

OBITUARIO DE THEODOR HENRY STANLEY

ADMINISTRACIÓN TRANSMUCOSA DE CITRATO DE FENTANILO

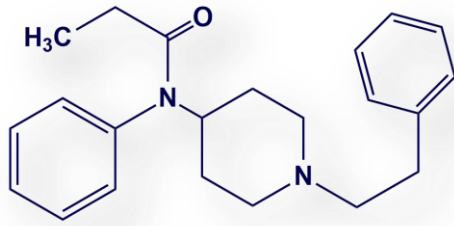


o

Theodore H. Stanley, anestesista, desarrolló junto *Brian I. Hague*, un dispositivo para la administración bucal en forma de piruleta del opiáceo *Fentanilo*. *Theodor Henry Stanley* falleció el 13 de julio de 2017 en *Salt Lake City*, a los 77 años de edad, a consecuencia de un cáncer de próstata.

El dispositivo, en su sencillez, representó un avance como «medicación de rescate» para el tratamiento del dolor disruptivo en procesos cancerosos. Las regalías de su descubrimiento generaron millones de dólares para la Fundación de la Universidad de *Utah*.

Las piruletas conteniendo *citrato de Fentanilo* (técnicamente «dispositivo de administración oral transmucosa»), con sabores de frutas para aumentar su palatabilidad, se prescriben de modo prioritario para el control del dolor canceroso; pero también se han utilizado para aliviar las [migrañas](#), otras cefaleas refractarias a los tratamientos convencionales, lumbalgias y ciáticas, dolor asociado a la artritis, y diversas patologías crónicas con un importante componente doloroso.



FENTANILO
N-(1-fenetilpiperidin-4-il)-N-fenilpropionamida

Fentanilo es un opiáceo sintético, varios órdenes de magnitud más potente que la Morfina o la *Oxicodona*. Al igual que éstos, y otros opiáceos, las piruletas de *Fentanilo* también son susceptibles de desencadenar adicción.

Las piruletas de *Fentanilo* se prescriben como marca registrada (*Actiq*®) y diversas preparaciones genéricas.

Fentanilo se formuló en un principio para utilización parenteral como parte de los cócteles anestésicos. Hace algunos años se comercializaron parches *transdérmicos* de *Fentanilo* para el tratamiento del dolor crónico.

La farmacocinética del *Fentanilo transmucosa oral* (OTFC, de su acrónimo en inglés- *Oral Transmucose Fentanyl Cytrate*) es similar en niños y adultos. Tras una rápida absorción a través de la mucosa oral, el medicamento ingerido se absorbe desde el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad global es de alrededor del 50%. La concentración plasmática máxima ($C_{MÁX}$) se alcanza 20 minutos después de comenzar a chupar el dispositivo ($T_{MÁX} \approx 20$ minutos). *Fentanilo* se acumula en los tejidos adiposo y muscular, desde donde se libera lentamente a la sangre. Su metabolismo es hepático; y su excreción es fundamentalmente renal. Su Vida Plasmática Media ($T_{1/2}$) es de 6,6 horas.

A semejanza con los demás opiáceos, *Fentanilo* causa sedación y analgesia, discernible a los 15 o 20 minutos tras iniciar la absorción oral a través de la mucosa. El efecto persiste unas 2 horas. Con las dosis máximas recomendadas en niños, las concentraciones plasmáticas oscilan en el rango 2 – 3ng/ml, llegando en algunos casos hasta 4ng/ml. [1ng = 10^{-9} g]. A concentraciones más altas se puede producir hipoventilación.

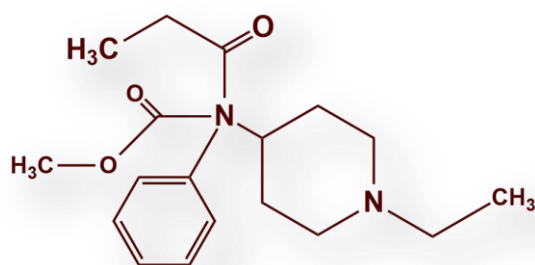
Al igual que con los demás opiáceos, *Fentanilo* deprime la respiración, dando lugar a sedación del sistema nervioso central e hipotensión. La depresión respiratoria persiste durante más tiempo que la acción analgésica.

Su uso preoperatorio suele desencadenar prurito de nariz y ojos. Los efectos adversos post-operatorios más importantes son náuseas y vómitos.

Naloxona (antagonista opiáceo) también revierte la depresión respiratoria desencadenada por *Fentanilo*.

Actiq® fue desarrollado por *Theodore H. Stanley* y *Brian I. Hague* en 1983, y aprobado por la *Food and Drug Administration* norteamericana en el año 1998, inicialmente para el tratamiento del dolor asociado a la enfermedad cancerosa. El invento fue patentado por la *Utah Research Foundation*.

Esta formulación galénica (*oral transmucosa*) de *Fentanilo* representa una notable



Carfentanilo

mejora en un aspecto tan prioritario como la aceptación por parte de los pacientes, sobre todo niños o ancianos con problemas de deglución.

Actiq® (*Fentanilo transmucosa*) se diseñó partiendo de los experimentos realizados por *Theodor H. Stanley* en

Sacramento, California. Usaban *Carfentanilo*, un derivado del *Fentanilo*, con el que se impregnaban los dardos utilizados para reducir animales salvajes; e incluso se planteó la posibilidad de usar este sistema como arma contraterrorista.

Una observación casual dio la clave: el *Carfentanilo* se podía inyectar en cubos de azúcar que más tarde se daban a monos para calmar su agresividad facilitando su inmovilización. Pronto se observó cómo los monos se «entusiasmaban» (se hacían adictos) a esos cubos de azúcar rellenos con *Carfentanilo*.

La idea fue inmediatamente trasladada a la medicina humana. Consistía en añadir *Fentanilo* (*Carfentanilo* no es un medicamento humano) a piruletas. Su primera utilización fue para la sedación de niños que debían someterse a procedimientos quirúrgicos.

En el año 1985, *Theodor Stanley* y su socio, *William Moeller*, crearon *Anesta Corporation*, con el fin de comercializar la piruleta sedante de *Fentanilo*. La empresa fue un éxito: en 1994 *Anesta Corporation* se hizo pública (aceptó capital ajeno), siendo

vendida a *Cephalon* en el año 2000 por \$450 millones. Muy poco tiempo después, la compañía israelí, *Teva Pharmaceuticals*, adquirió *Cephalon*.

Actiq® contiene *citrato de Fentanilo*. Tras la administración *transmucosa oral*, el *Fentanilo* se absorbe casi tan rápidamente como si se administrase por inyección intramuscular.

Muy pronto, *Actiq®* se añadió al equipo de emergencia de los soldados en el campo de batalla, como potente analgésico de acción inmediata.

Fentanilo administrado por vía *transmucosa* alcanza el torrente sanguíneo a través de las venas de la boca, faringe y esófago.

El propio paciente se auto-administra el fármaco, ajustando la dosis (dejando de chupar la piruleta) cuando logra el alivio de su dolor. Se puede afirmar que es una manera un tanto peculiar, pero efectiva, de ajuste de dosis.

Actiq® (y sus versiones genéricas) contienen aproximadamente 2 g de azúcar (muy por debajo de la ingesta diaria mínima recomendada por la [American Heart Association](#), de 36 g para los hombres, y 25 g para las mujeres).

Theodor Henry Stanley nació el 4 de febrero de 1940 en *Manhattan, New York*. Su acceso a la medicina fue consecuencia de dos frustraciones previas, como deportista primero, y como músico después.

Se licenció (*Bachelor*) en Zoología, Química y Musicología en la [Columbia College](#) en el año 1961, graduándose posteriormente en Medicina en el [Columbia College of Physicians and Surgeons](#). Finalmente, ya en la [universidad de Utah](#), donde realizó toda su vida profesional, se especializó en anestesia. Fue así mismo profesor de cirugía y director de investigación de la Facultad de Medicina de dicha universidad.

Theodor H. Stanley sirvió en la Fuerza Aérea en el Centro Médico de [Lackland Air Force](#), en *San Antonio, Texas*.

En *Utah*, *Theodor H. Stanley* trabajó con [Willem Kolff](#), considerado el padre de los órganos artificiales, y miembro del equipo quirúrgico que implantó en 1982 el primer corazón artificial permanente en una persona, [Barney Clark](#), un odontólogo de 61 años, que sobrevivió cuatro meses a la intervención.

Los medicamentos anestésicos y los protocolos de utilización han progresado sustancialmente, permitiendo técnicas quirúrgicas más prolongadas y, lo que es más

importante, mejorando de modo espectacular la tolerancia de los pacientes, haciendo su experiencia post-quirúrgica mucho más llevadera de lo que era tiempo ha.

Zaragoza, a 11 de agosto de 2017

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Zaragoza