositories for the treatment of cancer pain. A randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 1999; 7 (4): 280-3.
30. Bruera E, Faisinger R, Spachynsky K, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *J Clin Oncol* 1995; 13(6): 1520-7.
31. Maloney CM, Kesner RK, Klein G, Bockenstette J. The rectal administration of MS Contin: Clinical implications of use in end stage cancer. *Am J Hosp Care* 1989; 6 (4): 34-5.
32. De Conno F, Ripamonti C, Saita L, MacEachern T, Hanson J, Bruera E. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid naïve cancer patients with pain. *J Clin Oncol* 1995; 13 (4): 1004-8.
33. Bruera E, Faisinger R, Spachynsky K, Babul N, Harsanyi Z, Darke A. Steady state Pharmacokinetic evaluation of a novel, controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 (7): 666-72.
34. Leow KP, Smith MT, Watt JA, William BF, Cramond T. Comparative oxycodone pharmacokinetics in humans after intravenous, oral, and rectal administration. *Ther Drug Monit* 1992; 14 (6): 479-84.
35. Bruera E, Watanabe S, Faisinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M, Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high dose opioids for cancer pain. *Pain* 1995; 62 (2): 141-6.
36. Dale O, Sheffels P, Kharasch E. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58 (2): 156-62.
37. Bruera E, Schoeller T, Faisinger R, Kastelan C. Custom made suppositories of methadone for severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7 (6): 372-74.
38. Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J, Bruera E. Capsules and suppositories of methadone for patients on high dose opioids for cancer pain: clinical and economic considerations. *Cancer Treat Rev* 1996; 22 (A): 131-6.
39. Cole L, Hanning CD. Review of the rectal use of opioids. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5 (2): 118-26.
40. Coyne P, Viswanathan R, Smith T. Nebulized fentanyl citrate improves patients perception of breathing, respiratory rate, and oxygen saturation in dyspnea. *J Pain symptom Manage* 2002; 23 (2): 157-60.
41. Chrubasik J, Wust H, Freidrich G, Geller E. Absorption and bioavailability of nebulized morphine. *Br J Anaesth* 1988; 61 (2): 228-30.
42. Masood AR, Thomas SHL. Systemic absorption of nebulized morphine compared with oral morphine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41 (3): 250-2.
43. Masters NJ, Bennett MR, Wedley JR. Nebulised morphine: a new delivery method for pain relief. *Practitioner* 1985; 229 (1405): 649-50, 653.
44. Worsley MH, McLeod AD, Brodie MJ, Asbury AJ, Clark C. Inhaled fentanyl as a method of analgesia. *Anaesthesia* 1990; 45 (6): 449-51.
45. Ahmedzai S, Davis C. Nebulised drugs in palliative care. *Thorax* 1997; 52 Suppl 2: S75-S77.
46. Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 7 (4): 233-43.
47. Zebraski S, Kochenash S, Raffa R. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life Sciences* 2000; 66 (23): 2221-31.
48. Masood AR, Thomas SH. Systemic absorption of nebulized morphine compared with oral morphine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41 (3): 250-2.
49. Davis CL, Lam W, Roberts M, Daniels J, Joel SP, Slevin ML. The pharmacokinetics of nebulised morphine. *Proceedings of International Association for the Study of Pain*. Seattle: IASP Publications, 1993; 379 (abstract 995).
50. Penson R, Joel SP, Roberts M, Gloyne A, Beckwith S, Slevin M. The bioavailability and pharmacokinetics of subcutaneous, nebulized and oral morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53 (4): 347-54.
51. Tanaka K, Shima Y, Kakinuma R, Kubota K, Ohe Y, Hojo F, et al. Effect of nebulized morphine in cancer patients with dyspnea: a pilot study. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29 (12): 600-603.
52. Farncombe M, Chater S, Gillin A. The use of nebulized opioids for breathlessness: a chart review. *Pall Med* 1994; 8 (4): 306-12.
53. Davis CL, Penn K, A'Hera R, Daniels J, Slevin M. Single dose randomized controlled trial of nebulised morphine in patients with cancer related breathlessness. *Palliat Med* 1996; 10: 64-5A.
54. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, Gibbs JSR, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57 (11): 939-44.
55. Zepettella G. Nebulized and intranasal fentanyl in the management of cancer-related breakthrough pain. *Palliat Med* 2000; 14 (1): 57-8.
56. Wilcock A, Corcoran R, Tattersfield AE. Safety and efficacy of nebulized lignocaine in patients with cancer and breathlessness. *Palliat Med* 1994; 8 (1): 35-8.
57. Shimoyama N, Shimoyama M. Nebulized furosemida as a novel treatment for dyspnea in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23 (1): 73-7.
58. Coluzzi P. Sublingual morphine: Efficacy reviewed. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16 (3): 184-92.
59. Ripamonti C, Bruera E. Rectal, buccal and sublingual narcotics for the management of cancer pain. *J Pall Care* 1991; 7 (1): 30-5.
60. Pannuti F, Rossi AP, Lafelice G, Marraro D, Camera P, Cricca A et al. Control of chronic pain in very advanced cancer patients with morphine hydrochloride administered by oral, rectal and sublingual route. *Pharmacol Res Commun* 1982; 14 (4): 369-81.
61. Robison J, Wilkie D, Campbell B. Sublingual and oral morphine administration. *Nurs Clin North Am* 1995; 30 (4): 725-43.
62. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidewberg B, Moulin D, Nip T, Wallenstein S et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44 (3): 335-42.
63. Coluzzi P, Schwartzberg L, Conroy J, Charapata S, Gay M, Busch M et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91 (1-2): 123-30.
64. Burton A, Driver L, Mendoza T, Syed G. Oral transmucosal fentanyl citrate in the outpatient management of severe cancer pain crises. *Clin J Pain* 2004; 20 (3): 195-7.
65. Kharasch E, Hoffer C, Whittington D. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 2004; 101: 738-43.
66. Pavis H, Wilcock A, Edgecombe J, Carr D, Manderson C, Church A et al. Pilot study of nasal morphine-chitosan for the relief of breakthrough pain in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24 (6): 598-602.
67. Fitzgibbon D, Morgan D, Dockter D, Barry C, Kharasch E. Initial pharmacokinetic, safety and efficacy evaluation of nasal morphine gluconate for breakthrough pain in cancer patients. *Pain* 2003; 106 (3): 309-15.

68. Illum L, Watts P, Fisher N, Hinchcliffe M, Norbury H, Jabbal-Gill I et al. Intranasal delivery of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301 (1): 391-400.
69. Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch D. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46 (7): 759-70.
70. Schwagmeier R, Boerger N, Meissner W, Striebel H. Pharmacokinetics of intranasal alfentanil. *J Clin Anesth* 1995; 7 (2): 109-13.
71. Eriksen J, Jensen NH, Kamp-Jensen M, Bjarno H, Friis P, Brewster D. The systemic availability of buprenorphine administered by nasal spray. *J Pharm Pharmacol* 1985; 41 (11): 803-5.
72. Striebel HW, Kramer J, Luhmann I, Rohierse-Hohler I, Rieger A. Pharmakokinetische studie zur intranasalen gabe von fentanyl. *Der Schmerz* 1993; 7: 122-5.
73. Helmers JH, Noorduyn H, Van Peer A, Van Leeuwen L, Zuurmond WW. Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation. *Can J Anesth* 1989; 36 (5): 494-7.
74. Takala A, Kaasalainen V, Sepala T, Kalso E, Olkkola KT. Pharmacokinetic comparison of intravenous and intranasal administration of oxycodone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (2): 309-12.
75. Shyu WC, Mayol RF, Pfeffer M, Pittman K, Gammans R, Barbhैया R. Biopharmaceutical evaluation of transnasal, sublingual, and buccal disk dosage forms of butorphanol. *Biopharm Drug Dispos* 1993; 14 (5): 371-9.
76. Larsen R, Nielsen F, Sorensen J, Nielsen J. Dermal penetration of fentanyl: Inter and intraindividual variations. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93 (5): 244-8.
77. Ripamonti C, Bruera E. Transdermal and inhalatory routes of opioid administration: the potencial application in cancer pain. *Palliat Med* 1992; 6: 98-104.
78. Faisinger R, Bruera E. How should we use transdermal fentanyl for pain management in palliative care patients? *J Pall Care* 1996; 12 (1): 48-53.
79. Muijsers R, Wagstaff A. Transdermal fentanyl. An Updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001; 61 (15): 2289-307.
80. Mystakidou K, Befon S, Tsilika E, Dardoufas K, Georgaki S, Vlahos L. Use of TTS fentanyl as a single opioid for cancer pain relief: A safety and efficacy clinical trial in patients naïve to mild or strong opioids. *Oncology* 2002; 62: 9-16.
81. Skaer T. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs* 2004; 64 (23): 2629-38.
82. Mosser KH. Transdermal fentanyl and cancer pain. *Am Fam Phys* 1992; 45 (5): 2289-994.
83. Roy S, Flynn G. Transdermal delivery of narcotic analgesics: pH, anatomical, and subject influences on cutaneous permeability of fentanyl and sufentanil. *Pharm Res* 1990; 7 (8): 842-847.
84. Caplan R, Ready L, Olsson G, Nessly M. Transdermal delivery of fentanyl for postoperative pain control. *Anesthesiology* 1986; 65: 196.
85. Caplan R, Ready L, Oden R, Matsen F, Nessly M, Olsson G. Transdermal fentanyl for post-operative pain management. A double-blind placebo study. *JAMA* 1989; 261 (7): 1036-9.
86. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, Brunsch-Radbruch A, Grond S, Lehmann K. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 2001; 15 (4): 309-21.
87. Ellershaw J, Kinder C, Aldridge J, Allison M, Smith J. Care of dying: Is pain control compromised or enhanced by continuation of the fentanyl transdermal patch in the dying phase?. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24 (4): 398-403.
88. Donner B, Zenz M, Strumpf M, Raber M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15 (3): 168-75.
89. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13 (5): 254-61.
90. Jansen Pharmaceutica. Duragesic (fentanyl transdermal system) full prescribing information. Titusville (NJ): Janssen Pharmaceutica, 2001.
91. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and others disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25 (1): 150-68.
92. Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63 (19): 53-62.
93. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management. *Int J Clin Pract* 2003; 133 (Supl): 9-14.
94. Alexander-Williams JM, Rowbotham DJ. Novel routes of opioid administration. *Br J Anaesth* 1998; 81 (1): 3-7.
95. Grond S, Radbruch L, Lehmann K. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38 (1): 59-89.
96. Stephen R, Miotti D, Bettaglio R, Rossi C, Bonezzi C. Electromotive administration of a new morphine formulation: morphine citrate. *Artif Organs* 1994; 18 (6): 461-5.
97. Ashburn M, Stephen R, Ackerman E. Iontophoretic delivery of morphine for postoperative analgesia. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7 (1): 27-33.
98. Ashburn M, Streisand J, Zhang J, Love G, Rowin M, Niu S et al. The iontophoresis of fentanyl citrate in humans. *Anesthesiology* 1995; 82 (5): 1146-53.
99. Chelly J, Grass J, Houseman T, Minkowitz H, Pue A. The safety and efficacy of fentanyl patient-controlled transdermal system for acute postoperative analgesia: A multicenter, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2004; 98 (2): 427-33.
100. Viscusi E, Reynolds L, Chung F, Atkinson L, Khanna S. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (11): 1333-41.