
EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR 2007;22:41-52

Tratamiento del dolor episódico

F. SÁNCHEZ DOMÍNGUEZ¹, J.J. CRUZ HERNÁNDEZ¹ Y M.P. SÁNCHEZ CHAVES²

RESUMEN

El dolor episódico (DE) es un incremento transitorio de la intensidad del dolor sobre un dolor basal. Esto es común en distintos tipos de dolor oncológico y es de comienzo rápido, de intensidad grave, y generalmente tiene una duración de 30 min. En la actualidad el manejo del DE se realiza utilizando suplementos de analgesia (también conocidos como medicación de rescate), a una dosis proporcional a la dosis total diaria del opioide de base, aunque no hay evidencia científica que avale esta práctica. Citrato de fentanilo oral transmucoso (CFOT), por su parte, ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro en el DE. Hay evidencia que demuestra que CFOT es un tratamiento efectivo en el tratamiento del DE.

Palabras clave: Dolor episódico. Dolor incidental. Dolor irruptivo. Citrato de fentanilo oral transmucoso. Dolor. Cáncer.

ABSTRACT

Breakthrough pain is a transient increase in pain intensity over background pain. Breakthrough pain is usually related to background pain and is typically of rapid onset, severe in intensity, and generally self-limiting with an average duration of 30 min. At nowadays the current approach to managing breakthrough pain is using supplemental analgesia (also known as rescue medication). Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) has shown to be an effective treatment for breakthrough pain. There is evidence that OTFC is an effective treatment in the management of breakthrough pain. (DOLOR 2007;22:41-52)

Corresponding author: F. Sánchez, FSANCHEZDOMINGUEZ@telefonica.net

Key words: Episodical pain. Incidental pain. Irruptive pain. Transmucosal oral fentanyl citrate. Pain. Cancer.

¹Servicio Oncología
Hospital Clínico de Salamanca

²Servicio de Alergología
Hospital Los Montalvos

Salamanca

Dirección para correspondencia:

Feliciano Sánchez Domínguez
Servicio Oncología
Hospital Clínico de Salamanca
Salamanca

E-mail: FSANCHEZ DOMINGUEZ@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

Al menos dos terceras partes de los pacientes con cánceres avanzados refieren la presencia de dolor¹. Es característico que el dolor se produzca durante la mayor parte del tiempo, y la mejor forma de controlarlo es con una pauta fija de opioides. Este enfoque suele ser eficaz, pero rara vez elimina por completo el dolor ya que, además de este dolor persistente, entre la mitad y dos terceras partes de los pacientes experimentan también crisis de dolor intermitente, es decir, exacerbaciones del dolor intensas que se producen sobre una base de un dolor que, por lo demás, está controlado^{2,3}.

En el mundo anglosajón este tipo de dolor se define como *breakthrough pain* (dolor adelantado), pero el gran problema de esta definición es que en ella caben muchas interpretaciones del dolor. P.H. Coluzzi⁴, en 1998, define, bajo el apelativo de *breakthrough pain*, tres tipos de dolores que se caracterizan por ser dolores transitorios que aparecen sobre un dolor basal controlado. Estos dolores son:

- Incidental, que es producido por diversos factores como el movimiento.
- Espontáneo, que ocurre en ausencia o no tiene relación con actividades específicas.
- De fin de dosis, que es resultado de una inadecuada dosis de analgesia, o bien se produce entre intervalos largos de administración.

La terminología utilizada para describir el *breakthrough pain* en diferentes países es variada⁵; puede ser descrito como DE, dolor transitorio, y dolor en llamada. De todos estos términos, el de DE es el recomendado por un grupo de trabajo de expertos de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) como el más fácilmente aplicable en los países europeos⁶. Según estas recomendaciones del grupo de trabajo de la EAPC, a partir de este momento, nosotros utilizaremos el término de DE para referirnos a aquel dolor que aparece de forma intermitente, que tiene las mismas características que el dolor de base, es de rápido comienzo, de intensidad grave y tiene una duración usual de 30 min⁷.

El DE puede tener un profundo impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Los enfermos que presentan este tipo de dolor tienen una menor satisfacción con los tratamientos analgésicos habituales, una mayor limitación funcional producida por el propio dolor, y un incremento de los niveles de ansiedad y depresión⁸. Además, el DE es un indicador de mal pronóstico en el tratamiento analgésico⁹, así como un predictor de la respuesta al tratamiento¹⁰. Por otra parte, un inadecuado alivio de este tipo de dolor puede dar lugar a una carga adicional, sobre el sistema sanitario, con un aumento de las visitas y

utilización de los servicios de urgencias médicas, un aumento de los ingresos hospitalarios, y una prolongación de las estancias hospitalarias¹¹.

EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR EPISÓDICO

Existen pocos trabajos publicados relativos a la prevalencia, etiología y tipos de DE, y aquellos de los que disponemos hacen referencia a estudios realizados en EE.UU. y países anglosajones, donde el término empleado, como hemos dicho anteriormente, para describir el DE es el de *breakthrough pain*, con las dificultades que tiene esta descripción, como hemos mencionado anteriormente, en cuanto a la interpretación del mismo. Por esta falta de uniformidad de la terminología utilizada, resulta complicado comparar sus hallazgos y trasladarlos a nuestro entorno.

De todas maneras, podemos situar la prevalencia del DE entre el 19-93%¹²⁻¹⁵. En todos los casos se trata de estudios desarrollados por equipos específicos de dolor dentro del ámbito hospitalario, lo cual hace sospechar que estos equipos se ocupan de los casos más complicados para los que la asistencia primaria no tiene recursos específicos suficientes.

El primer trabajo prospectivo que analiza de forma específica el DE es el publicado por R.K. Portenoy y N.A. Hagen en 1990¹⁶. Su objetivo era conocer las características de este tipo de dolor, así como su etiología, fisiopatología, desencadenantes y atenuantes. Para ello realizan una encuesta sobre 90 pacientes ingresados, y con dolor basal controlado, durante un periodo de 3 meses. Sus resultados nos informan de que el 63% de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión presentaron algún episodio de DE (al que ellos se refieren como *breakthrough pain*).

En nuestro país, hay dos estudios con los mismos objetivos que el anterior. El primer estudio, publicado por M. Nabal en 2001¹⁷, es un estudio prospectivo descriptivo mediante encuesta estructurada realizada en pacientes, tanto ingresados como en consulta externa, durante el mes de noviembre de 1999. En este estudio, se observó que el 60% de los pacientes oncológicos, que presentaban dolor de base controlado, tenían crisis de DE. En cuanto al segundo estudio español, publicado por X. Gómez-Batiste en 2002¹⁸, se trata de un estudio transversal realizado sobre enfermos oncológicos en Cataluña. En el estudio intervienen 62 equipos de cuidados paliativos que recogen datos sobre 397 pacientes. Del total de pacientes reclutados, se observa la aparición de DE en 163 (41% del total).

Por lo tanto, los datos de los estudios realizados en España se asemejan mucho a los resultados obtenidos en otros países, fundamentalmente del mundo anglosajón y, por lo tanto, se puede concluir que, en

Tabla 1.

Prevalencia	Trabajo			
	R.K. Portenoy, 1990	P.G. Fine, 1998	R.K. Portenoy, 1999	X. Gómez-Batiste, 2002
DE	63%	86%	51,2%	41%
DI	55%	50%	53,5%	52,2%
DR	27%	36%	38,3%	31,7%
DFD	18%	–	8,14%	15,4%
n	63	22	178	397

DE: dolor episódico; DI: dolor incidental; DR: dolor irruptivo; DFD: dolor fin de dosis; n: tamaño de la muestra.

nuestro país, el DE tiene una prevalencia entre el 40-70% del total.

CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR EPISÓDICO

La fisiopatología del DE suele ser idéntica a la del dolor basal, y así, en función de los tejidos lesionados y de la descripción del dolor, éste puede ser de tipo nociceptivo somático, nociceptivo visceral o neuropático. En el trabajo de R.K. Portenoy y N.A. Hagen en 1990¹⁶, se realiza un análisis de las características fisiopatológicas de todas las crisis de DE recogidos: el 20% del dolor fue visceral, el 27% neuropático, el 33% somático y un 20% mixto, que prácticamente coincidían con los porcentajes del dolor basal. Del total de crisis de DE, el 76% se asociaron al cáncer, un 20% al tratamiento antitumoral y un 4% no se relacionaron ni con el cáncer ni con el tratamiento.

Como se recogía en la introducción, el DE se podía dividir en tres grupos: dolor incidental, dolor espontáneo y dolor fin de dosis. Es importante saber la incidencia de cada uno de estos grupos dentro del DE, ya que el tratamiento es distinto según se trate de uno u otro tipo de dolor. En el dolor incidental el tratamiento debe anticiparse a la aparición del dolor; en el dolor espontáneo el tratamiento coincide con la aparición del dolor, y en el dolor fin de dosis, el tratamiento consiste en ajustar la dosis o el tiempo de administración del opioide.

Hay varios estudios que intentan averiguar la incidencia de cada uno de los subtipos de DE^{8,16,18,19}, y los resultados de ellos se encuentran resumidos en la tabla 1. R.K. Portenoy, en su primer trabajo en 1990 sobre el DE, recoge una incidencia de dolor incidental del 55%, datos que son muy similares en los trabajos posteriores de P.G. Fine en 1998 (50%), el propio R.K. Portenoy en un trabajo posterior de 1999 (51,2%), y X. Gómez-Batiste en 2002 (52,2%). En cuanto al dolor idiopático (espontáneo) varía del 27% del trabajo de R.K. Portenoy, en 1990, al 38,3% del mismo R.K. Portenoy en su posterior trabajo, de 1999.

TRATAMIENTO DEL DOLOR EPISÓDICO

El tratamiento más común del DE se basa en la administración de una dosis adicional, denominada medicación de rescate, a los pacientes con analgesia de base²⁰. La medicación de rescate se administra antes o inmediatamente después del inicio del DE (según sea dolor incidental o dolor espontáneo), y la característica principal de esta medicación debe ser que tenga un rápido inicio y una corta duración. Los opioides más utilizados como medicación de rescate en el tratamiento del DE son: la morfina de liberación rápida (cuyo inicio de acción se sitúa alrededor de los 30 min y que tiene una duración de acción de 4 h) y CFOT, que consiste en un caramelo impregnado con fentanilo y adherido a una varilla de plástico, y que presenta un inicio de acción alrededor de los 5 min con un efecto máximo observado hacia los 20 min²¹. La vía de administración de la medicación de rescate es importante, ya que tiene importancia en el inicio de acción de la analgesia.

Dada la prevalencia del problema y la importancia de los efectos secundarios producidos por los opioides, está justificada una valoración de la evidencia y efectividad de los opioides para el tratamiento del DE.

Se han propuesto tres principios para el tratamiento del DE²²:

- Aplicación de tratamientos específicos, de acuerdo con la etiología del dolor, como la quimioterapia, radioterapia y cirugía que puedan modificar el proceso patológico de la enfermedad y dar como resultado una disminución del dolor, tanto del basal como del episódico.
- Optimización de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en cuanto a la combinación de analgésicos y coanalgésicos para el dolor de base.
- Utilización de las dosis de rescate como recursos específicos para el tratamiento del DE.

En relación con este tercer apartado, son varios los trabajos publicados que estudian la efectividad y

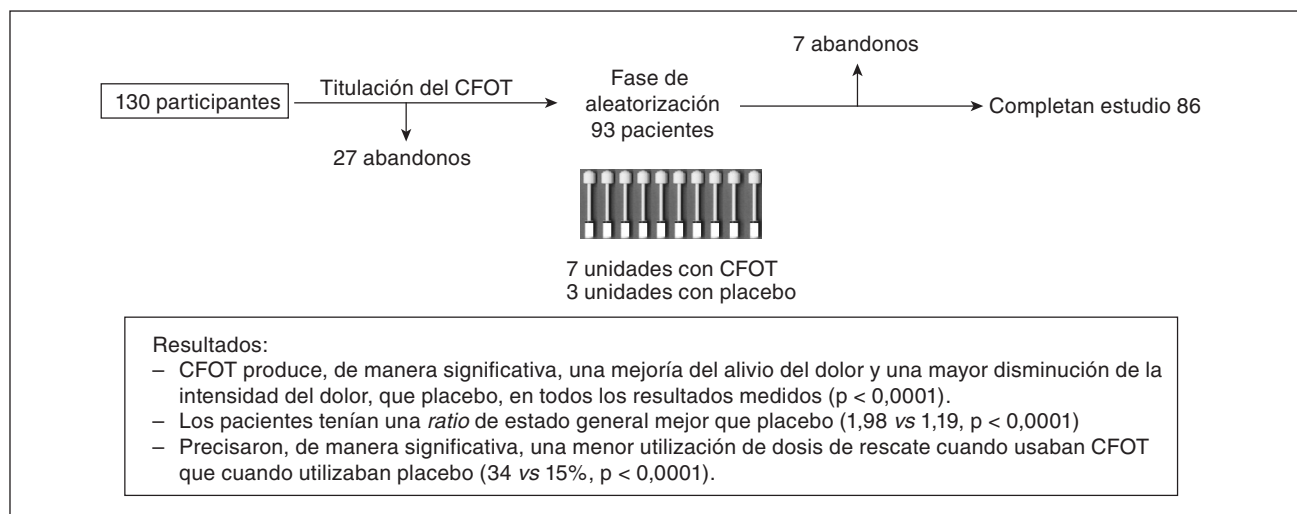


Figura 1. (Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 1998;90(8):611-6).

seguridad de los diferentes opioides, empleados como medicación de rescate, en el tratamiento del DE y, en la mayoría de ellos, el fármaco estudiado en el tratamiento es el CFOT.

Vamos a hacer una descripción de alguno de los estudios más importantes, que intentaban cumplir el objetivo anteriormente citado.

- El primer estudio fue desarrollado por J.T. Farrar en 1998²³. Es un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en el que se compara CFOT con placebo (Fig. 1). Ciento treinta participantes fueron reclutados en la fase I del estudio donde CFOT sustituyó su medicación de rescate usual. Los participantes habían utilizado diferentes fármacos como medicación de rescate, siendo los más frecuentes oxiconona, morfina, hidrocodona e hidromorfona, en una relación de 16, 15, 11 y 10 participantes, respectivamente. La fisiopatología del DE fue: somático (48 participantes), visceral (29 participantes), neuropático (13 participantes) y desconocido (2 participantes). Todos los pacientes comenzaron con 200 µg de CFOT; si se precisaba más de una unidad de CFOT, para controlar el dolor de manera satisfactoria, se aumentaba la dosis en la siguiente crisis de dolor. Cuando se determinaba la dosis adecuada para controlar las crisis de dolor espontáneo, los pacientes entraban en la fase II del estudio, que era la fase aleatorizada. Veintisiete pacientes abandonaron el estudio antes de entrar en la fase de aleatorización; las razones de este abandono fueron: preferencia de los pacientes (15 participantes), progresión de la enfermedad (12 participantes) y efectos secundarios (10 participantes). De los 93 pacientes elegibles para la aleatorización, 51 (55%) eran mujeres, con una media de edad de los participantes de 54 años $\pm$ 12, y los tumores

más frecuentes fueron: mama (21 participantes), pulmón (17 participantes) y colorrectal (12 participantes). La mayoría de los pacientes usaban morfina oral (63 participantes) o fentanilo transdérmico (21 participantes) como medicación de base. De los 93 pacientes que entraron en la fase II del estudio, siete abandonaron durante esta fase por efectos secundarios. La aleatorización del estudio consistió en la administración de 10 unidades orales numeradas secuencialmente; siete contenían CFOT en la misma dosis que había sido satisfactoria en la fase I, y tres contenían placebo. Los participantes tuvieron que utilizar las unidades en un determinado orden. Si los pacientes no tenían alivio del dolor durante 30 min, podían tomar una nueva dosis de rescate. Ochenta y seis pacientes dieron datos sobre 730 episodios de DE. Dentro de los resultados del estudio se puede observar que CFOT produce, de manera significativa, una mejoría del alivio del dolor y una mayor disminución de la intensidad del mismo, comparado con placebo, en todos los resultados medidos ($p < 0,0001$). Los pacientes tenían una *ratio* de estado general mejor que placebo (1,98 vs 1,19; $p < 0,0001$) y precisaron, de manera significativa, una menor utilización de dosis de rescate cuando usaban CFOT que cuando utilizaban placebo (34 vs 15%; $p < 0,0001$). De los 93 pacientes que entraron en la fase II de aleatorización del estudio, 74 (80%) escogieron continuar el tratamiento de su DE con CFOT. Los efectos adversos más frecuentes relacionados con CFOT, y manifestados por los 130 participantes que iniciaron el estudio, fueron: mareo (22 pacientes), náuseas (18 pacientes), somnolencia (11 pacientes), estreñimiento (7 pacientes), astenia (6 pacientes), confusión (5 pacientes), vómitos (4 pacientes) y prurito (4 pacientes).

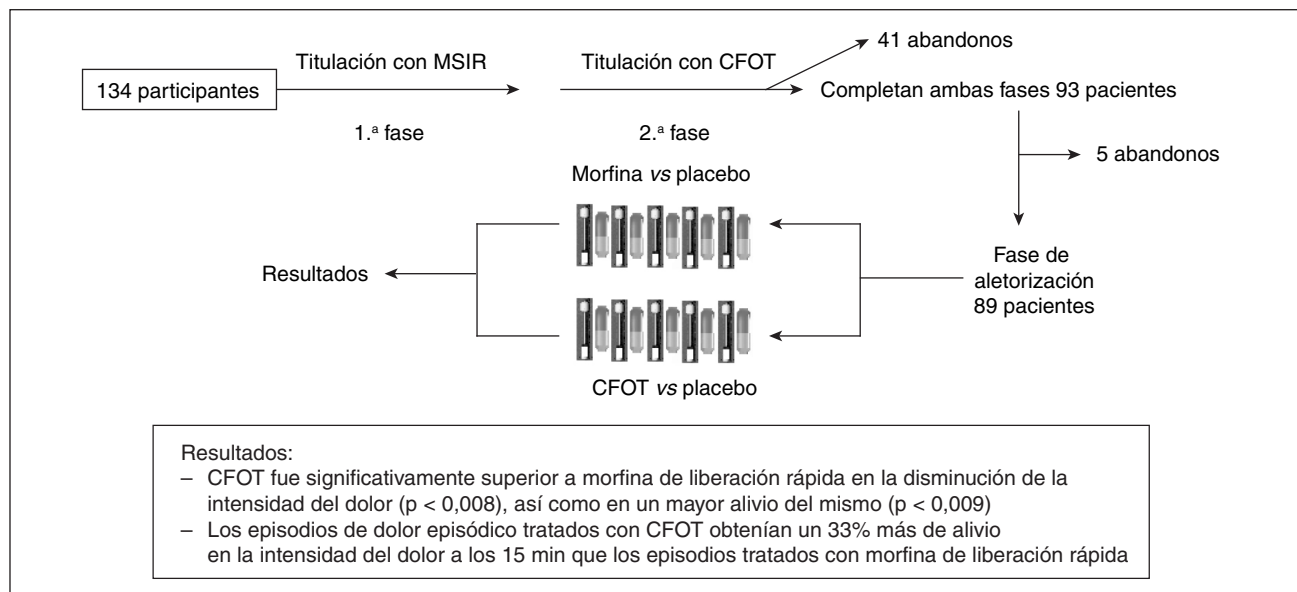


Figura 2. (Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91(1-2):123-30).

- El segundo estudio fue realizado por P.H. Coluzzi en 2001²⁴. Este estudio comparaba CFOT con morfina de liberación rápida para el tratamiento del DE (Fig. 2). Se reclutaron 134 pacientes en los cuales se tituló, previamente, la dosis de morfina hasta encontrar la dosis satisfactoria para el tratamiento del DE durante un periodo de 3 días consecutivos. La fase I del estudio fue un estudio abierto para titular la dosis de CFOT hasta encontrar la dosis óptima para tratar el DE con aceptables efectos adversos. Los participantes comenzaron con 200 µg de CFOT, y si se precisaba más de una unidad para controlar el dolor, se subía la dosis en la siguiente crisis de dolor. Cuando se encontraba la dosis adecuada, los participantes entraban en la fase II del estudio, donde se les administraba 10 unidades de medicación de rescate, en dos modelos, de forma aleatoria, que contenían, cada uno de ellos, cinco unidades orales transmucosa y cinco cápsulas, todos ellos prenumerados. Uno de los modelos contenía la dosis óptima de CFOT con cápsulas de placebo, y el otro modelo contenía placebo oral transmucoso con cápsulas que tenían la dosis óptima de morfina de liberación rápida. De los 134 participantes, 93 (69%) llegaron al final de la titulación con CFOT, y 41 abandonaron. Las razones más frecuentes para no completar el estudio fueron: violación del protocolo (17 participantes) y efectos secundarios (15 participantes); en cinco pacientes los efectos secundarios fueron relacionados con CFOT. De los 93 participantes elegibles para la aleatorización, 89 usaron el set de la medicación a estudio, ya que cinco pacientes

alcanzaron dosis de 1.600 µg sin obtener alivio de sus crisis de dolor y no continuaron el estudio. De los 89 pacientes que entraron en la fase II, 47 (53%) eran mujeres, con una edad media de los participantes de 55 años $\pm$ 11, y los tumores más frecuentes fueron: pulmón (15 participantes), mama (14 participantes) y colorrectal (13 participantes). La medicación basal de opioides incluía: morfina, fentanilo transdérmico, oxicodona, metadona e hidrocodona, en una relación de 43, 28, 14, 3 y 1 pacientes, respectivamente. Los participantes utilizaban diversos opioides como medicación de rescate, de los cuales los más comunes eran: morfina (66 pacientes), oxicodona (11 pacientes), hidrocodona (4 pacientes) e hidromorfona (3 pacientes). La fisiopatología del DE era: somático (46 participantes), visceral (25 participantes), neuropático (17 participantes) y desconocido (1 participante). No había relación entre las dosis de morfina de liberación rápida y las dosis de CFOT. Tampoco había relación entre las dosis de la medicación de rescate (tanto para la morfina rápida como para CFOT) y las dosis basales de opioides. En un primer análisis de la eficacia, CFOT fue significativamente superior a morfina de liberación rápida en la disminución de la intensidad del dolor ($p < 0,008$), así como en un mayor alivio del mismo ($p < 0,009$), en cada punto medido. Además, los episodios de DE tratados con CFOT obtenían un 33% más de alivio en la intensidad del dolor a los 15 min que los episodios tratados con morfina de liberación rápida ($p < 0,001$). Esto último puede ser debido a un inicio de acción más rápido con CFOT. Los efectos secunda-

rios más importantes descritos por los 134 participantes fueron: somnolencia (20 participantes), náuseas (18 participantes), estreñimiento (14 participantes) y mareos (10 participantes). Los efectos secundarios ocurrieron tanto en la titulación como en el estudio doble ciego, y como los participantes recibían tanto CFOT como morfina, era difícil atribuir los efectos secundarios específicamente a la morfina o al CFOT. Dieciocho participantes abandonaron el estudio debido a efectos secundarios.

- Cabe hablar, por último, de la reciente revisión Cochrane sobre el uso de opioides en el DE llevada a cabo por G. Zeppetella, et al. en 2006²⁵. El objetivo de esta revisión fue explorar y analizar los datos relacionados con la utilización de opioides en el manejo del DE. Para ello, emplearon como criterios de selección todos los ensayos controlados aleatorizados sobre opioides utilizados como medicación de rescate, frente a un comparador activo o bien frente a placebo, en pacientes con dolor oncológico. Las medidas de evaluación fueron: reducción de la intensidad del dolor (valorada mediante una escala apropiada), efectos adversos, satisfacción del paciente y calidad de vida. Los resultados mostraron que CFOT demostró ser un tratamiento eficaz para el tratamiento del DE, produciendo un mayor efecto analgésico, una mayor satisfacción global y un inicio de acción más rápido que el placebo y la mayoría de las medicaciones de rescate usadas habitualmente para el tratamiento del DE. Por lo tanto, los autores concluyen que hay pruebas que apoyan la efectividad del CFOT como tratamiento del DE, de modo que cualquier otro fármaco que se quiera utilizar en el tratamiento del dolor irruptivo debería tener a CFOT como comparador.
- La mayoría de estos estudios son anglosajones o realizados en el entorno anglosajón. En nuestro país no hay ningún estudio aleatorizado que pruebe la eficacia y seguridad de CFOT, pero sí existe un estudio de tipo observacional, estudio EDIPAD, llevado a cabo con una muestra importante de pacientes (312), y cuyo objetivo fue valorar la seguridad y tolerabilidad de CFOT en condiciones de práctica clínica habitual²⁶. Adicionalmente, se planteó la obtención de datos de efectividad del CFOT y la comparación de los mismos con los obtenidos hasta la visita basal para otros tratamientos administrados, distintos a CFOT. Desde octubre de 2002 hasta junio de 2003 se reclutaron 312 pacientes oncológicos, con dolor de base controlado con opioides, que presentaban crisis de dolor espontáneo, y fueron seguidos durante 1 mes, realizándose visitas de control semanales. Para ello, se contó con la participación de 65 investigadores que pertenecían tanto a unidades de cuidados paliativos (79 pacientes), unidades

de dolor (112 pacientes) como a servicios de atención domiciliaria (AECC) (121 pacientes). Se consideraron pacientes evaluables para seguridad todos aquellos que hubiesen sido expuestos al fármaco en estudio, es decir, todos aquellos pacientes que tuviesen, al menos, una visita de seguimiento tras la visita basal o que hubiesen presentado algún efecto adverso tras esta visita basal; para efectividad, fueron válidos todos aquellos pacientes que hubiesen acudido, al menos, a una visita de control y que cumpliesen los criterios de inclusión/exclusión. De los 312 pacientes incluidos (población para análisis por intención de tratar (ITT) = 100%), 17 no dispusieron de datos de seguimiento, por lo que no fueron incluidos ni para el análisis de seguridad ni para el de efectividad, sino únicamente para el análisis de la población ITT. De los 295/312 pacientes (94,6%) incluidos para el análisis de seguridad, 138 no cumplían los criterios de inclusión/exclusión del estudio, por lo que no pudieron ser incluidos en la población evaluable para efectividad, quedando finalmente 157/312 pacientes (50,3%) para dicho análisis. Se determinaron las siguientes variables: disminución de la intensidad del dolor tras la administración del tratamiento mediante una escala visual analógica (EVA) de 0-10 puntos, el tiempo transcurrido hasta que se producía el inicio del alivio del dolor y el alivio máximo tras el tratamiento administrado. Los resultados de seguridad y de efectividad fueron los siguientes: de los 295 pacientes evaluados, 59 (20%) presentaron alguna reacción adversa (Tabla 2). Todas ellas fueron de intensidad leve o moderada. No se notificó ninguna reacción adversa grave durante el desarrollo del estudio. Las reacciones más frecuentemente descritas fueron las de origen gastrointestinal, seguidas de alteraciones del SNC (somnolencia, alucinaciones, desorientación y mareo). En cuanto al análisis de efectividad, se observó que tras la administración de CFOT en la visita final (± 30 d), el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio del dolor fue significativamente menor que el transcurrido tras la administración de otros tratamientos distintos a CFOT antes de la visita basal ($12,1 \pm 12,9$ min vs $29,4 \pm 18,1$ min, respectivamente; $p < 0,001$). Asimismo, la disminución de la intensidad del dolor episódico (DID) tras el tratamiento fue significativamente mayor tras el tratamiento con CFOT, evaluado en la visita final, en comparación con la obtenida tras la administración de otros tratamientos distintos a CFOT hasta la visita basal. Por lo tanto, este estudio ha permitido corroborar los estudios anteriormente citados, ya que CFOT presenta un buen perfil de seguridad, comparable al de otros analgésicos opioides. Adicionalmente, los datos de efectividad obtenidos, pioneros en nuestro entorno, han permitido constatar que CFOT es un fármaco capaz de

Tabla 2. Reacciones adversas descritas en 59 pacientes en la población de seguridad (n = 295)

Reacción adversa catalogada por codificación WHOART	n (%) [*]
– Trastornos gastrointestinales (náuseas, estreñimiento, vómitos)	38 (64,4%)
– Trastornos psiquiátricos (somnolencia, alucinaciones, desorientación)	17 (28,8%)
– Mareo	10 (16,9%)
– Aumento de la sudoración	3 (5,1%)
– Alteración del gusto	1 (1,7%)
– Bradicardia	1 (1,7%)
– Edema bucal	1 (1,7%)
– Insuficiencia respiratoria	1 (1,7%)

^{*}Sobre los 59 pacientes que presentaron reacciones adversas.

disminuir, de forma significativamente más rápida, eficaz y específica el DE que padecen los pacientes oncológicos, en comparación con otros tratamientos previamente utilizados por estos pacientes, corroborando las conclusiones emitidas por P.H. Coluzzi en 2001²⁴, y G. Zeppetella en 2006²⁵.

Para terminar este apartado, en una publicación del grupo de expertos de la EAPC, sobre recomendaciones del uso de opioides en el dolor oncológico²⁷, en su apartado 14, describe el CFOT como un tratamiento efectivo para el DE en pacientes estabilizados con morfina oral regular o con un opiáceo alternativo del escalón 3 (Tabla 3).

CITRATO DE FENTANILO ORAL TRANSMUCOSO (CFOT)

Las bases que permiten sustentar los beneficios antes citados del CFOT se fundamentan tanto en las características fisiológicas de la mucosa oral, como en las fisicoquímicas propias del citrato de fentanilo. Desde la perspectiva de la fisiología de la mucosa oral hay que destacar que ésta posee una gran área de superficie, una temperatura uniforme, una alta permeabilidad y está bien vascularizada. Todo ello facilita la rápida absorción de fármacos que por sus características sean absorbibles. El fentanilo es un fármaco muy lipofílico, por lo que se produce una rápida absorción transcelular a nivel de la mucosa y una rápida extensión y distribución al SNC, obteniéndose, por lo tanto, una actividad analgésica inmediata (Fig. 3).

El CFOT es una formación sólida de fentanilo citrato. Está formulado en caramelo para disolverse poco a poco en la boca y facilitar la absorción transmucosa.

Se encuentra disponible en dosis de 200, 400, 600, 800, 1.200 o 1.600 mg. El fentanilo es metabolizado por el citocromo P450 3A4 isoforma en el hígado y mucosa intestinal, y eliminado (más del 90%) por biotransformación. En pacientes con alteraciones hepáticas y renales, CFOT debe ser administrado con precaución.

El CFOT se incorpora en una matriz edulcorada que se disuelve en la boca, permitiendo su rápida absorción de una parte de la dosis directamente a través de la mucosa oral. El 25% del total de la concentración de fentanilo cruza la mucosa bucal y entra en el sistema sanguíneo, obteniendo respuesta analgésica a los 5 min. El 75% restante pasa al sistema gastrointestinal (efecto de primer paso), de este 75% un tercio tiene una absorción lenta gastrointestinal y el 50% restante del total se pierde en el metabolismo y no se absorbe (Fig. 4).

El CFOT tiene efectos secundarios parecidos al resto de los opioides. Efectos serios incluyen depresión respiratoria, hipotensión y *shock*. En los ensayos clínicos se han visto: somnolencia (17%), cefalea (6%), náuseas (23%), prurito (2%), mareos (17%) y vómitos²⁸⁻³⁰.

El uso concomitante con otros depresores del SNC, incluidos otros opioides, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiacinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedativos, inhibidores del citocromo P450 (eritromicina, ketoconazol, etc.) y sustancias alcohólicas, puede producir efectos depresores aditivos como hipoventilación, hipotensión y sedación profunda. No es recomendable el uso en pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO por la impredecible potenciación de los mismos con los analgésicos opioides.

Debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal dada la importancia de estos órganos en su metabolismo y excreción.

CONCLUSIÓN

El DE es un fenómeno que ha adquirido importancia en los últimos años. Su tratamiento consiste en la administración de opioides de acción inmediata. En la práctica habitual se utilizaba el mismo opioide que utilizábamos para tratar el dolor de base, pero en diferentes formulaciones (p. ej. morfina de liberación retardada para el dolor de base y morfina de liberación rápida para el DE)²⁷, aunque se carecía de fundamento científico para esta práctica.

El CFOT es la primera medicación que se ha desarrollado de manera específica para el control del DE²³⁻²⁶, y ha demostrado una mayor eficacia en el control de las crisis de DE que los tratamientos convencionales, con unos márgenes de seguridad simi-

Tabla 3. Morfina y opiáceos alternativos en el tratamiento del dolor oncológico

1. El opiáceo de primera línea para el dolor oncológico moderado o intenso es la morfina	C
2. La vía óptima para la administración de morfina es la oral. Lo ideal es utilizar dos tipos de formulaciones: una de liberación normal (para el ajuste de la dosis) y la otra de liberación modificada (para el tratamiento de mantenimiento)	C
3. El método más simple para ajustar la dosis es con una dosis de morfina de liberación normal administrada cada 4 h y con la misma dosis para el dolor persistente. Esta dosis de «rescate» puede administrarse con la frecuencia necesaria (hasta 1/h), anotando la dosis total diaria de morfina recibida por el paciente. De esta forma puede ajustarse la dosis regular teniendo en cuenta la cantidad total de morfina de rescate	C
4. Si el dolor regresa sistemáticamente antes de la siguiente dosis regular, ésta debe incrementarse. En general, la morfina de liberación normal no necesita administrarse con una frecuencia superior a las 4 h y la morfina de liberación modificada, con una frecuencia superior a las 12-24 h (de acuerdo con la duración prevista de la formulación). Los pacientes estabilizados con morfina oral regular requieren en todo momento acceso a una dosis de rescate para controlar el dolor «persistente»	A
5. Algunos países no disponen de una formulación de liberación normal de morfina, aunque esa formulación es necesaria para el tratamiento óptimo del dolor. Si el tratamiento se inicia con morfina de liberación modificada, se necesita una estrategia diferente. Los cambios en la dosis regular no deben hacerse con una frecuencia superior a 1/48 h, lo que significa que la fase de ajuste de la dosis será prolongada	C
6. En el caso de los pacientes que ya estén recibiendo morfina de liberación normal cada 4 h, la administración de una dosis doble a la hora de acostarse es una forma sencilla y efectiva de que el dolor no les despierte	C
7. Existen diferentes formulaciones de liberación modificada. No hay evidencias de que las formulaciones administradas cada 12 h (comprimidos, cápsulas o solución) difieren sustancialmente en cuanto a la duración de su efecto y su potencia analgésica relativa. Lo mismo puede decirse de las formulaciones administradas cada 24 h, si bien en este caso existen menos evidencias al respecto	A
8. Si los pacientes no pueden tomar morfina por vía oral, la vía alternativa preferente es la subcutánea. En general, no existe ninguna indicación para la administración de morfina por vía intramuscular en el dolor oncológico crónico, puesto que la administración subcutánea es siempre más sencilla y menos dolorosa	C
9. La relación entre potencias relativas medias de morfina oral y morfina subcutánea se sitúa entre 1:2-1:3 (es decir, 20-30 mg de morfina por vía oral es equianalgésica a 10 mg de morfina mediante inyección subcutánea)	C
10. En pacientes que necesitan morfina parenteral continua, el método preferido de administración es la infusión subcutánea	C
11. La perfusión endovenosa de morfina puede ser la mejor opción en pacientes: a) que ya tienen una línea endovenosa permanente; b) con edema generalizado; c) que desarrollan eritema, sensibilidad dolorosa o abscesos estériles con la administración subcutánea; d) con trastornos de la coagulación, y e) con una mala circulación periférica	C
12. La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la morfina endovenosa se sitúa entre 1:2-1:3	A
13. Las vías bucal, sublingual y nebulizada para la administración de morfina no se recomiendan, puesto que de momento no existen evidencias de un beneficio clínico frente a las vías convencionales	B
14. El citrato de fentanilo por vía oral transmucosa (CFOT) es un tratamiento efectivo para el «dolor episódico» en pacientes estabilizados con morfina oral regular o con un opiáceo alternativo del escalón 3	A
15. El tratamiento eficaz del dolor con opiáceos requiere el logro de una analgesia adecuada sin excesivos efectos secundarios. Con estos criterios, la aplicación de las directrices de la OMS y la EAPC (utilizar morfina como el opiáceo preferente en el escalón 3) asegura un control eficaz del dolor oncológico crónico en la mayoría de los pacientes. En una pequeña minoría de pacientes, el logro de un alivio adecuado sin excesivos efectos secundarios puede depender del uso de opiáceos alternativos, la administración espinal de analgésicos o métodos no farmacológicos para el control del dolor	B
16. Una pequeña proporción de los pacientes que reciben morfina oral (conjuntamente con un analgésico no opiáceo adyuvante en caso necesario) sufren efectos adversos intolerables antes de conseguir un alivio adecuado del dolor. En tales pacientes debe considerarse la sustitución de la morfina por un opiáceo alternativo o la utilización de otra vía de administración	B
17. La hidromorfona o la oxycodona, si están disponibles en formulaciones tanto de liberación normal como de liberación modificada para su administración por vía oral, son alternativas eficaces a la morfina oral	A
18. La metadona es una alternativa eficaz, pero puede ser más complicada de utilizar en comparación con otros opiáceos debido a las marcadas diferencias entre individuos en su semivida plasmática, la potencia analgésica relativa y la duración de su acción. No se recomienda su uso a médicos no especialistas	C
19. El fentanilo transdérmico es una alternativa eficaz a la morfina oral, pero es mejor reservarlo para pacientes con requisitos estables de opiáceos. Puede ofrecer ventajas especiales a los pacientes que ya no pueden recibir morfina por vía oral, como alternativa a la perfusión subcutánea	B
20. En pacientes que obtienen una analgesia inadecuada o sufren efectos secundarios intolerables pese al uso óptimo de opiáceos sistémicos y no opiáceos, debe considerarse la administración espinal de analgésicos opiáceos en combinación con anestésicos locales o clonidina	B

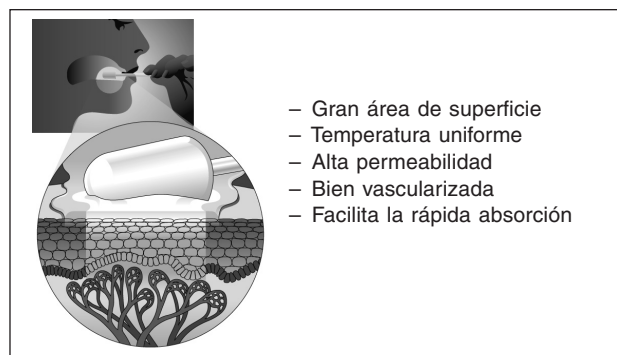


Figura 3. Fisiología de la mucosa oral.

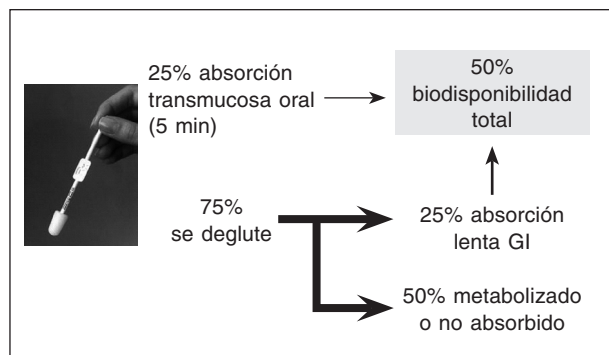


Figura 4.

Tabla 4. Solidez y consistencia de las evidencias que apoyan cada una de las recomendaciones (y utilizada por la Agency for Health Policy and Research de EE.UU.)

A.	Se requiere al menos un estudio aleatorizado controlado como parte de la literatura de buena calidad y consistente que apoya esa recomendación en particular (niveles de evidencia Ia y Ib)
B.	Se requiere la disponibilidad de estudios clínicos correctamente realizados, pero no estudios clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación (niveles de evidencia IIa, IIb y III)
C.	Se requieren evidencias obtenidas de informes o dictámenes de comités de expertos y/o de las experiencias clínicas de autoridades respetadas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables de buena calidad (nivel de evidencia IV)
<i>Categoría de evidencias</i>	
Ia.	Evidencias de metaanálisis de estudios aleatorizados controlados
Ib.	Evidencias de al menos un estudio aleatorizado controlado
IIa.	Evidencias de al menos un estudio controlado sin aleatorización
IIb.	Evidencias de al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental
III.	Evidencias de estudios descriptivos no experimentales, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles
IV.	Evidencias de informes o dictámenes de comités de expertos o de las experiencias clínicas de autoridades respetadas, o de ambas fuentes

lares al resto de opioides. Esta eficacia ha quedado patente en la reciente revisión Cochrane, realizada para evaluar el uso de opioides en el tratamiento del DE, y que estableció que CFOT es el único opioide con evidencia científica que avala su uso en esta enfermedad, y en la guía de uso de opioides en dolor oncológico desarrollada por la EAPC, en la que se recomienda el uso de CFOT como el tratamiento de elección en el manejo del DE, con un nivel de evidencia A (Ia y Ib) (Tablas 3 y 4).

BIBLIOGRAFÍA

- WHO. Cancer pain relief and palliative care. Ginebra: WHO; 1996.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi PH, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999;79(2-3):303-12.
- Foley KM. Pain assessment and cancer pain syndromes. En: Doyle D, Hanks G, McDonald N. *Oxford textbook of palliative medicine*. 2.^a ed. Nueva York: Oxford Medical Publications; 1998. p. 310-30.
- Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. *Pain* 1999;82:263-74.
- 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.
- Zeppetella G, Ribeiro MDC. The pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opinion in Pharmacotherapy* 2003;4(4):493-502.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.
- Bruera E, Scholler T, Wenk R, et al. A prospective multi-center assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:348-55.
- Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical centre. *Pain* 2003;101:55-64.
- Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalisations, emergency department visits, and physicians office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain* 2002;3:38-44.
- Twycross R. *Pain relief in advanced cancer*. Nueva York: Churchill Livingstone; 1994. p. 31-149.
- Gómez Batiste X, Planas J, Roca J, Viladiu P. Cuidados paliativos en oncología. Barcelona: Jims; 1996. p. 117-25.
- Banning A. Treatment outcome in a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991;47:129-34.
- Mercadante S, Maddaloni S, Roccella S, et al. Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. *Pain* 1992;50:151-5.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
- Nabal M, Naudí C, Ramírez M, Ormo C. Prevalencia del dolor episódico y continuo en cuidados paliativos. *Rev Soc Esp Dolor* 2001;8:265-8.
- Gómez-Batiste X, Madrid F, Morenoa F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(1):45-52.
- Fine PG, Streisand JB. A review of oral transmucosal fentanyl citrate: potent, rapid and non invasive opioide analgesia. *J Palliative Med* 1998;1:55-63.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition and management. *Oncology (Williston Park)* 1989;3 Suppl 8:25-9.
- Coluzzi PH. Cancer pain management: newer perspectives on opioids and episodic pain. *Am J Hosp Palliat Care* 1998;15(1):13-22.
- Portenoy RK. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain. *Seminars in Oncology* 1997;24:7-12.
- Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 1998;90(8):611-6.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91(1-2):123-30.
- Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No: CD004311.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD004311. pub2.
- Trelis J, Pérez-Hernández C, Sánchez-Domínguez F, Martínez-Calderón F, Gracia A, Zsolt I. Citrato de fentanilo oral transmucosa en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer en España: resultados del estudio EDIPAD. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:184-96.
- Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
- Streisand J, Varsel J, Stanki D, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosa fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991;75:223-9.
- Farrar JT, Cleary JF, Rauck R, et al. OTFC: randomized double-blind, placebo controlled trial for treatment of oral transmucosal fentanyl citrate in cancer pain. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:611-6.
- Fine PG, Marcus M. An open-label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 1991;45:149-54.

CASO CLÍNICO

Carcinoma de cérvix y dolor episódico

HISTORIA ONCOLÓGICA

Paciente de 42 años de edad, diagnosticada en agosto de 2001 de carcinoma epidermoide de cérvix T4 N1 M0 (estadio IVA de la Figo). Se realizó intervención quirúrgica con resección incompleta, dejando restos de tumor primario y ganglios ilíacos internos y externos. Posteriormente se decidió iniciar tratamiento con quimioterapia a base de cisplatino más 5-fluorouracilo en perfusión de 96 h/21 d, recibiendo un total de tres ciclos, combinado con radioterapia concomitante que finalizó en noviembre de 2001, alcanzando respuesta completa. Desde entonces revisiones periódicas normales, hasta febrero de 2003 en que, en una revisión programada, se observa en la TC torácica de reevaluación la presencia de nódulos pulmonares basales y periféricos sugerentes de metástasis, así como adenopatías intraaortocavas y retroperitoneales.

Ante la presencia de recidiva tumoral, con metástasis pulmonares y ganglionares, se decidió iniciar nueva línea de quimioterapia según un esquema bleomicina más cisplatino más ifosfamida, del que recibió tres ciclos con progresión pulmonar y mala tolerancia (toxicidad hematológica y renal). En la TC toracoabdominal de agosto de 2003 se objetivan múltiples nódulos pulmonares de hasta 3 cm, adenopatías retroperitoneales de 2,2 cm, adenopatías retrocrurales bilaterales y edema de miembro inferior derecho, sin lesiones hepaticoesplénicas. Ante la progresión de la enfermedad se decide cambiar a una nueva línea de quimioterapia, según protocolo carboplatino AUC 5 y paclitaxel cada 21 días, del que recibió dos ciclos, con toxicidad hematológica grado III/IV.

En octubre de 2003 (4/10/2003) ingresa en el hospital por empeoramiento del estado general, con astenia intensa, náuseas, vómitos y diarrea, así como dolor en miembro inferior derecho, mal controlado con su analgesia habitual. Durante el ingreso fue vista por cirugía vascular, que descarta TVP, atribuyendo el edema del miembro inferior derecho a compresión mecánica por atrapamiento tumoral. Asimismo, presentó un episodio de retención aguda de orina que precisó la colocación de sonda vesical, que posteriormente fue retirada con buen control de esfínteres. También presentó anemia, que precisó repetidas transfusiones de hematíes, y trombopenia grado IV, no recuperada en el momento del alta (15/10/2003), sin evidencia de sangrado activo.

Dada la situación actual de su proceso de base y las complicaciones actuales que presenta, se decide suspender tratamiento quimioterápico, y seguimiento por la unidad de cuidados paliativos domiciliarios para control sintomático.

PRIMERA VISITA EN DOMICILIO

En la primera visita, realizada en el domicilio a los 6 días del alta (21/10/2003), nos encontramos a una paciente con mal estado general, palidez de piel y mucosas, caquexia III/IV, consciente, y con desorientación temporoespacial. Refiere insomnio por la noche, con adormecimiento durante el día. En cuanto al dolor, presenta tres tipos diferentes: un primer dolor a nivel abdominal, de características somático-visceral, con un EVA de 3/10; presenta un segundo dolor, de características neuropáticas, en extremidad inferior derecha, continuo, quemante, con un EVA 7/10, y un tercer dolor, en forma de crisis, que no relacionaba con ningún movimiento específico, y que podía aparecer tanto a nivel abdominal como a nivel de extremidad inferior derecha, y con un EVA de 9/10. La paciente refiere que el dolor a nivel abdominal está bien controlado el día del cambio del parche de fentanilo, y al día siguiente, pero el día que toca el nuevo cambio la paciente refiere aumento del dolor basal. En cuanto al dolor de la extremidad inferior derecha, no manifiesta mejoría con el tratamiento analgésico actual. Asimismo, refiere que el tratamiento analgésico prescrito para cuando aparecen las crisis de dolor no le producen alivio, y si éste aparece es al cabo de más de 1 h desde que tomó la medicación de rescate. La paciente también nos manifiesta tener que ir muchas veces al servicio, orinando poca cantidad, sin presencia de disuria ni tenesmo, y con una orina muy concentrada y maloliente. No refiere náuseas ni vómitos, y manifiesta que lleva 5 días sin realizar deposición. Temperatura de 38 °C.

En la exploración llama la atención la presencia de un abdomen distendido, globuloso, timpánico, difícil de valorar, con presencia de dolor a la palpación a nivel suprapúbico. Presenta edema importante en extremidad inferior derecha, de características linfáticas, que llega hasta la raíz del muslo, duro, que no deja fovea. Test de Pfeizer con cuatro errores. Llama la atención un olor desagradable en la habitación. Resto de la exploración sin interés.

Se realiza analítica de urgencia con los siguientes resultados: urea 85, creatinina 1,6, K 5,2, pruebas de función hepática normal; hemograma: hemoglobina 11,1, leucocitos 4.200, plaquetas 12.000. El tratamiento que tiene en la actualidad es el siguiente: omeprazol un comprimido con el desayuno; Duphalac un sobre en desayuno y comida; metoclorpropamida un comprimido/8 h; fentanilo transdérmico 75 µg/72 h; ibuprofeno 600 mg/8 h; loracepam 1 mg por la noche, y morfina de liberación rápida comprimidos de 10 mg, como medicación de rescate cuando aparezcan las crisis de dolor.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Con el diagnóstico de posible retención urinaria se coloca sonda vesical, apreciándose una orina de características achocolatada, maloliente. Con el diagnóstico diferencial de probable absceso ginecológico frente a infección por anaerobios, se pauta tratamiento empírico con metronizadol (Flagyl) 500 mg/8 h. Se sospecha, asimismo, la presencia de *delirium* leve (Pfeizer de cuatro errores), por lo que se retiran medicamentos como metoclorpropamida, loracepam, ibuprofeno, que pueden agravar el *delirium*, y se pauta haloperidol en gotas 1 mg/8 h (1 mg = 10 gotas), como tratamiento específico del *delirium* y como antiemético central. Se comienza tratamiento con gabapentina 300 mg/8 h, como tratamiento específico del dolor neuropático, y aumento progresivo de la dosis según tolerancia. Se inicia tratamiento, como medicación de rescate, con citrato de fentanilo oral transmucoso (CFOT) (400 µg) con titulación progresiva de la dosis, hasta alcanzar una dosis óptima de respuesta con 600 µg. Se decide mantener los parches de fentanilo transdérmico, para el dolor visceral, pero se pasa a cambiar los parches cada 48 h, como tratamiento del dolor por fin de dosis. Se inicia tratamiento con corticoides (deflacort 30 mg en desayuno y comida) para intentar disminuir la compresión a nivel pélvico y mejorar el edema a nivel de la extremidad inferior derecha.

A la semana de tratamiento, la paciente se encuentra mejor, está consciente y orientada, duerme mejor por la noche y no refiere dolor en extremidad inferior derecha ni a nivel abdominal, aunque presenta algún episodio de crisis que controla bien con CFOT. La orina es clara y abundante, y hay disminución del edema en extremidad inferior derecha, lo que le permite una mejor deambulación, e incluso salir a la calle a dar pequeños paseos.

Durante el mes de noviembre, y en analíticas de control, se observa un aumento progresivo de la creatinina, complicación frecuente en los tumores de cérvix, que se controla con furosemida, ya que se

descarta tratamiento derivativo por parte de la paciente y de la familia.

En diciembre de 2003 (9/12/2003), refiere nuevo aumento del dolor en extremidad inferior derecha y en ambos costados, de características neuropáticas, y que aparece al menor roce (incluso con la camisa del pijama). Se encuentra más obnubilada y apática. En la exploración se observa nuevo aumento del linfedema en extremidad inferior derecha, con un test de Pfeizer que presenta cinco errores. En este momento la medicación que tiene es la siguiente: gabapentina 600 mg/8 h, CFOT (Actiq®) 800 µg como medicación de rescate, fentanilo transdérmico (Durogesic®) 75 µg/48 h como medicación de base, furosemida (40 mg en desayuno y comida) como tratamiento de la insuficiencia renal crónica obstructiva secundaria al proceso de base.

Se realiza analítica con el siguiente resultado: urea 130, Cr 4,1, Na 131, K 5,7, osmolaridad de 264, Hg 10,7, leucocitos 8,1, y plaquetas 62.000.

Ante la sospecha de nuevo *delirium* por neurotoxicidad secundaria a opioides y como consecuencia de la insuficiencia renal, se decide retirar el fentanilo transdérmico y realizar una rotación de opioides pasando a metadona, ya que precisa menos ajustes en la insuficiencia renal, comenzando con 5 mg/8 h, y se mantiene CFOT, pero se disminuye la dosis de rescate a 600 µg, manteniendo el resto de la medicación.

En la siguiente visita, realizada a las 48 h de iniciar el tratamiento, la paciente se encuentra mejor, está más despierta y consciente, no refiere dolor, aunque no observa mejoría del linfedema de la extremidad inferior derecha, y aparece el mismo cuadro en extremidad inferior derecha izquierda. La paciente permanece asintomática, con deterioro funcional progresivo, pero con buen control del dolor y sin alteración cognitiva y de la atención reseñable. Fallece el 1/1/2004, en su domicilio, con buen control sintomático.

COMENTARIO

En esta paciente no se había realizado, anteriormente, una correcta exploración del dolor. La paciente presentaba dos tipos de dolor: uno somático, cuya indicación son los opioides, y que en este momento se encuentra controlado con fentanilo transdérmico (EVA 3/10), y otro neuropático, no controlado en el momento actual (EVA 7/10), y cuyo tratamiento consiste en la administración de fármacos como los neuromoduladores o antidepresivos; por este motivo se inicia tratamiento con gabapentina. Asimismo, la paciente presentaba dos tipos de dolor episódico (DE): uno de ellos consistía en crisis de dolor irruptivo,

que no relacionaba con ningún movimiento, y para cuyo tratamiento se precisa medicación de rescate, y un segundo tipo de DE, que consistía en la exacerbación del dolor antes de la nueva dosis de la medicación de base, y que se conoce como dolor fin de dosis. Para el tratamiento de esta última es preciso, o bien el aumento de la dosis del analgésico de base, o bien el cambio en la pauta de administración. En esta paciente se elige esta segunda opción, puesto que el dolor está controlado las primeras 48 h.

La paciente no estaba satisfecha con su medicación de rescate, por lo que, basándonos en la evidencia que existía en ese momento, decidimos cambiar el opioide, utilizando para ello CFOT, que era el opioide que había demostrado una mayor seguridad y efectividad en el tratamiento del DE, consiguiendo un resultado satisfactorio. En cuanto al dolor de fin de dosis, se decide disminuir el tiempo de cambio del parche transdérmico de fentanilo, pasando de 72 a 48 h, con desaparición de este tipo de dolor.

Cuando aparece el nuevo episodio de neurotoxicidad por opioides, como consecuencia de la insuficiencia renal crónica, se decide rotar el opioide de

base y sustituir fentanilo transdérmico por metadona, que es el opioide que demuestra un mejor perfil de seguridad en los pacientes con insuficiencia renal. Se decide mantener el CFOT, aunque se disminuye la dosis de rescate, por la insuficiencia renal, con un buen control analgésico.

BIBLIOGRAFÍA

- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999;79(2-3):303-12.
- Fine RG, Streisand JB. A review of oral transmucosal fentanyl citrate: potent, rapid and non invasive opioid analgesia. *J Palliative Medicine* 1998;1:55-63.
- Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 1998;90(8):611-6.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91(1-2):123-30.
- Trelis J, Pérez-Hernández C, Sánchez-Domínguez F, Martínez-Calderón F, Gracia A, Zsolt I. Citrato de fentanilo oral transmucosa en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer en España: resultados del estudio EDIPAD. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:184-96.