

Buprenorfina transdérmica en el manejo de disnea oncológica en paciente con cáncer de mama

Transdermal buprenorphine in the management of oncologic dyspnea in a patient with breast cancer

Andrea García-Santana^{1,2,*} , Diana Estrada-Bermúdez³

¹ Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

² Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología.

³ Servicio de Cuidados Paliativos, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuentes de financiación: No ha habido financiación en este estudio.

Fecha de recepción: 10 de enero de 2024 / Fecha de aceptación: 24 de enero de 2024

ABSTRACT

This clinical case shows a successful example of the management of multifactorial oncologic dyspnea in a patient with advanced breast cancer being followed by the palliative care service at an institution in Bogota. The patient was diagnosed with advanced stage breast cancer, with metastatic involvement in lung parenchyma, lymphangitic carcinomatosis, bone, liver and central nervous system. During her outpatient controls she had poor tolerance to fast-acting opioids (morphine and hydromorphone), as they produced marked anxiety, tachycardia and diaphoresis. She presented exacerbation of dyspnea due to community-acquired pneumonia, so during his last hospitalization the cardinal symptom to be treated was oncologic dyspnea. During her hospital stay, it was necessary to search for long-acting opioids that would produce minimal adverse effects, in order to achieve adequate adherence and efficient symptomatic control. To our knowledge, this would be the first reported case of symptomatic control of oncologic dyspnea with an opioid transdermal system with buprenorphine 35 mcg/h, in a patient with advanced stage breast cancer.

Key words: Breathlessness, buprenorphine, dyspnea, opioid analgesics, transdermal application.

RESUMEN

El presente caso clínico muestra un ejemplo exitoso, del manejo de la disnea oncológica multifactorial, en una paciente con un cáncer de mama avanzado, en seguimiento por el servicio de cuidados paliativos en una institución de Bogotá. La paciente tenía diagnóstico de cáncer de mama en estadio avanzado, con compromiso metastásico en parénquima pulmonar, carcinomatosis linfangítica, hueso, hígado y sistema nervioso central. Quien durante sus controles ambulatorios tuvo mala tolerancia a los opioides de rápida acción (morfina e hidromorfona), pues le producían ansiedad marcada, taquicardia y diaforesis. Presentó exacerbación de la disnea por cuadro neumonía adquirida en la comunidad, por lo cual durante su última hospitalización el síntoma cardinal a tratar fue la disnea oncológica. Durante su estancia hospitalaria fue necesario buscar opioides de acción prolongada que le produjeran mínima cantidad de efectos adversos, para lograr una adecuada adherencia y un eficiente control sintomático. Para nuestro conocimiento, éste sería el primer caso reportado de control sintomático de la disnea oncológica con sistema transdérmico opioide con buprenorfina de 35 mcg/h, en una paciente con cáncer de mama en estadio avanzado.

Palabras clave: Dificulta para respirar, buprenorfina, disnea, opioides, sistemas transdérmicos.

Andrea Paola García
neag.93@hotmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3846-5914>

ISSN: 0716-4076



Introducción

La disnea se define como “una experiencia subjetiva de malestar respiratorio que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad”, es un síntoma común con una prevalencia variable del 10% al 70% en pacientes con cáncer avanzado[1]. Se incrementa a medida que la enfermedad avanza y deteriora la calidad de vida de los pacientes. Su origen es multifactorial (infeccioso, relacionado con el cáncer y/o su tratamiento o sobrepuesto a una neumopatía, etc), y requiere de un abordaje multimodal dependiendo de la causa[2].

La fisiopatología depende de muchos mecanismos y por esto es difícil establecerla[3]. En pacientes oncológicos la disnea es de origen multifactorial, hay una inadecuada respuesta del centro respiratorio ante el estímulo. Estos estímulos pueden ser humorales (hipoxia, hipercapnia), vasculares (receptores auriculares y ventriculares), mecánicos (husos musculares, estimamiento vagal) y cerebrales (estructuras límbicas del cerebro), produciendo entonces la sensación de disnea[2]. También, hay factores anatómicos (metástasis, carcinomatosis linfangítica, trombosis, derrames, fibrosis y/o por manejo onco-específico) que van a aumentar la resistencia del flujo; factores funcionales (sarcopenia, caquexia, desacondicionamiento, infecciones, anemia, y cardiomiopatías por toxicidad) que alteran la mecánica ventilatoria y el intercambio gaseoso. Sobrepasando la capacidad de respuesta de los centros respiratorios y produciendo la disnea[1],[2],[4].

El cáncer de mama es la patología oncológica más diagnosticada a nivel mundial en mujeres. Con una incidencia del 9,3%, y una mortalidad del 8,5% en América Latina, según las últimas estadísticas del Globocan 2020[5]. En Colombia, según la Cuenta de Alto Costo (CAC), al 31 de agosto de 2023 había 107.181 casos de cáncer de mama en mujeres, siendo la patología oncológica más frecuente, cursando con una mortalidad general del 10% entre 2015 y 2022[6].

El compromiso metastásico pulmonar del cáncer de mama puede ser por diseminación linfática, hematógena o por invasión directa. Schenider et al., reporta que el 3,9% de esta población tenía metástasis, de las cuales 2,7% eran óseas, 1% hepáticas, y el 0,4% pulmonares. Esta última, generando disnea como uno de sus síntomas[7].

Con respecto al manejo sintomático de la disnea oncológica, la evidencia disponible en revisiones sistemáticas y algunos ensayos clínicos reporta que los opioides continúan siendo parte de la terapia disponible y es la estrategia farmacológica más aceptada por los diferentes consensos internacionales[1]. Hay información escasa sobre el uso de opioides de larga acción y sistemas transdérmicos en el control sintomático de la disnea oncológica; en 2019 Takahashi et al., reportaron mejoría de la disnea en un estudio multicéntrico prospectivo con morfina 10 mg de liberación prolongada en pacientes oncológicos[8]. Por otro lado, Rings et al., evaluaron la eficacia de los parches transdérmicos de buprenorfina de 2,5 $\mu\text{g}/\text{h}$ y 5,0 $\mu\text{g}/\text{h}$ para manejo de la disnea refractaria en 21 pacientes encontrando disminución de la intensidad de la disnea y seguridad en su uso[9].

Dentro de las demás intervenciones farmacológicas están las benzodiazepinas para el control de la ansiedad secundaria, y el uso de los corticoides, dependiendo de la etiología. Hay intervenciones no farmacológicas como la terapia con abanico,

las técnicas de respiración, postura y rehabilitación respiratoria, entre otras[1],[3].

A continuación, se comparte el uso de la buprenorfina; un opioide agonista parcial de los receptores μ y antagonista de los receptores opioides kappa, en sistema transdérmico, como una alternativa de mejor seguridad, y con menor incidencia de efectos adversos. Siendo una posible opción para el manejo sintomático de la disnea[10],[11].

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 51 años, con carcinoma ductal invasivo de seno izquierdo estadio IV; con progresión de la enfermedad a sistema nervioso central, pulmón, pleura, hepático, y óseo. Recibió manejo oncológico específico con quimioterapia, radioterapia, y recientemente con Lapatinib + capecitabina + letrozol, como manejo paliativo.

La paciente recibió seguimiento por el servicio de cuidados paliativos, por dolor oncológico crónico de características somáticas y neuropáticas a nivel torácico, con varios esquemas analgésicos opioides de corta acción como morfina e hidromorfona, con efectos secundarios de ansiedad marcada, taquicardia y diaforesis, por lo que en su último control ambulatorio fue formulada con buprenorfina de 10 mcg con adecuada tolerancia.

En agosto de 2023, ingresa a urgencias por aumento de la disnea, tos productiva, con viraje del color del esputo y desaturación. Durante su estancia en urgencias se evidencia progresión del compromiso metastásico pulmonar asociado a carcinomatosis linfangítica y bronquiectasias sobreinfectadas por tomografía axial computarizada de alta resolución pulmonar (Figuras 1 y 2) e inician manejo antibiótico y solicitan valoración



Figura 1. Angiotomografía de tórax, corte coronal: No se observa tromboembolismo, nódulos incontables en ambos campos pulmonares al igual que lesiones blásticas en los cuerpos vertebrales torácicos de origen secundario. Engrosamiento nodular de septos interlobulillares en lóbulo inferior derecho sugestivo de diseminación linfangítica. Compromiso intersticial descrito en los lóbulos superiores en patrón probable de neumonía intersticial usual.

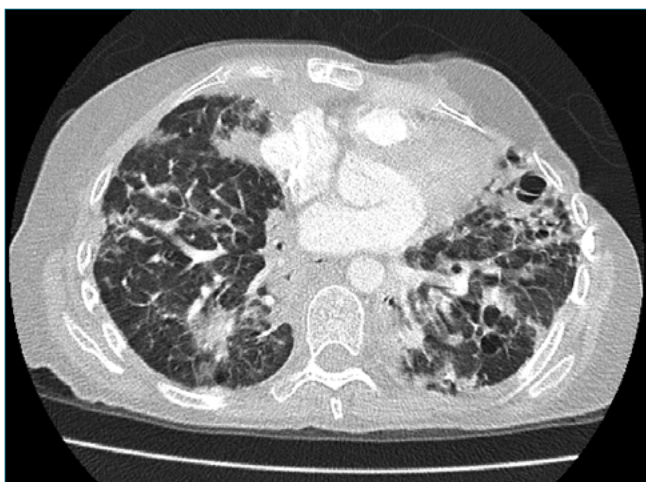


Figura 2. Angiotomografía de tórax, corte axial: No se observa tromboembolismo, nódulos incontables en ambos campos pulmonares al igual que lesiones blásticas en los cuerpos vertebrales torácicos de origen secundario. Engrosamiento nodular de septos interlobulillares en lóbulo inferior derecho sugestivo de diseminación linfagítica. Compromiso intersticial descrito en los lóbulos superiores en patrón probable de neumonía intersticial usual.

por cuidados paliativos para control de la disnea.

Al momento de la valoración, al examen físico la paciente estaba somnolencia, taquipneica, con tirajes supraclaviculares y necesidad de oxígeno por máscara de no reinhalación. Se propone inicio de opioide de corta acción, sin embargo, la paciente rechaza su uso por los síntomas secundario previamente referidos, por lo cual, se inicia titulación con parche transdérmico de buprenorfina de 35 mcg, más rescates de oxycodona de 2 mg, máximo 6 al día, y midazolam 1 mg en las noches para manejo de la ansiedad. Durante la hospitalización la paciente presenta adecuado control sintomático de la disnea, con uso mínimo de rescates de oxycodona y adecuada tolerancia al sistema transdérmico, sin presentar efectos secundarios.

Egresada posterior a la finalización del manejo antimicrobiano, y es seguida en consulta externa 2 semanas después de su egreso, donde continúa con la buprenorfina transdérmica de 35 mcg con cambio cada tercer día, con buen control de la disnea y del dolor oncológico crónico.

Discusión

La disnea en el paciente oncológico es un síntoma molesto y deletéreo, que impacta negativamente en la calidad de vida[1]. La mayoría de la evidencia disponible incluye pacientes con disnea crónica de diferentes etiologías y la información específica para disnea oncológica es escasa y poco concluyente. En el manejo farmacológico, los opioides siguen siendo el pilar y la estrategia farmacológica más aceptada, pero la evidencia es de baja calidad mostrando poco beneficio para el manejo de la disnea oncológica[12],[13], además de efectos secundarios molestos como lo muestra una revisión de Cochrane de 2016[14]. En un ensayo controlado aleatorizado, una dosis de morfina de 20 mg de liberación prolongada vs placebo no mostró diferencia en la mejoría de la disnea, y si diferentes

efectos adversos indeseables como la sedación, estreñimiento, náuseas y vómito, lo cual impacta en la adherencia y tolerancia del mismo[15].

Los nuevos estudios han servido para corroborar, que no aumentan mortalidad, ni efectos adversos graves en especial en los pacientes no oncológicos con disnea[16]. Dentro de las diferentes vías de administración, la vía oral y la intravenosa las más usadas[14], sin embargo, en este caso se trae la propuesta de la buprenorfina transdérmica con la ventaja de producir menores efectos adversos por su mecanismo de acción[11].

La literatura disponible cuenta con un reporte con 3 casos en los que se usó buprenorfina transmucosa, con una adecuada respuesta para el manejo de la disnea[10] y un reporte de 21 pacientes con disnea refractaria manejados con parches de buprenorfina de 2,5 y 5 mcg con disminución de la intensidad de la disnea basal, sin mostrar complicaciones severas como depresión respiratoria, haciéndolos seguros para su uso[9].

Dentro de nuestra revisión no tenemos conocimiento sobre reportes de caso de buprenorfina en presentación transdérmica de 35 mcg para el manejo de la disnea oncológica y por esto la importancia de este caso clínico, donde se abre la posibilidad de realizar estudios sobre los opioides por vía transdérmica como una posible alternativa para el control de la disnea oncológica, con una disminución de efectos adversos y, por ende, mejor tolerancia.

Conclusiones

Este sería el primer caso reportado de control de la disnea oncológica multifactorial, con un sistema transdérmico de buprenorfina de 35 mcg. Aunque las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos aleatorizados no son concluyentes en la mejoría de la disnea con el uso de la morfina vs placebo, aún es el manejo indicado por los diferentes consensos internacionales. El fin de compartir la experiencia de este caso es motivar el estudio y uso de los opioides con diferentes mecanismos de acción y administración, para pacientes con mala tolerancia a los opioides conocidos para manejar la disnea como la morfina. Esto nos motiva a seguir investigando y buscando las ventajas e indicaciones terapéuticas de los opioides, para mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos controlando síntomas difíciles.

Referencias

1. Mori M, Miwa S, Ikari T, Kako J, Hasegawa T, Matsunuma R, et al. Current Management Options for Dyspnea in Cancer Patients. Vol. 24, Current Treatment Options in Oncology. Springer; 2023. p. 565-79. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01081-4>.
2. Keramida K, Kostoulas A. Dyspnea in Oncological Patients: a Brain Teaser. Vol. 18, European Cardiology Review. Radcliffe Medical Media; 2023.
3. Senderovich H, Yendamuri A. Management of breathlessness in palliative care: Inhalers and dyspnea a literature review. Volume 10. Rambam Maimonides Medical Journal. Rambam Health Care Campus; 2019.
4. Feliciano JL, Waldfogel JM, Sharma R, Zhang A, Gupta A, Sedhom R, et al. Pharmacologic Interventions for Breathlessness

- in Patients with Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 4, JAMA Network Open. American Medical Association; 2021. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37632>.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mayo de 2021;71(3):209-49.
 6. De Alto Costo C. (2023, 15 noviembre). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2022 - cuenta de alto costo. Cuenta de Alto Costo - Fondo Colombiano de Cuentas de Alto Costo, organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia creado mediante el Decreto 2699 de 2007. <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2022/>
 7. Schneider C, Fehr MK, Steiner RA, Hagen D, Haller U, Fink D. Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation. *Arch Gynecol Obstet.* noviembre de 2003;269(1):9-12. <https://doi.org/10.1007/s00404-002-0445-x>.
 8. Takahashi K, Kondo M, Ando M, Shiraki A, Nakashima H, Wakayama H, et al. Effects of Oral Morphine on Dyspnea in Patients with Cancer: Response Rate, Predictive Factors, and Clinically Meaningful Change (CJLSG1101). *Oncologist.* 1 de julio de 2019;24(7):e583-9.
 9. Fabian R, Sven G, Patric B. Palliative Therapy of Refractory Dyspnea with Low Dose Transdermal Applied Buprenorphine: An Observational Study. *Int J Anesth Anesth.* 18 de julio de 2020;7(3).
 10. Blumenfeld-Kouchner F, Bullis L, Koch K. Transmucosal Buprenorphine in the Treatment of Dyspnea: Case Series and Review of the Literature. *Palliat Med Rep.* 1 de enero de 2021;2(1):21-4.
 11. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain.* 2009 Mar;13(3):219-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.04.011> PMID:18567516
 12. Mori M, Morita T, Matsuda Y, Yamada H, Kaneishi K, Matsumoto Y, et al. How successful are we in relieving terminal dyspnea in cancer patients? A real-world multicenter prospective observational study. *Supportive Care in Cancer.* 1 de julio de 2020;28(7):3051-60.
 13. Luo N, Tan S, Li X, Singh S, Liu S, Chen C, et al. Efficacy and Safety of Opioids in Treating Cancer-Related Dyspnea: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. Vol. 61, *Journal of Pain and Symptom Management.* Elsevier Inc.; 2021. p. 198-210.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.07.021>.
 14. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011008.pub2>.
 15. Currow D, Louw S, McCloud P, Fazekas B, Plummer J, McDonald CF, et al. Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax.* 1 de enero de 2020;75(1):50-6. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213681>.
 16. Ekström M, Ferreira D, Chang S, Louw S, Johnson MJ, Eckert DJ, et al. Effect of Regular, Low-Dose, Extended-release Morphine on Chronic Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The BEAMS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 22 de noviembre de 2022;328(20):2022-32.