

Guía práctica para el manejo del
DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO



Guía práctica para el manejo del **DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO**

Promotor: Takeda Farmacéutica



AUTORES:

- Dra. Cristina Garzón Rodríguez** *Médico adjunto. Servicio de Cuidados Paliativos Institut Català d'Oncologia.*
- Dra. Cristina Farriols Danés** *Médico adjunto. Unidad de Cuidados Paliativos. Parc de Salut Mar.*
- Dra. Glòria Rovira Oliva** *Médico adjunto. Servicio de Geriatria –PADES. Pius Hospital Valls.*
- Sra. Mireia Rodríguez Trujillo** *Enfermera del servicio de cuidados paliativos del Consorci Sanitàri de Terrassa.*
- Dr. Josep Porta i Sales** *Jefe del Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia.*

AGRADECIMIENTOS:

La *Sociedad catalanoblear de cuidados paliativos* agradece a *Takeda Farmacéutica* su apoyo en la edición de la presente guía.

<http://webs.academia.cat/societats/curespal/>

Contenido

Dolor Oncológico Irruptivo ¿de qué hablamos? 5

¿Qué tipos de DOIR hay? 5

¿Cómo saber si un paciente tiene DOIR? 6

¿Cómo tratar el DOIR? 6

 Medidas no farmacológicas 7

 Medidas farmacológicas 7

¿Qué vía de administración es la más adecuada para el dolor irruptivo? 7

 Vía parenteral 7

 Vía transmucosa oral 8

 Vía transmucosa nasal /Intranasal 8

¿Cuál es el opioide más adecuado para el dolor irruptivo? 9

FENTANILO 9

 Características del fármaco 9

 Farmacocinética 9

 Aspectos específicos de cada formulación de fentanilo vía transmucosa 9

 Formas de presentación y proceso de titulación 9

 Consideraciones generales 10

 • Citrato de fentanilo oral transmucosa o OTFC (oral transmucosal fentanyl citrate) 10

 • Comprimido bucal de fentanilo o FBT (fentanyl buccal tablet) 12

 • Comprimido sublingual de fentanilo o SLF (sublingual fentanyl) 14

 • Pulverizador intranasal de fentanilo en pectina o PFNS (fentanyl pectin nasal spray) 16

 • Pulverizador intranasal de fentanilo o INFS (intranasal fentanyl spray) 18

 • Film bucal soluble de fentanilo o FBSF (fentanyl buccal soluble film) (no comercializado en España) .. 19

 • Aerosol sublingual de fentanilo o FSS (fentanyl sublingual spray) (no comercializado en España) .. 19

 Comparabilidad: limitada 20

 ¿Cuál elegir entre toda la oferta de fentanilos transmucosos? 20

 ¿Cuál es el papel de otros opioides de liberación rápida en el DOIR? 21

 Educación Sanitaria 21

 Aspectos prácticos de prescripción 21

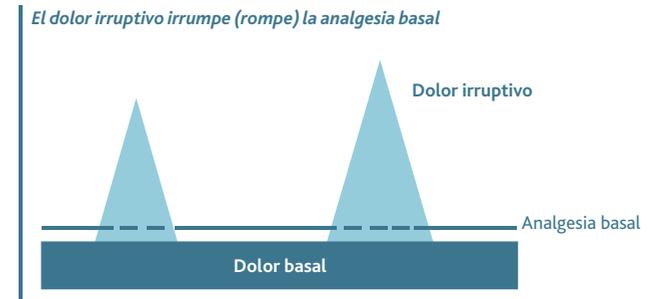
Conclusiones 22

Bibliografía 23

NOTAS 25

Dolor Oncológico Irruptivo ¿de qué hablamos?

El dolor oncológico irruptivo (DOIR) se define como "una exacerbación transitoria de dolor que aparece, ya sea espontáneamente, o bien, relacionada con un desencadenante concreto, predecible o impredecible, a pesar de existir un dolor basal estable y adecuadamente controlado" (1).



La prevalencia de DOIR fluctúa ampliamente (23-90%) atendiendo a la definición empleada y a la muestra seleccionada (2-4), globalmente se considera que **2 de cada 3 pacientes** con dolor oncológico presentarán DOIR. La frecuencia aumenta a medida que progresa la enfermedad, empeora la situación funcional del paciente y se afectan huesos de carga y plexos (5).

La fisiopatología del mismo comprende etiología mixta (nociceptivo + neuropático) en el 52% de los casos; seguido de dolor nociceptivo (28%) y neuropático (10%). **Es un criterio de mal pronóstico en el control del dolor** que conlleva mayor riesgo de hospitalización y de consultas médicas deteriorando la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes (6). Las características clínicas (1,7) del DOIR se muestran a continuación.

- Inicio rápido (escasos minutos)
- Intensidad moderada-severa
- Duración limitada en el tiempo (media 60 minutos)
- Frecuencia: de 1 a 4 episodios/día
- Se asocia a importante repercusión en calidad de vida y funcionalidad

¿Qué tipos de DOIR hay?

1. **Incidental:** Aparece relacionado con algún factor desencadenante. Se describen tres clases:
 - **Volitivo:** precipitado por un acto voluntario (ej. deambulación).
 - **No volitivo:** precipitado por un acto involuntario (ej. toser).
 - **Procedimental:** relacionado con un acto terapéutico (ej. cura úlcera).
2. **Espontáneo:** aparece sin relacionarse con algún factor desencadenante.

¿Cómo saber si un paciente tiene DOIR?

Existen algoritmos sencillos de diagnóstico/screening como el que propone Davies et al (1) para su identificación:



No podemos hablar de DOIR si:

- El paciente no tiene dolor basal
- El paciente no tiene el dolor basal controlado

También existen herramientas como el cuestionario de Alberta (9) que además de llegar al diagnóstico nos dan una evaluación minuciosa del mismo al interrogar sobre fisiopatología, factores relacionados, patrón temporal, respuesta y tolerancia a analgesia empleada.

¿Cómo tratar el DOIR?

Dependerá de factores relacionados con su etiología (nociceptivo, neuropático o mixto) propio proceso oncológico o tratamientos recibidos. El tratamiento ha de ser multimodal y contempla medidas farmacológicas y no farmacológicas (1,8).

Aunque los opioides (ver cuadro 1) son una parte esencial en el tratamiento del DOIR (y a partir de ahora nos centraremos en ellos), no son la única estrategia terapéutica.

Cuadro 1. Características del opioide ideal en el tratamiento del DOIR

- Eficacia adecuada
- Mínimos efectos adversos
- Inicio rápido de acción
- Fácil administración
- Duración breve

Medidas no farmacológicas

- **Radioterapia:** útil en metástasis óseas que es una causa frecuente de DOIR
- **Radioisótopos:** especialmente útil en dolor óseo politópico (ej. cáncer de próstata)
- **Vertebroplastia/Cifoplastia:** en dolor vertebral secundario a fractura (ej. mieloma múltiple)
- **Técnicas anestésicas intervencionistas** que modulan el estímulo nociceptivo: bloqueo nervioso, analgesia espinal
- **Medidas físicas:** Frío, calor local, masaje,
- **Evitar la causa desencadenante** en el caso del DOIR incidental volitivo
- **Cambio estilo de vida /adaptación**

Medidas farmacológicas:

- Atendiendo a la etiología del DOIR considerar **coanalgésicos:** Benzodiazepinas, espasmolíticos, anticonvulsivantes, antiinflamatorios...
- Optimizar el tratamiento con el opioide basal
 - ¿Qué hacer con la dosis del opioide basal? Si el dolor basal está controlado (condición para hablar de DOIR) puede mantenerse la dosis del opioide basal y comenzar la titulación con un opioide de rescate para los episodios de DOIR. Mercadante et al (10) proponen la estrategia de incrementar la analgesia basal hasta el límite de la dosis bien tolerada con la intención de reducir el número y la intensidad de las crisis diarias. Esta estrategia del aumento del opioide basal puede hacerse con incrementos entre un 25-50% cada 72h y ajustar en base a respuesta y efectos secundarios.
- Introducir un **opioide de rescate.** Aspecto en el que nos centraremos de ahora en adelante.

¿Qué vía de administración es la más adecuada para el dolor irruptivo?

Desde el punto de vista farmacológico, cualquier vía que evite el primer paso hepático (esto incrementa la biodisponibilidad del fármaco) es adecuada (10).

La administración parenteral (iv, sc o espinal) se adapta a la mayoría de los episodios pero no siempre está disponible ni es la opción más deseada, especialmente en el paciente ambulatorio o en atención domiciliaria.

Vía parenteral:

- **Endovenosa:** biodisponibilidad 100% y gran rapidez de inicio de acción (5min). Requiere un acceso venoso apropiado, equipo para inyección en bolus, habitualmente sólo en centros hospitalarios. No se puede auto-administrar por el paciente.

- **Subcutánea:** biodisponibilidad relativamente elevada (80-100%) e inicio terapéutico relativamente rápido (10min). Requiere dispositivo especial para inyección, lo que limita la autoadministración por el paciente. Puede utilizarse también en contexto extrahospitalario.

Los opioides que tenemos disponibles de administración parenteral son: fentanilo, morfina, metadona y oxycodona. La metadona tiene una farmacocinética peculiar y una vida media más larga que el resto, por lo que su administración parenteral debe ser estrechamente monitorizada.

En el caso del fentanilo (independientemente de la dosis basal del opioide) se puede iniciar con una dosis de 25-50µg sc/iv y titular en función de respuesta. En nuestra experiencia, no aconsejamos exceder de la dosis de 150µg en bolus.

En el caso de los otros opioides la dosis extra recomendada para tratar los episodios de DOIR es 1/6 -1/10 de la dosis total diaria. Si hemos hecho el cálculo en **dosis total oral**, la administración sc equivaldrá a la mitad de 1/6 -1/10 y si la administramos iv será la tercera parte de 1/6-1/10.

Vía transmucosa oral

La cavidad oral tiene una muy buena capacidad de absorción de medicamentos; tiene una superficie total de aprox. 200cm² y está altamente vascularizada. Su superficie está cubierta por una capa de saliva que sirve para disolver el fármaco y para mantener el pH de la cavidad.

Debido a la distinta composición de su epitelio, la permeabilidad es diferente de unas zonas a otras, siendo la mucosa sublingual la de mayor permeabilidad, seguida de la mucosa bucal y encías.

Ventajas de la vía transmucosa:

- Es cómoda y sencilla para los pacientes.
- No es invasiva.
- Efecto terapéutico más rápido que vía oral. Evita la degradación del medicamento por el ácido y enzimas del estómago y evita el metabolismo de primer paso por parte de las enzimas hepáticas.

Vía transmucosa nasal /Intranasal:

El epitelio nasal presenta una permeabilidad elevada y una vascularización sanguínea intensa, lo que facilita la absorción de los medicamentos. El volumen teórico máximo recomendado es de 0.15ml por fosa nasal. Volúmenes mayores facilitarían el paso del fármaco a la faringe y su absorción enteral.

Ventajas de la vía intranasal:

- Es una vía sencilla
- No es invasiva
- Puede ser administrada tanto por los pacientes como por los cuidadores no profesionales
- Se evitan algunas de las dificultades de la administración oral en determinadas situaciones: náuseas, vómitos, xerostomía, mucositis...

¿Cuál es el opioide más adecuado para tratar el dolor irruptivo?

Ya hemos comentado cómo la vía transmucosa (oral/nasal) permite una absorción rápida evitando el primer paso hepático del fármaco y esto la convierte en la vía de elección en el DOIR del paciente ambulatorio.

Pero, ¿todos los opioides son eficaces por vía transmucosa? La respuesta es **no**.

Depende del tamaño y forma de la molécula, la liposolubilidad, la fracción no ionizada (cuanto mayor es, mayor es la liposolubilidad) y la unión a proteínas plasmáticas. De todas ellas la característica más importante es la liposolubilidad que está en relación directa con la rapidez de absorción (11,12).

Los fármacos altamente lipofílicos como el **fentanilo** que están ampliamente no ionizados (80%) a pH fisiológico atraviesan rápidamente las membranas, al contrario de lo que ocurre con fármacos hidrosolubles, altamente ionizados como la morfina. De ahí que en los últimos años se hayan desarrollado distintas formas de administración transmucosa pero todas basadas en la misma molécula: fentanilo.

FENTANILO

Características del fármaco

Es un opiáceo sintético que induce un efecto agonista puro, principalmente actúa en los receptores µ del sistema nervioso central.

Farmacocinética

La absorción del fármaco tiene ciertos aspectos diferenciales en las distintas formulaciones, pero la distribución, metabolismo y excreción son comunes.

Absorción: El fentanilo es altamente lipofílico. Sus características son idóneas para la absorción transmucosa y para la difusión rápida a través de la barrera hemato-encefálica. Se absorbe más lentamente por la vía gastrointestinal.

Distribución: El fentanilo se distribuye rápidamente en el cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo con una posterior redistribución más lenta en los músculos y tejido adiposo. La unión a proteínas en plasma es del 80-85%. La semivida de eliminación de fentanilo es aproximadamente de 3 horas.

Metabolismo: Se metaboliza mayoritariamente en el hígado, pero también en la mucosa intestinal. Está metabolizado principalmente por el citocromo p450, lo que puede conllevar a un mayor efecto analgésico con el uso concomitante de fármacos inhibidores de esta enzima. El metabolito principal, norfentanilo, es inactivo.

Excreción: Aproximadamente el 75% de fentanilo se excreta por la orina, en su mayor parte como metabolitos inactivos y con menos del 10% como principio activo inalterado.

Aspectos específicos de cada formulación de fentanilo vía transmucosa (ver tabla I) (13,14)

Formas de presentación y proceso de titulación

Consideraciones generales

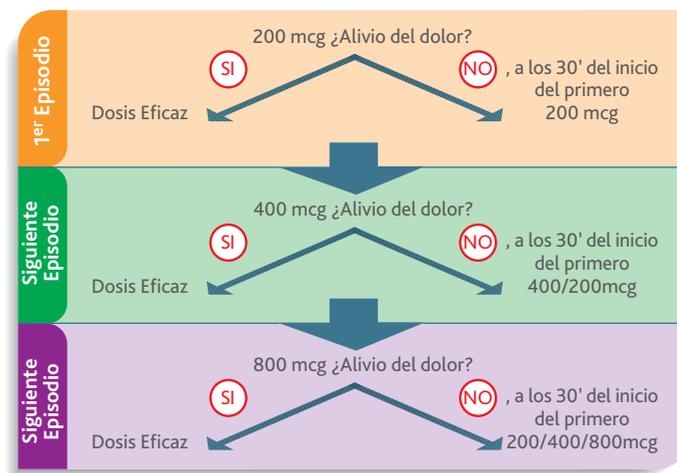
- La titulación (alcanzar la dosis eficaz) de los fentanilos transmucosos es un proceso y **NO un acto aislado**.
- Se precisa una **monitorización estrecha** tanto de los efectos secundarios como de la analgesia alcanzada con cada dosis hasta conseguir lo que consideramos titulación eficaz.
- No hay consenso en el **criterio de dosis eficaz** porque los distintos estudios no son uniformes en cuanto a la definición empleada; siendo prácticos, podría considerarse eficaz aquella que controla eficazmente 2-3 episodios consecutivos de dolor irruptivo.
- **No existe relación** entre la dosis eficaz del fentanilo transmucoso y la dosis del **opioides basal**, por lo que siempre debemos iniciar el proceso por la dosis más baja e ir titulando.
- Durante la titulación recurrimos al **"re-dosing"**, es decir, si es necesario, administramos una segunda dosis del producto con un intervalo que varía entre unos y otros entre 10-30 min.
- Debido a su distinta biodisponibilidad los distintos productos **no son bioequivalentes** y por lo tanto **no son intercambiables**. Si queremos cambiar de producto debemos **"re-titular"** empezando por la dosis más baja del nuevo producto.
- Su uso está limitado a pacientes con dolor oncológico en tratamiento con opioide basal (su uso **"off-label"** en dolor no oncológico es cada vez más frecuente sobretodo en unidades de dolor (15). La dosis mínima basal del opioide debe ser equivalente a 60mg de morfina oral diaria.
- Si existen dos crisis de DOIR en **menos de 4 horas**, puede ocurrir que el tratamiento de la segunda conlleve un mayor incremento de los niveles plasmáticos esperados por acúmulo con la dosis previa.

Citrato de fentanilo oral transmucosa o OTFC (oral transmucosal fentanyl citrate) (16)



- **Nombre comercial:** Actiq® (España)
- **Dosis disponibles:** 200, 400, 600, 800, 1200, 1600µg
- **Forma de administración:** Consiste en un aplicador con el fentanilo en forma de comprimido endurecido caramelizado que para su disolución debe frotarse en la mucosa yugal (pared interna de la mejilla) con movimientos verticales.
El tiempo aconsejado para su consumo completo es ≈ 15 min ya que una disolución más rápida conllevaría un mayor porcentaje de fármaco deglutido en lugar de absorbido por la mucosa. Los pacientes con xerostomía se benefician de hidratarse la boca antes bebiendo un poco de agua o bien mojado el comprimido antes de su consumo.

- **Absorción:** combinación de una rápida absorción bucofaringea (25%) y una más lenta absorción gastrointestinal del fentanilo tragado (75%). Sólo 1/3 de dicha cantidad (25% de la dosis total) se escapa del metabolismo de primer paso hepático e intestinal y queda disponible de forma sistémica. La biodisponibilidad absoluta es de un 50% (25% por mucosa oral, 25% mucosa gastrointestinal).
- **Titulación:** Para titular comenzar con el de 200mcg que debe consumirse en los siguientes 15 min. No está permitido ni beber ni comer durante su aplicación. Si a los 15 min de acabada su disolución (aprox 30 min desde el inicio de la primera dosis) la analgesia es insuficiente, puede usarse un segundo compuesto de 200mcg.
Si se ha tenido que recurrir al re-dosing con otros 200mcg, en el siguiente episodio de DOIR se empleará la dosis inicial de 400mcg. Si la dosis de 400mcg es insuficiente a los 15 min se podrá aplicar una segunda dosis de 400mcg y así sucesivamente con cada nueva dosis hasta alcanzar la que es eficaz.



Redosing 200, 400 mcg para una titulación más lenta

La ficha técnica recoge que el **re-dosing** debe hacerse con la misma dosis empleada con la primera toma, es decir: 400mcg+400mcg, 600mcg+600mcg y 800mcg + 800mcg. Pero es posible y en algunos casos aconsejable emplear dosis intermedias para una titulación más lenta y progresiva en el caso de pacientes más frágiles, utilizando el **re-dosing** con 200 ó 400 independientemente de la dosis de la primera toma.

El comprimido debe sacarse de la boca si el dolor desaparece completamente mientras se consume (**administración automodulable** por el propio paciente) y disolver el restante bajo el grifo con agua caliente.

Comprimido bucal de fentanilo o FBT (fentanyl buccal tablet) (17)



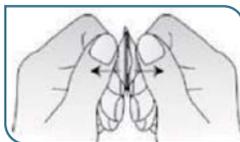
- **Nombre comercial:** Effentora® (España).
- **Dosis disponibles:** 100, 200, 400, 600, 800µg.
- **Forma de administración:** La forma de liberación del principio activo se basa en una reacción efervescente que genera un cambio transitorio en el pH que optimiza su disolución. El tiempo de disolución del comprimido no afecta a la exposición sistémica temprana al fentanilo. Se debe colocar en la cavidad bucal (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía). No debe chuparse, masticarse, ni tragarse ya que se produciría unas concentraciones plasmáticas más bajas que con su disgregación en la boca. Debe colocarse y mantenerse en la cavidad bucal durante el tiempo necesario para la disgregación del comprimido, que suele tardar unos 14-25 min. Como alternativa, puede colocarse en el espacio sublingual (18). Si pasados 30 min siguen quedando restos del comprimido, podrán tragarse con un vaso de agua. Los comprimidos no deben sacarse del blíster presionando sino separando las dos lengüetas del mismo.



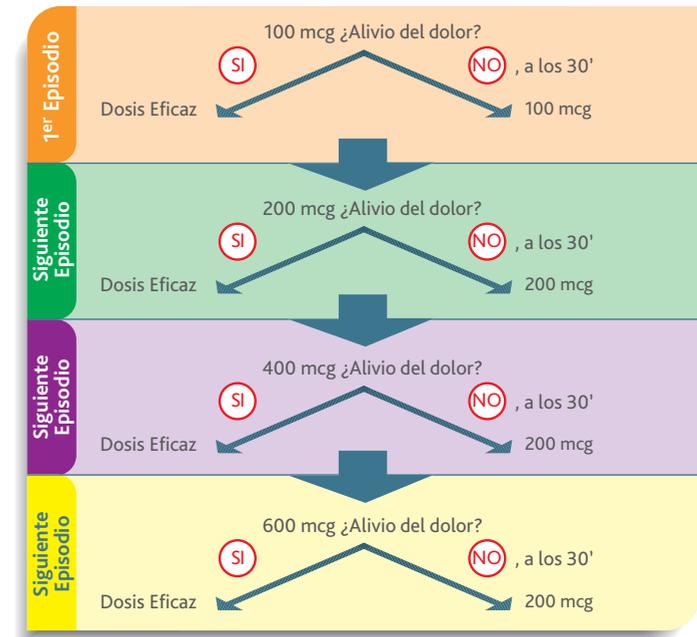
Figura 1



Figura 2



- **Absorción:** Tras la administración bucal, el fentanilo es absorbido rápidamente con una biodisponibilidad absoluta del 65-70%. Alrededor del 50% de la dosis total administrada se absorbe rápidamente por la mucosa bucal y pasa a la circulación sistémica. La otra mitad de la dosis total se traga y se absorbe lentamente en el tubo digestivo. Casi el 30% de la cantidad tragada se escapa del metabolismo de primer paso hepático e intestinal y está disponible de forma sistémica.
- **Esquema titulación:**



A partir de 200mcg, en este caso el **re-dosing** es con 200mcg.

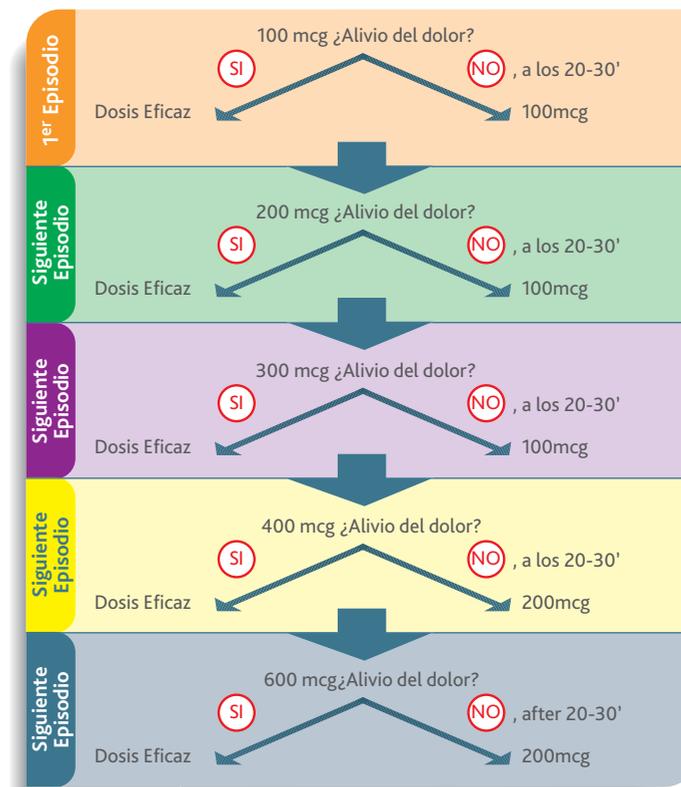
La dosis máxima empleada en los ensayos clínicos es de 800mcg por episodio, por eso es la máxima aconsejada en ficha técnica.

Comprimido sublingual de fentanilo o SLF (sublingual fentanyl) (19)



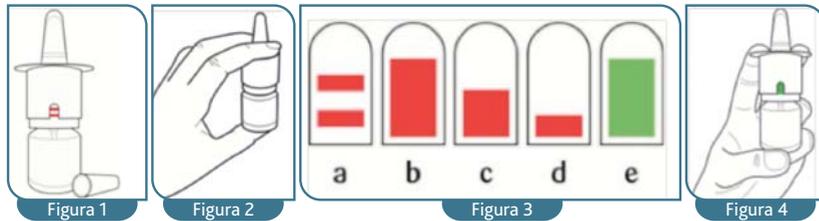
- **Nombre comercial:** Abstral®(España).
- **Dosis disponibles:** 100, 200, 300, 400, 600, 800µg.
- **Forma de administración:** Consiste en un comprimido que debe colocarse en la parte más profunda de la mucosa sublingual. No deben chuparse ni masticarse ni tampoco beber o comer durante su disolución. Se aconseja si existe xerostomía beber un poco de agua antes, aunque el comprimido se disuelve muy rápidamente (<5min). Los comprimidos no deben sacarse del blíster presionando sino separando las dos lengüetas del mismo.
- **Absorción:** la absorción rápida de fentanilo tiene lugar a los 30 minutos tras su administración. La biodisponibilidad se estima que es alrededor del 70%.

• **Titulación:**



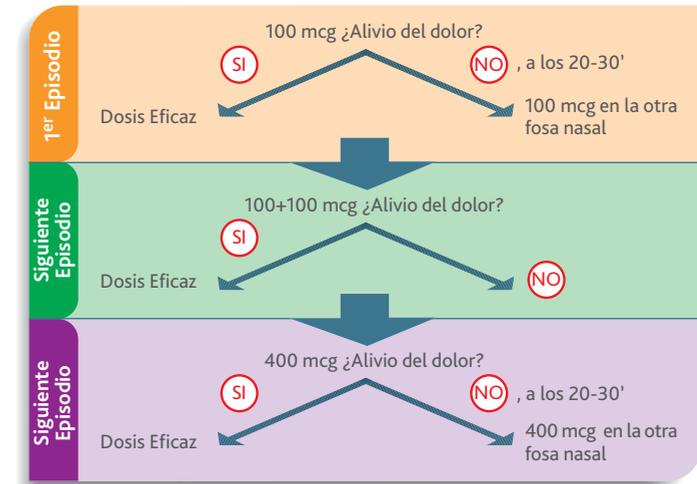
Re-dosing de 100mcg hasta llegar a la dosis de 400mcg y a partir de ahí, *re-dosing* con 200mcg hasta llegar a la dosis máxima aconsejada de 800mcg.

Pulverizador intranasal de fentanilo en pectina o PFNS (fentanyl pectin nasal spray) (20)



- **Nombre comercial:** Pecfent®(España).
- **Dosis disponibles:** 100, 400µg (cada envase contiene 8 pulverizaciones).
- **Forma de administración:** Es un spray nasal de fentanilo con una base de pectina que hace que su empleo sea prácticamente imperceptible a nivel local-nasal por mínimo goteo nasal/deglución. El envase tiene un sistema de apertura de seguridad para minimizar el riesgo de accidentes. Los pacientes disponen de un contador en el frasco que les permite llevar un control sobre las dosis restantes. Es necesario preparar el frasco antes de su primera utilización (varias pulverizaciones hasta que aparezca la indicación en verde en el contador). Una vez abierto desechar si no es consumido en su totalidad en los siguientes 60 días. Si han pasado más de 5 días sin usar el producto una vez empezado, se aconseja realizar una pulverización al aire antes de la siguiente dosis.
- **Absorción:** PecFent utiliza el sistema PecSys de administración nasal de fármacos para modular la administración y la absorción del fentanilo. El sistema PecSys permite pulverizar el producto en la cavidad nasal como una vaporización fina de microgotas, que forman un gel como resultado de la interacción de la pectina con los iones calcio de la mucosa nasal. La formación de dicho gel permite que el fármaco se mantenga más tiempo en la zona de aplicación y se absorba de manera uniforme al tiempo que conserva la capacidad de ofrecer un T_{max} corto.

• **Titulación:**



Permite dosis intermedias

Empezar con la dosis de 100mcg en una fosa nasal. La ficha técnica no recoge la posibilidad de *re-dosing* pero la experiencia clínica de los autores (21) tal y como muestra este esquema de titulación, permite aconsejar a los 20-30 min un *re-dosing* de 100mcg en la otra fosa nasal en el caso de ser necesario.

- Si la dosis de 200mcg administrados simultáneamente en el siguiente episodio (100mcg en cada fosa nasal) no es eficaz; en el siguiente episodio comenzariamos por la dosis de 400mcg en una fosa nasal pudiendo administrar una segunda dosis de 400mcg a los 20-30min en caso de ser necesaria hasta llegar a la dosis máxima empleada que es la de 800mcg.

En este caso, también podemos recomendar el empleo de **dosis intermedias** (Ej dosis de 500mcg → una dosis de 100mcg en una fosa nasal y otra de 400mcg en la otra; como paso intermedio antes de alcanzar la dosis de 800).

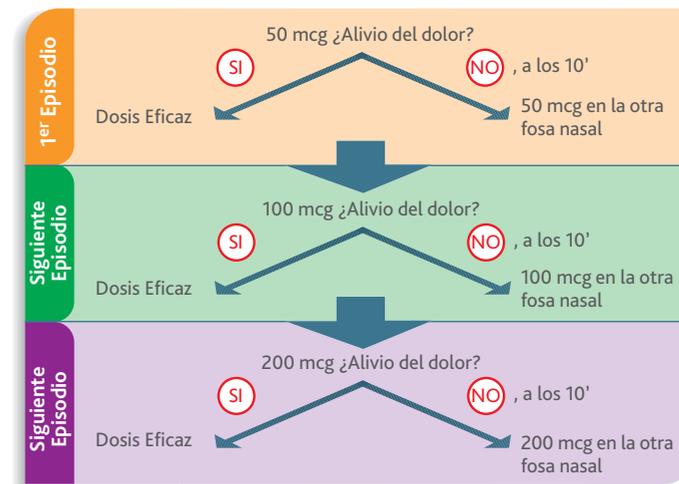
Pulverizador intranasal de fentanilo o INFS (intranasal fentanyl spray)(22)



- **Nombre comercial:** Instanyl®(España).
- **Dosis disponibles:** 50, 100, 200µg (envase unidosis de 6 pulverizaciones, 1 dosis por pulverización) y 50, 100, 200µg (envase en solución para pulverización nasal, de 10 o de 40 dosis por envase).
- **Forma de administración:** Consiste en un spray nasal dentro de una caja de seguridad. Antes de su empleo hay que prepararlo realizando varias pulverizaciones al aire hasta obtener una vaporización completa. No viene provisto de contador que indique las dosis restantes en el frasco. Si no se ha usado el spray en 7 días es necesario accionar el pulverizador al aire 1 vez antes de administrarse la dosis. En el caso de los fentanilos nasales (Instanyl® y Pefcent®) la absorción no se ve modificada en los casos de rinitis intercurrente pero sí se disminuye con el empleo concomitante de vasoconstrictores nasales.
- **Absorción:** se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa nasal, consiguiendo un T_{máx} medio especialmente corto (12-15min) con una biodisponibilidad muy alta (89%).
- **Titulación:** Comenzar administrando una dosis de 50mcg en una fosa nasal. Si a los 10 min no existe alivio analgésico administrar una segunda dosis de 50mcg en la otra fosa nasal. Si a pesar de la segunda dosis no existe alivio del dolor continuar en el siguiente episodio comenzando con la dosis de 100mcg y a los 10 min si es necesario administrar una segunda dosis de 100mcg en la otra fosa nasal. Si también es insuficiente en el siguiente episodio iniciar con la dosis de 200mcg y a los 10 min en función de respuesta administrar una segunda dosis de 200mcg hasta llegar a la **dosis máxima aconsejada de 400mcg**.

El *re-dosing* en este caso es con la misma dosis 50mcg para los 50mcg, 100mcg para los 100mcg y 200mcg para los 200mcg.

• **Titulación:**



Dosis máxima 400 mcg

Film bucal soluble de fentanilo o FBSF (fentanyl buccal soluble film) (no comercializado en España)(23)

- **Nombre comercial:** Breakyl®(EU).
- **Dosis disponibles:** 200, 400, 600, 800, 1200µg.
- **Forma de administración:** película bucal que se adhiere en la parte interior de la mejilla y se disuelve en 15 -30 minutos.
- **Absorción:** Se absorbe el 51% a través de la mucosa bucal. Una capa externa aísla el fentanilo de la saliva, de esta forma se minimiza el fentanilo ingerido y la consiguiente pérdida en metabolismo de primer paso.

Aerosol sublingual de fentanilo o FSS (fentanyl sublingual spray) (no comercializado en España)(24)

- **Nombre comercial:** Subsys®.
- **Dosis disponibles:** 100, 200, 400, 600, 800, 1200 (600x2), 1600 (800x2)µg.
- **Forma de administración:** spray sublingual.
- **Absorción:** Se absorbe rápidamente una fracción por la mucosa sublingual, y otra fracción por el tracto gastrointestinal. Inicio de acción a los 5 minutos.

Tabla I. Cuadro comparativo de las características básicas de las formulaciones de fentanilo vía transmucosa (13,14)

Nomenclatura en la literatura científica	oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC)	fentanyl buccal tablet (FBT)	fentanyl sublingual tablet (SLF)	fentanyl pectin nasal spray (PFNS)	intranasal fentanyl spray (INFS)	fentanyl buccal soluble film (FBSF)**	fentanyl sublingual spray (FSS)**
Nombre comercial	Actiq®	Effortora®, Fentora®	Abstral®	Pecfent®	Instanyl®	Breakyl®, Onsolis™	Subsys®
Forma de administración	Aplicador transmucoso oral	Comprimido transmucoso bucal	Comprimido sublingual	Pulverizador intranasal con pectina	Pulverizador intranasal	Película bucal adherente	Aerosol sublingual de fentanilo
Dosis disponibles	200, 400, 600, 800, 1200, 1600µg	100, 200, 400, 600, 800µg	100, 200, 300, 400, 600, 800µg	100, 400µg	50, 100, 200µg	200, 400, 600, 800, 1200µg	100, 200, 400, 600, 800, 1200 (600x2), 1600 (800x2)µg
Dosis inicio	200µg	100µg	100µg	100µg	50µg	200µg	100 µg
Biodisponibilidad	50%	65±20%	70%	70-90%	89%	71%	76%
Inicio analgesia (minutos)	15'	15'	15'	5-10'	5-10'	15'	5'
T _{max} (minutos)*	20-40'	46,8'	22,5-240'	15-21'	12-15'	90 (45-240)'	90'

*T_{max} (minutos): tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max})
 ** No comercializados en España

Comparabilidad: limitada

Hoy por hoy no existe evidencia sobre cuál de todos ellos es más eficaz sencillamente porque no existen comparaciones "head to head"(25). Todos han resultados más eficaces al compararse con placebo y con otros opioides (morfina, oxycodona y Actiq®); pero no existe ninguna comparación directa entre ellos.

La gran variabilidad de diseño y end-points de los distintos estudios, tal y como apuntan las distintas revisiones existentes, hace difícil extraer conclusiones (26).

¿Cuál elegir entre toda la oferta de fentanilos transmucosos?

Todos se han mostrado igual de eficaces y no podemos concluir que exista uno mejor que otro; la **elección dependerá** de otra serie de factores que resultarán de la **valoración multidimensional** de cada paciente:

- Pacientes con hábito **adictivo**: No se recomienda su empleo por el riesgo incrementado de abuso para los opioides de acción tan rápida (27). En el caso de emplearlos, hacerlo siempre asegurando la presencia de un cuidador responsable que supervise su necesidad.
- Existencia de náuseas, vómitos o **mucositis oral severa** que desaconsejaría el uso de los orales.
- Existencia de sonda nasogástrica (**SNG**) que dificultaría la titulación con los nasales.
- Situación **cognitiva**, existencia de **cuidador principal** que asegurara comprensión en la titulación y manejo posterior del fármaco (apertura, conservación, preparación, administración).

¿Cuál es el papel de otros opioides de liberación rápida en el DOIR?

Los opioides **orales** de liberación rápida como la morfina, oxycodona o metadona pueden emplearse también en el tratamiento del DOIR. Debe tenerse en cuenta que su inicio de acción (30-40 min) no es tan rápido como en el caso del fentanilo y que la duración de su acción es mayor (4-6 horas); por lo que podríamos aconsejar su empleo en episodios de DOIR con lento inicio de acción y duración prolongada, o también en aquellos casos de DOIR incidental predecible pudiendo anticipar su toma unos 30 min antes de la actividad precipitante.

Health Education

- En el dolor irruptivo oncológico, la educación sanitaria influye en el manejo de éste y en el buen cumplimiento del régimen terapéutico.
- Enfermo y familia deben saber que existen diferentes tipos de dolor. Es crucial que comprendan la diferencia entre el dolor basal y el dolor irruptivo y las formas de abordaje y tratamiento de cada uno de ellos. Deben saber que el dolor basal es el dolor continuo, estabilizado, que probablemente hayamos decidido tratarlo con un opioide de liberación sostenida y que el dolor irruptivo son las crisis de dolor que aparecen cuando el basal esta adecuadamente controlado y que trataremos con un opioide de liberación rápida o inmediata.
- Debido a las peculiaridades que detallaremos a continuación de estos opioides de liberación rápida, la educación sanitaria respecto a su uso se convierte en un pilar clave del éxito en su empleo. La inversión del tiempo y recursos en su empleo es más que rentable (21).

Aspectos prácticos de prescripción

En muchas ocasiones el fallo de fentanilo como DE en el DOIR se debe a una **fallo en la titulación** del mismo. Es crucial explicar a los pacientes que el inicio se realiza con la **dosis más baja que no tiene porqué ser la eficaz**.

Esto conlleva un empleo de distintas dosis durante el **proceso** que a veces será fácil de compensar sin una nueva prescripción (Ej: para la dosis de 200mcg ó 300mcg en el caso de los comprimidos orales, usar 2 ó 3 comp de 100mcg) y otras no tanto, siendo preciso una nueva prescripción con la nueva dosis (Ej: la dosis de 400mcg con Pecfent® no puede hacerse con 4 pulverizaciones de 100mcg consecutivas o la dosis de 200 de Instanyl® no puede hacerse con 4 pulverizaciones consecutivas de 50mcg. No hay estudios farmacocinéticos publicados con las dosis consecutivas que así lo avalen.

La presión asistencial diaria dificulta la visita de los pacientes en el área ambulatoria cada 48-72h para seguimiento y nueva prescripción. El soporte telefónico frecuente en este caso para monitorizar la eficacia y efectos secundarios facilita esta tarea a la vez que detecta necesidad de prescripción de nueva dosis que los pacientes o familiares pueden venir a recoger de nuestras consultas.

A continuación presentamos algunas de las preguntas que se realizan durante el seguimiento telefónico:

- 1. Confirmar educación sanitaria sobre el DOIR**
 "¿Entendió lo que le explicamos en la consulta de que usted tenía dos tipos de dolor?"
 "Para el dolor en picos o en crisis la Dra le recetó ¿Ha tenido que usarlo en estos días que han pasado?"
- 2. Administración correcta. Satisfacción con la vía de administración**
 ¿Ha tenido dificultad para el manejo/apertura/preparación del?
 ¿Le resulta fácil/cómoda su administración?

3. Eficacia

"Cuando lo ha usado ¿Ha sido eficaz? " "Le ha aliviado/quitado el dolor?"

"¿ Ha sido necesario una segunda dosis a los ---- minutos?"

"Cuánto tiempo ha tardado en comenzar a hacer efecto?"

"¿Cuántas veces ha tenido que utilizarlo?"

4. Efectos secundarios

"Su uso ¿Le ha provocado náuseas, vómitos, somnolencia ... o algún otro malestar?"

"¿Tiene alguna molestia en la zona de aplicación? "(mucosa nasal o bucal según el producto)

CONCLUSIONES

- El DOIR es una entidad clínica prevalente con importante repercusión en la calidad de vida y funcionalidad de nuestros pacientes.
- El éxito en su abordaje comienza con una correcta identificación del mismo.
- El tratamiento es multimodal y combina diversas estrategias individualizadas: tratamiento de la causa subyacente, modificación de la analgesia de base, utilización de medicación de rescate, terapias no farmacológicas, técnicas intervencionistas...
- La elección del opioide de rescate dependerá de las características del DOIR en el paciente en concreto (inicio, duración), respuesta previa a otros opioides y preferencias del paciente.
- El fentanilo en sus distintas presentaciones de rápido inicio de acción, por su perfil farmacocinético es la medicación de elección en el tratamiento del DOIR, si bien los opioides de acción corta (morfina, oxycodona) también pueden emplearse en su tratamiento.
- La titulación del fentanilo como opioide de rescate es un proceso y no un acto aislado que requiere de la monitorización estrecha de analgesia alcanzada con cada dosis y efectos secundarios.

Bibliografía:

1. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of The Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13:331-8.
2. Fortner BV, Demarco G, Irving G, Ashley J, Keppler G, Chavez J et al. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:9-18.
3. Swanwick M, Haworth M, Lennard RF. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Pall Med* 2001;15:9-18.
4. Breivik H, Cherny N, Collet B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20:1420-1433.
5. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G et al. Working group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An International survey. *Palliat Med* 2004;18:177-83.
6. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, Suarez-Almazor M. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1995 Jul;10(5):348-55.
7. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejlgaard T, Nauck F et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011;15:756-763.
8. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Julià Torras J; Casals Merchán M. Dolor irruptivo en cáncer. *Med Clin* 2010;135:280-285.
9. Hagen N, Stiles C, Nekolaichuk Ch, Biondo P, Carlson L, Fisher K, Fainsinger R. The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool For Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:136-152.
10. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom manage* 2004;28:505-10.
11. Jackson KC. Opioids pharmacokinetics. In: Opioids in cancer pain. Davis M, Glare P, Hardy. Editores. Oxford University Press:2005 Pag 43-52.
12. Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs* 2012;26(6):509-35.
13. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs*. 2012;72(2):181-90.
14. Davis MP. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2011;11(8):1197-216.
15. Portenoy RK, Messina J, Xie F, Peppin J. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jan;23(1):223-33.
16. Ficha técnica Actiq®, accesible en <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64059&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
17. Ficha técnica Effentora®, accesible en http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008040440528/anx_40528_es.pdf (último acceso el 7/12/2012).
18. Darwish M, Kirby M, Jiang JG, Tracewell W, Robertson P Jr. Bioequivalence following buccal and sublingual placement of fentanyl buccal tablet 400 microg in healthy subjects. *Clin Drug Investig*. 2008;28(1):1-7.
19. Ficha técnica Abstral®, accesible en http://www.difale.cat/arxius/abstral_fitxa.pdf (último acceso el 7/12/2012).

