



La Asociación para la Difusión
de la Información en Oncología
publica los trabajos seleccionados
dentro del programa de

Revisiones sobre el dolor irruptivo oncológico

COMITÉ CIENTÍFICO EDITORIAL:

Dr. César Margarit Ferri
*Unidad del Dolor,
Hospital General Universitario de Alicante*

Dr. José Manuel Cervera Grau
*Instituto para el Tratamiento Integral del Cáncer,
Hospital Clínica Benidorm*

Dra. Inmaculada Raja Casillas
*Unidad de Cuidados Paliativos,
Complejo Hospitalario de Toledo*



Editado por :
DRAFT EDITORES, S.L.
María Tubau, 5 - 1º
28050 Madrid

© 2013 Draft Editores, S.L.

© Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, guardada en un sistema de recuperación o transmitida en forma alguna ni por medio alguno, electrónico, mecánico, de fotocopia, de grabación o de otro tipo, sin el permiso previo del Copyright.

Coordinación editorial a cargo del Departamento Médico de Draft Editores.

Editor y Director Responsable: Juan I. Castejón

La editorial no asume responsabilidad alguna por los posibles perjuicios y/o daños a personas o propiedades como consecuencia de responsabilidades de productos, negligencias u otros motivos, ni por cualquier uso o aplicación de ninguno de los métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en la publicación. La editorial no asume ninguna responsabilidad del contenido resumido de este trabajo. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, el editor recomienda que se realice una verificación independiente de los diagnósticos y las dosis y formas de administración de los fármacos.

Esta información ha sido desarrollada y proporcionada por terceros independientes. Las opiniones expresadas son las de los autores y no representan necesariamente las de Archimedes Pharma. Este material educativo puede contener recomendaciones de uso de PecFent en patologías aún no aprobadas. PecFent está aprobado en las siguientes indicaciones terapéuticas:

Para el tratamiento del dolor irruptivo en los adultos que están recibiendo tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor oncológico crónico. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre un dolor de base persistente, por lo demás, controlado.

Los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con opioides son aquellos que toman como mínimo 60 mg de morfina por vía oral al día, 25 microgramos de fentanilo por vía transdérmica por hora, 30 mg de oxicodona diarios, 8 mg de hidromorfona diarios o una dosis equianalgésica de otro opioide, durante una semana o más.

Depósito Legal: M-2436-2013
ISSN: 1888-6221
DOI: 10.3252/cjh.es.2013.03.05



**La Asociación para la Difusión
de la Información en Oncología**
publica los trabajos seleccionados
dentro del programa de

Revisiones sobre el dolor irruptivo oncológico

COMITÉ CIENTÍFICO EDITORIAL:

Dr. César Margarit Ferri
*Unidad del Dolor,
Hospital General Universitario de Alicante*

Dr. José Manuel Cervera Grau
*Instituto para el Tratamiento Integral del Cáncer,
Hospital Clínica Benidorm*

Dra. Inmaculada Raja Casillas
*Unidad de Cuidados Paliativos,
Complejo Hospitalario de Toledo*

Contenido

| | | |
|----|--|----|
| 1. | Eficacia del fentanilo intranasal en la individualización del tratamiento en dolor irruptivo | 6 |
| | Vargas Arrabal, MP; Tovar Martín, MI. | |
| 2. | Dolor irruptivo y disnea, estrechamente relacionados..... | 10 |
| | Delgado Mingorance, JI; Miranda Serrano, M; González Cordero M; Gómez-Ulla Astray, JA; Jaraquemada Peláez, MT; Rodríguez Mowbray, JR; Puerto Pica, JM; Blanco Campanario, E. | |
| 3. | Via de administración intranasal de fentanilo: Aportación clínica y adherencia | 12 |
| | Rivin del Campo, E; Espinosa, Calvo M; Otero Romero, AM; Correa Moreno, R; Bueno Serrano, CM. | |
| 4. | Pacientes con tumores de la esfera ORL, importancia de la preferencia del paciente por el fentanilo intranasal en pectina en el tratamiento del dolor irruptivo | 16 |
| | Blancas López-Barajas, I; Jurado, JM; Delgado, M; Carrillo, J; Legerén, M; Villaescusa, A; Fonseca, R; Blancas, A; Sánchez, MJ; García Puche, JL. | |
| 5. | Fentanyl pectin nasal spray (FPNS) versus fentanyl buccal tablet FBT for breakthrough cancer pain (BTCP). A case report..... | 20 |
| | López Ramírez, E. | |
| 6. | Utilidad del fentanilo intranasal en pectina en paciente con cáncer de cabeza y cuello..... | 24 |
| | Sáenz de Miera Rodríguez, A; Nehme Paz, AR; Covela Rúa, M; Pena Álvarez, C. | |
| 7. | Eficacia y Seguridad del Fentanilo Intranasal en Pectina en el Dolor Irruptivo Oncológico | 26 |
| | Perez Altozano, J; Quintanar Verdúñez, T. | |
| 8. | Rápido alivio del dolor irruptivo oncológico mediante el empleo de citrato de fentanilo intranasal en pectina..... | 30 |
| | Cumplido Buron, JD. | |
| 9. | Revisión sobre dolor irruptivo y su manejo con fentanilo intranasal en pectina: seguridad y eficacia | 32 |
| | Ibeas Millan, P. | |

Eficacia del fentanilo intranasal en la individualización del tratamiento en dolor irruptivo.

Vargas Arrabal, MP; Tovar Martín, MI.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Abstract

El dolor irruptivo (DI) es un síntoma frecuente e invalidante en el paciente oncológico y a su vez uno más devastadores del paciente con cáncer^{1,2}. Se define como una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre un dolor de base persistente^{3,4}. Se caracteriza por inicio rápido, corta duración y una intensidad de moderada a severa. Se asocia a un empeoramiento de la calidad de vida e incremento del coste sanitario.

Realizamos una revisión de la literatura a través del buscador "Pubmed®" y presentamos un caso de DI, en base al cual analizaremos la eficacia y seguridad del fentanilo intranasal en pacientes con un determinado perfil y características clínicas.

Históricamente el DI se ha tratado con opioides orales de liberación rápida a demanda del paciente, con objeto de completar el tratamiento de base de opioides. Aunque el uso de dichos fármacos como "dosis de rescate" está muy extendido, su farmacodinamia no se corresponde con las características típicas de un episodio de DI⁵. Esta discrepancia ha motivado diversos intentos de desarrollar fármacos y sistemas de administración alternativos para mejorar su control. Más comúnmente es utilizada la vía oral pero hay ocasiones en las que es necesaria la vía no oral, la cual ha mostrado ser más eficaz en cuanto a absorción y evitar efecto de primer paso⁶.

Dentro del dolor oncológico distinguimos:

- Dolor basal.
- Dolor irruptivo (DI).

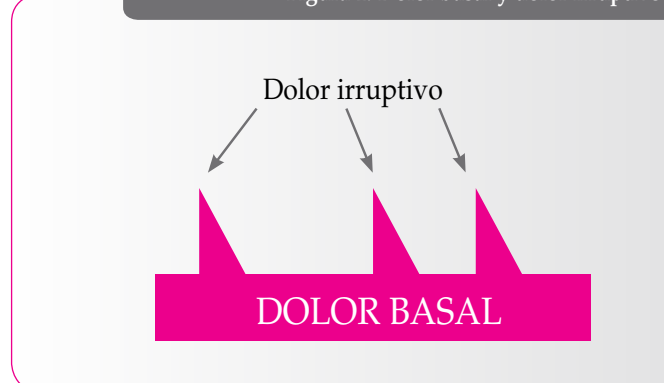
El DI se define como una exacerbación transitoria del dolor que ocurre espontáneamente, o en relación con un desencadenante predecible o no predecible⁷ e independientemente de si el paciente está recibiendo o no adecuada analgesia para su dolor basal⁸ (**Figura 1**).

La prevalencia del DI varía del 24-95% y usualmente se divide en 2 subtipos (**Figura 2**)⁹:

- *Espontáneo o idiopático*: puede ser aleatorio e impredecible y ocurre sin desencadenante específico.
- *Incidental*: precipitado por factores que pueden ser voluntarios (movimiento) o no voluntarios (tos).

El infratratamiento del dolor oncológico es común y puede ser un problema particular para estos pacientes. Numerosos factores pueden contribuir a un inadecuado manejo del dolor, incluyendo la falta de evaluaciones formales del dolor, pobre comunicación entre pacientes y profesionales de la salud, y conceptos erróneos acerca de los fárma-

Figura 1: Dolor basal y dolor irruptivo



cos en el tratamiento del cáncer¹⁰. En algunos pacientes con enfermedad muy avanzada que pueden estar experimentando dolor persistente, puede ser difícil la realización de una historia clara provocando grandes dificultades al personal médico experimentado para la obtención de un diagnóstico adecuado (Tabla 1)¹¹.

Con una anamnesis adecuada y una correcta evaluación del dolor mediante distintas escalas analógicas podemos obtener un mayor control del dolor oncológico y por tanto aportar a nuestros pacientes una mayor calidad de vida con un importante alivio sintomático.

A nuestra consulta acudió una paciente de 47 años diagnosticada de carcinoma epidermoide de orofaringe (T3,N0,M0) para valoración de tratamiento órgano-preservador (quimio-radioterapia concomitantes). Finalizando el tratamiento, la paciente presentó mala tolerancia a éste con un importante deterioro de su estado basal, con presencia de oromucositis grado 3 y pérdida ponderal > 10%, por lo que se procedió al ingreso de la paciente para la instauración del tratamiento sintomático y soporte nutricional. La oromucositis grado 3 provocaba intenso dolor y dificultad para la ingesta provocando un importante deterioro nutricional, por lo que se decidió la valoración por el Servicio de Nutrición para evitar un empeoramiento clínico. Tras una detallada anamnesis se evidenció que la paciente presentaba un dolor continuo, no irradiado, difuso, con una puntuación EVA = 4, con leve alivio con la pauta de medicación analgésica prescrita al inicio del tratamiento (fármacos no opioides). Además presentaba crisis de dolor asociadas a la ingesta con una puntuación EVA = 8, de rápida aparición (minutos) y corta duración (15-20 minutos aproximadamente).

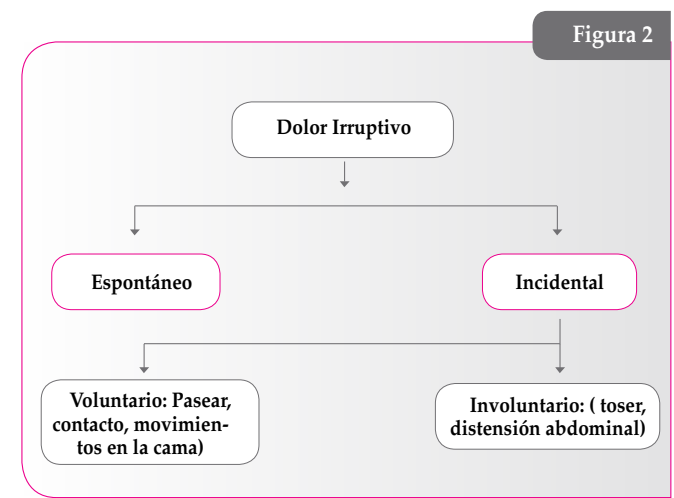


Tabla 1: Dolor irruptivo. Cuestiones sobre su evaluación

- ¿Comienzo?
- ¿Frecuencia?
- ¿Localización?
- ¿Irradiación?
- ¿Calidades/características?
- ¿Intensidad/severidad?
- ¿Duración?
- ¿Factores de exacerbación o alivio?
- ¿Respuesta a analgésicos u otras intervenciones?
- ¿Síntomas asociados?
- ¿Interferencia con actividades de la vida diaria?

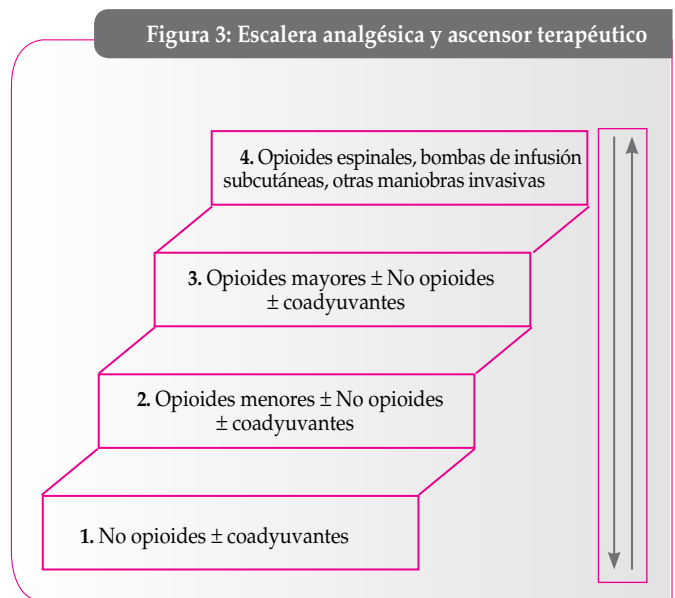
Nos encontrábamos ante la presencia de un dolor basal nociceptivo, de moderada intensidad, con crisis de DI de características incidentales, de elevada intensidad. La característica principal del fármaco de elección a utilizar debería ser un opioide lipofílico, con una vía de administración que facilitara su absorción, de forma cómoda para la paciente. La principal herramienta para el ajuste del dolor es la “escalera analgésica de la OMS”¹², sin embargo, ante procesos intensos de dolor, el “ascensor terapéutico” puede saltar varios escalones o comenzar desde un escalón superior (Figura 3).

Atendiendo a todo esto conocemos diferentes tipos de:

- PRINCIPIOS ACTIVOS^{13,14}:
 - Oxicodona
 - Morfina
 - Fentanilo (el más lipofílico, absorción más rápida y vida media más corta que la morfina)
- VÍAS DE ADMINISTRACIÓN¹⁵:
 - Oral
 - Subcutánea
 - Intravenosa
 - Rectal
 - Transmucosa
 - Sublingual
 - Oral
 - Intranasal: relativamente infravalorada.

Teniendo en cuenta todos estos factores decidimos ajustar el tratamiento, añadiendo un parche de fentanilo 25 mcg cada 72 horas y utilizando fentanilo transmucoso 100 mcg de rescate para las crisis de dolor (pudiéndose utilizar cada 4-6 horas). Se informó a la paciente que demandara a enfermería tantos rescates como necesitara para ajustar la titulación del fármaco.

A las 24 horas se valoró nuevamente y la paciente nos comentó que requirió cuatro rescates de fentanilo transmucoso 100 mcg, pero que fue difícil utilizarlos por la presencia de oromucositis grado 3 y trismus que dificultaba la vía de administración oral. En este momento se valoró la importancia de la individualización de cada tratamiento para proporcionar la eficacia y seguridad del fármaco.



Ante esta paciente lo principal era preservar la vía oral que se encontraba severamente afectada. Se decidió por tanto, la utilización de un fármaco de nueva aparición en el mercado, una tecnología innovadora de administración que transforma un líquido en un gel cuando se aplica a la superficie de tejidos mucosos¹⁶, que consiste en un spray intranasal de fentanilo en pectina (EIFP) de 100 mcg de fácil administración, como medicación de rescate y se le indicó a la paciente que lo utilizara 5 minutos antes de la ingesta. Así mismo, se indicó una segunda dosis de 100 mcg EIFP en caso de no alivio suficiente del dolor. Nuevamente a las 24 horas de la nueva pauta, se valoró a la paciente. Ésta refirió un alivio importante del dolor basal, precisando sólo 3 rescates de 100 mcg EIFP para el control de las crisis de dolor exacerbado que coincidían con la ingesta. Las crisis fueron controladas en pocos minutos tras la administración del fármaco. Por tanto, fue importante la individualización del tratamiento en esta paciente, ya que gracias a la utilización de un fármaco que proporciona un alivio rápido del dolor, con una administración sencilla y cómoda, y minimizando sus efectos secundarios¹⁷, se obtuvo un alivio rápido de la sintomatología (Tabla 2).

Durante el ingreso la paciente finalizó el tratamiento con radioterapia y mejoró satisfactoriamente con un descenso importante de dolor basal (EVA = 2), precisando 3 rescates al día coincidiendo con las comidas, por lo que se procedió al alta domiciliaria. En esta paciente se comprobó que la dosis 100 mcg fue suficiente para el control de DI a los pocos minutos. La decisión individualizada del tratamiento nos aportó grandes ventajas a la hora del manejo de la paciente:

- Muchos de los procesos y tratamientos oncológicos producen afectación de las mucosas de la cavidad oral, haciendo la administración oral transmucosa difícil e incómoda¹⁸.
- Seguridad, consistencia y tolerabilidad: Todos los estudios anteriores^{19,20} destacaron que el fármaco fue bien tolerado con un buen perfil de seguridad. Se evidenciaron posibles efectos adversos¹⁹, los típicos de los opioides, pero apenas efectos adversos nasales (obstrucción nasal, inflamación, hiperemia...).
- Eficacia del fármaco y mecanismo de acción más rápido: EIFP fue evaluado en ensayos randomizados, doble ciego y controlados con placebo²⁰, con un alivio del dolor desde los 5 minutos y una diferencia significativa del dolor a favor del EIFP.

Tabla 2: Características del rescate con el analgésico ideal

Buena eficacia
Buena tolerancia
Rápido inicio de acción
Duración relativamente corta de acción
Adecuado para el dolor predecible y no predecible
Fácil de usar
Alto nivel de aceptabilidad, con mínimos efectos adversos
Disponibile
Rentable

Conclusiones y opiniones del autor

El DI es un componente principal en el proceso oncológico. Es importante también destacar la frecuente afectación de la vía oral durante los procesos y tratamientos oncológicos que causan crisis de DI principalmente desencadenados por la ingesta. Así pues, es fundamental la individualización de cada tratamiento dependiendo de las características clínicas de cada paciente (variabilidad interindividual). La mucosa nasal es altamente permeable y vascularizada. La aplicación local de EIFP está asociado con una rápida absorción evitando el efecto de primer paso. El fentanilo es un fármaco candidato ideal para la administración intranasal porque es altamente lipofílico, de fácil absorción y atraviesa de forma rápida la barrera hematoencefálica. Este caso clínico refleja las características de DI en un paciente de unas peculiaridades clínicas específicas que dificultan la vía de administración oral y como a través de otra vía alternativa, infravalorada e infraexplotada en la actualidad, se obtiene una fácil e inocua administración del fármaco, ofreciendo un alivio eficaz de la crisis de DI que es tan incapacitante en los pacientes oncológicos, obteniendo una mayor calidad de vida. En este caso clínico hemos pretendido realizar una revisión basada en la evidencia científica de distintos artículos relacionados con el DI.

Bibliografía

1. Davies A, Sitte T, Elsner F et al. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in break-through cancer pain. *J. Pain Sympt. Manage.* 2011;41(2):358-366.
2. Dahl JL. Pain: impediments and suggestions for solutions. *J Natl cancer Inst Monogr* 2004;124-126.
3. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N et al. On behalf of the fentanyl pectin nasal spray 043 study group. A multicenter placebo-controlled, doubled-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151(3):617-24.
4. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-281.
5. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Cancer Breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003;101:55-64.
6. Patt RB, Burton AW. Pain associated advanced malignancy, including adjuvant analgesic drugs in cancer pain management. Evaluation and Treatment of Chronic Pain. New York: Lippincott, Williams & Wilkins; 1998:337-376.
7. Petzke F, Radbruch L, Zech D, Loick G, Grond S. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J. Pain Symptom Manage.* 17 (6), 391-401 (1999).
8. Mercandate S, Radbruch L, Caraceni A et al.; Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care Cancer 94, 832-839 (2002).
9. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur. J. Pain* 9 (2), 195-206 (2005).
10. 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(2):87-92.
11. Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PA, van Dooren S, Stoter G, van der Rijt CC. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur. J. Cancer* 45 (8), 1370-1380 (2009).
12. Azevedo São Leão Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer.* 2006;14(11):1086-93.
13. Bennett D, Burton AW, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain – part I assessment. *Pharmacol Ther* 2005;30(5):296-301.
14. Fallon M, Gattin A, Davies A, et al. Efficacy, safety and patient acceptability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets

in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicentre, double-blind, double-dummy, multiple cross-over study. Poster 254 presented at the 15th congress of the European Cancer Organisation and 34th Congress of the European Society for Medical Oncology; Berlin, 20-24 Sept 2009.

15. Zeppetella G. Pocket guide. Successful management of breakthrough cancer pain. Published by Evolving Medicine Ltd. ISBN: 978-1-907817-04-5.
16. Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimized nasal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009;6(5):543-52.
17. Costantino HR, Illum L, Brandt G, et al. Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. *Int J Pharm* 2007;337:1-24.
18. Davies AN, Broadley K, Beighton D. Xerostomia in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:820-825.

19. Fallon M, Gattin A, Davies A, et al. Efficacy, safety and patient acceptability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicentre, double-blind, double-dummy, multiple cross-over study. Poster 254 presented at the 15th congress of the European Cancer Organisation and 34th Congress of the European Society for Medical Oncology; Berlin, 20-24 Sept 2009.
20. Taylor D, Galan V, Weinstein SM et al. Fentanyl pectin nasal spray in breakthrough cancer pain. *J. Support. Oncol.* 2010;8:184-190.

"El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica".



Dolor irruptivo y disnea, estrechamente relacionados.

Delgado Mingorance, JI; Miranda Serrano, M; González Cordero M; Gómez-Ulla Astray, JA; Jaraquemada Peláez, MT; Rodríguez Mowbray, JR; Puerto Pica, JM; Blanco Campanario, E.

Complejo Hospitalario Universitario Badajoz.

Abstract

Todos aquellos profesionales que en nuestra práctica clínica nos enfrentamos al dolor nos encontramos con una tarea difícil, el intentar paliar o mejorar en lo posible dicho síntoma que merma la calidad de vida de nuestros pacientes. Hemos observado que además de dolor los pacientes oncológicos presentan al mismo tiempo sensación disneica, de falta de aire.

Presentamos nuestra experiencia en una serie de 5 pacientes, todos ellos diagnosticados de cáncer de pulmón en estado avanzado, que presentan dolor basal y dolor irruptivo o incidental, acompañados de episodios de disnea con esfuerzo leve-moderado, siendo nuestro objetivo el comentar nuestras conclusiones en relación con la eficacia del fentanilo nasal en pectina sobre pacientes oncológicos, que de base presentan dolor basal, dolor irruptivo o incidental y disnea acompañante.

Ante estos resultados, se podrían formular las siguientes hipótesis: ¿Están la disnea y el dolor irruptivo estrechamente relacionados en nuestros pacientes? ¿Podríamos mejorar la disnea al esfuerzo de este tipo de pacientes al mismo tiempo que mejoramos el dolor? ¿Podríamos evitar la disnea de esfuerzo con la administración de fentanilo nasal en pectina de forma previa al esfuerzo?

Según nuestras conclusiones podríamos responder afirmativamente a todas esta hipótesis, y aunque nuestra experiencia es muy limitada, meramente observacional y descriptiva, de lo que sí estamos seguros es de que se nos abre la puerta para la investigación con una nueva vía de administración intranasal de opiáceos que se asemeja a la vía intravenosa y que es capaz de mejorar el dolor y la disnea de nuestros pacientes.

Póster presentado en el IX Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) Badajoz, 10-11 de mayo de 2012 (póster 204)

Introducción y objetivos

Todos aquellos profesionales que en nuestra práctica clínica nos enfrentamos al dolor nos encontramos con una tarea difícil, el intentar paliar o mejorar en lo posible dicho síntoma que merma la calidad de vida de nuestros pacientes. Hemos observado que además de dolor los pacientes oncológicos presentan al mismo tiempo sensación disneica, de falta de aire. Por esto nos hacemos esta pregunta, ¿Están el dolor irruptivo o incidental y la disnea, estrechamente relacionados? Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento con Fentanilo Nasal en Pectina sobre el paciente oncológico, concretamente sobre pacientes diagnosticados de Cáncer de Pulmón en estadios avanzados, que presentan:

1. Dolor basal
2. Dolor irruptivo o incidental
3. Disnea al esfuerzo

Para ello mostramos nuestra experiencia en una serie de 5 pacientes oncológicos, todos ellos diagnosticados de cáncer de pulmón en estadio avanzado, que presentan dolor basal y dolor irruptivo o incidental, acompañados de episodios de disnea con esfuerzo leve-moderado. Nuestro objetivo es comentar nuestra impresión en relación con la eficacia del fentanilo nasal en pectina, sobre pacientes oncológicos, que de base parten con dolor basal, dolor irruptivo o incidental y disnea acompañante.

Material y métodos

Presentamos nuestra experiencia en una serie de 5 pacientes, todos ellos diagnosticados de cáncer de pulmón en estadio avanzado, que han realizado tratamiento con cirugía (neumonectomía o lobectomía), quimioterapia y radioterapia a lo largo del curso de su enfermedad. Los pacientes presentaban: dolor basal (EVA basal 5-6), dolor irruptivo o incidental (EVA irruptivo > 7) y lo más característico es que su dolor irruptivo se acompañaba de disnea (sensación de falta de aire) que limitaba aún más su calidad de vida y agravaba ambas sintomatologías. La disnea que describían, era una disnea al esfuerzo, que les provocaba aún más sensación de angustia al estar acompañado de episodios de dolor incidental tras el esfuerzo moderado.

Tratamiento: 3 pacientes de los 5, recibían como tratamiento Paracetamol/tramadol + nolitil-ibuprofeno alternos, 2 pacientes tomaban morfina de liberación retardada 20 mg/día + nolitil-ibuprofeno alternos.

Características del dolor:

1. Dolor osteomuscular al esfuerzo
2. Dolor de tipo pleurítico.
3. Pacientes intervenidos a nivel costal/neumonectomía, por lo que también presentaban dolor de características neuropáticas.

Anamnesis: Observamos: EVA basal 5-6 y EVA irruptivo > 7. Si lo distribuimos por pacientes, 2 Pacientes con EVA 7-8, 2 pacientes EVA 8-9 y 1 paciente con EVA 9-10. Todos los pacientes presentaban disnea con el esfuerzo, 4 pacientes con moderados esfuerzos y 1 paciente con un leve esfuerzo, no presentando ningún paciente episodios de disnea basal.

Observamos que los episodios de disnea y dolor irruptivo o incidental se producen con la misma frecuencia, los 5 pacientes presentaban ambos síntomas a la vez. Iniciamos tratamiento partiendo de la situación basal y administrando a todos las mismas dosis para luego según sintomatología ir ajustando dosis necesarias:

- Morfina liberación retardada 20 mg día
- Fentanilo nasal en pectina 100 mcg 1-2 inhalada cada 4h si presenta dolor irruptivo-incidental.

Caso clinico

Paciente varón de 58 años que tras cuadro de síndrome constitucional, se diagnostica **carcinoma de pulmón de celulas grandes de estirpe escamosa**. Se realiza quimioterapia neoadyuvante CDDP + Vinorelbina con muy buena respuesta por lo que se realiza neumonectomía; nos encontramos ante un Estadio IIIA.

Tras intervención presenta revisiones normales refiriendo siempre dolor a nivel del hemitórax izquierdo con EVA 5-6. En tratamiento con tramadol presenta buen control del dolor. En la última revisión presenta episodios de dolor basal de EVA 6-7 y dolor irruptivo de EVA 8-9. Estos últimos se acompañan de disnea de moderados esfuerzos (movilización, subir escaleras). Se realiza estudio y se observa recidiva de la enfermedad a nivel del hemitórax izquierdo, con infiltración ósea a nivel de la cintura escapular izda. Ante episodios de dolor con movimientos y disnea de esfuerzo se pauta morfina de liberación retardada 20 mg/día y fentanilo nasal en pectina 100 mcg - 200 mcg/4h si dolor. Precisa de 3 rescates diarios. Nos comenta episodios de disnea con el esfuerzo acompañando a crisis de dolor que ceden con fentanilo nasal en pectina. Se procede a aumentar dosis de morfina de liberación retardada, ya que precisa de 3 rescates diarios con fentanilo nasal en pectina, subiendo a 30 mg/día y pautar fentanilo nasal en pectina si dolor. Precisa de 6 inhalaciones de PecFent®, por lo que volvemos a subir dosis de morfina 40 mg/día y fentanilo nasal en pectina si dolor 1-2 inhalaciones y si no cede aumentar a dosis de 400 mcg. Presenta un dolor de difícil control. Se inicia tratamiento con Doce-taxel semanal como 2º línea de QT y se indica radioterapia paliativa para control del dolor. Presenta buen control del dolor basal y del irruptivo tras el inicio de la QT + RT y se reajusta el tratamiento analgésico, precisando de 1-2 rescates de fentanilo nasal en pectina por dolor, a dosis de 200 mcg. Tras finalizar la QT + RT se logra ajustar el tratamiento analgésico, bajando la dosis de 20 mg/día de morfina de liberación retardada, precisando de 1-2 rescates de fentanilo nasal en pectina por dolor y disnea asociada. Se logra controlar los episodios de dolor irruptivo + disnea asociada con 200 mcg de fentanilo nasal en pectina.

Resultados

Observamos que para el control del dolor y disnea en los 5 pacientes, todos ellos con el mismo tratamiento de base (morfina de liberación retardada 20 mg/día), se precisaron:

- 2 pacientes precisaron 3 inhalaciones de fentanilo nasal en pectina 100 mcg. Total 300 mcg/día.
- 2 pacientes precisaron 2 inhalaciones de fentanilo nasal en pectina 100 mcg. Total 200 mcg/día.

- 1 paciente precisó 1 inhalación de fentanilo nasal en pectina 100 mcg. Total 100 mcg/día.

De los 5 pacientes:

- 4 pacientes presentaron dolor y disnea con el esfuerzo moderado
- 1 paciente presentó dolor y disnea con el esfuerzo leve.

Los pacientes presentaron un buen control del dolor tras titulación con morfina de liberación retardada y fentanilo nasal en pectina para los episodios de dolor irruptivo y disnea.

Conclusiones

1. La disnea y el dolor irruptivo están estrechamente relacionados en este tipo de pacientes.
2. La administración de fentanilo nasal en pectina en dosis de 100, 200 y 400 mcg nos ayuda a ajustar la dosis diaria necesaria de morfina de liberación retardada para el dolor basal.
3. Hemos observado mejoría con fentanilo nasal en pectina no sólo de los episodios de dolor irruptivo, sino también de la disnea acompañante.
4. Los episodios de dolor irruptivo desaparecen según la vía de administración:
 - Fentanilo nasal en pectina: 5 minutos
 - Morfina i.v.: 5-8 minutos
 - Morfina subcutánea: 15-30 minutos
 - Morfina oral: 30-1 hora.
5. Podríamos decir que fentanilo nasal en pectina presenta una eficacia, en cuanto al tiempo de actuación, similar a la morfina iv.
6. Se observa una mejoría de la disnea y del dolor con la administración de fentanilo en esta nueva forma de administración que provoca la disminución o desaparición de estos síntomas en poco más de 5 minutos.
7. Fentanilo intranasal en pectina parece similar a la morfina i.v. en cuanto al tiempo de actuación.

Ante estos resultados, se podrían formular las siguientes hipótesis:

1. ¿Están el **dolor irruptivo** y la **disnea** estrechamente relacionados en nuestros pacientes?
2. ¿Podríamos mejorar la disnea al esfuerzo en este tipo de pacientes al mismo tiempo que mejoramos el dolor?
3. ¿Podríamos evitar la disnea de esfuerzo con la administración de fentanilo nasal en pectina de forma previa al esfuerzo?

Podríamos responder afirmativamente a todas estas hipótesis según nuestro estudio, pero recordamos que nuestra experiencia es muy limitada y meramente observacional y descriptiva, pero de lo que sí estamos seguros es de que nos abre la puerta para la investigación con una nueva vía de administración intranasal de opiáceos que se asemeja a la vía intravenosa y que es capaz de mejorar el **dolor** y la **disnea** de nuestros pacientes.

“El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica”.

“PecFent® está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en los adultos que están recibiendo tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor oncológico crónico”.

3.

Vía de administración intranasal de fentanilo: Aportación clínica y adherencia.

Rivin del Campo, E; Espinosa Calvo, M; Otero Romero, AM; Correa Moreno, R; Bueno Serrano, CM.

Hospital Reina Sofía, Hospital Carlos Haya

Abstract

El dolor irruptivo oncológico es de los síntomas que más afectan a la calidad de vida de un paciente con cáncer. El objetivo de este estudio es definir la adherencia y la tolerabilidad de pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CyC) al Espray Intranasal de Fentanilo en Pectina (EIFP) para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico (DIO).

Estudio retrospectivo, evaluando los pacientes que recibieron tratamiento radioterápico de tumores de cabeza y cuello y fueron tratados de dolor irruptivo oncológico con espray intranasal de fentanilo en pectina (EIFP).

Se analizaron 10 pacientes y se logró el control del dolor irruptivo oncológico con espray intranasal de fentanilo en pectina en el 60% de los pacientes. Hubo adherencia en 7 de 10 pacientes. El 80% no presentaron efectos secundarios agudos.

Utilizada de forma correcta, esta vía de administración de fentanilo, unido a pectina, logra buen control del DIO en pacientes en tratamiento de tumores de cabeza y cuello con un porcentaje bajo de reacciones adversas.

Introducción

El dolor irruptivo oncológico (DIO) supone un incremento transitorio del dolor. Puede producirse de manera espontánea o por un desencadenante. Es de los síntomas que más afectan la calidad de vida de un paciente con un proceso tumoral. Cuántos más episodios tenga, le será más difícil realizar su vida diaria. Su prevalencia se encuentra entre el 33-95%, según la gravedad de la enfermedad y el ámbito asistencial^{1,2}.

Se ha desarrollado una solución de citrato de fentanilo en base de pectina administrada con un espray intranasal (EIFP) que optimiza su absorción en la mucosa nasal, para tratar el DIO. Esta mucosa está muy vascularizada, tiene buena permeabilidad y es de fácil acceso. Se ha empleado pectina de metoxilo bajo que interacciona con iones de calcio de las secreciones nasales formando un gel que permite mayor tiempo de contacto del fármaco con la mucosa. Se ha demostrado la reproducibilidad en la dosis administrada y en las características de la pulverización³.

Se ha confirmado la eficacia del EIFP en el tratamiento del DIO frente a placebo en dos estudios de Fase III aleatorizados, así como frente a citrato de fentanilo oral transmucoso (CFOT) en un estudio Fase I^{4,5,6}. Además, en el de Fase I se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del EIFP en el tiempo máximo necesario para lograr concentraciones plasmáticas de fentanilo adecuadas para analgesia⁶.

En cuanto a reacciones adversas, las principales son las mismas de cualquier opiáceo: náuseas, estreñimiento, somnolencia. Sin embargo, las reacciones adversas locales son mínimas. Se han observado de manera aguda molestias e irritación nasal. Existen pocos datos respecto a los efectos adversos locales crónicos, aunque se han dado casos de epistaxis, faringitis y congestión sinusal.

La vía intranasal es bien aceptada por los pacientes, por su sencillez, rapidez y comodidad, favoreciendo su adherencia al tratamiento. Por otra parte, soluciona el problema de tolerabilidad de tratamientos orales en pacientes que presentan xerostomía, la cual impide la absorción de opioides por vía transmucosa⁷. Esto hace que el EIFP suponga una gran aportación clínica en el manejo del DIO en pacientes con tumores de cabeza y cuello (CyC). El objetivo de este estudio es definir la adherencia y la tolerabilidad de pacientes con cáncer de CyC al EIFP para el tratamiento del DIO.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, evaluando los pacientes que recibieron tratamiento radioterápico de tumores de CyC entre el 1 de

Agosto de 2011 y el 15 de Febrero de 2012 y fueron tratados de DIO con EIFP.

Se registraron varias variables:

- La dosis de radioterapia a partir de la cuales comenzaron a presentar DIO, empleándose EIFP.
- Si se controló el DIO con EIFP.
- La adherencia al tratamiento intranasal de fentanilo.
- Si hubo reacciones adversas agudas y de qué tipo.
- Si era una reirradiación.

Posteriormente se calcularon las frecuencias de estas variables empleando el programa estadístico SPSS v. 15.0.

Resultados

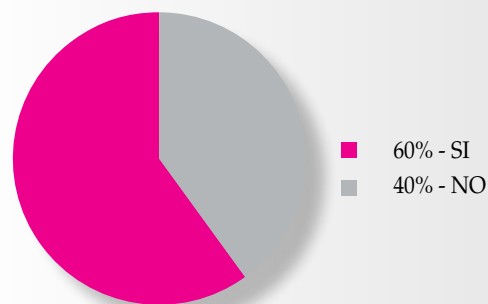
Se analizaron 10 pacientes tratados durante 6 meses y medio por tumores de CyC. De ellos el 70% eran hombres y el 30% eran mujeres. La media de edad fue de 64,7 años (Tabla 1).

Tabla 1: Sexo, edad y dosis de radioterapia (RT) administrada en el momento de presentar DIO

| | Mujeres | Hombres | | |
|---------------|---------|---------|-------|-------------------|
| Sexo | 3 | 7 | | |
| | Mínimo | Máximo | Media | Desviación típica |
| Edad | 52 | 78 | 64,70 | 8,499 |
| Dosis Gy: DIO | 20,0 | 61,2 | 38,30 | 15,077 |
| N=10 | | | | |

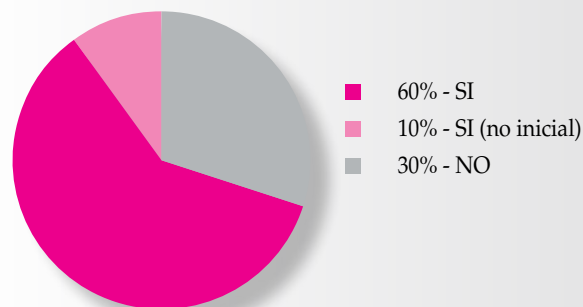
La dosis media de radioterapia administrada en el momento de presentar DIO para el cual se inició tratamiento con EIFP fue de 38,3 Gy (rango 20-61,2 Gy).

Figura 2: Frecuencia del control del DIO con EIFP



El control del DIO con EIFP se logró en el 60% de los pacientes

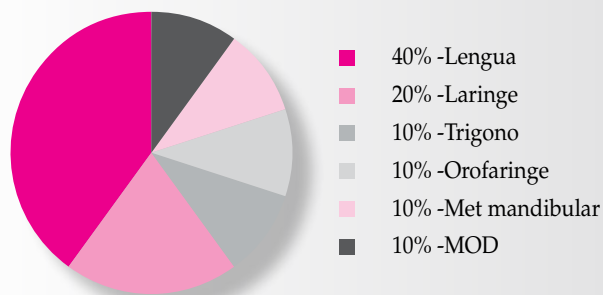
Figura 3: Adherencia al tratamiento con EIFP



Hubo adherencia al tratamiento con EIFP en 7 de 10 pacientes, aunque inicialmente uno de estos pacientes no logró buena adherencia, mejorando en visitas posteriores.

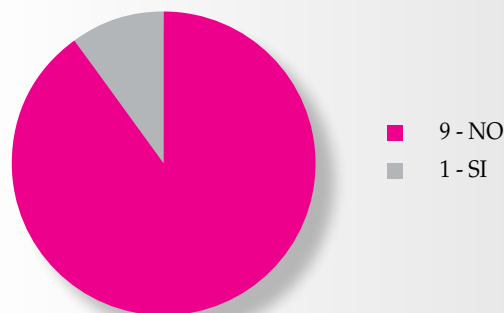
El 80% de los pacientes estudiados no presentaron reacciones adversas agudas. De los dos que sí los presentaron, uno tuvo somnolencia, y el otro tuvo somnolencia, mareo y prurito (Figura 4).

Figura 1: Frecuencia de los distintos tipos de tumores de cabeza y cuello (CyC)



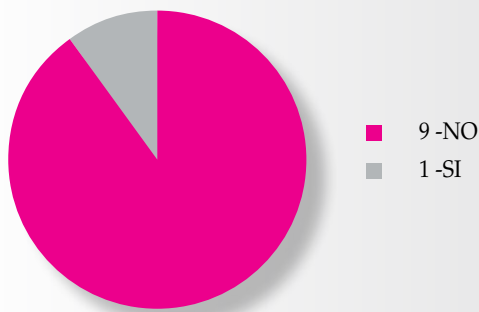
El tipo de tumor más frecuente fue el de lengua seguido por el de laringe.

Figura 4: Suspensión del tratamiento con EIFP



En tan solo un paciente de la muestra se tuvo que suspender el fármaco, el mismo que presentó los efectos secundarios de somnolencia, mareo y prurito

Figura 5: Pacientes que se encontraban en tratamiento de reirradiación



Un paciente se encontraba en tratamiento de reirradiación

Discusión

Los resultados muestran que la vía de administración intranasal es una vía eficaz, segura y con muy pocos efectos secundarios. Además, queda patente que facilita la adherencia al tratamiento en estos pacientes.

Este resultado de control de DIO con EIFP (60%) se asemeja a aquél encontrado en un estudio de fase III comparado con placebo, donde fue del 51% con EIFP, frente al 20% con placebo. En ese mismo estudio de fase III, el porcentaje de reacciones adversas agudas fue el mismo, del 20%⁸. Asimismo, en un ensayo abierto de EIFP para el tratamiento del DIO, encontraron un 25% de efectos adversos a corto plazo⁹.

El único paciente del estudio que se encontraba en tratamiento de reirradiación, logró una analgesia excelente con EIFP, a pesar de ser un tratamiento con mayor riesgo de toxicidad aguda y mayor DIO. La principal limitación de este estudio es su tamaño muestral. Otra es la falta de uso de una escala validada para el dolor, como la escala visual analógica (EVA). Además, hay que tener en cuenta la importancia de la administración correcta de este fármaco. Posiblemente en esos 2 pacientes que no lograron buena adherencia, y en aquél que lo logró, pero tras varias visitas, se plantearon dudas sobre el modo de administración. Incluso puede que la razón de suspender el tratamiento con EIFP debido a una reacción adversa intensa fuera una sobredosis por no conocer su mecanismo de pulverización.

Conclusión

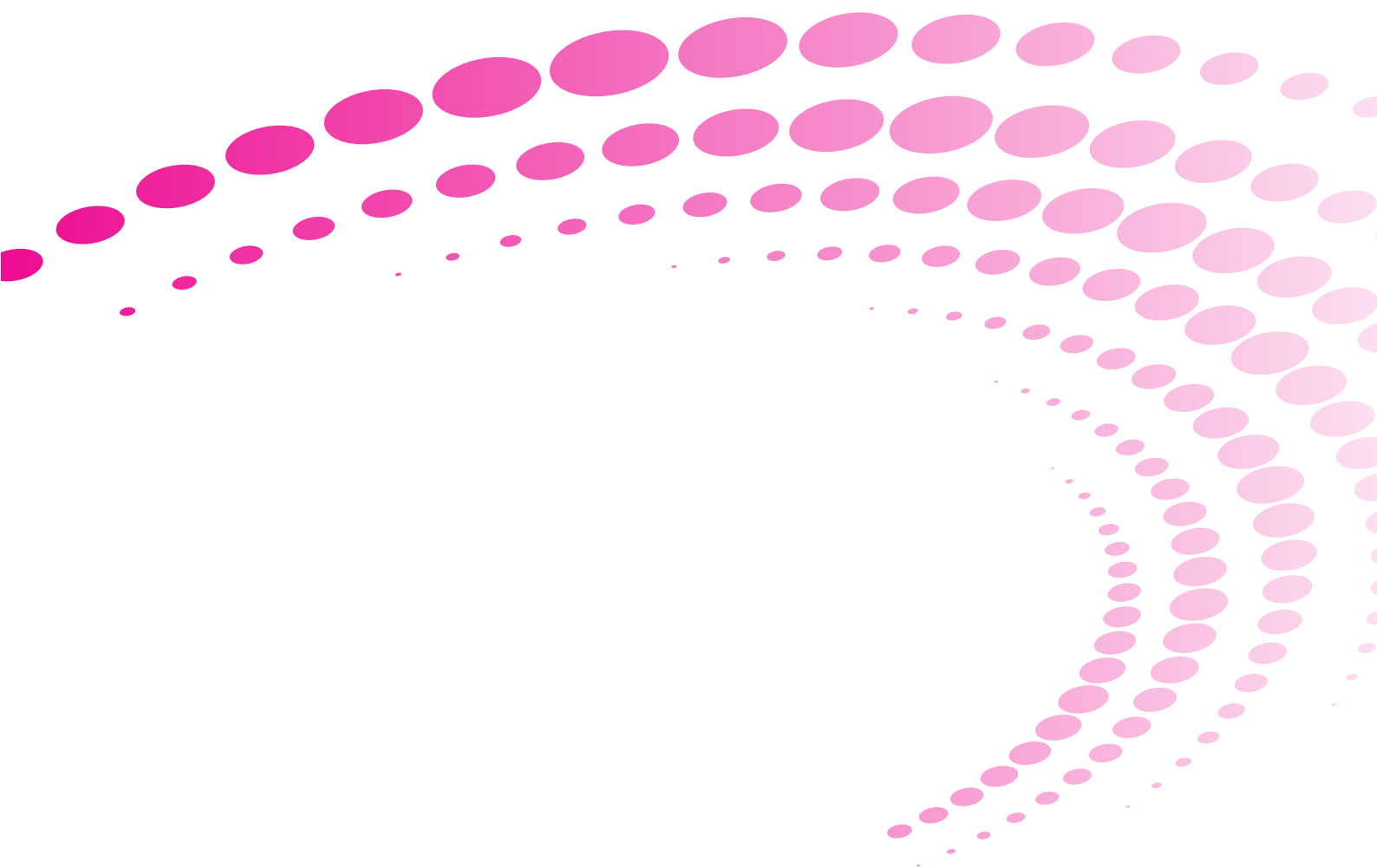
Usada de forma correcta, la vía de administración intranasal de fentanilo, unido a pectina, logra buen control del DIO en pacientes en tratamiento de tumores de CyC con un porcentaje bajo de reacciones adversas.

Sería interesante realizar estudios sucesivos con mayor tamaño muestral, que supondría una mayor variedad de patologías otorrinolaringológicas, y estudiar si existe relación entre el tipo de patología y la respuesta del DIO al tratamiento con EIFP.

Bibliografía

1. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S: Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: A review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain*. 2005; 9: 195-206.
2. Portenoy R, Bruns D, Shoemaker B, et al.: Breakthrough pain in community dwelling patients with cancer pain and non-cancer pain, Part 1: Prevalence and characteristics. *J OpioidManag*. 2010; 6: 97-108.
3. Watts P, Smith A: PecSys™. Tecnología de gelificación in situ para optimizar la absorción nasal de fármacos. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2009; 6 (5) 643-552.
4. Portenoy R, Burton AW, Gabrail N, et al.: A multicenter, placebo controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of break-through cancer pain. *Pain*. (in press).
5. Fallon M, Gatti A, Davies AN, et al.: Efficacy, safety and patient acceptability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: A multicentre, double-blind, double-dummy, multiple-crossover study. *Eur J Cancer Supp*. 2009; 7: 15.
6. Fisher A, Watling M, Smith A, et al.: Farmacocinética y biodisponibilidad relativa del espray intranasal de fentanilo en pectina 100-800mcg en voluntarios sanos. *Int J Clin Pharmacol Therapeut*. 2010. Vol 48-No.12: 860-867.
7. Prommer E, Thomson L.: Intranasal fentanyl for pain control: current status with a focus on patient considerations. 2011. 5: 157-154.
8. Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multiinstitutional, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month open-label extension treatment period. *Clin Ther*. 2009; 31:1177-1191.
9. Portenoy R, Raffaelli W, Torres L, et al. Seguridad, tolerabilidad y consistencia de la eficacia a largo plazo del espray intranasal de fentanilo en pectina para el dolor irruptivo oncológico en pacientes con tolerancia a los opioides. *J OpioidManag*. 2010. Vol 6. Num 5: 319-329.

"El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica".



Pacientes con tumores de la esfera ORL, importancia de la preferencia del paciente por el fentanilo intranasal en pectina en el tratamiento del dolor irruptivo.

Blancas López-Barajas, I; Jurado, JM; Delgado, M; Carrillo, J; Legerén, M; Villaescusa, A; Fonseca, R; Blancas, A; Sánchez, MJ; García Puche, JL.
Hospital Clínico San Cecilio, Hospital Gómez Ulla.

Abstract

Presentamos el siguiente caso al parecer muy ilustrativo en cuanto a la aceptación y preferencia del paciente del tipo de tratamiento del dolor. En este caso el paciente oncológico no sólo presenta dolor debido a su patología neoplásica (tumor primario o metástasis) sino también a las complicaciones del tratamiento oncológico.

Un tratamiento conveniente, el paciente lo prefiere. El paciente con patología en la esfera ORL presenta ya muchas veces al diagnóstico problemas mecánicos en la ingesta debido a la propia masa tumoral o bien por la toxicidad derivada de los tratamientos locales (cirugía o radioterapia) o sistémicos (mucositis postquimioterapia). Por esto es más conveniente, siempre que se pueda, sustituir medicación oral, fundamentalmente comprimidos, más difícil de tragar, por tratamientos que utilicen otras vías de administración.

Un tratamiento eficaz. En nuestro caso vemos como aún con un dolor máximo aumentando la dosis se consigue un control óptimo del dolor.

El tiempo importa. Nuestra experiencia clínica concuerda con lo expresado en la bibliografía donde se ha comprobado que el fentanilo intranasal en pectina es más rápido en su acción que el sulfato de morfina de liberación rápida.

Caso clínico

Paciente de 58 años fumador activo de 1 paquete al día durante 40 años y hábito enólico moderado sin otros antecedentes patológicos de interés previos, que desde hace tres meses aproximadamente, comienza con disfagia tanto para sólidos como para líquidos, acompañado de odinofagia progresiva. En el momento actual presenta dolor en orofaringe de forma permanente con una puntuación en la escala analógica visual (EVA) de 6. No disnea, no disfonía. No fiebre. Refiere pérdida de peso no cuantificada en este período.

Acudió por esto a urgencias, y fue valorado por ORL.

- Cavidad oral: piezas dentales en pésimas condiciones, caries abundantes. Lengua saburral, con zona mamelonada, no ulcerada, de unos 4 cm x 2 cm.
- Cuello: no adenopatías palpables ni asimetrías llamativas.
- Orofaringe: hiperemia generalizada, no hipertrofia amigdalina.
- Laringoscopia indirecta: imposible por reflejo nauseoso intenso y actitud del paciente.
- Fibroscopia: FNI normal, cavum libre, no asimetrías en hipofaringe. Abundante mucosidad en la zona. Valléculas libres, así como senos, aunque importante moco. Cuerdas vocales móviles sin asimetrías ni cambios. Aritenoides hiperémicos, móviles. No afectación de base de lengua.

Se realiza toma de biopsia de región mamelonada en hemilengua derecha, que es informada como compatible con carcinoma epidermoide.

- TAC cervical-torácico (**Figuras 1 y 2**): asimetría en arquitectura y densidad de la base y hemilengua derecha. Asimetría y rectificación de bordes en el luminograma de la orofaringe, compatible con presencia de tumor en base de lengua y ángulo amigdalina. Ausencia de afectación pleuro-pulmonar o mediastínica. Ausencia de afectación nodal linfática cervical.

Plan de tratamiento

Se presenta su caso en sesión clínica conjunta de ORL-Oncología, y se decide iniciar quimioterapia (QT) con TPF (docetaxel 75 mg/m², cisplatino 75 mg/m² y 5-fluorouracilo 750 mg/m²) de inducción, 2 ciclos. Tras estos dos ciclos se realizará nuevo TAC y se valorará en sesión clínica si posterior radioterapia probablemente concomitante con cisplatino o bien cirugía con intención radical.

Tratamiento del dolor

El médico de cabecera inicialmente le pauta tratamiento con dextetoprofeno 25 mg cada 8 horas junto a omeprazol 20 mg al día. Dado que no se controla completamente puesto que el dolor va progresivamente en aumento le añade tramadol retard 150 mg cada 12 horas. Con la combinación final se consigue que el paciente refiera un EVA 3-4, presentando como efecto secundario más importante cierta somnolencia y estreñimiento leve que se solventa con aceite de parafina.

Al ser valorado por nosotros el paciente refiere aún más dolor (EVA 6) con una media de unos 5 episodios de dolor irruptivo diario, le suspendemos el tramadol y añadimos parche de fentanilo transdérmico de 25 mcg y se establecen rescates para el dolor irruptivo con fentanilo intranasal en pectina de 100 mcg. Aumentamos la dosis de aceite de parafina. Con esta nueva pauta conseguimos un EVA de 0-1, controlándose los episodios de dolor irruptivo que el paciente refería como “un bocado de perro en la garganta” con eficacia y según

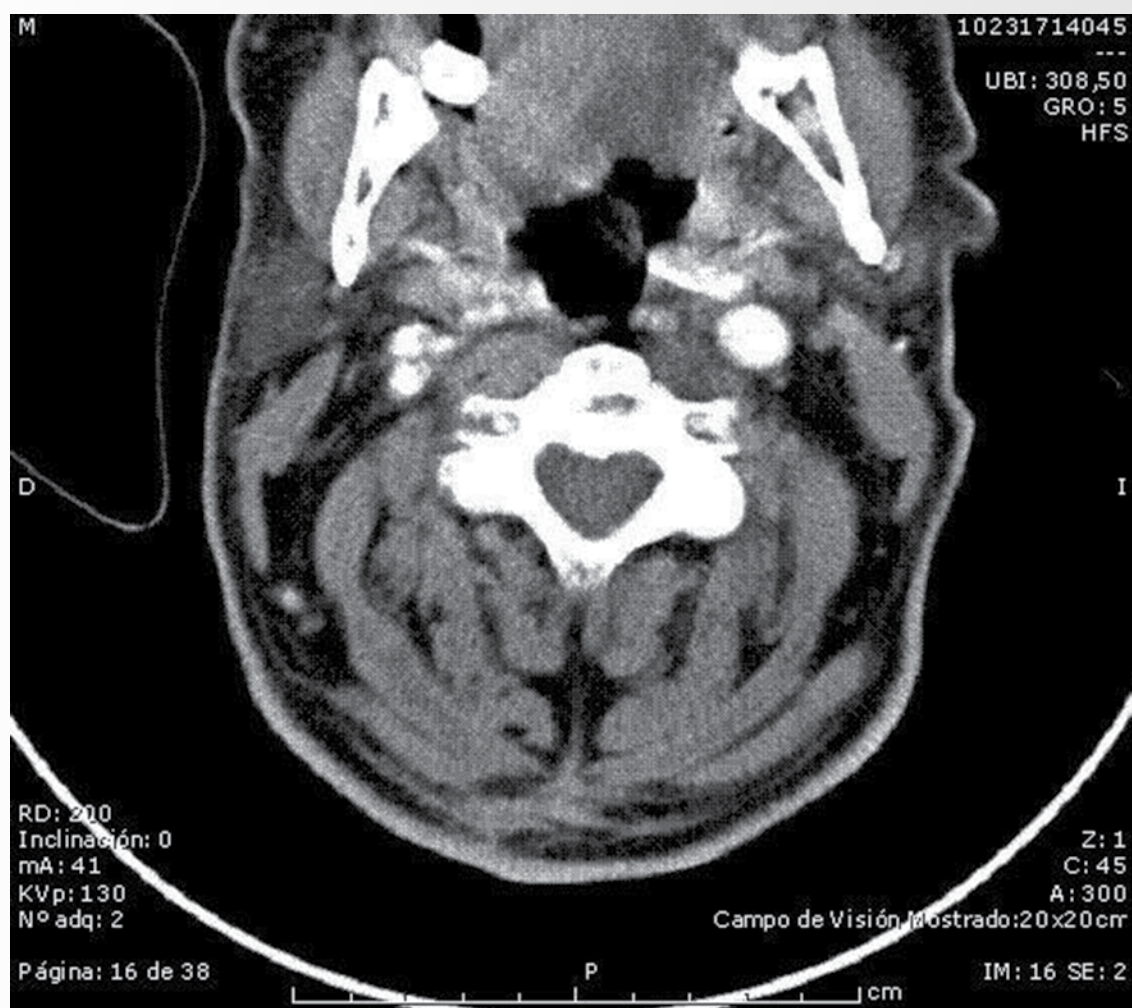
nos refiere el paciente con rapidez, en menos de unos diez minutos de promedio el dolor está controlado, comenzando a notar la mejoría a los cinco minutos aproximadamente. También nos refiere que para él es un tratamiento “cómodo” y que no nota ningún problema nasal tras su administración. Como efecto secundario más importante nos refiere un aumento del estreñimiento que hace necesario un aumento del laxante.

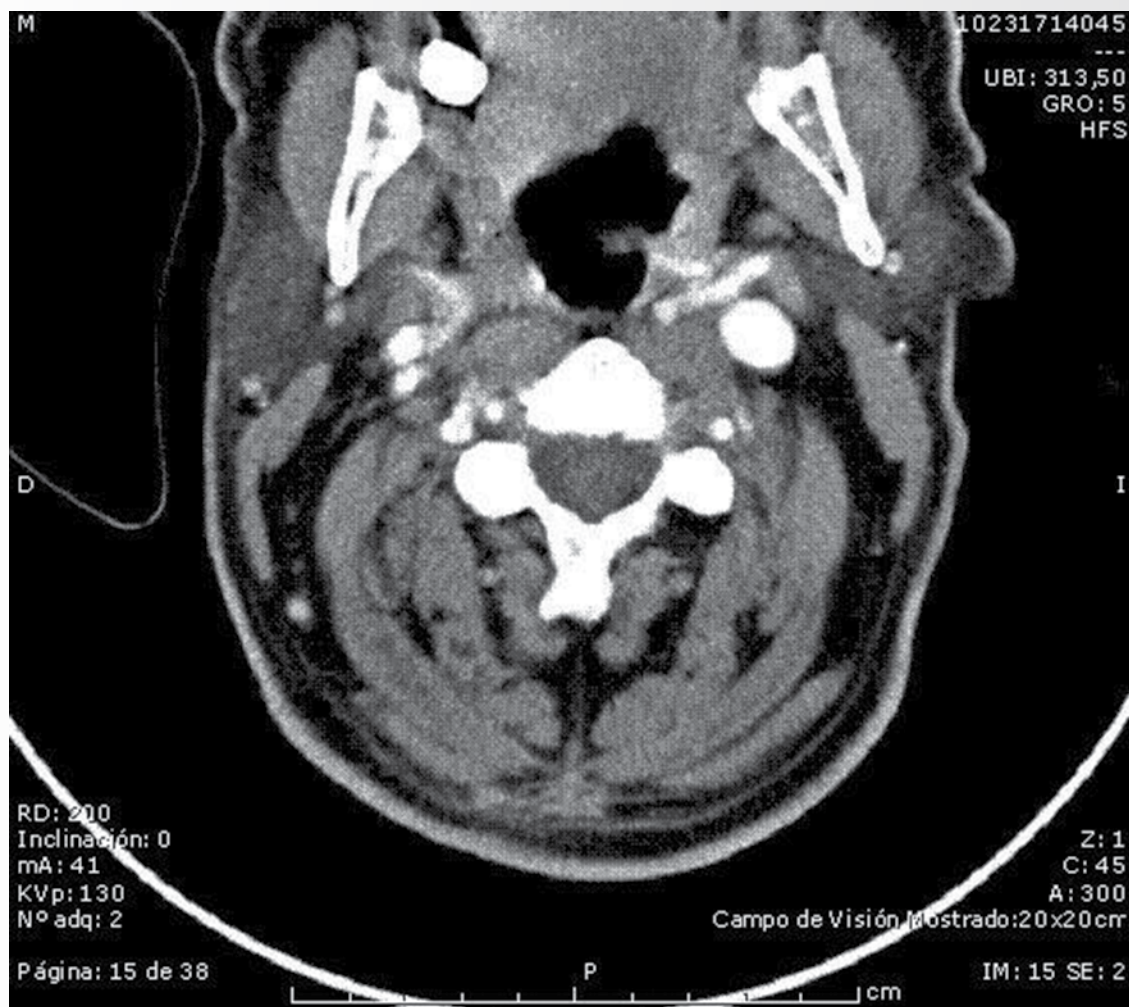
Evolución:

El paciente ingresa para la administración de un primer ciclo de TPF con buena tolerancia inicial por lo que es dado de alta con pauta de g-CSF profiláctico.

A los 21 días el paciente ingresa para 2º ciclo de TPF. En el periodo de descanso del 1º ciclo el paciente ha estado en su casa mal, con vómitos y sin querer ingerir nada de sólido ni de líquido a pesar de ser visto por su médico de cabecera. Refiere un EVA en toda cavidad oral e incluso territorio esofágico de 9-10, con más de diez episodios de

Figura 1





dolor irruptivo al día. Al ingreso presenta signos clínicos y analíticos de deshidratación así como hematuria que se ha ido aclarando.

A la exploración destaca el trismus y mucositis grado IV. Presenta mal estado general, eupneico. ACR: tonos rítmicos poco audibles, ruidos transmitidos de secreciones en vías respiratorias altas. Abdomen: blando, depresible, no doloroso, no signos de peritonismo. MMII: no edemas ni signos de TVP. Mantiene constantes.

El análisis revela: hipernatremia (Na 165 mEq/L) e insuficiencia renal de probable etiología prerenal por hipovolemia secundaria a déficit en la ingesta (urea 285 mg/dl, creatinina: 4 mg/dl). Leucocitos 42.870 (neutrófilos 38.000) HB 19,1 g/dl, plaquetas 283.000.

En la Radiografía de tórax no se aprecian condensaciones ni infiltrados. El cultivo de orina no muestra infección

Se pauta antibiótico de amplio espectro (ante la sospecha de infección de vías respiratorias altas) y se procede al tratamiento hidroelec-

trolítico mejorando progresivamente.

Para el dolor se suspende la medicación previa y se pauta dexametasona 10 mg iv cada 8 horas. Se aplica parche de fentanilo transdérmico de 100 mcg y se establecen rescates con fentanilo intranasal en pectina de 400 mcg. Con dicho tratamiento se consigue que el paciente presente un EVA 1.

Tras la recuperación de la mucositis se vuelve al tratamiento analgésico previo al ingreso. Dada la toxicidad se procede a reducción de dosis del 20% en el segundo ciclo.

Tras el mismo se valora la respuesta radiológicamente cumpliendo criterios de respuesta parcial por lo que se remite a radioterapia con intención radical. Se decidió no administrar quimioterapia concomitante dada la toxicidad previa.

Tras la radioterapia, se ha ido descendiendo progresivamente el tratamiento analgésico, quedando finalmente sin tratamiento analgésico.

Por TAC y exploración ORL se encuentra en remisión completa. El paciente sigue revisiones actualmente.

Discusión

Exponemos el presente caso al parecer muy ilustrativo en cuanto a la aceptación y preferencia del paciente del tipo de tratamiento del dolor. En este caso el paciente oncológico no sólo presenta dolor debido a su patología neoplásica (tumor primario o metástasis) sino también a las complicaciones del tratamiento oncológico.

Un tratamiento conveniente, el paciente lo prefiere. El paciente con patología en la esfera ORL presenta ya muchas veces al diagnóstico problemas mecánicos en la ingesta debido a la propia masa tumoral o bien por la toxicidad derivada de los tratamientos locales (cirugía o radioterapia) o sistémicos (mucositis postquimioterapia). Por esto es más conveniente, siempre que se pueda, sustituir medicación oral, fundamentalmente comprimidos, más difícil de tragar, por tratamientos que utilicen otras vías de administración. En este sentido la combinación de un parche transdérmico de fentanilo con un tratamiento para el dolor irruptivo con fentanilo intranasal en pectina¹⁻² parece óptimo. El fentanilo intranasal en pectina ha demostrado en estudios clínicos cómo más del 70% de los pacientes están satisfechos o muy satisfechos con este tipo de tratamiento para el dolor irruptivo². Además el perfil de tolerabilidad es óptimo presentando como efectos secundarios los comunes en los opioides y sin presentar toxicidad significativa a nivel nasal¹⁻². Nuestro paciente lo refiere como un tratamiento "cómodo" y creemos fundamental valorar las preferencias de nuestros pacientes en cuanto a los tratamientos empleados.

Un tratamiento eficaz. En nuestro caso vemos como secundariamente a una toxicidad grado IV el paciente refiere un EVA de 10. En esta situación de máximo sufrimiento vemos cómo aumentando la dosis se consigue un control óptimo del dolor; esto está de acuerdo con lo expresado en los estudios publicados¹⁻².

El tiempo importa. Creemos fundamental señalar que el paciente nota el alivio rápidamente al utilizar el fentanilo intranasal en pectina y que según nos cuenta el paciente en unos diez minutos el episodio de dolor irruptivo está controlado. Esta experiencia clínica concuerda con lo expresado en la bibliografía³⁻⁴ donde se ha comprobado que el fentanilo intranasal en pectina es más rápido en su acción que el sulfato de morfina de liberación rápida. En nuestra práctica clínica se aprecia que si el paciente nota mejoría y además ésta es rápida le llevará probablemente a una mayor adherencia con el fármaco. Un buen control sintomático posibilitará no sólo una mayor calidad de vida sino también probablemente que el paciente duerma bien, tenga un mejor estado general y pueda sobrellevar mejor los muchas veces agresivos, tratamientos oncológicos.

Respecto al tratamiento oncológico empleado comentaremos que en diversos estudios se ha comprobado la eficacia del docetaxel en tratamiento de inducción del cáncer de la esfera ORL⁵⁻⁸. Aunque el TPF es un tratamiento con un perfil de tolerancia aceptable no tiene una toxicidad desdeñable⁸. Fundamentalmente en nuestra experiencia se asocia con la aparición de mucositis severa lo que suele conllevar una disminución en la ingesta de alimento y de líquidos. Además hemos

de tener en cuenta que se trata de pacientes con poco apoyo social y familiar en muchos casos, incluso con antecedentes de alcoholismo, por lo que este problema se puede ver agravado. El presente caso nos enseña además que debemos ser más rigurosos en el control de toxicidad, quizás protocolizando una evaluación del paciente en el décimo día del tratamiento en el hospital de día por parte del médico responsable o bien por enfermería. Esta visita tendría como objetivo facilitar un tratamiento precoz de las complicaciones y evitar toxicidades más severas. Destacamos que se ha conseguido preservar la funcionalidad del órgano evitando una cirugía altamente agresiva. De hecho ya se ha observado en estudios previos^{9,10} cómo la radioterapia ofrece el mismo control a la cirugía en el tratamiento del cáncer de lengua con una menor morbilidad a largo plazo.

Bibliografía

1. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*. 2010 Dec;151(3):617-24. Epub 2010 Aug 25.
2. Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, Sitte T, Deka AC, Herrera IG, Wallace MS; Fentanyl Nasal Spray Study 045 Investigators Group. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag*. 2010 Sep-Oct;6(5):319-28. Erratum in: *J Opioid Manag*. 2011 Jan-Feb;7(1):26. *J Opioid Manag*. 2010 Nov-Dec;6(6):407.
3. Fallon M, Reale C, Davies A, Lux AE, Kumar K, Stachowiak A, Galvez R; Fentanyl Nasal Spray Study 044 Investigators Group. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol*. 2011 Nov-Dec;9(6):224-31.
4. Davies A, Sitte T, Elsner F, Reale C, Espinosa J, Brooks D, Fallon M. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Feb;41(2):358-66.
5. Marshall R, Posner, Bonnie Glisson, Gary Frenette, Muhyi Al-Sarraf, A. Dimitrios Colevas, Charles M. Norris, Jeffery D. Seroskie, Dong M. Shin, Robert Olivares, Carlos A. Garay. Multicenter Phase I-II Trial of Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy for Patients With Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. *J Clin Oncol* Feb 15 2001; 1096-1104.
6. Edwin P. Hui, Brigitte B. Ma, Sing F. Leung, Ann D. King, Frankie Mo, Michael K. Kam, Brian K. Yu, Samuel K. Chiu, Wing H. Kwan, Rosalie Ho, Iris Chan, Anil T. Ahuja, Benny C. Zee, Anthony T. Chan. Randomized Phase II Trial of Concurrent Cisplatin-Radiotherapy With or Without Neoadjuvant Docetaxel and Cisplatin in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *J Clin Oncol* Jan 10 2009; 242-249.
7. AD Colevas, PM Busse, CM Norris, M Fried, RB Tishler, M Poulin, RL Fabian, TJ Fitzgerald, A Dreyfuss, ES Peters, S Adak, R Costello, JJ Barton, MR Posner. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* Apr 1 1998; 1331-1339.
8. A. D. Colevas, C. M. Norris, R. B. Tishler, M. P. Fried, H. I. Gomolin, P. Amrein, A. Nixon, C. Lamb, R. Costello, J. Barton, R. Read, S. Adak, M. R. Posner. Phase II Trial of Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Induction for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol* Nov 1 1999; 3503-3511.
9. William M. Mendenhall, Scott P. Stringer, Robert J. Amdur, Russell W. Hinerman, Gisselle J. Moore-Higgs, Nicholas J. Cassisi. Is Radiation Therapy a Preferred Alternative to Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Base of Tongue? *J Clin Oncol* Jan 5 2000; 35.
10. Susan G. Urba, James Moon, P.G. Shankar Giri, David J. Adelstein, Ehab Hanna, George H. Yoo, Michael LeBlanc, John F. Ensley, David E. Schuller. Organ Preservation for Advanced Resectable Cancer of the Base of Tongue and Hypopharynx: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* Jan 1 2005; 88-95.

"El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica".

Fentanyl pectin nasal spray (FPNS) versus fentanyl buccal tablet FBT for breakthrough cancer pain (BTCP). A case report.

López Ramírez, E.
ONCOSUR.

Abstract

Breakthrough cancer pain (BTCP) is a distinct entity that affects up to 95% of all cancer patients with pain.

Intranasal drug delivery offers a simple and acceptable route for the administration of strong analgesics where a fast onset of pain relief is required.

Opioids have different onset of action. FPNS has a very quick onset to analgesia (T_{\max} 20 min), better than FBT (T_{\max} 40-60 min). FPNS is well tolerated and there are no treatment-related adverse events (AEs).

It is important to prescribe the best opioid route of administration for the treatments of BTCP for every individual patient.

Introduction

Pain related to chronic conditions such as cancer is often characterized by two components. The first component is persistent pain, and the recommended treatment is long-acting opioid products. The second component is often referred to as "breakthrough cancer pain" (BTCP). BTCP is defined as the "transient exacerbation of pain occurring in a patient with otherwise controlled persistent pain"^{1,2,3,4}.

BTCP is a distinct entity that affects up to 95% of all cancer patients with pain^{3,5}. So, BTCP is an important clinical situation and all the efforts to improve its diagnose and treatment must be stimulated⁴.

In a Pain European survey, it was reported that 63% of patients with cancer receiving prescription analgesics reported BTCP or inadequate pain relief (PR). Of those patients, 58% reported that they had inadequate PR at all times⁶. Among that sample, pain was principally managed by medical oncologists (42%), or a general practitioner (19%). For a small minority of those patients, their pain was managed by either a palliative care specialist or a pain specialist (5%). Pain was managed by a radiation oncologist in <1% of cases. For the rest of cases (33%), pain was managed by other specialists as general surgeons, haematologists, physiotherapists...⁶

Intranasal drug delivery offers a simple and acceptable route for the administration of strong analgesics where a fast onset of pain relief is required. Drug absorption is very rapid as the nasal tissues are highly vascularized and have good permeability. Intranasal delivery also avoids first-pass metabolism. Moreover, the nasal tissues are easily accessible and are considered convenient for the majority of patients^{3,7}.

Opioids have different onset of action. Intravenous morphine has a very fast onset of effect. It is also reported in the literature that FPNS had a very quick onset to analgesia (T_{\max} 20 min), even better than FBT (T_{\max} 40-60 min), which in turn had a quicker onset to analgesia than oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) (T_{\max} 90 min)^{4,8}. OTFC in turn had a quicker onset than oral immediate-release morphine sulphate (IRMS)^{3,9}.

The objective of this case report is to notice on the importance of prescribing the best opioid route of administration for the treatments of BTCP for every individual patient.

Clinical case

47-year-old woman without relatives or personal precedents of interest with left breast cancer diagnosis treated with mastectomy in July, 2007. The histological result was infiltrating ductal carcinoma (T3

N1 M0), hormonal receptors positive. She received chemotherapy (pre and postsurgery) plus adjuvant radiotherapy (60 Gy) plus hormonal treatment.

In August, 2009 PET -TAC she was diagnosed of axillar, supraclavicular and mediastinal relapse fulfilling chemotherapy plus radiotherapy (60 Gy) at those locations.

In December, 2010 she suffered dizziness and intense headache that did not respond with usual analgesics. Brain MR (February, 2011) revealed three brain metastases. The patient received metastases localized stereotactic fractionated radiotherapy (SFRT), 6 Gy x 6 sessions in March, 2011.

In May, 2011 the follow-up brain MR showed 50% partial response of the three treated metastases but another three new lesions appeared. She was treated with whole brain radiotherapy (WBRT) in June, 2011.

In October, 2011 the patient showed progression in body CT (liver metastases) and lumbar MR (leptomeningeal metastases).

The leptomeningeal metastases caused important lumbar pain, which was more intense with movement. She received palliative ra-

diotherapy over L3-S2 with 30 Gy in 5 sessions of 3 Gy in November, 2011.

At the same time, the patient referred an intense neuropathic lumbar pain with a VAS pain intensity (PI) of 9. This pain had two components: persistent pain and BTCP when she moved. She started a basal opioid treatment with Tapentadol 250 mg/12h and for BTCP she was treated with FBT 400 the first week but it did not reduce her BTCP enough and the treatment was change to FPNS 400 with better control of BTCP. The episodes of BTCP tended to decrease.

Discussion

The typical BTCP episode is severe to excruciating in intensity, at times unpredictable, rapid in onset (mean time from onset to peak pain intensity (PI) \approx 3 minutes)^{1,3} and relatively short in duration, with over 90% of episodes lasting less than 60 minutes^{3,10}.

As pain relief is usually required urgently, routes of administration designed to deliver drugs rapidly are often chosen¹¹. The routes of administration to deliver opioids are: enteral, parenteral, transcutaneous, transmucosal, sublingual and intranasal¹².

Oral immediate-release morphine sulphate (IRMS) can take more than 30 minutes to achieve effectiveness. Although intravenous morphine has been found to be highly effective and safe with a very short onset of analgesia, home injections are not easily manageable¹¹.

Transcutaneous routes escape presystemic hepatic elimination, but may have a slow onset of action. The sublingual route gives very rapid onset for some drugs, and presystemic elimination is also bypassed if the drug is not swallowed⁷.

Between transmucosal presentations, FBT formulation utilizes an effervescence reaction that is postulated to be responsible of an enhanced fentanyl absorption through the buccal mucosa above that achievable with other transmucosal formulations¹³.

In 1992, Striebel et al defined the concept "Patient-controlled intranasal analgesia" (PCINA)¹⁴. This is a very comfortable route to administer and to control the drugs diminishing the risk of respiratory depression for overdose.

So, the advantages of intranasal delivery are: 1) easy administration, 2) rapid onset of effect, 3) patient control, and 4) bioavailability similar to intravenous route^{7,12}.

Recently, FPNS has been developed to optimize the absorption profile of fentanyl across the nasal mucosa, tailoring it to meet the specific needs of patients with BTCP^{3,15,16}. The proprietary PecSys® delivery platform allows fentanyl to be delivered gently in a low-volume, fine mist of similarly sized droplets. When sprayed into the nasal passage, the pectin in the solution forms a thin layer of flexible gel on contact with calcium cations found in the nasal mucosa^{3,17}. This ensures no runoff or swallowing of the spray solution and that provides for rapid, but controlled, delivery of fentanyl that matches the time course of a typical BTCP episode⁴.

These findings are of particular importance considering the special needs of patients with cancer who may have trouble swallowing, mucosal problems (mucositis and thrush), or xerostomia. For these pa-

Figure 1



Table 1. FPNS was rated higher than FBT in 5 of the most relevant attributes in BTCP.

Scale from 0 to 3: where 0 means 'worse' and 3 means 'better'

| | FBT 400 | FPNS 400 |
|-----------------------|----------------|-----------------|
| Pain Relief | 1 | 3 |
| Short onset of action | 1 | 3 |
| Easy to Use | 1* | 3 |
| Acceptability | 3 | 3 |
| Global Satisfaction | 1 | 3 |
| Adverse Events | 3 | 2** |

* Difficult to extract it from the blister without breaking it, relatively uncomfortable to put it on the gum mucosa, takes time to be completely dissolved.

** Somnolence and head and hands pruritus (few minutes of duration).

FBT: Fentanyl Buccal Tablet.

FPNS: Fentanyl Pectin Nasal Spray.

The patient was asked to rate 6 attributes considered to be relevant in the treatment of Breakthrough Cancer Pain, for both FBT 400 mcg and FPNS 400 mcg.

tients, the nasal route may be particularly beneficial and lead to higher acceptability. It is also applicable in nauseated and vomiting patients and it can be particularly attractive in patients for whom parenteral opioid application is problematic because of the lack of venous access, emaciation or coagulation defects¹⁸.

For FPNS a rapid onset of effect was observed from 5 minutes after dosing and clinically meaningful reduction in PI from 10 minutes after dosing^{3,16}.

There are three multicentre, randomized, open-label studies of FPNS in the treatment of BTCP in patients receiving regular opioid therapy^{3,18,19}. Of the BTCP episodes treated with FPNS, 94% did not require additional rescue medication within 60 minutes.

Overall, patients reported being "satisfied" or "very satisfied" after the use of FPNS for the treatment of 68.4% and 21.7% BTCP episodes, respectively. Patients reported their satisfaction with the speed of onset of pain relief as "satisfied" or "very satisfied" after the use of FPNS for the treatment of 67.2% and 22.8% BTCP episodes, respectively. Most patients reported being "satisfied" or "very satisfied" for all three overall acceptability parameters (ease to use, convenience and reliability)¹⁸.

Our patient experiences an important pain relief with FPNS 400 (VAS=3) compared to FBT 400 (VAS=6).

In addition, significant effects on pain could be recorded after 5 min following a dose of FPNS 400 whereas with a dose of FBT 400 the patient needs 20 minutes. This can be due to the fact that FPNS absorption

is rapid because the nasal tissues are highly vascularised and have good permeability, and intranasal delivery avoids first-pass metabolism^{7,20}.

With FPNS using PecSys technology the opioid does not runoff and the patient does not swallow the spray solution. With FBT the onset of effect is later because inevitably the patient swallowed.

So, our patient considered FPNS: 1) easier to administrate, 2) better to control, and 3) shorter onset of action.

In addition, for our patient FBT was difficult to extract from the blister without breaking it and relatively uncomfortable to put it on the gum mucosa.

Overall patient satisfaction is much better with FPNS than with FBT (Table 1).

The treatment of BTCP with FPNS allowed the patient to perform normal activities in daily life.

The impact of untreated or poorly treated pain can be overwhelming as it affects physical functioning, psychological well-being, and social interactions⁶.

In general, patients will adhere to a medication only if they find it efficacious, tolerable, socially acceptable and easy to use¹⁸.

Our patient only reported as adverse side effect associated with FPNS: slight somnolence and head and hands pruritus (few minutes of duration).

In the literature, no adverse side effects were described in the nasal mucosa with fentanyl intranasal administration, even after treatment in excess of 4 months, and systemic side effects (<5%) were similar to other routes of administration (gastrointestinal: constipation, nausea and vomiting; and central nervous system disorders: headache, somnolence, dizziness...)¹².

Conclusions

Intranasal drug delivery offers a simple and acceptable route for the administration of strong analgesics when fast onset of pain relief is required.

FPNS is an effective option for the control of BTCP in patients receiving ongoing opioid therapy.

FPNS provides rapid onset of action from as early as 5 minutes after dosing and early clinically meaningful pain relief from 10 minutes after dosing.

FPNS is well tolerated and there are no treatment-related AEs.

The results of this case demonstrate superior outcomes with FPNS versus FBT in the treatment of BTCP that better match the rapid onset and relatively short duration of the typical BTCP episode.

It is important to prescribe the best opioid route of administration for the treatments of BTCP for every individual patient.

References

- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*, 1990; 41(3): 273-281.
- Davis AN, Dickman A, Reid C, et al. 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: 331-338.
- Fallon M, Gatti A, Davies A, Lux EA, Kumar K, Galvez R. Efficacy, safety and patient acceptability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicentre, double-blind, double-Dummy, multiple-Crossover study. *Eur J Cancer Supp*, 2009; 7:15.
- Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, Sitte T, Deka AC, González I, Wallace MS. Seguridad, tolerabilidad y consistencia de la eficacia a largo plazo del spray intranasal de fentanilo en pectina para el dolor irruptivo oncológico en pacientes con tolerancia a los opioides. *Journal of Opioid Management*, 2010; 6 (5): 319-329.
- Svensen KB, Andersen S, Arnason S, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanism. *Eur J Pain*, 2005; 9(2): 195-206.
- Breivik H, Cherry N, Collett B et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*, 2009; 20: 1420-1433.
- Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002; 46(7): 759-770.
- Lennernäs B, Hedner T, Holmberg M, et al: 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 Pharmacol*, 2004; 59: 249-253.
- Davis MP. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review. , 2011 Aug; 11(8): 1197-216.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: Characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*, 1999; 81(1-2): 129-134.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Mangione S, Intavai G. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *British Journal of Cancer*, 2007; 96: 1828-1833.
- Añez C, Rull M, Rodríguez A, Fuentes A. Opioides por vía intranasal en el tratamiento del dolor agudo. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2006; 53: 643-652.
- Rauk R, North J, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Annals of Oncology*, 2009; 21: 1308-1314.
- Striabel HW, Koenigs D, Krämer J. Postoperative pain management by intranasal demand-adapted fentanyl titration. *Anesthesiology*, 1992; 77(2): 281-5.
- Watts P, Smith A. PecSys in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009; 6(5): 543-552.
- Smith A, Fisher T, Watling M, et al. Fentanyl pectin nasal spray (FPNS) provides more favourable pharmacokinetic/tolerability profile compared with nasal chitosan-based fentanyl and oral transmucosal fentanyl. Presented at 11th Congress of the European Association of Palliative Care (EAPC): 7-10 May, 2009; Vienna, Austria.
- Portenoy RK, Burton AW, Wallace M, et al. The efficacy, onset of action and tolerability of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) with PecSys* in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP): a multicentre, placebo controlled, double blind crossover study. Presented at: 11th Congress of the European Association of Palliative Care (EAPC): 7-10 May, 2009; Vienna, Austria.
- Radbruch L, Torres LM, Ellershaw JE, Gatti A, Lerzo GL, Revnic J, Taylor D. Long-term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer*, 2011; Mar 22 [Epub ahead of print].
- Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*. 2010 Dec;151(3):617-24.
- Illum L. Nasal drug delivery-possibilities, problems and solutions. *J Contrl Release*, 2003; 87 (1-3): 187-198.

"El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica".

Utilidad del fentanilo intranasal en pectina en paciente con cáncer de cabeza y cuello.

Sáenz de Miera Rodríguez, A; Nehme Paz, AR; Covela Rúa, M; Pena Álvarez, C.
Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Abstract

La mucositis oral es una de las toxicidades que se presentan con más frecuencia en los pacientes con tratamiento oncológico. Ésta cobra especial importancia en los pacientes que reciben radioterapia en el área de cabeza y cuello.

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de Carcinoma Epidermoide Cervical de origen desconocido que presentó mucositis grado III requiriendo analgesia con fentanilo.

Se eligió la vía intranasal para los rescates analgésicos por su rapidez de acción y para evitar tratar a través de una mucosa patológica, consiguiendo un buen control sintomático.

El fentanilo intranasal en pectina se presenta como una alternativa válida para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico.

Introducción

El dolor oncológico es un síntoma complejo que afecta a la mayoría de los aspectos de la vida de una persona, incluyendo la realización de actividades de la vida diaria, el funcionamiento psicológico y emocional, y las interacciones sociales. La prevalencia estimada del dolor crónico de los pacientes con cáncer varía desde el 33 hasta el 50 por ciento, y es considerablemente mayor (más del 70 por ciento) en pacientes con enfermedad avanzada¹.

El dolor irruptivo se define como una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre un dolor de base estable y controlado adecuadamente². Habitualmente el tratamiento de este tipo de dolor se basa en opioides orales de liberación rápida, que se proporcionan a demanda del paciente³. Sin embargo, el dolor irruptivo oncológico alcanza su máxima intensidad en pocos minutos y suele persistir habitualmente menos de 45 minutos, y este tipo de rescate analgésico suele empezar a ser efectivo al menos 20 minutos tras la administración y su efecto máximo no se alcanza hasta transcurrida una hora. Es por esto que se ha intentado el desarrollo de fármacos y sistemas de administración alternativos⁴.

A continuación presentamos el caso clínico de un paciente diagnosticado de cáncer de cabeza y cuello y que presenta dolor secundario a la toxicidad del tratamiento oncológico recibido.

Caso clínico

Paciente varón de 53 años de edad con antecedentes de tuberculosis. Fumador de 20 cigarrillos al día y bebedor moderado. Presenta un cuadro de crecimiento progresivo de tumoraciones cervicales derechas, odinofagia, pérdida de peso de 4 kg y diaforesis de un mes de evolución, por lo que consulta en el Servicio de Otorrinolaringología. En la exploración física se evidencian cavidad oral y nasofibroscopia normales y múltiples adenopatías induradas, pequeñas, retroesternocleidomastoideas derechas. Se realizaron pruebas complementarias:

- Punción-aspiración de aguja fina de tumoración cervical: sugestiva de carcinoma.
- Tomografía computarizada cérvico-tóraco-abdomino-pélvica: adenopatías cervicales derechas claramente patológicas (hipercaptantes y necróticas). Desestructuración parenquimatosa de ambos campos pulmonares y bronquiectasias.
- Se decide intervención quirúrgica, en la que se realiza vaciamiento cervical y amigdalectomía derechos. En la anatomía patológica se evidencia carcinoma epidermoide metastático pobremente diferenciado en 18 de 22 ganglios linfáticos aislados.

Con el diagnóstico de carcinoma epidermoide de origen desconocido se deriva al servicio de Oncología Médica y se completa estudio con PET-TAC que no evidencia ningún foco de captación tumoral.

Se decidió realizar tratamiento complementario a la cirugía con quimioterapia (dos ciclos del esquema cisplatino-5FU-LV) y posterior radioterapia concomitante con cisplatino semanal. Como toxicidad destaca mucositis grado III con odinofagia que impide la correcta alimentación. Tras fracaso de la analgesia de primer y segundo escalón se decide iniciar tratamiento con fentanilo transdérmico. A pesar de una correcta analgesia el paciente refería episodios de dolor irruptivo por lo que se eligió rescate analgésico con fentanilo intranasal debido a la rapidez de acción y sobre todo a que al presentar la mucosa completamente dañada la vía oral no era una buena opción para pautar la analgesia. Tras esto, el paciente presentó una buena adherencia al plan terapéutico con un buen control sintomático por lo que pudo completar el tratamiento oncológico con éxito.

Discusión

La mucositis oral es el más común de los trastornos agudos dolorosos asociados con la terapia antineoplásica. La incidencia de la mucositis varía según el tipo de tratamiento quimioterápico administrado (sobre todo doxorubicina, metotrexato y fluorouracilo), la dosis, y el uso de otros tratamientos como la radioterapia.

La mucositis se presenta en casi todos los pacientes que reciben radioterapia en la región de la cabeza y el cuello. Generalmente se desarrolla dos o tres semanas tras iniciar el tratamiento. La incidencia y severidad de la mucositis inducida por radioterapia depende del campo, la dosis total y la duración de la RT, y el uso de la quimioterapia concomitante.

A pesar de años de investigación, las estrategias terapéuticas se centran en el control sintomático. En estos pacientes se puede obtener un buen control analgésico con tratamientos tópicos como la lidocaína, pero la mayoría requieren analgesia basada en opioides.

En el paciente de nuestro caso clínico se precisó analgesia de tercer escalón para el control del dolor secundario a la mucositis que presentaba. Aún así, al presentar episodios de dolor irruptivo, se hizo necesaria la administración de rescates analgésicos. En este caso, teniendo en cuenta que el paciente tenía la mucosa oral considerablemente dañada, se decidió la vía intranasal para la administración de dichos rescates (Pecfent®, Archimedes).

En los adultos la mucosa nasal presenta una superficie amplia (150-180 cm²) y bien vascularizada. Por ello la vía intranasal proporciona una absorción especialmente rápida de los opioides lipofílicos, además de evitar el primer paso metabólico⁵.

El fentanilo es un analgésico opioide muy estudiado, con propiedades lipófilas, adecuado para la administración nasal. Se ha desarrollado una solución de citrato de fentanilo en base de pectina, administrada con un spray intranasal, que permite pulverizar el producto en la cavidad nasal, donde forma un gel al ponerse en contacto con los iones de calcio presentes en la mucosa. El fentanilo difunde a partir del gel y se absorbe de manera regulada⁶.

En un estudio en el que se evaluó la biodisponibilidad del spray intranasal de fentanilo en pectina en comparación con el citrato de fentanilo oral transmucoso se concluye que el primero tiene un T_{max} más corto, una C_{max} superior y una biodisponibilidad mayor por lo que este producto sería adecuado para su investigación clínica en pacientes con dolor irruptivo oncológico⁶.

Dos estudios en fase 3 aleatorizados, controlados y doble ciego, han confirmado que el spray intranasal de fentanilo en pectina (100 - 800 µg) produce un alivio del dolor superior al obtenido con placebo o una dosis de rescate de morfina oral. Se diferencia de forma estadísticamente significativa del fármaco de comparación transcurridos tan sólo 5 minutos y la probabilidad de alcanzar una concentración que aporte un alivio clínicamente relevante a partir de los 10 minutos es mayor⁷.

Conclusiones

La administración intranasal de opioides se muestra como una alternativa válida al tratamiento tradicional. La rapidez de acción y la buena biodisponibilidad de Pecfent® lo convierte en una buena opción para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico con fentanilo, en especial en aquellos pacientes que presentan trastornos en la mucosa oral que pueden aumentar el riesgo de fluctuaciones en la absorción.

Dado el resultado que observamos en nuestro paciente, y que gracias al control analgésico pudo finalizar el tratamiento oncológico planeado con éxito, creemos que se debe considerar este fármaco como tratamiento de rescate analgésico.

Bibliografía

1. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23:182.
2. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. 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: 331-338.
3. Portenoy RK, Raffaelli W, Torres L, et al. On behalf of the fentanyl nasal spray study 045 investigators group. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *Journal of Opioid Management* 2010; 6(5):319-328
4. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, et al. On behalf of the fentanyl pectin nasal spray 043 study group. A multicenter placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151(3): 617-24
5. Shelley K, Paech MJ. The clinical applications of intranasal opioids. *Curr Drug Deliv*. 2008;5:55
6. Fisher A, Watling M, Smith A and Knight A. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800 µg in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48. N°12/2010:860-867
7. Fallon M, Gatti A, Davies A et al. Efficacy, safety and patient acceptability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicentre, double-blind, double-dummy, multiple crossover study. Poster 254 presented at the 15th Congress of the European Cancer Organization and 34th Congress of the European Society for Medical Oncology; Berlin, 20-24 Sept 200.

"El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica".

Eficacia y Seguridad del Fentanilo Intranasal en Pectina en el Dolor Irruptivo Oncológico.

Perez Altozano, J; Quintanar Verdúñez, T.

Hospital General Universitario de Elche y Hospital La Vega Baja de Orihuela.

Abstract

El dolor irruptivo se define como una exacerbación transitoria del dolor en pacientes que ya presentan un dolor de base persistente y, en principio, controlado con la analgesia pautada¹.

Estos episodios de dolor característicamente alcanzan su pico máximo de intensidad en pocos minutos y se prolongan durante un período breve de tiempo (menos de 45 minutos).

Es habitual que los pacientes con dolor oncológico crónico sufran de tres a cuatro episodios de dolor irruptivo oncológico (DIO) cada día.

Clásicamente este tipo de dolor se ha tratado con mórficos de liberación rápida que no siempre se ajustan a las características del dolor, ya que pueden tardar hasta 20 minutos en hacer efecto y alcanzan su eficacia máxima a las 4 horas.

Esto hace que sea necesaria la introducción de fármacos eficaces y la búsqueda de nuevas vías de administración seguras que consigan un mayor control de los episodios de DIO y con ello mejorar la calidad de vida de estos pacientes².

Introducción

El DIO se ha descrito en un 33%–95% de los pacientes con dolor oncológico, que tienen una mayor probabilidad de sufrir dolor grave, sufrimiento psicológico, deterioro funcional y peor calidad de vida. Históricamente, el DIO se ha tratado con opioides orales de liberación rápida, que se proporcionan a demanda del paciente, con objeto de complementar el tratamiento de base de opioides. Aunque el uso de opioides de liberación rápida como dosis de rescate para el DIO está muy extendido, su farmacodinamia no se corresponde con las características típicas de un episodio de DIO. Esta discrepancia reconocida entre la farmacodinamia del fármaco oral y la evolución en el tiempo de un episodio típico de DIO ha motivado diversos intentos de desarrollar fármacos y sistemas de administración alternativos para mejorar el control del dolor^{2,4}.

Los nuevos sistemas de administración de fentanilo para el DIO se han centrado en la vía de administración transmucosa (bucal, sublingual e intranasal), que permite obtener un perfil farmacocinético caracterizado por una concentración inicial elevada del fármaco y una potenciación de la exposición sistémica temprana a la medicación. La vía intranasal puede proporcionar una absorción especialmente rápida debido a la elevada vascularización y permeabilidad de los tejidos nasales^{3,4}.

En la siguiente revisión nos centraremos en analizar los datos de seguridad y eficacia que se desprenden de los múltiples estudios que avalan el uso de fentanilo intranasal en pectina (PecFent®) como medida terapéutica en el DIO.

Resultados de Eficacia

Inicialmente se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado, en el cual 114 pacientes que sufrían 1-4 episodios de DIO al día mientras tomaban un tratamiento de mantenimiento con opioides, entraron en una fase inicial de ajuste de la dosis para identificar una dosis eficaz de PecFent® (estudio CP043)⁵. Los pacientes que entraron en esta fase recibieron tratamiento para hasta 10 episodios de DIO con PecFent® (7 episodios) o placebo (3 episodios). El criterio principal de valoración fue la comparación entre la diferencia sumada de la intensidad del dolor 30 minutos después de la administración del medicamento (DSID30), que fue de 6,57 en los episodios tratados con PecFent®, en comparación con 4,45 en el caso del placebo ($p < 0,0001$). La DSID de los episodios tratados con PecFent® también fue significativamente diferente en relación con el placebo, a los 10, 15, 45 y 60 minutos después de la administración. Las puntuaciones medias de intensidad del dolor (73 pacientes) de todos los episodios tratados con PecFent® (459 episodios), en comparación con los tratados con place-

bo (200 episodios), fueron significativamente inferiores, a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración (**Figura 1**). Los datos de los criterios de valoración secundarios, incluido el número de episodios de DIO con un alivio del dolor clínicamente significativo, definido como una reducción en la puntuación de la intensidad del dolor de al menos 2 respaldó la superior eficacia de PecFent® (**Figura 2**).

A continuación, se llevó a cabo un estudio doble ciego y aleatorizado (estudio CP044), de un diseño parecido al del estudio CP043, realizado en pacientes tolerantes a los opioides con DIO y que recibían dosis estables de opioides programados regularmente. Se demostró que PecFent® fue superior al sulfato de morfina de liberación inmediata por el criterio principal de valoración, la diferencia de la intensidad del dolor al cabo de 15 minutos, que fue de 3,02 en los pacientes tratados con PecFent®, en comparación con 2,69 en los tratados con sulfato de morfina de liberación inmediata ($p = 0,0396$)⁶.

En el estudio CP045 de seguridad, abierto y a largo plazo, 355 pacientes entraron en la fase de tratamiento de 16 semanas, durante la cual 42.227 episodios de DIO recibieron tratamiento con PecFent®. Cien de estos pacientes continuaron el tratamiento durante un período de hasta 26 meses, en una fase de ampliación. De los 355 pacientes tratados en la fase abierta de tratamiento, el 90% no precisó un aumento de la dosis^{6,7}.

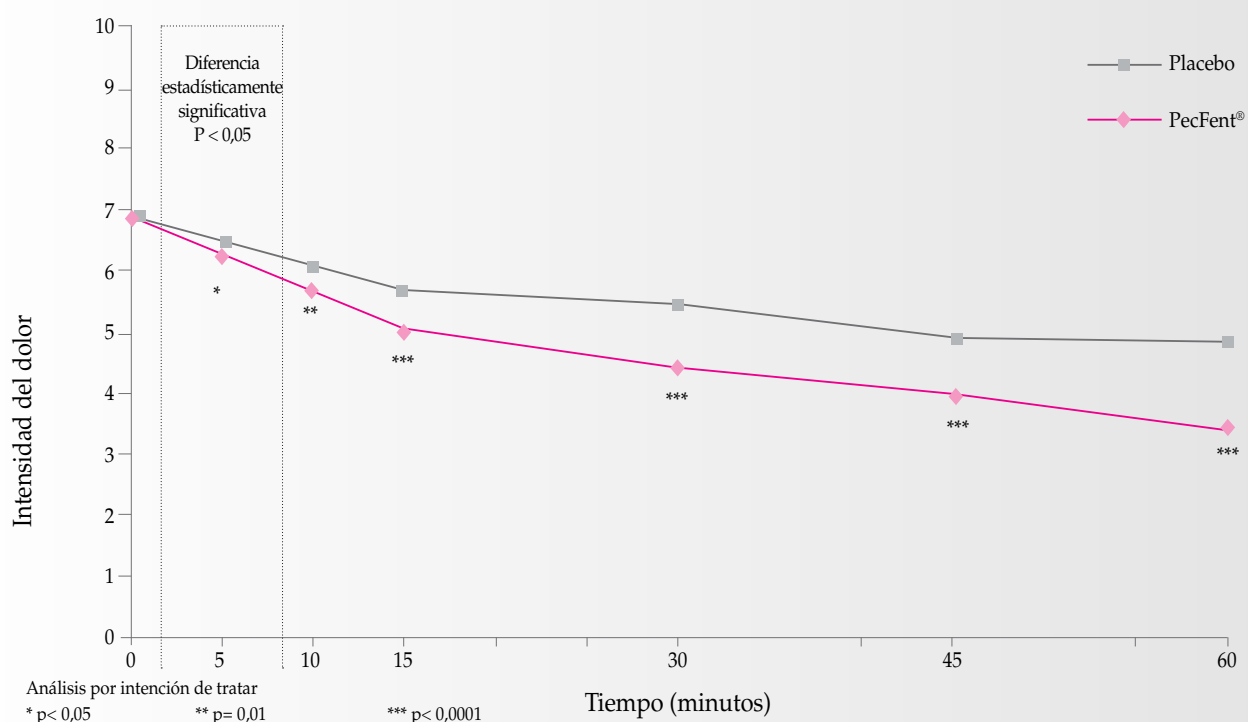
Resultados de Seguridad

En el estudio CP043 se registraron los acontecimientos adversos (AA) durante todo el estudio. El médico del estudio realizó evaluaciones

nasales visuales objetivas en el examen de selección inicial y al final del tratamiento. El paciente realizó evaluaciones nasales subjetivas con el empleo de un cuestionario de 10 ítems antes del primer uso del fármaco en estudio, 1 h después de cada dosis de la medicación en estudio y en la visita final del estudio. Los ítems evaluados fueron los de taponamiento/congestión nasal, rinorrea, picor/estornudos, costras/sequedad nasal, escozor/malestar, epistaxis, tos, goteo post-nasal, irritación de garganta y alteración del gusto⁵.

Los AA relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes con PecFent® que con placebo y en su mayor parte fueron relacionados con los efectos farmacológicos del fentanilo. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada y no aumentaron de frecuencia ni de intensidad con las dosis más altas. En la **Tabla 1** se indican los AA que se dieron con más frecuencia en el tratamiento en todas las fases. En total, se registraron 14 AA graves (8 tras el último tratamiento con PecFent® y 6 tras el último tratamiento con placebo) en 9 pacientes durante el estudio. No hubo ninguna relación aparente entre la dosis de PecFent® y los AA graves. Todos los acontecimientos adversos fueron considerados no relacionados con la medicación en estudio por los investigadores que trabajaban directamente con los pacientes. Se produjeron 8 fallecimientos durante el estudio (desde el periodo de selección hasta 1 mes después de completado el estudio). Cuatro pacientes fallecieron durante el periodo de selección inicial, antes de tomar ninguna medicación del estudio; dos fallecieron durante la fase abierta de titulación de dosis, uno durante la fase doble ciego y otro en el plazo de un mes tras finalizar este estudio. Ninguna de las muertes fue considerada relacionada con la medicación en estudio por los investigadores. En total, nueve pacientes (ocho de ellos tras el último

Figura 1: Media de la puntuación de intensidad del dolor en cada punto temporal



Gráfica adaptada de la figura 3 del estudio

Figura 2: Alivio del dolor clínicamente significativo - PecFent® frente a placebo: % de episodios de los pacientes con una reducción en la intensidad del dolor ≥ 2 puntos.

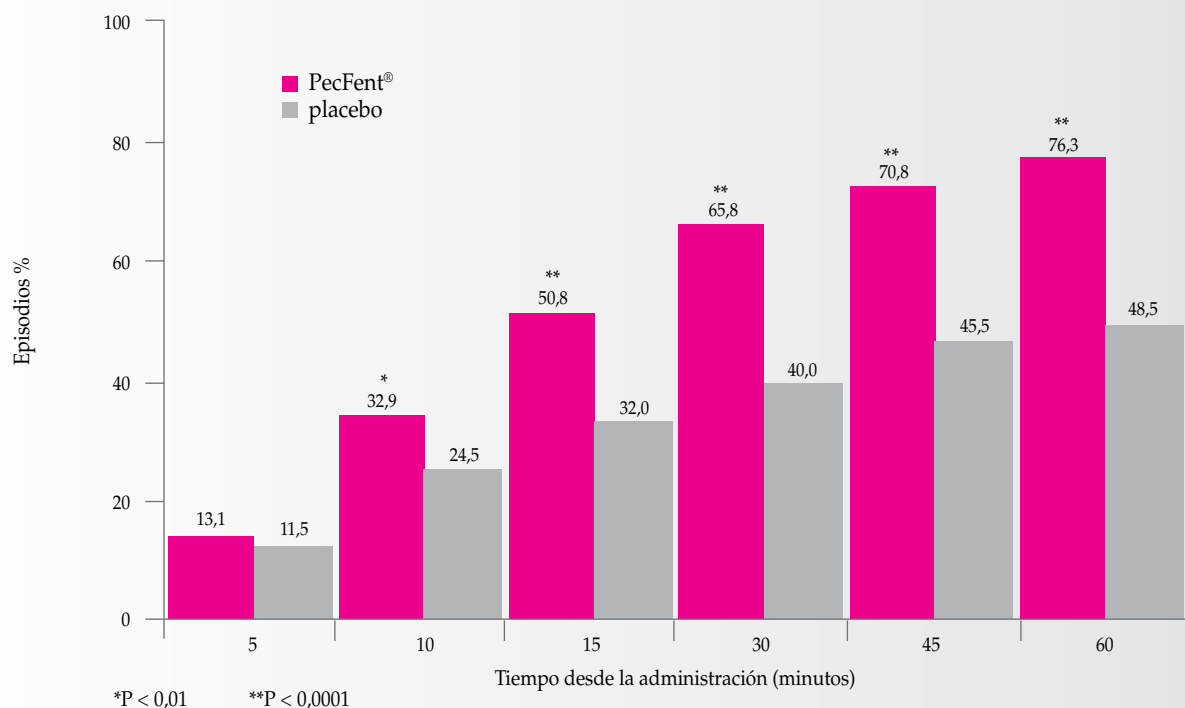


Tabla 1. Acontecimientos adversos aparecidos con el tratamiento (AAAT) por tipos (todas las fases)

| AAAT, n (%) ^a | PecFent® Número de AAAT ^a (%) | | | | | Placebo (n = 78) |
|-----------------------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|---------------------|
| | 100 µg (n = 95) | 200 µg (n = 82) | 400 µg (n = 78) | 800 µg (n = 53) | Todas las dosis (n = 113) | |
| Vómitos | 6 (6,3) | 1 (1,2) | 4 (5,1) | 1 (1,9) | 12 (10,6) | 0 (0) |
| Náuseas | 5 (5,3) | 3 (3,7) | 2 (2,6) | 0 (0) | 10 (8,8) | 0 (0) |
| Mareo | 5 (5,3) | 3 (3,7) | 1 (1,3) | 1 (1,9) | 9 (8,0) | 0 (0) |
| Progresión de la enfermedad | 2 (2,1) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (5,7) | 5 (4,4) | 0 (0) |
| Epistaxis | 1 (1,1) | 2 (2,4) | 2 (2,6) | 2 (3,8) | 5 (4,4) | 0 (0) |
| Cefalea | 3 (3,2) | 1 (1,2) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (3,5) | 0 (0) |
| Nasofaringitis | 2 (2,1) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (3,8) | 4 (3,5) | 0 (0) |
| Somnolencia | 2 (2,1) | 2 (2,4) | 1 (1,3) | 1 (1,9) | 4 (3,5) | 0 (0) |
| Disgeusia | 2 (2,1) | 0 (0) | 1 (1,3) | 0 (0) | 3 (2,7) | 0 (0) |
| Total (todos los AA) | 31 (32,6) | 11 (13,4) | 16 (20,5) | 16 (30,2) | 58 (51,3) | 4 (5,1) |

^a Se pudo asignar tratamiento adicional para el DIO, esté fue el tratamiento pautado en un episodio de DIO más reciente en las 24 horas previas o placebo si no se había utilizado ningún tratamiento para un episodio de DIO activo

tratamiento con PecFent® y uno tras el último tratamiento con placebo) presentaron 16 AA con el tratamiento que motivaron el abandono del estudio⁵.

No se produjeron cambios en la evaluación clínica objetiva de la nariz que sugirieran problemas de tolerabilidad de PecFent® a lo largo de periodos de hasta 4 semanas. Ninguno de los pacientes de la

población de análisis de seguridad refirió problema nasal alguno de intensidad elevada antes del primer uso del fármaco en estudio ni en la visita final del ensayo. Para cada uno de los ítems, hubo menos de 10 pacientes que refirieron problemas de tolerabilidad de intensidad leve o moderada. Sin embargo, las puntuaciones medias de los síntomas fueron extremadamente bajas (<0,2) y no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los episodios tratados con PecFent® y los tratados con placebo⁸.

En el estudio CP045 se evaluó la seguridad y tolerabilidad de PecFent® a largo plazo (16 semanas). Se incluyeron 403 pacientes en los análisis de seguridad de los cuales 356 se incorporaron a la fase de tratamiento. Las evaluaciones se hicieron mediante el registro de acontecimientos adversos y mediante valoraciones de tolerabilidad nasal. Durante las 16 semanas de duración del estudio, un 24,6% de los pacientes notificaron acontecimientos adversos, siendo estos los típicos de la terapia opiode sin signos de toxicidad nasal⁷.

Conclusiones

PecFent® demostró un inicio de acción a los 5 minutos después de su administración y alivio del dolor clínicamente significativo a los 10 minutos de su administración. Asimismo, proporcionó un inicio rápido en el alivio del dolor mimetizando el perfil típico de un episodio de DIO, siendo eficaz y bien tolerado de forma general.

La eficacia de PecFent® fue sostenida, demostrado por la observación de que en 60 minutos el 94% de los episodios no requirieron medicación adicional de rescate y que 9 de cada 10 pacientes no requirieron incremento de dosis durante el estudio.

PecFent® fue generalmente bien tolerado durante su administración a largo plazo y no causó problemas nasales.

Bibliografía

1. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-9
2. Portenoy R, Bruns D, Shoemaker B et al. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer and noncancer pain: prevalence and characteristics. *J Opioid Manag* 2010; 6: 97-108
3. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-9
4. Zeppetella G. Pocket Guide. Successful management of breakthrough pain. En: *Evolving Medicine Ltd*. ISBN: 978-1-907817-04-5
5. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N et al. On behalf of the fentanyl pectin nasal spray 043 study group. A multicenter placebo-controlled double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; 151 (3): 617-24.
6. PecFent® Ficha Técnica. Septiembre 2010.
7. Portenoy RK, Raffaelli W, Torres L et al. On behalf of the fentanyl pectin nasal spray 045 investigators group. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *Journal of Opioid Management* 2010;6(5):319-328
8. Fallon N, Gatti A, Davies A et al. Efficacy, safety and patient acceptability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicentre, double-blind, double-dummy, multiple crossover study. Poster 254 presented at the 15th Congress of the European Cancer Organisation and 34th Congress of the ESMO; Berlin, 20-24 Sept 2009.

"El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica".

Rápido alivio del dolor irruptivo oncológico mediante el empleo de citrato de fentanilo intranasal en pectina.

Cumplido Buron, JD.
Hospital de Torre Vieja.

Abstract

El dolor irruptivo oncológico se puede definir como una exacerbación transitoria del dolor que puede ocurrir espontáneamente (idiopático) o en relación con algún estímulo (incidental), ya sea predecible (bien por alguna manipulación o movimiento) o impredecible (por ejemplo, la tos). Se trata de un dolor de gran intensidad, rápida instauración y a pesar de ser de corta duración y autolimitado tiene importantes repercusiones, tanto en la funcionalidad del paciente, como produciendo un importante distrés psicológico.

Con estas características, el tratamiento rápido y efectivo de este dolor cobra una gran importancia, por lo que la vía de administración y el inicio de acción del fármaco son factores fundamentales en su tratamiento.

En este trabajo se pretende revisar la titulación del dolor irruptivo con fentanilo intranasal en pectina.

Introducción

El fentanilo es un analgésico opioide, que interactúa predominantemente en el receptor μ de los opioides, produciendo principalmente un efecto de analgesia y sedación. Como efectos secundarios destacan la depresión respiratoria, la bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia.

El fentanilo es un fármaco muy lipofílico que puede absorberse muy rápidamente a través de la mucosa nasal y más lentamente por la vía digestiva. Sufre un importante primer paso hepático e intestinal.

El fentanilo intranasal en pectina se administra en forma de una pulverización fina de bajo volumen, con pequeñas gotículas uniformes que se gelifican con el contacto con los iones de calcio presentes en las secreciones de la mucosa nasal. Mediante la administración intranasal del fentanilo en pectina se consigue un inicio de acción rápido (5 minutos), con una mediana para alcanzar un valor máximo en la concentración plasmática de 15 a 21 minutos, mientras el tiempo para alcanzar este valor con citrato de fentanilo oral transmucosa es de aproximadamente 90 minutos.

Empleo del fentanilo intranasal en pectina como tratamiento del dolor irruptivo oncológico

En el estudio publicado en la revista "Pain" por Portenoy y cols se realiza un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado para evaluar la eficacia y tolerabilidad del fentanilo intranasal en pectina en pacientes con dolor irruptivo oncológico.

Se trata del primer estudio en el que se examina la eficacia, seguridad y tolerabilidad de fentanilo intranasal en pectina en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico.

Se incluyeron en el estudio a pacientes con un tratamiento opioide crónico y una dosis equivalente o superior a 60 mg de morfina, y que sufrían de uno a cuatro episodios de dolor irruptivo.

Para realizar la titulación se comenzó con una dosis inicial de 100 μ g, aumentándose posteriormente de forma secuencial hasta 200 μ g, 400 μ g y en último lugar, 800 μ g. El tratamiento del dolor irruptivo no debía exceder de cuatro tratamientos al día y el intervalo entre una dosis y otra debía ser al menos de cuatro horas.

En el estudio se incluyeron 139 pacientes, de los que 114 fueron incluidos en la fase de titulación. En 83 pacientes (73,5%) se identificó una dosis de fentanilo intranasal en pectina efectiva y bien tolerada durante la fase de titulación y 31 pacientes abandonaron el estudio, bien por efectos adversos, falta de eficacia o pérdida del seguimiento.

Entre estos 83 pacientes en los que se identificó una dosis efectiva de fentanilo intranasal, se realizó la aleatorización doble ciego, completando el estudio el 91,6% de los pacientes.

Una vez finalizado el estudio, en los resultados podemos observar que el empleo de fentanilo intranasal en pectina produjo una mejoría estadísticamente significativa del dolor en todas las mediciones hasta los 60 minutos posteriores a su administración.

Además se demostró una mejoría en el control del dolor a los 5 minutos de la administración del fentanilo intranasal en pectina. En cuanto a los efectos secundarios, fueron mayores en el grupo del fentanilo intranasal que en el grupo placebo, si bien estos efectos secundarios son los habituales en el empleo de opioides y de intensidad leve en la mayor parte de los casos.

En otro estudio publicado recientemente por Fallon y cols, se compara en un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, entre comprimidos de sulfato de morfina de liberación inmediata y el fentanilo intranasal en pectina.

Se trata de un estudio interesante, ya que se compara con uno de los tratamientos que más se ha empleado en el dolor irruptivo oncológico. En este estudio se incluyeron 110 pacientes que presentaban entre 1 y 4 episodios de dolor irruptivo y que precisaban una dosis de morfina mayor o igual a 60 mg/día (o equivalente). En estos pacientes se realizó una titulación de forma similar al estudio de Portenoy, y entre los 84 pacientes que completaron la titulación se realizó la aleatorización.

En dicha aleatorización se administraron comprimidos de sulfato de morfina y placebo de spray nasal o bien fentanilo intranasal en pectina y comprimidos de placebo. El objetivo del estudio era evaluar la eficacia y tolerabilidad del fentanilo intranasal en pectina en comparación con los comprimidos de morfina de liberación inmediata. Se valoró la diferencia en la intensidad del dolor a los 15 minutos respecto al valor basal como objetivo primario. En cuanto a objetivos secundarios, se pretendía valorar el tiempo hasta el comienzo en la mejoría del dolor, así como el control del dolor.

En comparación con la morfina de liberación inmediata, el fentanilo intranasal en pectina mejoró todos los parámetros, tanto el objetivo primario, así como los objetivos secundarios, obteniendo un control más rápido y más efectivo del dolor desde los cinco minutos de su administración.

Titulación del fentanilo intranasal en pectina

Para realizar la titulación se debe comenzar con una dosis inicial de 100 microgramos, equivalente a una pulverización. Esta dosis es la misma para todo tipo de pacientes, independientemente del tratamiento previo recibido, incluso aunque ya estuviese recibiendo otra formulación de fentanilo.

El intervalo entre pulverizaciones sucesivas debe ser no inferior a 4 horas, al igual que en los ensayos clínicos. En el supuesto que los pacientes necesiten una dosis más alta, se pueden emplear dos pulverizaciones de 100 microgramos, una en cada fosa nasal, en el siguiente episodio de dolor irruptivo.

Igualmente, si esta nueva dosis no fuese efectiva, se doblaría nuevamente hasta una dosis de 400 microgramos (existen pulverizaciones de 100 y 400 microgramos). Si aun así, el paciente no presenta un adecuado control analgésico, podríamos volver a doblar la dosis hasta un máximo de 800 microgramos.

Una vez realizada la titulación el paciente debe seguir tomando aquella dosis con la que se consiga un adecuado control del dolor hasta un máximo de cuatro dosis al día.

Figura 1.

| Dosis requerida (microgramos) | Concentración del producto (microgramos) | Cantidad a administrar |
|--------------------------------------|---|---|
| 100 | 100 | Una pulverización administrada en una fosa nasal |
| 200 | 100 | Una pulverización administrada en cada fosa nasal |
| 400 | 400 | Una pulverización administrada en una fosa nasal |
| 800 | 400 | Una pulverización administrada en cada fosa nasal |

En el supuesto que el paciente presente un descontrol analgésico, puede ser necesario un reajuste de la dosis, que se realizará siguiendo la escalada de dosis descrita previamente.

Discusión

El tratamiento más frecuentemente empleado en el dolor irruptivo oncológico fue durante mucho tiempo las formulaciones de opioides de liberación rápida, normalmente administrado por vía oral. Entre estas formulaciones destacaba el empleo del sulfato de morfina de liberación inmediata.

Pero si tenemos en cuenta que estos fármacos tienen un inicio de acción a los 30-45 minutos, vemos que no se ajusta al tratamiento idóneo para el dolor irruptivo oncológico, que suele ser de una duración media de 15 a 30 minutos.

Es por ello que la aparición de nuevas formulaciones de opioides, que actúan controlando el dolor rápidamente, supone un gran avance en el tratamiento de los pacientes oncológicos, con los importantes beneficios clínicos y psíquicos que ello supone.

En un documento de consenso recientemente publicado se considera que los opioides de liberación inmediata basados en el fentanilo son los fármacos idóneos en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. Los motivos por los que se consideran los mejores fármacos son diversos: se trata de fármacos analgésicos de gran potencia, con un inicio de acción rápido (el fentanilo intranasal en pectina ha demostrado un inicio de acción a los cinco minutos), mínimos efectos secundarios y facilidad de administración.

En cuanto al fentanilo intranasal en pectina podemos añadir principalmente otras dos ventajas respecto a otros fentanilos de acción rápida.

La primera es el tiempo de aplicación, que es inmediata, al realizarse una pulverización nasal en comparación con las rutas orales transmucosas o rutas bucales. La segunda ventaja es que no requiere saliva, algo a tener en cuenta en pacientes oncológicos, ya que muchos presentan una disminución en la cantidad de la saliva por todos los tratamientos recibidos.

En cuanto a la titulación del fentanilo intranasal en pectina, es sencilla y de fácil comprensión con lo que la adherencia al tratamiento se facilita.

Bibliografía

1. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N et al. On behalf of the fentanyl pectin nasal spray 043 study group. A multicenter placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; 151 (3): 617-24.
2. Fallon M, Reale C, Davies A et al. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol* 2011; 9 (6): 224-31.
3. Pectent®, Summary of Product Characteristics. <http://www.aemps.gob.es/CIMA>.
4. Mystikidou K. Fentanyl nasal spray for the treatment of cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (10):1653-9.

"El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica".

Revisión sobre dolor irruptivo y su manejo con fentanilo intranasal en pectina: seguridad y eficacia.

Ibeas Millan, P.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda

Abstract

El dolor es un aspecto clave en el paciente oncológico debido a su elevada incidencia. Se están explorando nuevas vías de administración y, entre estas nuevas vías, destaca la vía nasal, por su facilidad de manejo para el paciente, su inicio rápido de acción, su potencial de efecto directo sobre el sistema nervioso central y su tolerabilidad. El fentanilo, debido a su alta lipofilicidad, es un fármaco muy adecuado para su administración nasal y el sistema fentanilo intranasal en pectina destaca por su elevada eficacia, por lo que afirmamos que el fentanilo intranasal en pectina será la primera opción para el manejo del dolor irruptivo.

Introducción

El dolor es uno de los síntomas más frecuentemente relacionados con el cáncer y probablemente, también uno de los más temidos por los pacientes. En el momento del diagnóstico, el dolor puede estar presente en el 30% de los pacientes y puede afectar hasta al 60-90% de los pacientes en fase terminal. El dolor causa un impacto muy importante en la calidad de vida de la población con cáncer por lo que es muy importante que los oncólogos aprendamos a manejarlo adecuadamente para asegurar el confort de nuestros pacientes.

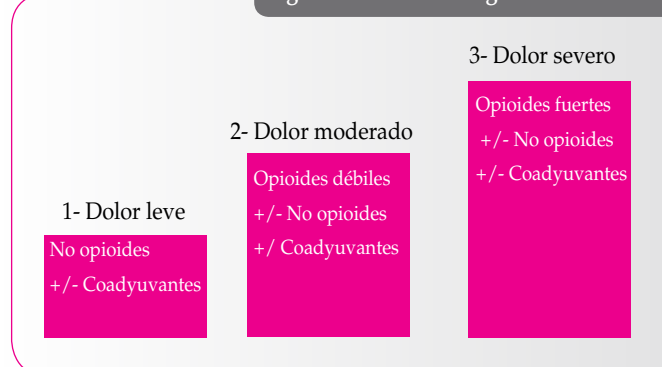
La OMS recomienda utilizar una pauta escalonada que utilizaría como primer escalón los AINEs, como segundo escalón los narcóticos menores +/- AINEs y como tercer y último escalón los narcóticos mayores +/- AINEs, asociando medicación coadyuvante en cualquiera de los tres escalones analgésicos si fuera necesario (**Figura 1**). El paso de un escalón a otro se hace cuando el control del dolor no es adecuado. La OMS, en 1986, dictó los "Principios Básicos para el Tratamiento del Dolor por Cáncer":

- Administración de analgésicos por vía oral u otra vía no invasiva, siempre que sea posible.
- Individualizar la analgesia.
- Utilizar la escalera analgésica de la forma más sencilla posible.
- Prescripción a intervalos regulares.

Los opioides son la piedra angular del tratamiento del dolor moderado a severo asociado al cáncer y pueden ayudar a mejorar la función¹.

Como hemos visto antes, la OMS recomienda la vía oral como vía preferida para la administración de la analgesia siempre que sea posible, pero esto no siempre es así por las características del paciente oncológico (pacientes con cáncer del área cabeza y cuello, pacientes

Figura 1: Escalera analgésica de la OMS

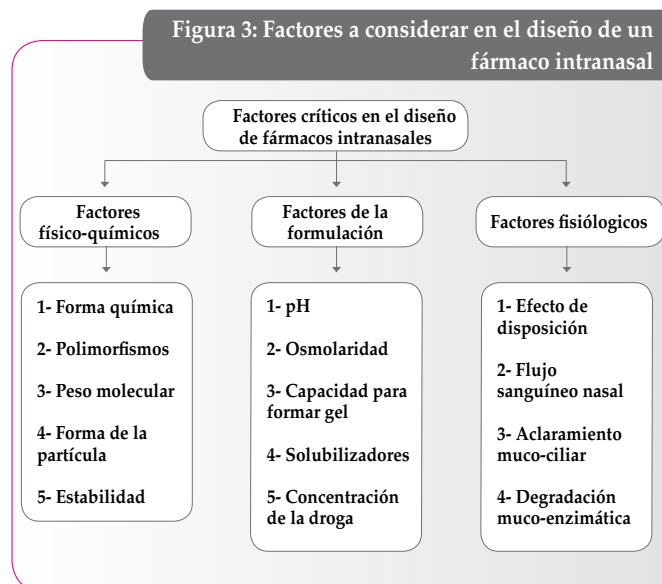


en fase terminal, etc) en los que tenemos que procurar la vía menos invasiva para el paciente.

Las vías no orales (intravenosa, subcutánea, rectal, sublingual, transmucosa) han mostrado ser efectivas ya que presentan altas tasas de absorción y evitan el efecto de primer paso hepático. La vía intravenosa y la vía subcutánea tienen un inicio de acción rápido, pero pueden presentar el inconveniente de que pueden presentar dolor. Las vías sublingual y transmucosa también evitan la eliminación presistémica, pero se ven muy influenciadas por la salivación, lo que hace que no sean muy adecuadas para gran parte de nuestros pacientes. La vía intranasal ha ido creciendo progresivamente como una vía alternativa a la analgesia. Se ha ido incorporando a otros tipos de fármacos, antimigrañosos, vacunas, opioides, benzodiacepinas, terapia génica² (Figura 2). Es un mecanismo cómodo para el paciente, que se puede auto-aplicar, con un inicio de acción rápido. En los adultos, la mucosa nasal representa una superficie amplia tapizada por un flujo sanguíneo alto (más alto que el presente en los músculos, el cerebro o el hígado)³.

La mucosa nasal tiene un pH de 5.5-6.5, lo que mantiene una función óptima de las glicoproteínas para que funcionen. La absorción de los fármacos a través de la mucosa nasal también depende de la lipofilicidad, de la ioinización de los fármacos, del aclaramiento mucociliar, etc. Esto hace de la vía nasal una ruta potencialmente útil para la administración de fármacos lipofílicos⁴. Esta ruta evita el primer paso hepático.

El fentanilo es un analgésico que pertenece al grupo de los opiáceos, que se encuentra en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS, que activa los receptores opioides, produciendo así su efecto analgésico. Se trata de un agonista opioide puro sintético, que se comporta como agonista muy preferente y, en ocasiones, muy selectivo, sobre receptores mu, mostrando la máxima capacidad intrínseca. La molécula presenta un peso molecular muy bajo, una potencia alta (aproximadamente 100 veces mayor que la de la morfina) y altamente soluble en lípidos. Se elimina por metabolismo hepático. El fentanilo está disponible transdérmico, con liberación constante durante 72



horas, pero muy variable tanto intra como interindividualmente, con una biodisponibilidad un tanto errática).

El hecho de que sea altamente lipofílico le hace adecuado para la administración nasal. La ruta nasal para la administración del fentanilo puede ofrecer ventajas clínicas, sobre todo para el manejo del dolor irruptivo en el que es fundamental su rápido inicio de acción⁵. Un estudio piloto demostró que el dolor irruptivo desaparecía en los primeros 5 minutos de la administración nasal⁶.

El volumen recomendado suele ser 0.1 ml en una o en ambas cavidades nasales en spray. Se utilizan potenciadores de la penetración y aditivos como geles y polímeros que potencien el tiempo de contacto, mejorando la absorción. Un estudio ha mostrado una absorción de fentanilo mejorada con moléculas como pectina y chitosán comparada con fentanilo transmucoso⁷, que también se confirma en otro estudio del grupo de Fisher⁸. Las bioesferas también pueden aumentar el tiempo de estancia en la mucosa nasal.

De entre las diferentes formulaciones intranasales (pectina, chitosán, chitosán-poloxamer 188), la que muestra un perfil farmacocinético más favorable, con mejor tolerabilidad sistémica y nasal, haciéndola la más apropiada para su uso con fentanilo es la pectina⁸.

La formulación basada en pectina (PecSyS® de Archimedes), aprobada por la EMEA el 31 de agosto de 2010⁹ permite que el producto se expanda por la cavidad nasal y se gelifique cuando entra en contacto con iones calcio presentes en la mucosa nasal. Esta absorción modulada por gel reduce las variaciones en la concentración máxima en plasma (C_{max}), mantiene concentraciones en plasma durante más tiempo y retiene durante más tiempo una concentración máxima en plasma (T_{max}). El estudio de Fisher et al⁵ concluyó que esta formulación tiene una T_{max} más corta, una C_{max} más alta y una biodisponibilidad mayor que el fentanilo oral transmucoso y presenta una buena tolerancia.

El primer ensayo que evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del Fentanilo intranasal en Pectina, dirigido por Portenoy et al., demostró su objetivo principal de eficacia. 73 pacientes completaron el estudio en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, cruzado múltiple, que tomaran una dosis de, al menos, 60 mg de morfina oral o un opioi-

Figura 2: Otros fármacos disponibles de administración nasal

| Principio activo | Indicación | Fecha de aprobación |
|-------------------------|---|--|
| Tartrato de butorfanol | Analgésico. | 12/03/2002 |
| Acetato de nafarelin | Pubertad precoz central. | 12/2007 |
| Zolmitriptán | Migraña. | 30/09/2003 |
| Acetato de desmopresina | Prevención poliuria/polidipsia. Hemofilia A. | 12/11/2003 |
| Vacuna de la gripe | Vacunación anual. | 17/06/2003 |
| Insulina intranasal | Control de la glucemia en DM. | Exubera: aprobada por FDA en 2005. Retirada en 2007. Afrezza: aún no aprobada. |
| Heparina intranasal | Terapia antitrombótica. Tratamiento del asma. | Aún no aprobada |

de equivalente y con crisis de dolor irruptivo (1-4 crisis al día), con un seguimiento de 8 semanas. El fentanilo en Pectina mejoró de forma significativa la intensidad del dolor a los 5 minutos de su administración ($p<0.05$) y esta mejora se mantuvo de forma significativa en todas las mediciones posteriores hasta los 60 minutos de su administración¹⁰. Un ensayo randomizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, dirigido por el Nasal Spray 043 Study Group¹¹ evaluó la eficacia del spray nasal de fentanilo con pectina en el dolor irruptivo del paciente con cáncer. Participaron 114 pacientes que estaban tomando, al menos, 60 mg de morfina oral o un opioide equivalente. Se randomizaron para recibir 10 botellas, 7 contenían fentanilo a dosis efectivas y 3 contenían placebo. Los resultados mostraron que el fentanilo fue más efectivo reduciendo la intensidad del dolor en cada momento en el que se analizaron los resultados (a los 10 minutos del inicio, $p:0.01$ vs placebo; a los 30 y a los 60 minutos, $p<0.0001$). Hubo menos necesidad de medicación para el dolor irruptivo adicional con el fentanilo transnasal ($p<0.001$). Los efectos adversos fueron mayores en el grupo del fentanilo transnasal: vómitos (10.6%), náuseas (8.8%), mareos (8%), epistaxis (4.4%).

Se han ensayado otros opioides en formulación intranasal como la oxycodona, metadona, buprenorfina. Todos los opioides lipofílicos muestran una rápida absorción, con una T_{max} menor de 30 minutos. La biodisponibilidad de los opioides lipofílicos administrados de forma intranasal es alta y mayor que la obtenida de forma oral, con la excepción de la oxycodona¹². Por ello, se indica el uso de esta vía cuando se precisa un rápido inicio de acción.

La absorción del fentanilo se ve influenciada por el pH, con mayor absorción cuanto mayor es el pH. La vida media son 65 minutos, menor que la vida media del fentanilo transmucoso.

Los efectos adversos del fentanilo administrado de forma intranasal no son únicamente locales, también aparecen los efectos adversos sistémicos de los opioides como mareo, sedación, náuseas y estreñimiento. Los efectos locales pueden ser molestias nasales, irritación como los más frecuentes y como poco frecuentes se han descrito epistaxis, faringitis y congestión de los senos.

En el estudio de Portenoy¹³ se determina la seguridad del fentanilo intranasal en Pectina para los pacientes oncológicos con dolor irruptivo. Los pacientes en este estudio que tenían dolor crónico requerían, al menos, 60 mg de morfina o equivalente al día y tenían de uno a cuatro episodios de dolor irruptivo al día. Tras revisar los efectos adversos de los 42.000 episodios de dolor irruptivo de los 110 pacientes incluidos en el ensayo, el 24% de los efectos adversos experimentados fueron sistémicos y fueron clasificados como leves. No hubo efectos locales nasales significativos.

Conclusiones

El dolor constituye una esfera muy importante en el día a día del paciente oncológico por lo que debemos explorar nuevas vías para mejorar el control y asegurar el confort de nuestros pacientes. La vía intranasal se muestra prometedora como una alternativa a las vías de administración tradicionales. Parece ser altamente compatible con compuestos lipofílicos como el fentanilo. Parece ser manejable para los pacientes, es eficaz en el manejo del dolor irruptivo, se tolera bien y presenta escasos efectos adversos.

Con toda certeza, la vía intranasal reemplazará a la vía oral en el manejo del dolor irruptivo.

Bibliografía

1. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112(3): 372-80.
2. Vyas TK, Shahiwala A, Marathe S, Misra A. Intranasal drug delivery for brain targeting. *Curr Drug Deliv*. 2005; 2(2): 165-75.
3. Shelley K, Paech MJ. The clinical applications of intranasal opioids. *Curr Drug Deliv*. 2008; 5(1): 55-8.
4. Prommer E, Thompson L. Intranasal fentanyl for pain control: current status with a focus on patient considerations. *Patient Prefer Adherence* 2011; 5:157-164.
5. Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800 µg in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(12):860-7.
6. Paech MJ, Lim CB, Banks SL, Rucklidge MW, Doherty DA. A new formulation of nasal fentanyl spray for postoperative analgesia: a pilot study. *Anaesthesia* 2003; 58(8): 740-4.
7. Illum L, Jorgensen H, Bisgaard H et al. Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system. *Int J Pharm*. 1987; 39: 189-199.
8. Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Pharmacokinetic comparisons of three nasal fentanyl formulations; pectin, chitosan and chitosan-polyoxamer 188. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(2): 138-45.
9. Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2009; 6(5): 543-52.
10. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; 151(3): 617-24.
11. Taylor D, Galan V, Weinstein SM, Reyes E, Pupo-Araya AR, Rauck R; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. Fentanyl pectin nasal spray in breakthrough cancer pain. *J Support Oncol* 2010; 8(4): 184-90.
12. Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46(7): 759-70.
13. Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, Sitte T, Deka AC, Herrera IG, Wallace MS; Fentanyl Pectin Nasal Spray 045 Study Group. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag* 2010; 6(5):319-28.

"El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica".

Patrocinado por Archimedes Pharma



“El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios del autor y no son necesariamente los de Archimedes Pharma y se presenta como un servicio a la profesión médica”.