

Eficacia y Seguridad de Buprenorfina Transdérmica en Manejo del Dolor Crónico Benigno en Pacientes Ambulatorios de la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico Universidad de Chile.

Transdermal Brupenorphone Efficiency and Safety in Chronic Pain Management with Outpatients Treated at Pain and Palliative Care Unit of Hospital Clínico Universidad de Chile

Miranda, Juan Pablo (1); Jaque, Juanita (1), Jiménez, Leonella (2); Abusada, Nancy (1); Orellana, Rodrigo (1); Maiza, Tomás (3); Puente, Marcela (3); Retamales, Javier (3); Quezada, Pablo (3).

Resumen

Introducción: El dolor crónico benigno se ha convertido en un importante problema de salud a ser resuelto, debido al rápido incremento de su prevalencia. El envejecimiento de la población y el diagnóstico cada vez más frecuente de patologías que cursan con dolor hace necesario la utilización de diversos tratamientos que sean eficaces. Los avances actuales en manejo del dolor nos proporcionan la analgesia por vía transdérmica como una nueva forma de manejo del dolor.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la utilización de buprenorfina transdérmica en el manejo del dolor crónico no oncológico de pacientes ambulatorios tratados en una Unidad de Dolor.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de seguimiento prospectivo de los pacientes con diagnóstico de dolor crónico no oncológico, atendidos ambulatoriamente en la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico Universidad de Chile, durante el periodo junio 2008 a julio de 2009. Se realizó el tratamiento farmacológico en base al modelo de escalera analgésica. Luego del seguimiento de 3 meses, se analizaron variables demográficas, clínicas, tratamiento farmacológico prescrito y las reacciones adversas derivadas del uso de buprenorfina transdérmica. Se definió como eficacia analgésica la disminución en la intensidad del dolor hasta lograr un dolor leve en la puntuación de escala visual análoga. Para el análisis de variables se utilizó test t de Student y Chi², según correspondiese. Se realizó análisis de regresión poisson para evaluar riesgos asociados a los efectos adversos.

Resultados: Durante el periodo estudiado se encontró un total de 129 pacientes con diagnósticos de dolor crónico no oncológico, en los cuales se utilizó buprenorfina transdérmica. Un 72,87% (94) fue de sexo femenino y un 27,13% (35) de sexo masculino, con edad promedio de 57,17±15,91 años y 56,94±19,44 años, respectivamente (p=0,52). Los principales diagnósticos fueron lumbago crónico por trastorno de disco lumbar (27,13%), poliartrosis (13,18%) y fibromialgia. La dosis inicial de buprenorfina transdérmica fue de 10,8±5,7 mcg/h. Luego de la titulación de buprenorfina junto a terapia coadyuvante, se alcanzaron dosis de 22,99±17,00 mcg/h. Se logró disminuir la intensidad promedio de dolor en un 56,71%, 71,02% y 85,71% al 6º, 12º y 14º día de utilización de buprenorfina transdérmica (p<0,0001). Las reacciones adversas más frecuentes fueron: mareos (6,20%), somnolencia (6,20%), náuseas (4,65%), dermatitis de contacto (4,65%) y constipación (3,10%). Solamente se discontinuó tratamiento en los pacientes con dermatitis de contacto.

Conclusiones: La analgesia con buprenorfina transdérmica, asociada a coadyuvantes, según el modelo de escalera analgésica, es efectiva y segura en el tratamiento de pacientes con dolor de tipo crónico no oncológico.

Palabras Clave: dolor crónico no oncológico, buprenorfina, administración transdérmica.

Abstract

Introduction: Benign chronic pain has become a great health issue that needs to be solved since its prevalence has rapidly increased. An older population plus a most frequent diagnose of diseases involving pain had made it necessary to use more efficient and new treatments. Every new finding in pain management leads us to transdermal analgesia as a new way of managing pain.

Objective: To evaluate the efficiency and safety when using transdermal buprenorphine with outpatients treated at Pain Unit for non-cancer chronic pain management.

Materials and Methods: A follow-up prospective study of outpatients diagnosed with non-cancer chronic pain was carried on. These outpatients were treated at the Pain and Palliative Care Unit of Hospital Clínico Universidad de Chile for the period starting June 2008 through July 2009. The pharmacological treatment was performed on the basis of the analgesia scale model. After a three month follow-up demographic, clinical, pharmacological treatment and adverse reactions derived from the use of transdermal buprenorphine were analyzed. The pain reduction until reaching a mild level according to the visual analogue scale was defined as analgesia efficiency. The analysis of variables involved the t Student and Chi² test, as appropriate. A poisson regression analysis was performed to assess the risks associated to adverse effects.

Results: During the period under analysis, we found a total 129 patients diagnosed with non-cancer chronic pain who had undergone the transdermal buprenorphine treatment. Female patients represented 72.87 per cent (94) while male patients represented 27.13 per cent (35) with an average age of 57.17±15.91 years and 56.94±19.44 years, respectively (p=0.52). The most common diagnoses were chronic lumbago caused by lumbar disc disorder (27.13%), poli arthrosis (13.18%), and fibromyalgia. The initial dose of transdermal buprenorphine was 10.8±5.7 mcg/h. After using buprenorphine along with supporting therapy the new dosage was 22.99±17.00 mcg/h. The average pain intensity was reduced in 56.71%, 71.02%, and 85.71% the 6th, 12th, and 14th day after using transdermal buprenorphine (p<0.0001). The most frequent adverse reactions were: dizziness 6.20%, sleepiness 6.20%, nausea 4.65%, dermatitis 4.65%, and constipation 3.10%. Treatment was no longer administered only to patients that suffered dermatitis.

Conclusions: Analgesia with transdermal buprenorphine associated with helpers according to the analgesia scale model is effective and safe in treating patients diagnosed with non-cancer chronic pain.

Key Words: non-cancer pain, buprenorphine, transdermal system.

- (1) Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital Clínico Universidad de Chile.
- (2) Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, Instituto Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- (3) Alumno Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción

El dolor crónico no oncológico es un gran problema de salud a nivel particular y público, debido a que afecta por un largo periodo de tiempo a pacientes que lo padecen y a su familia; además, debe considerarse como un problema que genera gran carga económica y social para los

sistemas de salud, debido a la complejidad que involucra su manejo (1). El eficiente tratamiento de esta patología es un objetivo de suma importancia desde un punto de vista ético, para lograr aliviar el sufrimiento humano; y un gran desafío de las políticas de salud pública, para intentar controlar los costos en la gestión sanitaria, derivados de esta patología (2). La introducción del Modelo de la Escalera Analgésica en el manejo del dolor de tipo oncológico por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3) ha demostrado que la utilización de fármacos opioides permite aliviar significativamente el dolor moderado a severo en los pacientes que lo padecen (4). Aunque este modelo fue recomendado en su inicio para el tratamiento del dolor por cáncer, su utilización en dolor de tipo crónico no oncológico se ha incrementado en los últimos años, con resultados muy efectivos (5, 6).

Los avances actuales en manejo del dolor nos proporcionan la analgesia por vía transdérmica como una nueva forma de manejo del dolor, que nos permite la administración de fármacos opioides, basándonos en el modelo de escalera analgésica de la OMS. Uno de estos fármacos transdérmicos es la buprenorfina, opioide semisintético derivado de tebaína, que actúa como un agonista parcial de los receptores μ y como antagonista de los receptores κ (7). Debido a su bajo peso molecular y carácter lipofílico, es un fármaco muy adecuado para su aplicación vía transdérmica, la que proporciona una administración más estable, requiere de menores ajustes de dosis y presenta menores reacciones adversas (8,9,10). Su efectividad analgésica es 25 a 50 veces más potente que morfina (11) y debido a la gran estabilidad en la interacción con los receptores μ , se genera una analgesia dosis dependiente muy predecible, sin el aumento significativo de reacciones adversas, especialmente depresión respiratoria, debido al periodo que transcurre desde que se administra el producto hasta que se alcanza el nivel plasmático máximo (12, 13).

El principio activo se encuentra dentro de una matriz de polímero adhesivo, que proporciona una liberación continua y constante de la sustancia mientras se utiliza (14). Comercialmente, el parche de buprenorfina se encuentra disponible en tres formulaciones diferentes de liberación: 35 mcg/h, 52,5 mcg/h y 70 mcg/h, las que corresponden a dosis diaria de: 0,8 mcg, 1,2 mcg y 1,6 mcg, respectivamente; aunque en nuestro país solamente contamos con la primera formulación. En Chile y a nivel latinoamericano existen escasas publicaciones en relación a la utilización de buprenorfina transdérmica en manejo de dolor crónico no oncológico, por lo que el objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la utilización de buprenorfina transdérmica 35 mcg/h en el manejo del dolor crónico benigno de pacientes ambulatorios tratados en la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico Universidad de Chile.

Material y Método

Diseño: Se realizó un estudio de seguimiento prospectivo de los pacientes con diagnóstico de dolor crónico no oncológico, atendidos ambulatoriamente en Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico Universidad de Chile, durante el periodo junio 2008 a julio de 2009, con dolor de intensidad moderado o severo, medido en escala visual análoga.

Pacientes: Los pacientes ingresaron a nuestra unidad derivados desde

un médico tratante, con dolor de al menos 1 mes de evolución. Se consideraron como criterios de exclusión: a) pacientes embarazadas y/o en periodo de lactancia b) pacientes con miastenia gravis c) pacientes con alguna patología respiratoria grave y d) pacientes con dependencia a opioides. Al inicio del estudio se solicitó consentimiento informado a los pacientes, se les realizó una entrevista estructurada por enfermería y una consulta por médico, confirmándose el diagnóstico médico principal y evaluándose las características del dolor. Para esto último se utilizó la intensidad de dolor medida en mm de Escala Visual Análoga (15, 16) y la presencia de dolor neuropático se evaluó mediante la aplicación del instrumento diagnóstico DN4 (17).

Tratamiento: El tratamiento farmacológico fue en base al modelo de escalera analgésica de la OMS (18-21). En los pacientes que no estuvieran recibiendo terapia opioide se inició la titulación con 0,125 ó 0,250 parche de buprenorfina transdérmica 35 mcg/hr (4,375 mcg/h y 8,75 mcg/h, respectivamente) y en los que estuvieran recibiendo algún fármaco opioide, se realizó la conversión de equivalencia analgésica, según recomendación del fabricante. La dosis de esta terapia transdérmica fue aumentando progresivamente hasta lograr controlar adecuadamente el dolor (dolor leve).

Luego de un seguimiento mínimo de 3 meses, se analizaron las variables demográficas, clínicas y el tratamiento farmacológico prescrito, definiéndose como eficacia analgésica la disminución en la intensidad del dolor en la puntuación de escala visual análoga hasta conseguir un dolor leve. Se registraron los efectos adversos durante el periodo de seguimiento en base a Medical Dictionary for Regulatory Activities (23) y mediante Algoritmo Naranjo (24), considerándose como efectos adversos a buprenorfina transdérmica los efectos probables y definitivos de este algoritmo.

No hubo conflicto de intereses durante el desarrollo del estudio. **Análisis Estadístico:** Las variables cuantitativas se expresaron como promedios \pm desviación estándar. En las comparaciones se utilizó test t Student. Las variables categóricas se describieron mediante tablas de frecuencias y se compararon utilizando test de Chi². Se realizó análisis de regresión poisson para evaluar riesgos asociados a los efectos adversos. Se utilizó paquete estadístico Stata 10,0, considerándose intervalos de confianza de un 95% y una significación estadística para los test de un 5%.

Resultados

Durante el periodo estudiado, un total de 129 pacientes utilizaron buprenorfina transdérmica como tratamiento farmacológico para el dolor, los que conformaron la muestra del estudio. Un 72,87% (94) fueron de sexo femenino y un 27,13% (35) de sexo masculino, con edad promedio de $57,17 \pm 15,91$ años y $56,94 \pm 19,44$ años, respectivamente ($p=0,52$). Los principales diagnósticos fueron lumbago crónico por trastorno de disco lumbar (27,13%), seguido de poliartrosis (13,18%); el resto de las patologías se detallan en la Tabla 1. Al ingreso a la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos, se encontró un 92,2% (119) de pacientes con un dolor de intensidad moderada o severa; se inició tratamiento con opioide por primera vez en 78 (65,55%) de ellos, en el resto se realizó rotación desde su terapia opioide basal a buprenorfina transdérmica. De los pacientes con dolor leve 10 (7,8%),

la totalidad de ellos se encontraba recibiendo la asociación tramadol/paracetamol, siendo rotados a buprenorfina transdérmica, según dosis equianalgésicas.

En 64 pacientes (49,61%) se objetivó un puntaje > 3 en cuestionario DN4, correspondiente a pacientes con dolor de tipo neuropático, de ellos 54 (83,07%) recibieron tratamiento con gabapentinoides, logrando un adecuado manejo de este tipo de dolor en 48 de ellos. En relación a las dosis finales utilizadas de buprenorfina transdérmica, en un 24,81% se utilizó 26,25 mcg/hr (0,75 parche), seguido en un 22,48% de 17,50 mcg/hr (0,5 parche), el resto de las dosis finales de buprenorfina transdérmica y los principales coadyuvantes utilizados se muestran en la Tabla 2 y 3, respectivamente.

Tabla 1. Diagnóstico según Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 (N=129).

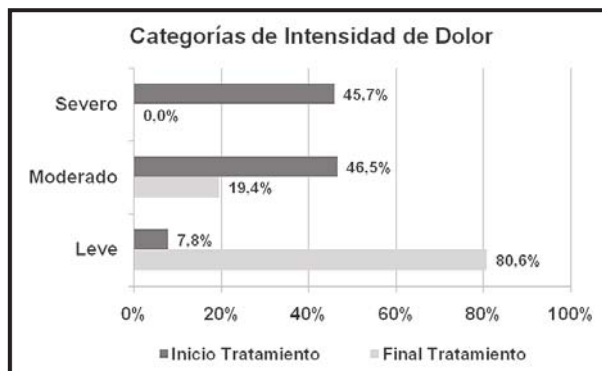
DIAGNÓSTICO	Nº (%)
Trastornos de disco lumbar y otros, con radiculopatía	35 (27,13)
Poliartrosis, no especificada	17 (13,18)
Fibromialgia	15 (11,63)
Neuralgia postherpes zoster (b02,2+)	9 (6,98)
Epicondilitis lateral	9 (6,98)
Dolor pélvico y perineal	8 (6,20)
Dolor en miembro	6 (4,65)
Neuropatía autónoma periférica idiopática	4 (3,10)
Dolor crónico intratable (central)	3 (2,33)
Neuralgia del trigémino	3 (2,33)
Síndrome del miembro fantasma con dolor	2 (1,55)
Inestabilidad crónica de la rodilla	2 (1,55)
Discitis, no especificada	2 (1,55)
Dolor en el pecho, no especificado	2 (1,55)
Polineuropatía diabética	2 (1,55)
Otros	10 (7,75)

Al final del periodo de seguimiento, se logró tener a 104 pacientes (80,6%) con dolor leve y 25 (19,4%) con un dolor de intensidad moderada (p=0,0001), Figura 1.

Tabla 2. Dosis de buprenorfina transdérmica final utilizada.

Dosis mch/hr	% parche	nº (%) pacientes
8,75	0,25	41 (31,48)
17,50	0,50	29 (22,48)
26,25	0,75	32 (24,81)
35,00	1,00	15 (11,63)
43,75	1,25	1 (0,78)
52,50	1,50	4 (3,10)
70,00	2,00	7 (5,43)

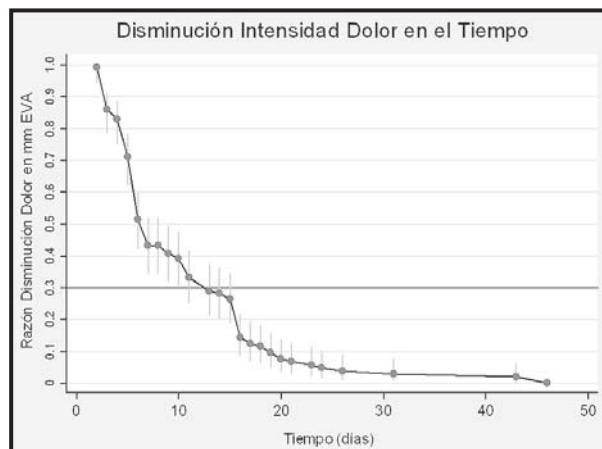
Figura 1. Categorías de Intensidad de Dolor según modelo Escalera Analgésica al inicio y al final del tratamiento.



Al analizar la disminución de la intensidad de dolor ajustando por tiempo, se observa que al 6º día de utilización de esta terapia se obtiene una disminución de un 56,71% de la intensidad de dolor y al 12º día una de 71,02% (p<0,0001), Figura 2.

Los efectos adversos de la terapia con buprenorfina transdérmica ocurrieron en un 25,58% de los pacientes, siendo más frecuentes los mareos y la somnolencia, seguido de náuseas y dermatitis de contacto

Figura 2. Disminución de la intensidad de dolor ajustado por tiempo, en mm EVA.



por el parche. Al analizar los OR de los efectos adversos ajustando por la disminución de la intensidad de dolor (EVA ≤ 3), solamente la dermatitis de contacto es un factor de riesgo en un 71% para no tener una buena eficacia analgésica del tratamiento con buprenorfina transdérmica (p=0,03), Tabla 4.

Tabla 3. Fármacos coadyuvantes utilizados con buprenorfina transdérmica, al final del periodo de estudio.

FARMACO	n° (%)	Promedio± DS	IC 95%
Analgésico			
Paracetamol (mg/día)	83 (64,34)	2,67±0,54	2,56 - 2,79
Antiemético			
Domperidona (mg/día)	70 (54,26)	30,00± 0,00	30,00 - 30,00
Metoclopramida (mg/día)	18 (13,95)	30,00± 0,00	30,00 - 30,00
Clordiazepóxido/Metoclopramida/Simeticona (comp/día)	18 (6,20)	3,00± 0,00	3,00 - 3,00
Benzodiazepinas (análogos)			
Alprazolam (mg/día)	2 (1,55)	0,75± 0,35	0,50 - 1,00
Clonazepam (mg/día)	38 (29,46)	0,88± 0,62	0,68 - 1,09
Zolpidem (mg/día)	1 (0,78)	4,00± 0,00	4,00 - 4,00
Zoplicona (mg/día)	4 (3,10)	7,50± 0,00	7,50 - 7,50
Gabapentoides			
Pregabalina (mg/día)	29 (22,48)	144,82±111,48	102,42 - 187,23
Gabapentina (mg/día)	25 (19,38)	656±433,08	477,23 - 834,78
Laxante			
Lactulosa (g/día)	42 (32,56)	26,57±12,47	24,35 - 29,48
Vaselina (cc/día)	5 (3,88)	33,37±10,26	31,66 - 35,29
Protector mucosa gástrica			
Omeprazol (mg/día)	90 (69,77)	34,66±8,94	31,97 - 37,36
Esomeprazol (mg/día)	28 (21,71)	42,86±10,69	36,68 - 49,03
Famotidina (mg/día)	2 (1,55)	40,0± 0,00	40,00 - 40,00

Discusión

La buprenorfina ha sido estudiada y utilizada en el manejo del dolor hace más de 25 años y su formulación transdérmica fue aprobada en los países europeos desde 2001. Hasta la fecha, múltiples estudios confirman la efectividad de este opioide en el manejo del dolor oncológico como en el dolor de tipo crónico no oncológico (24,26). El presente estudio aporta información sobre la efectividad y tolerabilidad de buprenorfina transdérmica en una cohorte de pacientes

con dolor de tipo crónico no oncológico de nuestro país, en quienes no estaba descrito anteriormente la utilización de esta formulación farmacéutica de buprenorfina.

Las causas de dolor más comunes en nuestros pacientes fueron los trastornos musculoesqueléticos, situación similar a lo observado en otros estudios internacionales (27,28).

En relación al control del dolor, se logró una adecuada analgesia en un 80,6% (dolor leve) de los pacientes, situación similar a lo reportado por otros autores, que muestran alivio analgésico alrededor de un 80% (26,28). Un gran estudio de vigilancia post-marketing de Likart *et al.*, en base a 13.179 pacientes, alcanzó un buen control del dolor en un 71,3% y un 80,5% a los 14 y 63 días, respectivamente, del uso de buprenorfina transdérmica (27). En nuestro estudio se logró un alivio del dolor de un 71,02% al día 12 y de un 85,71% al día 14, esta diferencia observada pudiera atribuirse a una farmacodinamia un poco distinta del producto en nuestra población, donde se conseguiría un alivio del dolor en un menor tiempo en relación a otros estudios, los que están realizados principalmente en base a población anglosajona. Las reacciones adversas más frecuentes fueron mareos y somnolencia, en un 6,20%, seguido de náuseas y dermatitis, en un 4,65% (27,29).

Tabla 4. Efectos adversos atribuibles a buprenorfina transdérmica (N=33) y OR ajustados para disminución de dolor en mm EVA.

Efecto Adverso	n° (%)	OR	IC 95%	p-value
Mareo	8 (6,20)	0,48	0,31 - 0,59	0,003
Somnolencia	8 (6,20)	0,54	0,39 - 0,75	0,000
Náuseas	6 (4,65)	0,76	0,52 - 1,13	0,176
Dermatitis de Contacto	6 (4,65)	1,71	1,03 - 2,84	0,038
Constipación	4 (3,10)	0,30	0,16 - 0,54	0,000
Vómitos	1 (0,76)	1,66	0,60 - 4,62	0,331

La presencia de mareos y somnolencia fue similar a lo reportado en otros estudios donde tienen una incidencia de alrededor de un 6,8% y 5,6%, respectivamente; lo que pudiera deberse al inicio de la terapia con dosis bajas del fármaco y progresiva titulación. Las náuseas se presentaron en alrededor de un 70% menos que lo publicado en otros estudios (4,65% v/s 16,7%) (9), lo que podría explicarse por el alto uso de antieméticos (82,17%), como coadyuvantes en estos pacientes (27). La dermatitis de contacto fue mayor a lo reportado por otros autores, manifestándose en un 4,65% de los pacientes, lo que motivó la discontinuación del tratamiento. Griessinger, en un estudio con un gran número de pacientes, reporta una incidencia de un 0,8% para esta reacción. Otro estudio, pero en voluntarios sanos, comparando las reacciones dérmicas (dermatitis, eritema o prurito) de buprenorfina transdérmica con fentanilo transdérmico (30), mostró una mayor incidencia de este tipo de reacciones las que pueden llegar hasta en un 22%. Es destacable que, en general, esta incidencia de dermatitis de contacto se reporta de manera anecdótica y luego de la suspensión del tratamiento no se producen efectos locales o sistémicos de mayor gravedad (31). En nuestra serie, esta mayor incidencia podría deberse a alguna característica especial dérmica de los pacientes tratados hacia el adhesivo de contacto propio del parche, ya que incluso antes que de reportarse dermatitis de contacto en los estudios internacionales, el eritema y el prurito de la zona de colocación del parche, son las reacciones dérmicas adversas más frecuentes (32-34), situación que no fue reportada en nuestro estudio. Tomando en cuenta que esta reacción adversa, aunque no fue considerada como de gravedad, es un factor de riesgo en la eficacia de la terapia analgésica de estos pacientes, sugerimos una constante vigilancia, mediante protocolos de seguimiento de esta terapia transdérmica en su utilización. En general, considerándose a la buprenorfina transdérmica como un opioide potente, la incidencia de reacciones adversas fue mucho menor a lo reportado en la utilización de otros opioides potentes (35). La constipación y los vómitos, uno de los motivos más frecuentes asociado a la suspensión de un tratamiento opioide, en nuestra serie fueron muy escasos. Y no tuvimos como reacción adversa depresión respiratoria, uno de los más graves y principales problemas asociado al tratamiento con opioides, que limitan su utilización (36, 37, 38). Por lo tanto, una analgesia con buprenorfina transdérmica asociada a coadyuvantes, según el modelo de escalera analgésica, es efectiva al reducir considerablemente la intensidad del dolor y segura, con pocas y leves reacciones adversas, en el tratamiento de pacientes con dolor de tipo crónico no oncológico moderado o severo.

Correspondencia:

Dr. Juan Pablo Miranda Olivares
Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital Clínico
Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia
Santiago, Chile, Teléfono: 56-2-9788824
udolor@redclinicauchile.cl

Referencias Bibliográficas

1. Deyo RA, Cherkin D, Conrad D, Volinn E. Cost, controversy, crisis: low back pain and the health of the public. *Annu Rev Public Health.* 1991;12:141-156.
2. Melzack R. Pain – an overview. *Acta AnaesthesiolScand.* 1999;43:880-884.
3. World Health Organization. *Cancer Pain Relief: with a Guide to Opioid Availability*, 2nd edn. Geneva: World Health Organization; 1996.
4. Joranson DE, Carrow GM, Ryan KM, et al. Pain management and prescription monitoring. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:231-238.
5. Savage SR. Opioid use in the management of chronic pain. *Med Clin North Am.* 1999;83:761-786.
6. Sorge J. The lesson from cancer pain. *Eur J Pain.* 2000;4(suppl A):3-7.
7. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17: 81-110.
8. Walsh SL, Prestan KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 361-72.
9. Walsh SL, Prestan KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 569-80.
10. Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999-2010; discussion 1-2.
11. Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intraarticular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain.* 1997;72:309-318
12. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29:297-326.
13. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55:569-580.
14. Böhme K. Buprenorphine in a transdermal therapeutic system—a new option. *Clin Rheumatol.* 2002; 21:S13-S15.
15. Chapman CR, Casey KL, Dubner R et al. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22: 1-31
16. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; Nov 9;2(7889):1127-1131.
17. Bouhassira D, Attal N. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36
18. Schug SA, Zech D, Dörr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manag* 1990; 5: 27-32.
19. Walker VA, Hospin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manag* 1988; 3: 145-9.
20. Zech DFJ, Grond S, Lynch J et al. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief. A 10 year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76
21. Ventafredda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-6.
22. MedDRA 12.1 terminology disponible en: . Acceso agosto 22, 2009.
23. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. (1981). "A method for estimating the probability of adverse drug reactions". *Clin. Pharmacol. Ther.* 30 (2): 239-45.
24. Muriel C, Failde I, Mico JA, et al. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: A multicenter, openlabel, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther.* 2005;27:451-462.
25. Muriel C, Failde I, Mico JA, Neira M, Sánchez-Magro I. *Clin Ther.* 2005 Apr;27(4):451-62.
26. Likar R. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Mar;2(1):115-25.
27. Greissinger N, Reinhard S, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice – post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Curren Medical Research and Opinion* 2005; 21(8): 1147-56
28. Likar R, Lorenz V, Korak-Leiter M, Kager I, Sittl R. *Clin Ther.* 2007 Aug;29(8):1591-606.
29. Budd K. Buprenorphine: A review. In: *Evidence Based Medicine in Practice*. London, UK: Hayward Medical Communications: 2002:1-24.
30. Schmid-Grendelmeier P, Pokorny R, Gasser UE, Richarz U. A comparison of the skin irritation potential of transdermal fentanyl versus transdermal buprenorphine in middle-aged to elderly healthy volunteers. *Curr Med Res Opin.* 2006 Mar;22(3):501-9.
31. Hogan DJ, Maibach HI. Adverse dermatologic reactions to transdermal drug delivery systems. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:811-814.
32. Murphy M, Carmichael AJ. Transdermal drug delivery systems and skin sensitivity reactions. Incidence and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:361-368.
33. Musel AL, Warshaw EM. Cutaneous reactions to transdermal therapeutic systems. *Dermatitis.* 2006;17:109-122.
34. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, et al. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: A survey of 1005 patients. *Palliat Med.* 2001.
35. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. *Pain Pract.* 2008 Jul-Aug;8(4):287-313. Epub 2008 May 23.
36. Pattinson KT. *Br J Anaesth.* 2008 Jun;100(6):747-58. Epub 2008 May 1. Review.
37. Davis MP, Weissman DE, Arnold RM. *J Palliat Med.* 2004 Jun;7(3):462-8. Review.
38. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *2008 Apr;11(3):492-501.*