



MEDICINA CLÍNICA

[www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)



Cuidados paliativos

## Dolor irruptivo en cáncer

### Cancer-related breakthrough pain

Josep Porta-Sales<sup>a,\*</sup>, Cristina Garzón Rodríguez<sup>a</sup>, Joaquín Julià Torras<sup>b</sup> y Miquel Casals Merchán<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institut Català d'Oncologia de L'Hospitalet, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Institut Català d'Oncologia de Badalona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de diciembre de 2009

Aceptado el 9 de febrero de 2010

On-line el 6 de mayo de 2010

#### Introducción

La prevalencia de dolor en el paciente oncológico siempre se ha mostrado alta, no solo en las fases avanzadas de la enfermedad, sino también en estadios más precoces<sup>1</sup>. A pesar de que clínicamente los pacientes con dolor oncológico siempre han presentado exacerbaciones temporales del dolor, ello no se había explicitado en reputadas publicaciones, antes del trabajo pionero de Portenoy y Hagen en 1990<sup>2</sup>. Así pues, debemos considerar el interés en el dolor oncológico irruptivo (DOIR) como un fenómeno relativamente reciente. Este interés actual está conduciendo a un proceso de mejor conceptualización y por lo tanto, mejor diagnóstico y mejoras terapéuticas. También recientemente, la presencia de DOIR, especialmente con características incidentales, se ha confirmado como un factor de mal pronóstico en el tratamiento del dolor oncológico<sup>3</sup>. Asimismo, la presencia de DOIR se ha correlacionado con un incremento de trastornos emocionales, incremento de la dependencia física<sup>4</sup> e incremento del dispendio económico para familias y sistema sanitario<sup>5</sup>.

El presente artículo tiene por objetivo describir de forma actualizada aquella información relevante sobre aspectos diagnósticos y terapéuticos relacionados con el DOIR. Respecto a la terapéutica, por su novedad e interés, se hará énfasis en la descripción de las nuevas formulaciones de fentanilo para su uso específico en DOIR.

#### Terminología

En la literatura anglosajona la exacerbación de un dolor basal previamente existente se define habitualmente como «break-

through pain». Desde un punto terminológico el vocablo inglés «breakthrough pain» se entiende como aquel dolor que «breaks through», es decir, que atraviesa, que se abre paso o que irrumpe en la analgesia que controla un patrón más estable de dolor, en este caso el dolor basal. El reconocimiento de este concepto y realidad clínica fue recogido en un documento de consenso entre las sociedades españolas de oncología médica, de cuidados paliativos y de dolor<sup>6</sup>. Por lo tanto, de aquí en adelante nos referiremos a este fenómeno clínico como dolor irruptivo, como el equivalente en castellano del *breakthrough pain* inglés.

#### Definición y criterios diagnósticos

Portenoy y Hagen en 1990<sup>3</sup> definieron, por primera vez, el DOIR como «un incremento transitorio de dolor en un paciente con cáncer que tiene el dolor basal estable tratado con opioides». Esta definición la modificaron posteriormente, precisándose como «una exacerbación transitoria de dolor experimentado por un paciente con el dolor basal relativamente estable y adecuadamente controlado»<sup>7</sup>.

Recientemente, la Asociación de Medicina Paliativa de Gran Bretaña e Irlanda<sup>8</sup> propuso una modificación de la anterior definición de Portenoy en 2004, definiéndolo 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». Esta definición circunscribe el concepto de DOIR a un fenómeno clínico muy concreto, del cual se excluyen aquellos episodios de dolor sin la existencia de dolor basal, ni analgesia regular, a los que denominan «dolor transitorio»<sup>4</sup>. Tampoco se incluyen aquellos episodios de dolor que aparecen durante la titulación de una analgesia opioide o cuando hay un dolor basal inadecuadamente controlado. El primer caso lo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jporta@iconcologia.net](mailto:jporta@iconcologia.net) (J. Porta-Sales).

**Tabla 1**

Criterios diagnósticos de dolor irruptivo

1. *Presencia de dolor basal*  
Entiéndase como dolor persistente  $\geq 12$  h al día, durante la semana previa a la evaluación (o existiría si no se tomaran analgésicos)
2. *Dolor basal adecuadamente controlado*  
Entiéndase por adecuadamente controlado cuando no hay dolor o es leve (no moderado o intenso) durante  $\geq 12$  h al día, durante la semana previa a la evaluación
3. *Existencia de exacerbaciones transitorias de dolor*

Ref. <sup>8</sup>.

denominan «episodio de dolor basal» y al segundo, sencillamente «dolor no controlado».

Los criterios diagnósticos de DOIR inicialmente propuestos por Portenoy et al<sup>4</sup> y recientemente adaptados por la Asociación de Medicina Paliativa<sup>8</sup> se muestran en **tabla 1**. Desde una perspectiva operativa, útil en clínica e investigación, la definición ofrecida por la Asociación de Medicina Paliativa evita ambigüedades y facilita el intercambio de información clínica y la interpretación de los resultados en investigación.

## Clasificación

Tradicionalmente, el DOIR se ha clasificado en: dolor incidental, dolor espontáneo y dolor por fallo a final de dosis<sup>2</sup>. El dolor incidental corresponde a aquel dolor que aparece relacionado con alguna acción, ya sea voluntaria (ej. deambulación), involuntaria (ej. tos) o procedimental (ej. cura de una úlcera). En el primer caso también se ha denominado dolor incidental volitivo y en el segundo, dolor incidental no volitivo. El dolor espontáneo hace referencia al que aparece sin un precipitante claro, mientras que el dolor por fallo a final de dosis hace referencia al que aparece antes de la siguiente dosis de un analgésico pautado de forma regular. El dolor por fallo a final de dosis se relaciona con un descenso de la analgesia basal y no con un incremento de la nocicepción. Por lo anterior, y de acuerdo con las definiciones dadas previamente, actualmente se aconseja excluirlo de la clasificación de DOIR.

## Epidemiología

La prevalencia de DOIR fluctúa ampliamente entre un 23<sup>9</sup> a un 93%<sup>10</sup>. Ello puede atribuirse tanto a factores relacionados con la muestra como a la definición adoptada por los autores. En nuestro medio, Gomez-Batiste et al<sup>11</sup>, en un estudio multicéntrico que reclutó 397 pacientes con cáncer avanzado atendidos tanto en unidades de cuidados paliativos como en domicilio, observaron una prevalencia del 41%. En términos generales y como resultado de la información ofrecida por múltiples estudios, puede establecerse que un 66% de los pacientes con dolor oncológico presentan DOIR<sup>12</sup>. Esta frecuencia se incrementa en los pacientes con bajo estado funcional, fases avanzadas de la enfermedad y cuando se afectan huesos de carga y plexos nerviosos<sup>13</sup>. Cuando se analizan las prevalencias de los diferentes subtipos de DOIR<sup>2,4,11,14</sup>, aproximadamente el 46% de los episodios son por dolor incidental, siendo la principal causa el movimiento (33%) y con frecuencias mucho menores la tos, la ingesta y la defecación. El dolor espontáneo correspondería al 35% de los episodios y el mal clasificado dolor por fallo a final de dosis lo sería en el 16%.

## Características clínicas

En términos generales, el DOIR tiende a ser impredecible en más del 50% de los episodios, con un inicio rápido (de promedio 3 min), intenso ( $\geq 7$  en una escala de 0-10) y de corta duración (media 30 min)<sup>2,11</sup>. Asimismo, se ha observado que la rapidez de inicio del dolor se halla relacionada significativamente ( $p < 0,0001$ ) con el subtipo de dolor. Así pues, el 76% de los dolores incidentales tenían una instauración rápida o paroxística, mientras que esto sucedía en el 52% del dolor espontáneo y en el 24% del dolor por fallo a final de dosis<sup>11</sup>. Respecto a la duración de los episodios de DOIR, también se ha observado una menor duración de los episodios cuando la causa es un dolor neuropático (el 91% de los episodios duran menos de 30 min), mientras que cuando es somático o visceral, los episodios de menos de 30 min fueron el 69 y 62%, respectivamente<sup>14</sup>. Las causas y fisiopatología son las mismas que las del dolor por cáncer, pudiéndose relacionar con la propia neoplasia (70%), como resultado de su tratamiento (22%) o con otros problemas concomitantes (8%)<sup>2,4,14</sup>. Respecto a su fisiopatología, puede ser principalmente nociceptivo (55%) o neuropático (15%) o bien mixto (30%)<sup>2,4,14</sup>. Fine y Busch<sup>15</sup> muestran, en una serie de 22 pacientes con cáncer avanzado, como el 86% de los pacientes presentaban DOIR durante el día y solo el 45% lo hacían durante la noche. Este patrón se invierte en los pacientes que presentan delirium; en estos pacientes de forma significativa ( $p=0,02$ ) necesitan mayor número de analgesia de rescate durante la tarde-noche<sup>16</sup>.

## Tratamiento

Debido a la gran diversidad etiológica del DOIR, su tratamiento debe tener un enfoque multimodal, y aunque los fármacos, especialmente los opioides, son solo una parte del tratamiento, éstos son una parte esencial del mismo. Los opioides se han descrito como principal factor de alivio de las crisis de dolor en el 44-61% de los casos, mientras que un 26-44% de los pacientes encuentran alivio con la evitación del movimiento evocador y un 12-20% no parece encontrar un alivio adecuado con medidas farmacológicas o no farmacológicas<sup>2</sup>. Por lo tanto, desde un punto de vista práctico, se debería tener en cuenta que los opiodes son una fuente importante de alivio, ya que cerca de un 50% de los pacientes obtienen beneficio clínico exclusivamente con su uso.

Otras medidas terapéuticas incluyen el uso concomitante con los analgésicos de radioterapia, analgesia invasiva o cirugía, entre las más utilizadas, especialmente en caso de afectación ósea y de plexos. La radioterapia es un tratamiento paliativo frecuentemente utilizado<sup>12</sup> en las metástasis óseas<sup>17</sup>, para lo que se han propuesto diferentes esquemas, desde una dosis única de 8 Gy hasta fraccionamientos de 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones, sin que se hayan podido demostrar diferencias en cuanto a su eficacia analgésica, aunque sí parece preciso realizar más reirradiaciones en los esquemas de bajas dosis<sup>18</sup>. El uso de radioisótopos también se ha mostrado útil en el manejo del dolor óseo metastático, describiéndose en algunas series una mejoría global en el 85% de los casos tratados a los 7 días postadministración, tanto en analgesia como en funcionalidad<sup>19</sup>. Las posibilidades de modular o bloquear el estímulo nociceptivo mediante técnicas analgésicas invasivas es muy amplia (**tabla 2**) y son procedimientos ampliamente reconocidos por su eficacia en el manejo del dolor oncológico, incluido el DOIR<sup>20,21</sup>. Más recientemente, la vertebroplastia y la cifoplastia han mostrado su rápida capacidad mejorado el dolor vertebral, el cual habitualmente cursa con DOIR incidental invalidante; cuando son adecuadamente indicadas se obtiene alivio del dolor hasta en el 90% de los casos<sup>22</sup>.

**Tabla 2**  
Disponibilidad de técnicas analgésicas en el dolor crónico oncológico

1. Bloqueos analgésicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Bloqueos del sistema nervioso somático               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bloqueos de nervio periférico</li> <li>○ Bloqueos de plexo nervioso</li> </ul> </li> <li>● Bloqueos espinales               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bloqueo epidural</li> <li>○ Bloqueo subaracnoideo o intradural</li> </ul> </li> <li>● Bloqueos sistema nervioso autónomo               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bloqueo del ganglio estrellado</li> <li>○ Bloqueo del plexo celiaco</li> <li>○ Bloqueo del plexo hipogástrico</li> <li>○ Bloqueo del plexo sacro</li> <li>○ Bloqueo del plexo pudendo</li> <li>○ Bloqueo ganglio de Walter</li> </ul> </li> <li>● Bloqueos articulares y esqueléticos</li> <li>● Bloqueos miofasciales</li> </ul>
2. Interrupción ablativa de la vía sensitiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Radiofrecuencia</li> <li>● Neurolisis</li> <li>● Técnicas neuroquirúrgicas para el dolor</li> </ul>
3. Procedimientos quirúrgicos paliativos con fines analgésicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Descompresivos por afectación de estructuras vasculares, nerviosas o viscerales</li> <li>● Derivativos de vía digestiva, gastroduodenal, nefrourológica</li> <li>● Osteosíntesis en fracturas metastásicas</li> <li>● Vertebroplastia/Cifoplastia</li> </ul>
4. Neuromodulación
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Analgesia espinal</li> <li>● Electroestimulación medular</li> </ul>

Referente a la estrategia farmacológica, se proponen 3 pasos<sup>8</sup>: 1) considerar el uso de fármacos adyuvantes; 2) optimizar la analgesia basal, y 3) el uso de analgésicos opioides específicos.

El uso de fármacos adyuvantes o coanalgésicos tiene que ver esencialmente con la etiopatogenia del dolor, cuyo análisis va más allá de las pretensiones del presente artículo y cuya información está ampliamente disponible. Optimizar la analgesia basal se ha considerado como una medida prudente, especialmente cuando el paciente todavía mejora su dolor tras dosis de rescate con opioides de liberación inmediata, sin aparición de efectos secundarios<sup>23</sup>. Habitualmente, un paciente que no requiere más de 2 dosis de rescate por día, se considera que tiene el dolor basal controlado. El incremento de la dosis de la analgesia basal recomienda hacerse en base al número de dosis de rescate utilizadas por el paciente en las 24 h previas<sup>24</sup> y como mínimo, a un equivalente del 33% de la dosis basal. El tercer paso consistiría en el uso de estrategias que faciliten un rápido inicio de la acción analgésica, incrementado la biodisponibilidad del fármaco, bien administrándolo por vía i.v.<sup>23</sup>, s.c.<sup>25</sup> o espinal<sup>20</sup>, o bien usar fármacos que atraviesen bien las membranas por su liposolubilidad, administrándolos de forma transmucosa (oral o nasal) y evitando el primer paso hepático. Por su novedad e interés la presente revisión se centra en el uso de opioides por vía transmucosa.

## Opioides y dolor irruptivo

En relación con los opioides potentes, el opioide ideal debería mimetizar las características clínicas de los episodios de DOIR,

**Tabla 3**  
Algunas características importantes de los opioides respecto a su uso en el dolor irruptivo<sup>26</sup>

Fármaco	Inicio acción (minutos)	Duración de la acción (horas)	Biodisponibilidad (vía oral)
Morfina	30-40	3-6	≥ 50%
Metadona	10-15	4-6	80%
Oxicodona	30	4-6	73%
Hidromorfona	30	4-5	50%
Fentanilo	10-15*	1-3,5*	< 25% (50%*)

\* Oral transmucosa.

**Tabla 4**  
Liposolubilidad y pKa de algunos opioides<sup>26</sup>

Fármaco	Coefficiente de partición (octanol/agua)	pKa
Morfina	1	8,0
Hidromorfona	1	8,2
Oxicodona	0,7	8,3
Metadona	115	9,3
Alfentanilo	130	6,5
Fentanilo	820	8,4
Sulfentanilo	1.750	8,0
Buprenorfina	10.000	8,4

pKa: es el pH al cual la fracción no ionizada de un fármaco es del 50%.

para lo cual debe tener un inicio rápido de acción, ser suficientemente potente y tener una duración de acción breve. Obviamente, la administración parenteral (i.v., s.c. o espinal) puede adaptarse a la mayoría de episodios de DOIR, pero no siempre están disponibles, son convenientes o son la opción deseada, especialmente para los pacientes ambulatorios o en atención domiciliaria. Ello explicaría el interés por desarrollar nuevas formulaciones que incrementen la velocidad de acción de los diferentes opioides disponibles. Desde el punto de vista farmacológico, cualquier vía que evite el primer paso hepático e incremente la biodisponibilidad puede ser una buena estrategia. Existen diversos factores bien conocidos que afectan la biodisponibilidad de un fármaco: el tamaño y forma de la molécula, la fracción no ionizada (cuanto mayor es, mayor es la liposolubilidad), la liposolubilidad y la unión a las proteínas plasmáticas. Respecto a los opioides a usar en DOIR, la liposolubilidad es especialmente importante, ya que permite al fármaco atravesar las membranas celulares con rapidez. En las tablas 3 y 4 se muestran algunas de las características farmacocinéticas importantes de los opioides y el tratamiento del DOIR<sup>26</sup>. Los fármacos muy lipofílicos como el fentanilo que están ampliamente no ionizados a pH fisiológico atraviesan rápidamente las membranas, al contrario de lo que ocurre con fármacos ionizados como la morfina. A pesar de que se han hecho esfuerzos por mejorar la biodisponibilidad de opioides de lento inicio de acción (morfina, oxicodona, hidromorfona), hasta el momento no ha tenido traducción en el ámbito clínico<sup>27-29</sup>. En cuanto a la metadona, solo se dispone de estudios muy preliminares<sup>30,31</sup>.

## Formulaciones específicas para el tratamiento del dolor irruptivo

Actualmente se dispone información respecto al uso de fentanilo para el manejo del DOIR por vía intranasal<sup>32</sup>, sublingual<sup>33</sup> y en tabletas orales efervescentes<sup>34</sup>. Se han descrito otras vías de administración, como la vía inhalada<sup>35</sup> o s.c. mediante un sistema precargado, denominado «pain pen», pero su estado es

todavía muy preliminar<sup>25</sup>, por lo que no se describirán en la presente revisión.

#### *Transmucosa oral*

El citrato de fentanilo transmucosa oral (CFTO) fue el primer sistema ideado específicamente para el tratamiento del DOIR. Consiste en un comprimido endurecido y edulcorado colocado sobre un aplicador de plástico. Para que se absorba es preciso frotarlo en la parte interna de la mejilla, disolviéndose con la propia saliva y absorbiéndose posteriormente. Se recomienda, si el dolor desaparece antes de su disolución completa, retirarlo de la boca y no reutilizar el restante<sup>36</sup>. La farmacocinética del CFTO depende de la absorción transmucosa, aproximadamente el 25% de la dosis administrada y del 75% restante que es tragado, y de este solo un 33%, o sea, un 25% restante de la dosis administrada es biodisponible, con lo que la biodisponibilidad total es de un 50%<sup>37</sup>. Asimismo, se ha demostrado proporcionalidad entre las diferentes dosis disponibles<sup>38</sup>. La existencia de mucositis no parece alterar su tolerancia ni eficacia analgésica<sup>39</sup>.

Se ha evidenciado que CFTO fue superior a placebo<sup>40</sup> y que el 75% de los pacientes fueron capaces de titular adecuadamente el fármaco, obteniendo una dosis efectiva de CFTO. Asimismo, se observó la ausencia de relación entre la dosis adecuada de CFTO y la dosis del opioide para control del dolor basal<sup>41</sup>. Clouzzi et al<sup>37</sup> compararon CFTO frente a morfina oral, en un estudio multicéntrico, doble ciego, enmascarado, cruzado y aleatorizado, que reclutó a 134 pacientes. En 75 pacientes evaluables se observaron mejoras estadísticamente significativas tanto en la puntuación de las diferencias de intensidad del dolor ( $p < 0,008$ ) y en el alivio del dolor ( $p = 0,009$ ) a los 15 min, entre CFTO y morfina oral. El CFTO se ha mostrado eficaz y seguro a largo plazo<sup>42</sup>.

#### *Tableta bucal de fentanilo*

Se trata de un comprimido con un sistema de liberación novedoso (Ora Vescent<sup>®</sup>). La tableta bucal de fentanilo, al ponerse sobre la mucosa bucal y contactar con la saliva (agua), una combinación de ácido cítrico y bicarbonato forma ácido carbónico, lo cual disminuye el pH y solubiliza el fentanilo. Seguidamente el ácido carbónico se disocia en agua y dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). La pérdida de  $\text{CO}_2$  incrementa el pH y con ello la fracción no ionizada de fentanilo y por tanto su liposolubilidad y paso a través de la mucosa oral<sup>43</sup>. El tiempo requerido en su disolución completa también presenta gran variabilidad interindividual (media de 14–25 min con un intervalo de 3–62 min), lo cual no interfiere en las propiedades farmacocinéticas. La biodisponibilidad total es del 65%<sup>44</sup>, existiendo proporcionalidad entre las diferentes dosis disponibles<sup>45</sup>. La concentración máxima ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) alcanzada con FBT 400  $\mu\text{g}$  es mayor (1,02 ng/ml) que la alcanzada con CFTO 800  $\mu\text{g}$  (0,63 ng/ml) y el tiempo requerido en alcanzar la  $\text{C}_{\text{max}}$  ( $\text{t}_{\text{max}}$ ) para el FBT es aproximadamente la mitad que para el CFTO<sup>44</sup>, por lo que no hay equivalencia mcg–mcg con CFTO. Cuando se ha administrado por vía sublingual, tanto la  $\text{C}_{\text{max}}$  como el área bajo la curva entre la administración del fármaco hasta el tiempo a  $\text{C}_{\text{max}}$  son equivalentes en la administración de tableta bucal de fentanilo, lo cual puede constituir una alternativa válida para los pacientes que la precisen<sup>46</sup>.

#### *Comprimido sublingual de fentanilo*

Hay algún trabajo pionero en el uso de fentanilo sublingual en solución, que fue capaz de mostrar eficacia entre 10–15 min postadministración<sup>33</sup>. El comprimido sublingual de fentanilo ha sido recientemente comercializado en España. Esta nueva formu-

lación está diseñada para optimizar la exposición de fentanilo a la mucosa oral. Para ello la tableta está constituida de partículas portadoras, solubles en agua, cubiertas de citrato de fentanilo y de un material bioadhesivo para facilitar la unión a la superficie de la mucosa sublingual. Las partículas se disuelven gradualmente junto con el fentanilo de forma rápida y efectiva, permitiendo la absorción del fármaco<sup>47</sup>. Desde el punto de vista farmacocinético, en un estudio con pacientes con cáncer metastático a los que se administraron dosis de 100–200–400 mcg<sup>48</sup>, se pudo observar proporcionalidad entre las dosis estudiadas. La primera detección plasmática de fentanilo tiene lugar entre los 8–11 min, y el  $\text{t}_{\text{max}}$  es de 39,7, 48,7 y 56,7 min para las dosis de 100, 200 y 400 mcg, respectivamente. A pesar que no se ha estudiado la biodisponibilidad, se ha estimado que esta es aproximadamente un 70%. Un estudio reciente que enroló 131 pacientes<sup>49</sup> mostró mayor eficacia frente a placebo y seguridad a lo largo de 12 meses de administración. Respecto a la eficacia, los comprimidos de fentanilo sublingual obtienen diferencias significativas frente a placebo a los 10 min. En las diferencias de intensidad del dolor y en el alivio del dolor la significación alcanza un valor  $p = 0,0055$  y  $p = 0,049$ , respectivamente.

#### *Film soluble bucal de fentanilo*

La búsqueda de alternativas para la administración de fármacos por vía sublingual ha llevado al desarrollo de un film soluble para vehiculizar fármacos, denominado *BioErodible MucAdhesive* (BEMA<sup>®</sup>). El primer producto de esta nueva tecnología contiene fentanilo y está diseñado para el tratamiento del DOIR. El estudio aleatorizado, abierto, cruzado de que se dispone<sup>50</sup> compara la farmacocinética del film (800 mcg) a 3 pH diferentes (6–7,25–8,5) respecto del CFTO (800 mcg) en voluntarios sanos y muestra un perfil más favorable para el pH 7,25, con incrementos estadísticamente significativos de  $\text{C}_{\text{max}}$  y del área bajo la curva respecto a CFTO del 65 y 41%, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta se ha descrito superior al 70%, de la cual el 51% es a través de la mucosa oral<sup>51</sup>. Estudios preliminares parecen mostrar que la existencia de mucositis no altera las características farmacocinéticas de una manera significativa y proporciona analgesia adecuada<sup>52</sup>.

#### *Fentanilo intranasal-transmucosa nasal*

Recientemente la administración intranasal de opioides se ha incorporado en el tratamiento del DOIR<sup>32</sup>. En la actualidad se disponen 2 formulaciones galénicas: una como solución acuosa de citrato de fentanilo (FINA) y otra basada en un sistema de liberación a base de pectina que denominamos fentanilo-pectina (FPNS), que intenta proporcionar un adecuado contacto del fentanilo con la mucosa nasal y atenuar el pico de  $\text{C}_{\text{max}}$ <sup>53</sup>, ambas formulaciones pendientes de comercialización en breve.

Respecto al FINA, en un estudio reciente<sup>54</sup> en el que se compara frente CFTO, que enroló 139 pacientes, el tiempo medio en que los pacientes comunicaron un alivio significativo del dolor fue de 11 min para FINA frente a los 16 min de CFTO; el 65% de los pacientes obtuvieron una analgesia más rápida con FINA ( $p < 0,001$ ). Cuando se valoró cuántos pacientes habían reducido  $\geq 33\%$  la intensidad del dolor a los 5–10 min se observó que a los 5 min fue de un 25,3% frente a un 6,8% ( $p < 0,001$ ) y a los 10 min de un 51% frente a 23,6% ( $p < 0,001$ ). El 90% de los pacientes encontraron más fácil el uso del spray nasal frente al 40% que prefirió CFTO<sup>55</sup>.

Referente al FPNS, se han comunicado 2 trabajos preliminares en la reunión anual de la *American Pain Society*. Burton et al<sup>56</sup> presentan datos sobre 83 pacientes en que se comparaba FPNS



frente a placebo. El 33% de los episodios tratados con FPNS mostraron una reducción significativa del dolor a los 5 min postadministración ( $p < 0,05$ ), 61% a los 10 minutos ( $p < 0,0001$ ) y 73% a los 15 min ( $p < 0,0001$ ), respecto placebo. La mayoría de los pacientes se manifestaron satisfechos con el uso de FPNS. Wallace et al.<sup>57</sup> presentan los datos preliminares de un estudio que compara la eficacia del FPNS frente a placebo en el manejo del DOIR. Consta de 2 fases; en la primera se incluyeron 114 pacientes a los que se les tituló la dosis eficaz de FPNS (100–200–400–800  $\mu\text{g}$ ); en la segunda fase se administraron 10 dosis, 7 de las cuales contenían la dosis eficaz de FPNS y 3 placebo, 73 pacientes completaron las 2 fases. En cuanto al SPID, se observaron mejoras significativas a los 10 min ( $p < 0,01$ ). Respecto a la intensidad del dolor, se observaron mejorías significativas ya a los 5 min ( $p < 0,05$ ).

### Otros opioides

El alfentanilo y el sufentanilo han llamado la atención para su uso en DOIR. La información que se dispone es todavía escasa, pero pueden constituir una línea de futuro.

El alfentanilo se ha considerado un buen candidato para su administración nasal debido a que a pesar de ser intrínsecamente menos potente que el fentanilo, puede ser preparado a concentraciones mayores. Este hecho resulta importante dado que el volumen máximo administrable en spray por vía intranasal es de 0,15 ml. Por vía intranasal la biodisponibilidad del alfentanilo es de un 65% y su  $\text{C}_{\text{max}}$  de 9 min<sup>58</sup>. En la actualidad no se disponen de estudios robustos que avalen la utilización de alfentanilo en dolor irruptivo.

En un estudio piloto<sup>59</sup> se administró sufentanilo intranasal a 4 pacientes en tratamiento con opioides de base que sufrieron 9 episodios de DOIR. Las dosis administradas fueron entre 4,5–27  $\mu\text{g}$  de sufentanilo intranasal. Se observó una disminución de la intensidad del dolor a partir de los 15 min evaluada a través de una escala verbal numérica. No se comunicaron efectos secundarios relevantes. Un estudio reciente sobre la eficacia, seguridad y aceptabilidad de sufentanilo intranasal en el tratamiento del DOIR en pacientes en tratamiento opioide<sup>60</sup> en el que se trataron 64 episodios en 30 pacientes observó una disminución de la intensidad de los episodios a los 15–30 min. ( $p < 0,0001$  en ambos intervalos). La mayoría de los pacientes (77%) prefirieron sufentanilo a su analgesia anterior y no se observaron efectos secundarios destacables.

### Conclusiones

El dolor oncológico no es un fenómeno único, sino que en la actualidad debemos distinguir entre el dolor basal y el DOIR. Desde el punto de vista epidemiológico es de esperar que 2/3 de los pacientes con dolor oncológico presenten crisis de dolor, y que si son 2 o menos al día no indican un control inadecuado. Trasladar al paciente y su familia la realidad de la necesidad del uso de medicación de rescate es esencial para evitar la percepción de un inadecuado control del dolor.

El manejo del DOIR se inicia tras una meticulosa anamnesis y exploración, teniendo en cuenta la frecuente necesidad de un abordaje multimodal y multidisciplinar. Aun así, los opioides son una parte esencial del tratamiento. Debido a las características clínicas del DOIR, en la actualidad el fentanilo, en los diferentes modos de administración, es el fármaco que mejor cubre el perfil del DOIR. A tenor de la rapidez de acción que la mayoría de las formulaciones actuales de fentanilo poseen, la selección de una u otra presentación dependerá, especialmente, de la situación clínica y preferencias de paciente. Debido a la diferentes biodisponibilidades de las preparaciones actuales de fentanilo,

debe tenerse en cuenta que no existe una equivalencia entre sus dosis mcg–mcg. Parece claro que el ajuste y dosificación de la medicación para el DOIR debe realizarse independientemente de la dosis de analgesia basal. No parece que tras titulación en el manejo del dolor basal, se pueda recomendar el uso de opioides de inicio de acción lento para el tratamiento de los episodios de DOIR. Queda por esperar que pueden ofrecer en el futuro inmediato otros fármacos como el alfentanilo y sufentanilo en el manejo del DOIR.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Porta-Sales J, Gómez-Batiste X, Tuca Rodríguez A, Madrid Juan F, Espinosa Rojas J, Trellis Navarro J. WHO analgesic ladder- or lift? J Palliat Care. 2003;10:105–9.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain. 1990;41:273–81.
- Nekolaichuk CL, Fainsinger RL, Lawlor PG. A validation study of a pain classification system for advanced cancer patients using content experts: the Edmonton Classification System for Cancer Pain. Palliat Med. 2005;19:466–76.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. Pain. 1999;81:129–34.
- Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. J Pain. 2002;3:38–44.
- Muriel Villoria C. Dolor Irruptivo: Definición. Características. Perfil del tratamiento ideal. En: Dolor Irruptivo. Documento de Consenso. SEOM. SECPAL. SED. Meditex: Madrid; 2002; p. 27–8.
- Portenoy RK, Forbes K, Lussier D, Hanks G, Cherny N, Calmen K, editores. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3ª ed. Oxford University Press: Oxford; 2004. p. 438–58.
- 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.
- 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.
- Swanwick M, Haworth M, Lennard RF. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. Palliat Med. 2001;15:9–18.
- Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trellis J, Nabal M, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. J Pain Symptom Manage. 2002;24:45–52.
- Valls A, Algara M, Foro P. Análisis de las características técnicas de 4.600 tratamientos con radioacciones en relación a su finalidad terapéutica. Oncología. 1999;22:61–7.
- 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.
- Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. J Pain Symptom Manage. 2000;20:87–92.
- Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. J Pain Symptom Manage. 1998;16:179–83.
- Gagnon B, Lawlor PG, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Bruera ED. The impact of delirium on the circadian distribution of breakthrough analgesia in advanced cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2001;22:826–33.
- Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, Hartsell WF, Ng A, Pieters Jr RS, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. J Palliat Med. 2009;12:417–26.
- Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:594–605.
- Coronado M, Redondo A, Coya J, Espinosa E, Couto RM, Zamora P, et al. Clinical role of Sm-153 EDTMP in the treatment of painful bone metastatic disease. Clin Nucl Med. 2006;31:605–10.
- Mercadante S, Intravai G, Villari P, Ferrera P, Riina S, David F, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. Clin J Pain. 2007;23:793–8.
- Schroeder ME. Neurolytic nerve block for cancer pain. J Pain Symptom Manage. 1986;1:91–4.

22. Lavelle W, Carl A, Lavelle ED, Khaleel MA. Vertebroplasty and kyphoplasty. *Med Clin North Am*. 2007;91:299–314.
23. 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.
24. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer*. 2001;84:587–93.
25. Enting RH, Mucchiano C, Oldenmenger WH, Fritzson M, Wallen A, Goslinga-van der Gaag S. The “pain pen” for breakthrough cancer pain: a promising treatment. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29:213–7.
26. Jackson KC. Opioid pharmacokinetics. In: *Opioids in cancer pain*. Davis M, Glare P, Hardy, editores. Oxford University Press; 2005; p. 43–2.
27. Fitzgibbon D, Morgan D, Dockter D, Barry C, Kharasch ED. Initial pharmacokinetic, safety and efficacy evaluation of nasal morphine gluconate for breakthrough pain in cancer patients. *Pain*. 2003;106:309–15.
28. Pavis H, Wilcock A, Edgecombe J, Carr D, Manderson C, Church A, et al. Pilot study of nasal morphine-chitosan for relief of breakthrough pain in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24:598–602.
29. Coda BA, Rudy AC, Archer SM, Wermeling DP. Pharmacokinetics and Bioavailability of Single-Dose Intranasal Hydromorphone Hydrochloride in Healthy Volunteers. *Anesth Analg*. 2003;97:117–23.
30. Hagen NA, Fisher K, Stiles C. Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Palliat Med*. 2007;10:331–7.
31. Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:536–45.
32. Zeppetella G. Sublingual fentanyl citrate for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *Palliat Med*. 2001;15:323–8.
33. Blick S, Wagstaff AJ. Fentanyl buccal tablet: in breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer. *Drugs*. 2006;66:2387–93.
34. Messina M, Darwish M, Fine PG. Fentanyl buccal tablet. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44:41–54.
35. Overhoff KA, Clayborough R, Crowley M. Review of the TAIFUN multidose dry powder inhaler technology. *Drug Dev Ind Pharm*. 2008;34:960–5.
36. Hanks G. Oral transmucosal fentanyl citrate for the management of breakthrough pain. *Eur J Pall Care*. 2001;8:6–9.
37. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, Le Maire L, Ashburn MA, Hague BI, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1991;75:223–9.
38. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Vlahos L, Tsiatas ML. Oral transmucosal fentanyl citrate: overview of pharmacological and clinical characteristics. *Cancer Drug Delivery*. 2006;13:269–76.
39. Shaiova L, Lapin J, Manco LS, Shasha D, Hu K, Harrison L, et al. Tolerability and effects of two formulations of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC; ACTIQ) in patients with radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2004;12:268–73.
40. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for the treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:611–6.
41. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Raschko JW, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain*. 1999;79:303–12.
42. Payne R, Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, Rauck R, et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J Pain Symp Manage*. 2001;22:575–83.
43. Duffee S, Messina J, Khankari R. Fentanyl effervescent buccal tablets: enhanced buccal absorption. *Am J Drug Deliv*. 2006;4:1–5.
44. Darwish M, Kirby M, Robertson P, Tracewell W, Jiang JG. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:343–50.
45. Darwish M, Tempero K, Kirby M, Thompson J. Pharmacokinetics and dose proportionality of fentanyl effervescent buccal tablets in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1279–86.
46. Darwish M, Kirby M, Jiang JG, Tracewell W, Robertson Jr. P. Bioequivalence following buccal and sublingual placement of fentanyl buccal tablet 400 microg in healthy subjects. *Clin Drug Investig*. 2008;28:1–7.
47. Bredenberg S, Duberg M, Lennernäs B, Lennernäs H, Pettersson A, Westerberg M, et al. In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. *Eur J Pharm Sci*. 2003;20:327–34.
48. Lennernäs B, Hedner T, Holmberg M, Brendenberg S, Nyström C, Lennernäs H. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharm Pharmacol*. 2004;59:149–53.
49. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2009. [Epub ahead of print].
50. Vasisht N, Gever LN, Tagarao I, Finn AL. Formulation selection and pharmacokinetic comparison of fentanyl buccal soluble film with oral transmucosal fentanyl citrate: a randomized open-label, single-dose, crossover study. *Clin Drug Investig*. 2009;10:647–54.
51. Vasisht N, Stark J, Finn A. Dose linearity and absolute bioavailability of BEMATM (BioErodible MucoAdhesive) Fentanyl in healthy volunteers. American Pain Society, Annual Meeting 2008. poster 191. [disponible en: [www.ampainsoc.org](http://www.ampainsoc.org)] noviembre 2009.
52. Dib O, Kapoor R, Reid W, Stark J, Blum D. Absorption and tolerability of BEMA (BioErodible MucoAdhesive) fentanyl in cancer subjects with grade 1 mucositis. *J Clin Oncol*. 2008;26 (May 20 suppl; abstr 20559).
53. Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Drug Deliv*. 2009;6:543–52.
54. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2805–15.
55. Mercadante S, Radbruch L, Popper L, Korsholm L, Davies A. Ease of use and preference for intranasal fentanyl spray (INFS) versus oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for breakthrough cancer pain. *Eur J Pain*. 2009;13(Suppl. 1):S198.
56. Burton A, Wallace M, Weinsten S, Taylor D, Leung A, Portenoy R. Fentanyl pectin nasal spray (FPNS) with PecSys®: onset of action, consistency, and acceptability in breakthrough cancer pain (BTCP). American Pain Society, Annual Meeting 2008. poster 244. [consultado 19/11/2009]. Disponible en: [www.ampainsoc.org](http://www.ampainsoc.org).
57. Wallace M, Taylor D, Rauck R, Galan V, Burton A, Portenoy R. Fentanyl pectin nasal spray (FPNS) with PecSys®: efficacy, tolerability, and onset of action in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP). American Pain Society, Annual Meeting 2008. poster 245. [consultado 19/11/2009]. Disponible en: [www.ampainsoc.org](http://www.ampainsoc.org).
58. Schwagmeier R, Boerger N, Meissner W, Striebel HW. Pharmacokinetics of intranasal alfentanil. *J Clin Anesth*. 1995;7:109–13.
59. Jackson K, Ashby M, Keech J. Pilot dose finding study of intranasal sufentanil for breakthrough and incident cancer-associated pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:450–2.
60. Good P, Jackson K, Brumley D, Ashby M. Intranasal sufentanil for cancer-associated breakthrough pain. *Palliat Med*. 2009;23:54–8.