

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA
Nombre Comercial y presentación:	TRANSTEC® (Laboratorio Grünenthal) 35 mcg/hora parche transdérmico, 5 parches (43,90 €) 52,5 mcg/hora parche transdérmico, 5 parches (64,42 €) 70 mcg/hora parche transdérmico, 5 parches (85,03 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. No requiere receta de estupefaciente.
Fecha evaluación:	Mayo 2003
Fecha de comercialización:	Agosto 2002

INDICACIONES APROBADAS (1)

Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a analgésicos no opioides.

No es idóneo para el tratamiento del dolor agudo.

Está **contraindicado** en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- En pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañadas o puedan estarlo
- Pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Pacientes que padezcan miastenia gravis
- Pacientes que padezcan delirium tremens

MECANISMO DE ACCIÓN (2)

Buprenorfina es un opioide, agonista parcial de los receptores μ y antagonista de los receptores κ .

FARMACOCINÉTICA (1, 2)

El uso de la vía transdérmica permite evitar problemas como su baja absorción intestinal, su elevado efecto de primer paso hepático o su biodisponibilidad variable y puede ser útil para pacientes con dificultad de deglución o con alteraciones gastrointestinales (náuseas y vómitos).

Los parches de 35, 52.5 y 70 mcg/h contienen en su matriz 20, 30 y 40 mg de buprenorfina para garantizar estas velocidades de liberación durante 72 horas. Las dosis diarias liberadas son de 0.8, 1.2 y 1.6 mg de buprenorfina respectivamente.

Se alcanzan concentraciones terapéuticas (analgésicas) (concentración mínima eficaz = 100pg/ ml) a las 24 h de aplicar el parche de 35 mcg/h y a las 12 h del parche de 70 mcg/h. Se alcanzan concentraciones séricas máximas a las 57-59 horas de la aplicación.

Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (96%).

Después de haber retirado el parche las concentraciones plasmáticas de buprenorfina disminuyen de forma regular y se eliminan con una vida media aproximada de 30 h (debido a la continua absorción de buprenorfina procedente del depósito en la piel la eliminación es más lenta que tras la administración intravenosa).

Aunque se elimina mayoritariamente en su forma inalterada (66%), también sufre metabolismo hepático a través del citocromo CYP3A4 y/o por glucuronoconjugación. El 90% se elimina en heces y sólo un 10% en orina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

Para pacientes mayores de 18 años:

La dosis de buprenorfina transdérmica (buprenorfina TDS) debe adaptarse a la situación particular de cada paciente (intensidad del dolor, sufrimiento, reacción individual). Debe administrarse la dosis más baja posible que proporcione alivio adecuado del dolor.

Selección de la dosis inicial:

- Los pacientes que no hayan recibido previamente ningún analgésico deberán comenzar con el parche de menor concentración (35 mcg/h).

- Los pacientes a los que se les haya administrado un analgésico (no opioide) incluido en el primer escalón de la OMS deben empezar también con parches de 35 mcg/h. Según las recomendaciones de la OMS, se puede continuar con la administración del analgésico no opioide.

- Si el paciente ha estado tratado previamente con opioides, para la selección del parche adecuado deben tenerse en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la vía de administración y la dosis diaria media para evitar la recurrencia del dolor. Debe mantenerse dicha medicación las primeras 24 horas tras aplicar el primer parche. La siguiente tabla puede servir de pauta aproximada (aunque la dosis debe adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente y debe comprobarse a intervalos regulares):

Pretratamiento con opioides (mg/24h)				
Opioides débiles				
Dihidrocodeína, oral	120 – 240 mg	360 mg		
Tramadol, parenteral	100 – 200 mg	300 mg	400 mg	
Tramadol, oral	150 – 300 mg	450 mg	600 mg	
Opioides potentes				
Buprenorfina, parenteral	0,3 – 0,6 mg	0,9 mg	1,2 mg	2,4 mg
Buprenorfina, sublingual	0,4 – 0,8 mg	1,2 mg	1,6 mg	3,2 mg
Morfina, parenteral	10 – 20 mg	30 mg	40 mg	80 mg
Morfina, oral	30 – 60 mg	90 mg	120 mg	240 mg
Concentración inicial del parche de buprenorfina	35 mcg/h	52,5 mcg/h	70 mcg/h	2 x 70 mcg/h

Una vez aplicado el parche es improbable que se produzca efecto analgésico antes de las 12-24 h.

Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento:

El parche debe reemplazarse cada 72 h.

Debe ajustarse la dosis de forma individual. Si a las 72 h la analgesia es insuficiente, debe aumentarse la dosis aplicando dos parches de la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración de parche. No deben aplicarse al mismo tiempo más de dos parches sea cual sea la concentración del parche.

En el caso de **necesitar medicación de rescate utilizar buprenorfina sublingual (SL)** (1 ó 2 comprimidos sublinguales de 0.2 mg cada 24 horas además del parche). Si es necesario añadir entre 0.4 - 0.6 mg de buprenorfina SL (2 – 3 comprimidos) debe utilizarse la siguiente concentración de parche.

Antes de la aplicación de la siguiente concentración del parche debe de tenerse en consideración la cantidad diaria total de buprenorfina necesaria (buprenorfina TDS y buprenorfina SL) y ajustar la dosis en consecuencia.

Método de aplicación:

- Debe aplicarse en la piel no irritada sobre una superficie lisa y exenta de vello (debe cortarse el vello con tijeras, no afeitarlo). La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. Si el sitio requiere ser lavado antes de aplicar el parche debe hacerse con agua (no utilizar jabón ni ningún otro agente de limpieza). No se debe aplicar sobre grandes cicatrices. Los lugares preferibles son la parte superior de la espalda o sobre el pecho, bajo la clavícula.
- Debe aplicarse el parche inmediatamente después de sacarlo del sobre. Tras retirar la lámina protectora de liberación, el parche debe presionarse firmemente en el lugar de aplicación con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos. El baño, la ducha o la natación no afectan al parche pero no debe exponerse a excesivo calor (por ejemplo sauna o radiación infrarroja).
- Cada parche debe llevarse puesto de forma continuada durante 72 h. Al reemplazar el parche previo, el nuevo parche debe aplicarse en un lugar diferente de la piel. Deben transcurrir al menos 6 días antes de poder aplicar un parche nuevo en el mismo área de la piel.

Duración del tratamiento:

No debe aplicarse durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera preciso un tratamiento a largo plazo debe llevarse a cabo un control regular y cuidadoso (si fuera preciso con interrupciones del tratamiento). **Hasta el momento la experiencia en aplicaciones durante más de dos meses es limitada.**

Suspensión del tratamiento:

Después de retirar el parche las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente, por lo que el efecto analgésico se mantiene algún tiempo. **Como regla general, no debe administrarse otro opioide en las 24 h posteriores a la retirada del parche.**

EFICACIA CLÍNICA (ver Anexo 1)

Buprenorfina TDS se ha evaluado hasta la fecha en algunos ensayos clínicos de corta duración realizados con un número reducido de pacientes con dolor crónico canceroso y no canceroso cuyos resultados únicamente están disponibles en forma de abstract (3, 4, 5, 6, 7).

No existen estudios comparativos de buprenorfina TDS frente a otros analgésicos opioides (como morfina oral o fentanilo transdérmico) en el tratamiento del dolor crónico.

Ensayos clínicos frente a placebo:

Hasta el momento tan sólo existe publicado un ensayo clínico en el que se compara la eficacia analgésica de tres dosis de buprenorfina TDS (35.0, 52.5 y 70.0 mcg/h) frente a placebo (2). En este ensayo la eficacia analgésica se midió como el número de **pacientes respondedores**. Se definió como respondedor todo aquel paciente que requirió \leq de 1 comprimido al día de buprenorfina sublingual (SL) como medicación de rescate desde el día 2 hasta el final del estudio y que, además manifestó como mínimo alivio del dolor de grado 2 en el momento de la evaluación (puntuado según una escala de valoración verbal de 4 puntos). Con relación a este end-point principal, buprenorfina TDS fue sólo ligeramente mejor que placebo. Para buprenorfina TDS 35 y TDS 52.5, la diferencia frente a placebo fue estadísticamente significativa (36.6%, 47.5% y 16.2%, respectivamente). Sin embargo, con la dosis de buprenorfina TDS 70 no se alcanzaron diferencias significativas.

En lo que se refiere a los end-points secundarios estudiados, buprenorfina TDS tan solo mostró diferencias significativas frente a placebo en la reducción del requerimiento de dosis adicionales de buprenorfina SL (56.7% vs 8%; $p < 0.005$ en todos los grupos). Para el resto de end-points (alivio del dolor, intensidad del dolor y tiempo de sueño no alterado por el dolor) no se observaron diferencias significativas.

Este estudio tiene ciertas limitaciones como son el escaso número de pacientes incluidos (157) y su corta duración (15 días) para el tratamiento de una dolencia crónica, así como otros “factores de confusión” como puede ser la variabilidad interindividual en la respuesta a los opioides, lo que lleva a no poder demostrar un claro y estadísticamente significativo incremento de la respuesta dosis dependiente con las 3 dosis de buprenorfina TDS estudiadas. Además el end-point primario presentó sólo una ligera mejoría respecto al grupo placebo.

SEGURIDAD

En el ensayo de Sittl et al (2) no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los grupos de pacientes tratados con buprenorfina TDS y los tratados con placebo. La mayoría de los efectos adversos (69,3%) fueron sistémicos y afectaron al sistema nervioso central principalmente (náuseas, mareos y cansancio) y en menor grado al sistema digestivo (vómitos y estreñimiento). Los efectos gastrointestinales aumentaron al incrementar la dosis de buprenorfina TDS.

Casi un tercio de los pacientes (28,9%) sufrieron algún efecto adverso local. El más frecuente fue el eritema (27,4%), con una incidencia mayor en los pacientes tratados con buprenorfina TDS (29,3%, 29,3% y 32,4% para TDS 35, TDS 52,5 y TDS 70 respectivamente, frente a un 18,4% para placebo). El segundo efecto adverso dérmico más frecuente fue el prurito (24,8%), seguido de exantema (7,6%) e hinchazón (1,3%). Las reacciones locales fueron transitorias y de intensidad de leve a moderada en general, aunque 14 pacientes (8,9%) sufrieron eritema o prurito severos y 5 de ellos abandonaron el estudio.

Un 10,8% de los pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos graves.

Reacciones adversas (RAM) (1).

Según la ficha técnica, en diferentes ensayos clínicos doble-ciegos en fase III se han observado las siguientes reacciones adversas:

- SNC: náuseas (16,7%), mareos (6,8%), cansancio (5,6%), dolor de cabeza (1,5%), somnolencia (0,9%), sedación (0,6%).
- Digestivo: vómitos (9,3%), estreñimiento (5,3%).
- Respiratorio: disnea (2,2%).
- Urinario: alteración de la micción (0,9%), retención urinaria (0,6%).
- Piel: eritema (17%), prurito (14,7%).
- Otros: diaforesis (3,7%), edema (1,5%).

Cuando se aplicó repetidamente el parche (entre 5 meses- 2 años) un 7,5% de pacientes presentaron exantema. En casos aislados se produjeron reacciones locales alérgicas retardadas con signos agudos de inflamación (en estos casos debe finalizarse el tratamiento con buprenorfina TDS).

En estudios farmacocinéticos en fase I (voluntarios sanos) se han descrito varios casos de dificultad en la concentración, alteraciones visuales, contracción muscular, trastornos del sueño, hipo, sequedad de boca, sofocos, dolor torácico, prurito y pústulas. También casos individuales de somnolencia, pérdida de apetito, náuseas, pérdida del equilibrio, alteraciones

del gusto, trastornos del habla, pirosis, debilidad, cambios de humor, disminución de la libido, otalgia, hiperventilación, edema parpebral, vesículas, erupción y hormigueo.

Se han comunicado otros efectos de buprenorfina comunes a los otros analgésicos opioides potentes como depresión respiratoria, miosis, erupciones, visión borrosa, reacciones alérgicas graves, alucinaciones y otros efectos psicoticomiméticos.

Advertencias y precauciones (1):

- Debe utilizarse con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del grado de conciencia de origen desconocido, aumento de la presión intracraneal sin posibilidad de ventilación.
- Buprenorfina produce ocasionalmente depresión respiratoria. Por lo tanto, debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con alteración de la función respiratoria o en pacientes que estén recibiendo medicación que pueda originar depresión respiratoria.
- Buprenorfina parece producir una dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En los estudios realizados no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina TDS no pueden descartarse síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales).
- En los pacientes que presentan abuso de opioides buprenorfina puede prevenir los síntomas de abstinencia. Debe tenerse precaución a la hora de prescribírselo a pacientes sospechosos de tener problemas de drogodependencia, por un posible uso abusivo.
- La fiebre y la presencia de calor puede incrementar la permeabilidad de la piel y teóricamente pueden aumentar las concentraciones séricas de buprenorfina durante el tratamiento con buprenorfina TDS. **Debe prestarse atención al aumento de la posibilidad de reacciones opioides en pacientes febriles o en aquellos con incremento de temperatura de la piel por otras causas.**
- Los pacientes que lleven un parche de buprenorfina TDS no deben conducir ni utilizar maquinaria, y deben esperar al menos 24 h tras la retirada del mismo para realizar estas actividades.
- **Sobredosificación:** es improbable que se produzcan concentraciones tóxicas de buprenorfina en sangre (la concentración sérica máxima tras la aplicación del parche de 70 mcg/h de buprenorfina TDS es 10 veces menor a la concentración alcanzada tras la administración intravenosa de la dosis terapéutica de 0,3 mg buprenorfina). Se deben aplicar medidas de emergencia generales. **Naloxona tiene utilidad limitada para antagonizar la depresión respiratoria y, en este caso, sólo funciona a dosis altas.**

Utilización en situaciones especiales (1)

- No se recomienda el uso de este medicamento en menores de 18 años de edad (no ha sido estudiado en esos pacientes).
- No es necesario el ajuste de dosis en ancianos.
- Puede usarse en pacientes con insuficiencia renal (la farmacocinética de buprenorfina no se ve alterada en estos pacientes).
- La intensidad y la duración de su acción puede verse afectada en pacientes con alteración de la función hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento.
- Está contraindicado en el embarazo (puede inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un periodo corto de administración si se utilizan dosis elevadas de buprenorfina, o síndrome de abstinencia en el neonato si la administración fue prolongada).
- Debe evitarse su uso durante la lactancia. Buprenorfina se excreta en leche. Parece que puede inhibir la lactancia.

Interacciones (1)

- Con inhibidores de MAO administrados dentro de los últimos 14 días previos a la administración de un opioide se han descrito interacciones potencialmente mortales, que afectan a sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular (descritos para petidina). No se pueden descartar para buprenorfina TDS.
- Con alcohol y con otros fármacos depresores de la respiración y del sistema nervioso central (opioides, anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos, neurolépticos, ...) pueden intensificarse los efectos sobre el sistema nervioso central.
- Si se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4 (como por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, eritromicina, metronidazol, norfloxacin, fluconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, gestodeno, amidarona, omeprazol) la eficacia de buprenorfina TDS puede verse intensificada.
- Si se administra con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, carbamacepima, fenobarbital, fenitoína, primidona, dexametasona, rifabutina o rifampicina) la eficacia del buprenorfina TDS se ve disminuida.
- Interacciona con el zumo de pomelo (el pomelo actúa como inhibidor del CYP 450 3A).

CONCLUSIÓN.

Buprenorfina transdérmica (TDS) es una nueva forma de administración de buprenorfina indicada en el tratamiento del dolor oncológico moderado a severo y en el dolor severo que no responde a analgésicos no opioides. No es idónea para el dolor agudo. Permite la administración de buprenorfina por vía transdérmica durante un periodo de 72 horas. Tras aplicar el primer parche, se alcanzan las concentraciones terapéuticas a las 12-24 horas. Una vez retirado el parche las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma regular y se eliminan en unas 30 horas.

Por el momento no se dispone de estudios comparativos de buprenorfina TDS frente a otros analgésicos opioides (como morfina oral o fentanilo transdérmico) en el tratamiento del dolor crónico.

En el único ensayo clínico publicado en el que se compara la eficacia analgésica de tres dosis de buprenorfina TDS (35.0, 52.5 y 70.0 mcg/h) frente a placebo, buprenorfina TDS fue sólo ligeramente mejor que placebo en cuanto a la proporción de pacientes respondedores. Este estudio tiene importantes limitaciones como son el escaso número de pacientes incluidos y su corta duración para el tratamiento de una dolencia crónica. Además, la ficha técnica del producto indica que la experiencia en aplicaciones durante más de dos meses es limitada.

Buprenorfina TDS presentó los efectos adversos propios de los opioides. La mayoría fueron sistémicos y afectaron principalmente al sistema nervioso central (náuseas, mareos y cansancio) y en menor grado al sistema digestivo (vómitos y estreñimiento). Las reacciones adversas locales fueron transitorias y de intensidad de leve a moderada, siendo las más frecuentes eritema y prurito. Se presentaron en aproximadamente un tercio de los pacientes.

Es necesaria la realización de estudios comparativos de buprenorfina TDS frente a otros opioides, tales como morfina oral o fentanilo transdérmico, en el tratamiento del dolor crónico para establecer su lugar en terapéutica.

FRASE RESUMEN: "LA INFORMACIÓN DISPONIBLE RESPECTO A LA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA NO PERMITE PRONUNCIARSE SOBRE SU APORTACIÓN TERAPÉUTICA ACTUAL"

CALIFICACIÓN: "EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE"

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica TRANSTEC® (Laboratorio Grünenthal)
2. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic Efficacy and Tolerability of Transdermal Buprenorphine in Patients with Inadequately Controlled Chronic Pain Related to Cancer and Other Disorders: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Clin Ther* 2003;25:150-168.
3. Kopp M. Buprenorphine transdermal system (TDS) (delivery rate 35 µg/h) in an open long-term study with chronic pain patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000;20(6):S78. (Abstract)
4. Sorge J. Buprenorphine transdermal system (TDS) (delivery rate 35 µg/h) in comparison with sublingual tablets in chronic pain patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000;20(6):S78. (Abstract)
5. Böhme K. Buprenorphine transdermal system (TDS) (delivery rates: 35 / 52.5/ 70 µg/h) in comparison with sublingual buprenorphine in chronic pain patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000;20(6):S54. (Abstract)
6. Sittl R, Likar R. Analgesic efficacy and safety of buprenorphine TDS in patients with chronic pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000;20(6):S79. (Abstract)
7. Böhme K. Buprenorphine in a Transdermal Therapeutic System- A New Option. *Clin Rheumatol* 2002;suppl 1:S13-S16.

ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>(2) Clinical Therapeutics 2003;25:150-168</p> <p>Escala Jadad: 3 puntos</p> <p>Estudio financiado por Laboratorio Grünenthal</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>Pacientes: 157 pacientes \geq 18 años (edad media 58.7 años) con dolor crónico severo canceroso (77.1%) o no canceroso (22.9%, de origen locomotor o neuropático) no adecuadamente controlado con opiáceos débiles.</p> <p><u>OBJETIVO:</u> comparar la eficacia analgésica y tolerabilidad de 3 dosis de buprenorfina TDS (35.0, 52.5 y 70.0) frente a placebo.</p> <p><u>VARIABLES DE EFICACIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - END POINT PRINCIPAL: número de pacientes respondedores (definido como respondedor todo aquel paciente que requirió \leq de 1 comprimido al día de buprenorfina SL como medicación de rescate desde el día 2 al final del estudio y que, además manifestó como mínimo alivio de grado 2 del dolor (según VRS*) en el momento de evaluación. - END POINTS SECUNDARIOS: Requerimiento de dosis adicionales de buprenorfina SL (medicación analgésica de rescate), grado de alivio del dolor, valoración de la intensidad del dolor durante el día y a la noche, y tiempo de sueño no interrumpido/alterado por el dolor. <p><u>VARIABLES DE TOLERABILIDAD:</u> frecuencia, severidad y tipo de reacciones adversas.</p> <p>Se permitió a lo largo del estudio la administración concomitante de buprenorfina SL (0.2 mg) como medicación de rescate.</p> <p>EXCLUSIONES: mujeres sin medidas contraceptivas adecuadas, embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, así como pacientes con presión intracraneal elevada, historia de abuso de sustancias de acción central, historia de convulsiones, alteraciones dermatológicas extensas en área de aplicación del parche, o alteración de la función respiratoria clínicamente relevante. También se excluyeron pacientes con hipersensibilidad previa a opiáceos, alteración de la función hepática o renal o alteración de la consciencia o en tratamiento con IMAOs.</p>	<p>Buprenorfina TDS 35.0 μg/h (N=41)</p> <p>Buprenorfina TDS 52.5 μg/h (N=41)</p> <p>Buprenorfina TDS 70.0 μg/h (N=37)</p> <p>Placebo (N=38)</p> <p>Duración tratamiento: 15 días (1 parche cada 72 horas, con un total de 5 parches)</p>	<p>EFICACIA: END POINT PRINCIPAL: se etiquetó como “respondedora” a una ligera mayor proporción de pacientes tratados con buprenorfina TDS (36.6%, 47.5% y 33.3% en los grupos buprenorfina TDS 35.0, TDS 52.5 y TDS 70.0, respectivamente) comparado con el grupo placebo (16.2%). En los grupos buprenorfina TDS 35.0 y TDS 52.5 la diferencia frente a placebo fue significativa ($p=0.032$ y $p=0.003$, respectivamente), pero resultó no significativa en el grupo de buprenorfina TDS 70.</p> <p>END POINTS SECUNDARIOS: <u>Requerimiento de dosis adicionales de buprenorfina SL (medicación analgésica de rescate):</u> se observó una reducción del 56.7% en la dosis de opioide oral de rescate (buprenorfina SL), en comparación con la necesitada previamente al estudio, en el grupo de buprenorfina TDS, frente a una reducción del 8% en el grupo placebo: ($p<0.005$ en todos los grupos) <u>Alivio del dolor*:</u> la proporción de pacientes que manifestaron (según VRS) un alivio “satisfactorio” (valor 2 en la escala de graduación) durante todo el curso del estudio fue ligeramente superior en los pacientes tratados con buprenorfina TDS: en el último día de estudio el 22.0%, 37.5%, 21.6% de los pacientes en tratamiento con buprenorfina TDS 35.0, TDS 52.5 y TDS 70.0, respectivamente, manifestaron un alivio de grado 2 frente al 21.6% de los pacientes del grupo placebo. Sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El grado de alivio del dolor fue aumentando durante los 4 primeros días de tratamiento con buprenorfina TDS permaneciendo relativamente constante de ahí en adelante. <u>Intensidad del dolor**:</u> se observó un aumento dosis dependiente en la proporción de anotaciones como “ninguno” o “leve” con buprenorfina TDS en comparación con placebo. Al final del estudio el 46.3%, el 60.0% y el 61.1% de los pacientes con buprenorfina TDS 35.0, TDS 52.5 y TDS 70.0, respectivamente, clasificaron su dolor como “ninguno” o “leve” frente al 40.5% de los pacientes del grupo placebo. Sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. <u>Tiempo de sueño no interrumpido/alterado por el dolor:</u> los pacientes con buprenorfina TDS presentaron una mayor proporción de días con “buen sueño” de una duración mayor de 6 horas durante los 15 días del estudio (media del 44.1%, 47.1% y 40.6% de las anotaciones en los diarios de los pacientes con TDS 35.0, TDS 52.5 y TDS 70.0 respectivamente) frente al</p>	<p>Se realizó análisis por intención de tratar (n=154)</p> <p>Los pacientes asignados a la rama TDS 52.5 tenían una media de edad significativamente mayor que la de las otras tres ramas.</p> <p>Hubo un alto porcentaje de pérdidas (28%).</p> <p>No se detallan ni el método de aleatorización ni el de ocultación de la secuencia de aleatorización (OSA).</p> <p>Escalas de valoración: *VRS: escala de valoración verbal de 4 puntos de alivio del dolor graduada como 1=poco; 2=satisfactorio/aceptable; 3=bueno; 4=completo **VRS: escala de valoración verbal de 5 puntos de la intensidad del dolor graduada como: ninguno, leve, moderado, severo y muy severo.</p> <p>Según los autores del estudio, las limitaciones del mismo, tales como el número limitado de pacientes incluidos y la corta duración del tratamiento, así como otros “factores de confusión” como puede ser la variabilidad interindividual en la respuesta a los opioides, llevan a no poder demostrar un claro y estadísticamente significativo incremento de la respuesta dosis dependiente con las 3 dosis de buprenorfina TDS estudiadas.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
			<p>grupo placebo (media del 36.6% de la anotaciones en los diarios). Sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.</p> <p>Con independencia de la calidad del sueño, la mayoría (62.5%) de los pacientes del grupo placebo durmió como media de 2 a 6 horas cada noche, mientras que el 43.9% de los pacientes tratados con buprenorfina TDS durmió más de 6 horas por noche.</p> <p>TOLERABILIDAD: La mayoría (69.3%) de los EA fueron sistémicos y tuvieron lugar a nivel SNC (náuseas, mareos y cansancio) y gastrointestinal (vómitos y estreñimiento) teniendo una frecuencia similar en todas las ramas del estudio y catalogándose de intensidad moderada. Los efectos gastrointestinales se produjeron con menor frecuencia que los del SNC y tendieron a incrementar con el incremento de dosis de buprenorfina TDS.</p> <p>EA locales: un 28.9% de los pacientes experimentaron alguna reacción dermatológica, en principio atribuible a 1 o más de los 5 parches aplicados durante el estudio. Los efectos locales fueron: eritema (27.4%, se presentó más frecuentemente con buprenorfina TDS que con placebo), prurito (24.8%), exantema (7.6%) e hinchazón (1.3%). Las reacciones locales fueron transitorias y de intensidad de leve a moderada. No se observaron signos de infección, incluso tras la aplicación de múltiples parches en el mismo lugar.</p> <p>Abandonos: Un 10.8% de los pacientes abandonaron el estudio debido a EA graves.</p>	

Buprenorfina TDS: buprenorfina transdérmica
Buprenorfina SL: buprenorfina sublingual
EA: efectos adversos