



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Buprenorfina transdérmica, una alternativa en el tratamiento del dolor en pacientes con enfermedad de Parkinson Avanzada: Enfoque Paliativo. / Transdermal buprenorphine, an alternative in the treatment of pain in patients with advanced Parkinson's disease: a palliative approach.

Autores / Authors:

Zoila Trujillo De Los Santos, Jesús Aarón García Sandoval, Francisco Paz Rodríguez, María Alejandra Sánchez Guzmán, Ma. Guadalupe Nava Galán

DOI: [10.20986/mpj.2023.1043/2022](https://doi.org/10.20986/mpj.2023.1043/2022)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Trujillo De Los Santos Zoila, García Sandoval Jesús Aarón , Paz Rodríguez Francisco, Sánchez Guzmán María Alejandra , Nava Galán Ma. Guadalupe. Buprenorfina transdérmica, una alternativa en el tratamiento del dolor en pacientes con enfermedad de Parkinson Avanzada: Enfoque Paliativo. / Transdermal buprenorphine, an alternative in the treatment of pain in patients with advanced Parkinson's disease: a palliative approach.. MPJ 2023;3:1-6. DOI: 10.20986/mpj.2023.1043/2022.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores, lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*.

BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA, UNA ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA: ENFOQUE PALIATIVO

TRANSDERMAL BUPRENORPHINE, AN ALTERNATIVE IN THE TREATMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH ADVANCED PARKINSON'S DISEASE: A PALLIATIVE APPROACH

Zoila Trujillo de Los Santos¹, Jesús Aarón García Sandoval², Francisco Paz Rodríguez³, María Alejandra Sánchez Guzmán⁴ y Ma. Guadalupe Nava Galán⁵

¹Unidad de Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México. ²Servicio Social de Cuidados Paliativos. Universidad Autónoma de México. Ciudad de México, México. ³Laboratorio de Neuropsicología Clínica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México. ⁴Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México. ⁵Enfermería Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México

CORRESPONDENCIA:

Zoila Trujillo-de Los Santos

draztrujillo@gmail.com

Recibido: 24-11-2022

Aceptado: 14-03-2023

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda causa de enfermedad neurodegenerativa a nivel mundial. En su fase avanzada hay pérdida de autonomía, fluctuaciones motoras dolorosas, severidad de los síntomas no motores y demencia. El dolor en pacientes con EP puede ser un síntoma temprano, sin embargo, en las etapas avanzadas suele causar gran

sufrimiento y discapacidad. En esta etapa, los pacientes pueden requerir cuidados paliativos, recibir atención paliativa, en donde es prioritario disminuir su sufrimiento y mejorar la calidad de vida. Se presenta un caso clínico de una paciente de 90 años de edad, en fase avanzada de la enfermedad, con dolor intenso secundario a discinesias refractarias, en la que se utilizó buprenorfina transdérmica con efecto beneficioso para confort analgésico, reducción de las discinesias y mejoría del trastorno conductual.

Palabras claves: Dolor, enfermedad de Parkinson, cuidados paliativos, buprenorfina transdérmica.

ABSTRAC

Parkinson's disease (PD) is the second leading cause of neurodegenerative disease worldwide. In its advanced phase there is a loss of autonomy, painful motor fluctuations, severity of non-motor symptoms, and dementia. Pain in patients with PD can be an early symptom, however, in advanced stages it often causes great suffering and disability. At this stage, patients may require palliative care to receive palliative care where it is a priority to reduce their suffering and improve their quality of life. A clinical case of a 90-year-old patient is presented, in an advanced stage of the disease, with intense pain secondary to refractory dyskinesias, in which transdermal buprenorphine was used with a beneficial effect for analgesic comfort, reduction of dyskinesias and improvement of pain and conduct disorder.

Key words: Pain, Parkinson's disease, palliative care, transdermal buprenorphine.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda causa de enfermedad neurodegenerativa en el mundo (1). En México anualmente se calculan 50 casos nuevos

por cada 100 mil habitantes (2). Suele presentarse entre la quinta y séptima década de la vida, aumenta su prevalencia con la edad y es más frecuente en hombres que en mujeres, relación 2:1.

Es una enfermedad de curso crónico e irreversible, que causa severa discapacidad y dependencia total para sus actividades básicas, especialmente en la etapa avanzada (3).

Su diagnóstico es principalmente clínico, apoyado en estudios de imagen. La tríada clásica de la enfermedad es: rigidez, temblor y bradicinesia. Se diferencian también en síntomas motores (dos de tres signos cardinales: temblor en reposo, rigidez o bradicinesia e inestabilidad postural) y síntomas no motores (insomnio, anosmia, estreñimiento, alteraciones en el habla, apatía, deterioro cognitivo, disfagia e hipotensión postural). Los estadios clínicos se categorizan en cinco, de acuerdo con la clasificación de Hoehn y Yahr (4).

Actualmente los tratamientos disponibles para la EP proporcionan mejoría de los síntomas y calidad de vida durante al menos 5 a 8 años (3). La levodopa es el fármaco más utilizado (con buena respuesta de 7 a 10 años “efecto luna de miel”), es un precursor dopaminérgico el cual tiene un buen control para los síntomas motores. El manejo con levodopa puede mejorar el curso de la enfermedad y la supervivencia; sin embargo, con el paso del tiempo, es necesario el incremento en la dosificación y la asociación con otros fármacos dopaminérgicos (4,5). Después de este lapso de tiempo, el paciente puede presentar complicaciones motoras y no motoras dependiendo de la dosis y del tiempo de evolución (estadios III y IV de Hoehn y Yahr).

La progresión hacia la fase avanzada (estadio V de Hoehn y Yahr) se caracteriza por pérdida total de la funcionalidad, con limitación de la movilidad a cama-sillón, aparición de contracturas de extremidades, dificultad en la deglución, aparición de deterioro cognitivo (6) y dolor que suele ser un síntoma temprano, el cual conforme avanza la enfermedad puede llegar a ser severo generando gran sufrimiento físico.

En esta fase, las complicaciones más frecuentes son: fluctuaciones motoras (variación del estado motor), discinesias asociadas a levodopa y alteraciones neuropsiquiátricas. Las fluctuaciones motoras son la alternancia entre periodos con buena movilidad y periodos

con reaparición de los síntomas parkinsonianos ligados a la acción terapéutica de la levodopa (periodos ON-OFF) (6,7).

Las discinesias asociadas a levodopa son movimientos coreicos, ya sean distónicos o balísticos, afectan a cualquier parte del cuerpo, pueden ser incapacitantes o dolorosos, su causa no está determinada, pero se ha relacionado con la cronicidad y la dosis del fármaco (8).

En la fase avanzada de la enfermedad (estadio V) caracterizada por el empeoramiento de los síntomas con dependencia total para llevar a cabo actividades básicas, los pacientes pueden requerir atención paliativa (9,10) en donde es prioritario disminuir el sufrimiento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 90 años de edad, con diagnóstico de EP de 20 años de evolución, residente de la ciudad de México. Tratada en el Instituto Nacional de Neurocirugía y Neurología desde hace 12 años. Hace 4 años se categorizó en un estadio V en la escala de Hoehn y Yahr con grave limitación funcional y discinesias severas que le impedían comer y dormir, dolor musculoesquelético incapacitante, con intenso sufrimiento físico de la paciente y angustia de su familia. Ella presentaba trastorno conductual en los momentos más álgidos, con agresividad física y verbal hacia sus cuidadores, incluso empleaba lenguaje altisonante (Figura 1).

Secundario al movimiento incesante desarrolló lesiones dérmicas en sacro, glúteos y ambos trocánteres por el roce de las extremidades con las estructuras de soporte, alcanzando un grado IV en la región sacra.

Se hicieron ajustes en la dosis de levodopa, que desde un principio se indicó por la edad de presentación y la limitación funcional. En un intento de manejar las discinesias se agregaron agonistas dopaminérgicos, inhibidores del metabolismo de la dopamina y amantadina; sin embargo, no hubo mejoría clínica y sí le causaron efectos secundarios (11), De manera externa se prescribió cannabidiol, sin disminución de las discinesias ni del dolor.

La evidencia internacional (12) recomienda el uso de apomorfina para el tratamiento de las discinesias, agonista dopaminérgico en los receptores D1 y D2 derivado de la morfina; sin embargo, el tratamiento no tiene efecto analgésico.

Se decidió enfocar la terapéutica al manejo del dolor (13), inicialmente con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides menores, sin mayor efecto sobre el dolor, por lo que se decidió escalar a un opioide mayor como la buprenorfina. Empleamos parches de buprenorfina, por comodidad de su aplicación transdérmica, evitando otras vías de administración más incómodas (sublingual, intravenosa o subdérmica) para la paciente, a razón de 2,5 µg/h (2,5 mg) con cambios de parche cada 72 horas. Se inició con una dosis menor a la indicada por su edad avanzada y se fue titulando paulatinamente.

Después de las 72 horas iniciales se tuvo un efecto beneficioso sobre el dolor y secundariamente disminuyó la intensidad de las discinesias (Figura 2). En el seguimiento, se aumentó la dosis a 5,0 µg/h (5 mg), con buena tolerancia, franca disminución del dolor y cese de las discinesias. Tras 10 meses de tratamiento con esa dosis, la paciente logra comer, aceptando ayuda, sin dolor, conciliando el sueño y con mejoría del trastorno de conducta (Figura 3). Se mantiene con dosis bajas de L-dopa (187,5 mg) al día.

El representante legal de la paciente (familiar responsable) dio su consentimiento por escrito, para la publicación de este caso, en concordancia a la declaración de Helsinki.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El presente caso ilustra una EP avanzada con presencia de complicaciones tardías, como las discinesias, que provocaron dolor severo y sufrimiento físico, secundario a los movimientos incesantes, a las lesiones dérmicas y procesos osteomusculares, además de la pérdida de peso, tanto por la dificultad de alimentarla como por el trastorno conductual que la tornaba agresiva, con rechazo a cualquier intento de acercamiento.

El dolor en la EP es de los síntomas no motores más frecuentes, con grave repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Su prevalencia es variable, oscilando entre el 34 y el 84 % (2) en unos estudios y hasta el 68-95 % en otros (14). El dolor en la fase avanzada puede

ser severo e intratable, incluso más que los síntomas motores. Este síntoma es infravalorado a pesar de la correlación entre el dolor y EP ya descrita por James Parkinson, como un “dolor reumático” que se extiende desde los brazos a los dedos (14). Algunas situaciones que influyen en la percepción del dolor son los trastornos cognitivos, la depresión y las enfermedades sistémicas (diabetes mellitus, osteoporosis, etc.).

La etiología del dolor es compleja y multifactorial. Se han descrito tres mecanismos relacionados con el dolor:

- a) Dolor neuropático, causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial.
- b) Dolor nociceptivo, relacionado con el daño al tejido no neural y activación de nociceptores, incluyendo casos de dolor musculoesquelético o secundario a fluctuaciones en los periodos off (dolor matutino, distonías o dolor en el pico de la dosis).
- c) Dolor nociplástico, de acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), cuando el dolor no es neuropático ni nociceptivo, en la práctica clínica el dolor incluye fluctuaciones hiper/hipodopaminérgicas con manifestaciones no motoras neuropsiquiátricas (15-18).

Además, la paciente cumplía con otros factores que se han mencionado como predictores de dolor en EP, como: sexo femenino, edad avanzada, discinesias, anomalías posturales y complicaciones motoras. En el último año fue evidente que tenía criterios para deterioro cognitivo leve de predominio amnésico y función ejecutiva, además del trastorno conductual.

El manejo del dolor secundario a las discinesias se basa en administración de agentes anticolinérgicos, pero dados sus efectos secundarios como: sequedad de boca, constipación, retención urinaria y confusión, los hacen mal tolerados en pacientes con edades avanzadas. Los sustitutos de la dopamina y agonistas dopaminérgicos se asocian a empeoramiento de otros síntomas no motores, como hipotensión postural y síntomas psiquiátricos, e impredecible aparición de periodos On-Off. Se emplean también

inhibidores del catabolismo de la dopamina (selegilina y rasagilina), que son enzimas inhibidoras de la monoamino oxidasa B. Los antiepilépticos como pregabalina y gabapentina tienen efectos secundarios como: somnolencia, desorientación y cefalea. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el paracetamol a dosis terapéuticas, se emplean de manera inicial, pero pueden no tener una buena respuesta y sí aumentar la posibilidad de efectos secundarios (11).

Los opioides menores (tramadol) se han empleado a pesar de los efectos secundarios: constipación, confusión, somnolencia y, especialmente, inestabilidad de la marcha que favorecen caídas. La morfina y la codeína no son una buena elección por el aumento en sus niveles de metabolitos psicoactivos (16).

En el caso de la paciente, el primer enfoque para su tratamiento fue iniciar con AINE, escalando a opioides menores, sin mejoría del dolor. Partiendo de las opciones referidas en el párrafo anterior, considerando los posibles efectos secundarios y edad de la paciente, se decidió utilizar buprenorfina por la comodidad de su aplicación transdérmica, dado que los fármacos por vía oral los rechazaba y la presentación sublingual no fue opción, produce concentraciones plasmáticas muy variables, con efectos máximos y mínimos que inducen efectos adversos, especialmente en los ancianos. Un grupo de consenso (19) informó que la buprenorfina es un opioide importante para ser utilizado en ancianos por razones de seguridad y eficacia. El uso de buprenorfina transdérmica en pacientes ancianos favorece la calidad de vida y apego al tratamiento. Una última razón es el costo, ya que en México la caja de 4 parches de buprenorfina de 30 mg, cuesta un 50 % menos que la caja de fentanilo de 2 parches en presentación de 50 μ /h.

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores μ y antagonista de los receptores kappa, con bajo peso molecular y elevada liposolubilidad (16), con una potencia analgésica elevada, cuando se aplica por la vía transdérmica, 30 veces más potente que la morfina (20,21). Su farmacocinética es bastante estable en la insuficiencia renal y no es necesario ajustar las dosis, aun en insuficiencia hepática de leve a moderada. En su forma transdérmica es un excelente analgésico de paso II y se prefiere al tramadol porque no se asocia con convulsiones ni caídas en los ancianos.

La buprenorfina transdérmica tuvo un efecto positivo con disminución del dolor, que de acuerdo con la Escala Visual Analógica del Dolor (EVA) de 10 bajó a 3-4, según la apreciación reportada por la familia, quienes referían menos angustia por su paciente por la mejoría del dolor, del sufrimiento y mejoría del trastorno conductual que en los momentos más álgidos tornaba a la paciente agresiva, con tendencia a golpear y utilizar un lenguaje altisonante, rechazando los alimentos y líquidos. Al reducir el dolor, las discinesias también disminuyeron progresivamente de intensidad, lo que permitió que la paciente continuará con su dosis mínima de L-dopa, aunque no óptima, permitía que fuera transportada de la cama al sillón y sostener algunos aditamentos para su alimentación.

Actualmente la atención paliativa, se centra en buscar que los pacientes tengan el menor sufrimiento posible y mejor calidad de vida, sin enfocarse en el tiempo que resta de vida a la persona. Se debe indicar un tratamiento que genere confort, considerando las condiciones socioculturales, económicas y emocionales de los pacientes. Se ha recomendado la utilización de medicamentos que puedan tener un doble efecto (por ejemplo: la morfina puede provocar depresión respiratoria, pero disminuye la disnea, un síntoma frecuente en la agonía, disminuyendo el sufrimiento). Esto es aceptado a condición de que no se provoque un daño mayor y siempre en beneficio del paciente. En vista del beneficio logrado en esta paciente ponemos a la consideración el uso de buprenorfina transdérmica en fases avanzadas de la EP, con dolor severo, secundario a discinesias cuasi- refractarias en donde el tratamiento convencional no tiene una buena respuesta terapéutica, como ha sido recomendado en otras investigaciones que refieren estos beneficios en personas con edad avanzada y enfermedad neurológica (22,23).

AGRADECIMIENTOS

A la familia, quien nos dio su consentimiento por escrito para el uso de las imágenes y vídeos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del presente estudio no tienen ningún conflicto de intereses que revelar.

FINANCIACIÓN

Este estudio no recibió financiamiento de ninguna entidad comercial, académica o gubernamental.

REFERENCIAS

1. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017;32(9):1264-310.
2. Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, Valencia-Ramos C, Cervantes-Arriaga A. Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson en un hospital de referencia en México. *Arch Neurocién (Mex)*. 2011;16(2):64-8.
3. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología*. 2013;28(8):503-21.
4. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
5. Moreno López CL, Cerquera Cleves SC. Tratamiento de las complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson. *Acta neurol colomb*. 2019;35(3 supl. 1):19-27.
6. García Escrig M, Bermejo Pareja F. Complicaciones motoras del tratamiento con levodopa en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 1999;28(08):799.
7. Rueda MG. Tratamiento farmacológico de los trastornos del movimiento [Internet]. *Acnweb.org*; 2023. Disponible en: <http://www.acnweb.org/guia/g1c14i.pdf>

8. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Yescas P, Alonso-Vilatela E. Fluctuaciones motoras en enfermedad de Parkinson [Internet]. 2012; Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2012/im122f.pdf>
9. Álvarez Saúco M, García- Ramos R, Legarda Ramírez I, Carrillo García F, Fernández Bueno J, Martí Martínez S, et al. Manejo de la atención paliativa de los pacientes con enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento en España. Encuesta Nacional a neurólogos. Neurología. 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2021.09.008>
10. Ghoche R. El marco conceptual de los cuidados paliativos aplicados a la enfermedad de Parkinson avanzada. Parkinsonismo Relat Disord. 2012;18(Suplemento 3):S2-5.
11. Clavero Ibarra P, Gil Alzueta M del C. Abordaje práctico de las discinesias en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol. 2012;54(S05):33.
12. Alonso-Canovas A, Martínez-Castrillo JC. Apomorfina: un poderoso aliado en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol. 2021;72(9):323-32.
13. Buhmann C, Kassubek J, Jost WH. Management of Pain in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S37-S48.
14. Rotondo J, Rotondo J. Dolor en la enfermedad de Parkinson. Una mirada a un aspecto poco conocido de esta patología. Rev Soc Esp Dolor. 2019;26(3):184-98. DOI: 10.20986/resed.2019.3733/2019.
15. Tornero C, Herrera J, Molà O, Galván J. Buprenorfina transdérmica (Feliben®). Nueva opción terapéutica para pacientes con dolor moderado y severo Rev Soc Esp Dolor. 2012;19(6):301-9.
16. Lawn T, Aman Y, Rukavina K, Sideris-Lampretsas G, Howard M, Ballard C, et al. Pain in the neurodegenerating brain: insights into pharmacotherapy for Alzheimer disease and Parkinson disease. Pain. 2021;162(4):999-1006.
17. Mylius V, Perez LI S, Cury RG, Teixeira MJ, Barbosa VR, Barbosa ER, et al. Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. Pain. 2021;162(4):1201-10.

18. Davis MP, Pasternak G, Behm B. Treating Chronic Pain: An Overview of Clinical Studies Centered on the Buprenorphine Option. *Drugs*. 2018;78(12):1211-28.
19. Wolff RF, Aune D, Truyers C, Hernandez AV, Misso K, Riemsma R, et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):833-45.
20. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2015;172(9):2179-209.
21. Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs*. 2003;63(19):1999-2012.
22. Priano L, Gasco MR, Mauro A. Transdermal treatment options for neurological disorders: impact on the elderly. *Drugs Aging*. 2006;23(5):357-75.
23. Yadav N, Mittal A, Ali J, Sahoo J. Current Updates in Transdermal Therapeutic Systems and Their Role in Neurological Disorders. *Curr Protein Pept Sci*. 2021;22(6):458-69.

Figura 1. Paciente con discinesias severas e incapacitantes en septiembre de 2021.



Figura 1: Paciente con discinesias severas e incapacitantes en septiembre 2021

Figura 2. Paciente con buprenorfina transdérmica, con disminución de las discinesias (febrero de 2020).



Figura 2: Paciente con Buprenorfina Transdérmica, con disminución de las discinesias. Febrero 2022

Figura 3. Paciente con tratamiento 6 meses después, presenta mejoría de la conducta y cese de las discinesias (mayo de 2022).



Figura 3: Paciente con tratamiento 6 meses después, presenta mejoría de la conducta y cese de las discinesias. Mayo 2022

