

# Opioides en dolor por cáncer

C. DE BARUTELL Y C. PICHOT

## RESUMEN

La prevalencia del dolor por cáncer es elevada, dependiendo del estadio de la enfermedad. El tratamiento del dolor por cáncer se fundamenta en una identificación y valoración de la causa del dolor, siendo primordial realizar un tratamiento individualizado. El tratamiento farmacológico sigue siendo la piedra angular del tratamiento de estos pacientes. Seguimos basándonos en la ya clásica «escalera analgésica de la OMS».

El empleo de opioides en dolor por cáncer está aceptado por todos y fuera de cualquier controversia, pero todavía existen muchos tópicos por parte de los médicos y demás personal sanitario, de los farmacéuticos, de los pacientes y familiares y de las autoridades sanitarias que hacen que todavía se receten en pocas ocasiones, observando que muchos enfermos de cáncer continúan durante su enfermedad con dolor intenso no aliviado.

Importante realizar una cuidadosa titulación del opioide y tratar adecuadamente los efectos adversos si se presentan, diferenciándolos de los efectos que puede ocasionar la comorbilidad tan frecuente en estos pacientes. También conocer que la respuesta a opioides es diferente según el tipo de dolor que se trate.

**Palabras clave:** Dolor por cáncer. Tratamiento con opioides. Opioides débiles. Opioides potentes.

## ABSTRACT

The prevalence of cancer pain is quite high depending on the stage of the disease. The treatment of cancer pain is based on identification and assessment of the cause of the pain as individualised treatment is basic. A pharmacological approach is still the key stone of treatment in these patients. We still base our decision on the classic "WHO pain scale".

The use of opioids for cancer pain is readily accepted by all and causes no controversy, but there is still considerable reticence on the part of physicians and other health care providers, pharmacists, patients and family members and health authorities and this means they are prescribed on few occasions, thus leaving many cancer patients to suffer unalleviated intense pain during progress of their disease.

It is important to titrate the dose of opioid carefully and adequately treat any side effects should they appear by differentiating them from the effects of the comorbidity so common among these patients. It is also important to know that the response to opioids is different depending on the type of pain. (DOLOR. 2009;24:82-7)

*Corresponding author: Carlos de Barutell, barutell@clinicadeldolor.com*

**Key words:** Cancer pain. Treatment with opioids. Weak opioids. Powerful opioids.

### Dirección para correspondencia:

---

## INTRODUCCIÓN

---

El dolor es una temida complicación del cáncer que la mayoría de pacientes asume que padecerá en algún momento de su enfermedad. Las revisiones sistemáticas de los últimos treinta años sugieren que la prevalencia del dolor por cáncer es alta, variando según los estadios de la enfermedad, siendo de más del 64% en estadios avanzados. La prevalencia conjunta es superior al 50% y más de un tercio de estos pacientes tiene un dolor de moderado a intenso. Por lo tanto, aunque no todos los pacientes de cáncer tienen dolor, la mayoría sí que lo sufren, y a pesar de los adelantos, tanto farmacológicos como de técnicas de tratamiento aparecidas en los últimos 20-30 años, una significativa proporción de enfermos continúa en el transcurso de la enfermedad con un dolor no aliviado.

El dolor de los pacientes con cáncer puede ser debido al propio tumor, a las pruebas diagnósticas y diferentes tratamientos o bien a una enfermedad subyacente. El éxito del tratamiento del dolor requiere un conocimiento de los mecanismos subyacentes del dolor por cáncer, siendo necesario realizar una concienzuda historia y exploración clínica, intentando identificar la causa del dolor y conociendo las diferentes estrategias de tratamiento adecuadas para cada caso, teniendo la habilidad de adaptar un tratamiento a las necesidades de cada paciente<sup>1</sup>.

---

## TRATAMIENTO DEL DOLOR POR CÁNCER

---

Los principios fundamentales para el control del dolor por cáncer se basan en una cuidadosa identificación y valoración de la causa del dolor, siendo primordial realizar un tratamiento individualizado. Hay un amplio abanico de posibilidades a considerar que incluyen la terapia modificadora del dolor no específica, basada fundamentalmente en terapia farmacológica (analgésia y coadyuvantes), otras medidas que alivian el dolor y siempre con soporte psicológico y terapia específica modificadora del tumor (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y cirugía).

El tratamiento farmacológico más empleado en la terapia del dolor por cáncer se fundamenta en la clásica «escalera analgésica de la OMS»<sup>2</sup> con la que se puede obtener un control adecuado del dolor en la mayoría de los pacientes. Se basa en una serie de

principios muy simples como fácil elección de analgésico, simplicidad de elección de vía de administración, individualización de la dosis sobre todo de opioides potentes, dosificación adecuada e intervalos fijos, uso concomitante de coadyuvantes y tratamiento de los efectos indeseables si aparecen. Aunque no existen estudios controlados y randomizados del método, el mismo ha sido validado por diferentes autores que confirman que del 70 al 90% de pacientes con dolor por cáncer tratados con este método obtienen un adecuado alivio de su dolor<sup>3</sup>.

Está controvertido el empleo del 2.º escalón de la escalera, ya que varios estudios han demostrado que el empleo de opioides débiles no tiene ventajas, e incluso presenta desventajas sobre el empleo de dosis bajas de opioides potentes<sup>4</sup>. Pero esta discusión es sólo académica y no hace negar la utilidad de la escalera. Dependiendo de factores individuales (paciente, estadio de la enfermedad, problemas sociales) el médico comenzará con opioides débiles o dosis bajas de opioides potentes.

---

## OPIOIDES EN DOLOR POR CÁNCER

---

Los medicamentos analgésicos son el pilar fundamental del tratamiento del dolor por cáncer. Si el dolor no ha respondido a los AINE y analgésicos del primer escalón, o si la intensidad del dolor así lo aconseja, debemos iniciar tratamiento con opioides débiles o, como hemos mencionado anteriormente, con dosis bajas de opioides potentes.

Está generalmente aceptado el empleo de opioides en el tratamiento de los pacientes con dolor oncológico. Pero desafortunadamente el tratamiento de algunos pacientes está dificultado o impedido por tópicos de los pacientes, de los cuidadores y familiares y de los médicos, con el uso de la morfina. Pero la tolerancia, la dependencia física, la adicción y los efectos indeseables graves, como la depresión respiratoria, son irrelevantes en la práctica clínica, siendo necesario una adecuada educación profesional para mejorar el control del dolor en estos pacientes<sup>5</sup>.

Los opioides, a diferencia de otras medicaciones, no tienen dosis estándar sino que la misma debe ser ajustada según la respuesta individual, de ahí la importancia de una adecuada titulación.

La titulación de opioides es un proceso en el que la dosis del mismo es modificada hasta la mínima cantidad que controla el dolor del paciente o se desarrollan efectos indeseables. La dosis debe ser

adaptada a las necesidades del paciente, debiéndose comenzar con dosis bajas y siendo ajustadas hacia arriba o abajo (titulada) de acuerdo a la respuesta<sup>6</sup>. Generalmente se emplean los opioides de acción corta, la mayoría de veces morfina de liberación normal, durante el periodo inicial de titulación, pasando a preparados de liberación sostenida cuando se ha alcanzado la dosis que alivia el dolor. La titulación de opioides por otras vías alternativas (subcutánea, endovenosa) es posible y se realiza de manera similar a la de la vía oral. Mucho más complicada es la titulación de metadona debido a la vida media tan variable interindividual (de 8 hasta más de 100 h), lo que hace posible la acumulación y la aparición de efectos indeseables graves, por lo que debe ser realizada siempre por especialistas<sup>7</sup>. En ocasiones, una vez titulada la dosis, es necesario rebajarla por disminución del dolor debido a terapia antitumoral (radioterapia, quimioterapia), bloqueos nerviosos o procedimientos ablativos, o por aparición de efectos indeseables que dificultan o impiden el tratamiento.

Sensibilidad a opioides<sup>8,9</sup>. Algunos síndromes de dolor responden mejor a opioides que otros. El dolor nociceptivo responde mejor que el dolor neuropático. Aunque es frecuente afirmar que el dolor neuropático no responde a opioides, la mayoría de las ocasiones sí que es sensible, aunque en ocasiones la dosis necesaria para controlar el dolor debe ser muy elevada y no tolerada por el paciente por los efectos indeseables que aparecen. En estos casos, la analgesia puede ser mejorada por la adición de analgésicos y/o AINE y sobre todo por coadyuvantes (antidepresivos, antiepilépticos) que pueden ser administrados en todos los escalones de la escalera analgésica.

Aunque los opioides son con frecuencia analgésicos muy efectivos, no están desprovistos de efectos indeseables<sup>10</sup>, los que podemos agrupar en cuatro grupos (Tabla 1).

Las náuseas aparecen en más de 2/3 de los pacientes pero generalmente se resuelven en 3-4 días, la sedación y la alteración cognitiva mejora alrededor de los 5-7 días, pero la constipación que afecta prácticamente a todos los pacientes no disminuye durante todo el tratamiento.

Los efectos adversos pueden ser tratados rebajando la dosis de opioides, cambiando de opioide (rotación de opioides)<sup>11,12</sup>, variando la vía de administración o realizando tratamiento sintomático.

Los efectos indeseables deben ser diferenciados de la comorbilidad o de la interacción de drogas.

**Tabla 1. Efectos adversos de los opioides**

- 
- Sobre el Sistema Nervioso Central (SNC): somnolencia, deterioro mental, alucinaciones, alteraciones de la visión, delirio, agitación, euforia, mioclonias, hiperalgesia, convulsiones y depresión respiratoria
  - Gastrointestinales: estreñimiento, náuseas y vómitos
  - Sobre el Sistema Nervioso Autónomo (SNS): boca seca, retención urinaria, hipotensión postural
  - Cutáneos: prurito y sudoración
- 

Aproximadamente el 80% de pacientes con cáncer avanzado experimentan dolor intenso pero no es infrecuente que presenten otros problemas que pueden confundirse con los efectos adversos de los opioides (Tabla 2).

---

## OPIOIDES DÉBILES

---

Como ya se ha comentado, el segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS es el más cuestionado y muchos autores se preguntan si es realmente necesario. No obstante, los estudios no aportan los suficientes datos para confirmar o rechazar el uso de opioides débiles en el segundo nivel para el tratamiento del dolor oncológico moderado<sup>4</sup>.

### Codeína

Es un agonista de los receptores  $\mu$  débil que se biotransforma parcialmente (12%) en morfina, lo que explica en parte sus efectos analgésicos. En España solamente tenemos disponible la presentación oral. En la actualidad raramente se emplea como droga única para el tratamiento del dolor por cáncer, pero sigue siendo muy utilizada en combinación

**Tabla 2. Condiciones de comorbilidad en pacientes con cáncer**

- 
- Sedación, alteración cognitiva, náuseas y vómitos, mioclonias pueden producirse por:
- Sepsis
  - Hipercalcemia
  - Metástasis cerebrales o meníngeas
  - Fallo renal
  - Fallo hepático
  - Deshidratación
  - Hiponatremia
  - Hipoxia
  - Accidente Vascular Cerebral (AVC)
  - Medicación: antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas
-

con analgésicos no opioides (paracetamol, ibuprofeno). No obstante la combinación, según algunos estudios, no aporta ninguna diferencia en cuanto a eficacia en relación a empleo de AINE solo y en cambio provoca más efectos indeseables<sup>13,14</sup>.

### Tramadol

El tramadol es el único de los medicamentos del 2.º escalón (opioides para dolor moderado) que ha demostrado utilidad en diferentes cuadros de dolor, tanto agudos como crónicos, con buen perfil de tolerabilidad y baja incidencia de efectos indeseables. Posee un mecanismo de acción dual, agonista sobre los receptores  $\mu$  y potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Ha demostrado eficacia en dolor oncológico, bien como analgésico único<sup>15,16</sup> o como asociado a otros analgésicos (paracetamol). Está disponible en una gran variedad de presentaciones (cápsulas de liberación normal, comprimidos de liberación sostenida, solución, gotas, inyectables) que facilitan su administración.

---

## OPIOIDES POTENTES

---

### Morfina

La morfina es considerada como la droga de elección en el tratamiento del dolor de cáncer. Se puede administrar por diferentes vías: oral, subcutánea, rectal, intravenosa, epidural e intratecal. Menos usadas son las vías intramuscular, sublingual o tópica. La vía oral<sup>17</sup> es la preferida debido a su fácil empleo y a la buena aceptación por los pacientes. Cuando los pacientes son incapaces de tragar o de absorber medicación oral se pueden emplear otras vías. En cuidados paliativos se emplea frecuentemente la vía subcutánea a dosis de la mitad a un 1/3 de la dosis oral. En pacientes con gastrostomía se puede emplear preparados de liberación normal o sostenida a través del tubo de gastrostomía. La vía rectal es una opción en estos pacientes con dificultades al tragar, pudiéndose dar los preparados de liberación normal a la misma dosis ya que la biodisponibilidad es la misma. La vía endovenosa se emplea con frecuencia para titular la dosis de manera rápida. También puede usarse en pacientes que tengan implantado un acceso endovenoso o cuando la vía subcutánea no es posible utilizar por edema intenso, circulación periférica reducida, alteraciones de la coagulación, eritema o inflamación de la zona de administración.

La vía intramuscular raramente se emplea en cuidados paliativos ya que es más dolorosa que la vía subcutánea. La administración tópica ha sido aplicada también para heridas dolorosas como úlceras por decúbito o lesiones malignas fungiformes, con buen resultado.

Cuando a pesar de que la analgesia sistémica haya sido bien establecida el dolor permanece incontrolado, o los efectos indeseables impiden la continuación del tratamiento, la vía espinal (epidural o intratecal)<sup>18</sup> es la de elección, pudiéndose añadir otros medicamentos (anestésicos locales, clonidina) que mejoran el efecto analgésico. Como guía, la dosis de morfina oral se divide por 10 para administración epidural y por 100 para intratecal.

La morfina se metaboliza en el hígado siendo por lo tanto susceptible de interacciones con otros fármacos, induciendo su metabolismo y acelerando su eliminación (antiepilépticos y algunos antibióticos) o aumentado sus efectos (antidepresivos tricíclicos, fenacetina). Las benzodiazepinas tienen una acción sinérgica inhibiendo la glucuronidación de la morfina, aumentando la sedación, hipotensión y delirio.

Los metabolitos de la morfina se excretan por el riñón, pudiéndose acumular en caso de alteración renal.

En España disponemos de morfina oral en solución acuosa, comprimidos de sulfato de morfina de liberación normal, comprimidos de sulfato de morfina de liberación sostenidas y cápsulas de sulfato de morfina que contienen microgránulos de liberación sostenida.

### Oxicodona<sup>19</sup>

La oxicodona es un potente analgésico semisintético derivado de la tebaína. Es un agonista de los receptores  $\mu$  con poca fijación a los receptores  $\delta$  y  $\kappa$ .

Produce analgesia y efectos adversos similares a los de la morfina, siendo la proporción de dosis administrada de 2/1. Está disponible en comprimidos de liberación normal y comprimidos de liberación prolongada de 10, 20, 40 y 80 mg. Dichos comprimidos se liberan y absorben mediante un mecanismo bifásico: alrededor del 35% se absorbe de forma rápida, lo que permite un inicio de acción rápido y una segunda fase de absorción lenta que asegura concentraciones plasmáticas efectivas durante 12 h.

Es una alternativa a la morfina en pacientes con dolor moderado/intenso cuando la analgesia es in-

adecuada o cuando los efectos indeseables son importantes.

### Metadona<sup>20</sup>

La metadona es un analgésico opioide potente sintético con gran afinidad por los receptores  $\mu$ , con menos pero apreciable afinidad por los receptores  $\delta$  y con muy baja actividad sobre los receptores  $\kappa$ . Tiene también evidente afinidad por otros receptores, siendo de interés la inhibición de la recaptación de serotonina, noradrenalina y no comprobada *in vivo* sobre los receptores NMDA. Estas propiedades opioides y no opioides sugieren que pueden tener relevancia clínica sobre todo en el tratamiento del dolor neuropático.

Es altamente lipofílico, siendo absorbido con rapidez y efectividad cuando se administra por vía oral o rectal. Tiene una biodisponibilidad oral alta del 80% (40-99%), aunque se metaboliza algo en la pared intestinal. La hemivida de eliminación es larga y variable (33-46 h), pudiendo ocasionar a largo plazo en administración crónica efectos de acumulación. En casos de fallo renal no se acumula ni atraviesa las membranas de la diálisis renal ya que la mayoría ( $\approx$  70%) es excretado por la vía intestinal, lo que es una ventaja para los enfermos con insuficiencia renal o sometidos a diálisis sobre los otros opioides potentes.

Tiene una eficacia similar a la morfina y un perfil de efectos secundarios comparable.

---

## OPIOIDES TRANSDÉRMICOS

---

La administración de drogas por vía transdérmica es empleada desde hace muchos años. La tecnología básica se fundamenta en que moléculas lipofílicas de bajo peso molecular contenidas en un reservorio emigran a través de la piel a los capilares sanguíneos debido a los gradientes de concentración. Los parches existentes en el mercado de fentanilo y de buprenorfina poseen una tecnología sofisticada que asegura una liberación predecible y constante.

Producen buen alivio del dolor estando indicados cuando no es posible utilizar la vía oral por náuseas y vómitos incoercibles, o en pacientes con dificultades a la deglución por procesos de cara y cuello o del tracto gastrointestinal. No deben emplearse cuando se necesita una titulación de analgesia rápida. Producen menos somnolencia y estreñimiento

que la morfina. Esta forma de administración puede ayudar al cumplimiento terapéutico, siendo para muchos pacientes el método de elección.

### Fentanilo transdérmico

El fentanilo es un opioide potente agonista de los receptores  $\mu$ .

En la actualidad está disponible en dos presentaciones Matrix<sup>®</sup> (Durogesic Matrix<sup>®</sup> y Matrifen<sup>®</sup>) que han sustituido a la primera presentación de reservorio, y que tienen ventaja en relación a la adherencia a la piel y en el control de liberación del fármaco<sup>21</sup>. También disponemos de parches genéricos, equipotentes en sus efectos analgésicos, aunque la experiencia clínica señala que no deben ser intercambiables, por lo que la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña ha sugerido que estos productos deben ser prescritos siempre por nombre registrado para evitar riesgos a los pacientes de sobre o infradosificación. Las presentaciones son de 12, 25, 50, 75 y 100  $\mu\text{g/h}$ .

Estudios clínicos han demostrado que el fentanilo transdérmico produce al menos el mismo efecto analgésico que los otros opioides con menor somnolencia y constipación<sup>22</sup>. A largo plazo es un tratamiento seguro, solamente alrededor del 12% de pacientes presentan alteraciones locales en la piel en el lugar de la aplicación, que han disminuido considerablemente con las nuevas presentaciones Matrix<sup>®</sup>.

### Buprenorfina transdérmica

La buprenorfina también posee propiedades físico-químicas que hacen posible su administración por vía transdérmica. Es un agonista parcial de los receptores  $\mu$  y antagonista de los  $\alpha$ , siendo el efecto clínico predominante derivado de la acción sobre los primeros. Está disponible en parches de 35, 52,5 y 70  $\mu\text{g/h}$ , siendo la duración media de 72 h. Tiene las mismas ventajas e inconvenientes que los parches de fentanilo pero con un perfil de efectos indeseables menor<sup>23,24</sup>.

---

## OPIOIDES POR VÍA TRANSMUCOSA ORAL

---

La mucosa bucal es una vía de administración de fármacos accesible y generalmente bien aceptada. El único fármaco autorizado para administración por

esta vía es el citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT). Este fentanilo se presenta en forma de matrices edulcoradas que se disuelven en la boca liberando su contenido y permitiendo que se absorba de forma inmediata a través de la mucosa oral, evitando el primer paso hepático. Su farmacocinética es similar a la administración por vía parenteral, y su biodisponibilidad excelente, consiguiendo un rápido inicio de la acción. Estas características, así como su cómoda y fácil administración y manejo, le hacen el medicamento de elección para el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo en pacientes que ya están recibiendo opioides<sup>25</sup>.

En poco tiempo dispondremos en el mercado español de tabletas de fentanilo efervescente que se dispersa rápidamente en la boca sin masticar y sin necesidad de agua. Una vez disueltas en la boca mediante una tecnología efervescente, en muy poco tiempo alcanzan niveles séricos elevados y, comparadas con CFOT, son más rápidos de acción y de absorción más completa<sup>26</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- De Barutell C. Dolor oncológico: Consideraciones generales. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, et al. (ed). Tratamiento del Dolor. Teoría y práctica. 3.ª edición. Barcelona. Publicaciones Permanyer. 2009. En prensa.
- World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva. 1986.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63:65-76.
- De Barutell C. Reevaluación de la escala analgésica. *Pain Europe*. 2008;1:4-5.
- Elliot T, Elliot BA. Physician attitudes and beliefs about the use of morphine for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992;14:1-8.
- Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low morphine doses in opioide-naïve cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31: 242-7.
- Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database of Syst. Rev*. 2004;2:CD003971.
- Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neurophatic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*. 1990;43:273-86.
- Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar, et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neurophatic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology*. 1994;44:857-61.
- Cherry N, Ripamonti C, Pereira C, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*. 2001;19:2542-54.
- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006;3:CD004847.
- Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat. Rev*. 2006;32:304-15.
- Eisenberg E, Berkey C, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1994;12:2756-65.
- McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain, a systematic review. *J Clin Oncol*. 2004;22:1975-92.
- Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Symptom Manage*. 1999;18:174-9.
- Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R, et al. Slow-release tramadol for the treatment of chronic malignant pain. An open multicenter trial. *Supportive Care Cancer*. 2000;9:48-54.
- Wiffen PJ, Edwards JE, Bardeb J, et al. Morfina oral para el dolor por cáncer. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005; N.º 2, Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.). 2004.
- Ballantyne JC, Carwood CM. Eficacia comparativa de los opiáceos epidurales, subaracnoideos e intracerebroventriculares en pacientes con dolor debido al cáncer. (Revisión Cochrane Plus, 2005; N.º 2, Oxford: Update Software Ltd.) Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). 2005.
- Reid CM, Martin RM, Sterne JAC, et al. Oxycodone for cancer-related pain. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:837-43.
- Nicholson AB. Metadona para el dolor por cáncer. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 N.º 2, Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). 2005.
- García Quetglás E, Azanza JR, Sábada B, et al. Fentanilo. Sistema terapéutico transdérmico y características de las distintas formulaciones. *Dolor*. 2007;22(4):195-205.
- Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanilo versus sustained release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy and quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:254-61.
- Redbrueh L. Efficacy and tolerability of buprenorphine TDS in cancer pain patients. *Eur J Palliat Care*. 2003;10(suppl 1):136.
- Muriel C y Grupo Estudio de Opioides de la Sociedad Española del Dolor. Valoración del parche transdérmico de buprenorfina en pacientes con dolor oncológico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2004;11(supl 5): 41-8.
- Payne R, Coluzzi P, Hart L, et al. Long-term safety oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22(1):575-88.
- Webster LR. Fentanyl buccal tablets. *Exp Opin Investig Drugs*. 2006; 15:1469-73.