

# El papel del dolor irruptivo dentro del marco del *Global Year Against Cancer Pain*

J. PÉREZ-CAJARAVILLE<sup>1</sup> Y D. ABEJÓN GONZÁLEZ<sup>2</sup>

## RESUMEN

La Federación Europea de Capítulos IASP (EFIC) lanzó inicialmente el Día Global Contra el Dolor. Después del éxito de esta iniciativa, la IASP reconoce la necesidad de potenciar el tratamiento del dolor por todo el mundo. En 2004, promueve el primer Año Global Contra el Dolor.

Cada año, se enfoca en la concienciación de un aspecto diferente de dolor. El día del lanzamiento ocurre el tercer lunes de cada octubre. Este año es dolor oncológico.

El dolor provocado por cáncer incluye diferentes tipos de dolor, y a menudo se ve agravado por la ansiedad y la depresión. Es necesario contemplar todos los componentes en el manejo del dolor relacionado con el cáncer.

Se dispone de una amplia gama de terapias para el manejo del dolor, y está demostrado que se puede controlar entre el 85-90% del dolor. No obstante, solamente se logra el 50% del control del dolor en pacientes con cáncer.

El dolor irruptivo, definido como manifestación transitoria de dolor que se produce sobre un fondo de dolor basal relativamente bien controlado, se puede deber a múltiples causas, tales como metástasis óseas que ocasionan dolor con el movimiento.

**Palabras clave:** Dolor irruptivo. Dolor oncológico. IASP.

## ABSTRACT

European Federation of IASP Chapters (EFIC) first launched the Global Day Against Pain. Following the success of this initiative, IASP Council recognized the need to develop an even more powerful statement to raise the profile of pain worldwide. In 2004, launched its first Global Year Against Pain.

Each year, IASP focuses on raising awareness of a different aspect of pain that has global implications. The official launch day takes place on the third Monday of every October. This year is about cancer pain.

Cancer pain involves different types of pain and it is often aggravated by anxiety and depression. A wide range of pain management therapies are available, and evidence shows that 85-90% of cancer pain can be controlled. Nevertheless, only 50% pain control is achieved in cancer patients. Barriers that interfere with adequate pain management have been broadly classified as problems related to health care professionals, patients, and health care system.

Breakthrough pain, defined as a transitory flare of pain that occurs on a background of relatively well-controlled baseline pain, is prevalent. It may be due to a number of causes. (DOLOR. 2009;24:175-86)

Corresponding author: Juan Pérez-Cajaraville, [jjperezca@unav.es](mailto:jjperezca@unav.es)

**Key words:** Breakthrough pain. Cancer pain. IASP.

<sup>1</sup>Unidad del Dolor  
Clínica Universidad de Navarra  
Pamplona

<sup>2</sup>Unidad del Dolor  
Hospital Universitario Puerta de Hierro  
Majadahonda, Madrid

## Dirección para correspondencia:

Juan Pérez-Cajaraville  
Unidad del Dolor  
Clínica Universidad de Navarra  
Avda. Pío XII  
31009 Pamplona  
E-mail: [jjperezca@unav.es](mailto:jjperezca@unav.es)

---

## INTRODUCCIÓN

---

El adecuado tratamiento del dolor irruptivo (DI) sigue siendo una de las principales preocupaciones en nuestro medio. En la pasada Reunión Anual de la Sociedad Española de Dolor (junio 2009) un 10% de todo el programa científico giró en torno a este tema. En los últimos 15 años ha aumentado el interés por el dolor incidental reflejado en el número creciente de estudios publicados, que han conducido a discutir entre la comunidad científica sobre la definición, evaluación y tratamiento de dicho dolor.

El DI o incidental es el síntoma más esperado y temido en pacientes con cáncer. El escaso tratamiento preventivo convierte la consulta a unidades de dolor y urgencias en un hecho frecuente.

---

## GLOBAL YEAR AGAINST CANCER PAIN

---

La *International Association for the Study of Pain* (IASP), la mayor organización en el mundo dedicada a la investigación del manejo y tratamiento del dolor, insta a la sociedad mundial, desde octubre de 2008 a octubre de 2009, a prevenir y tratar el dolor por cáncer en todo el mundo, mediante un ambicioso programa que han denominado *Global Year Against Cancer Pain* (Año Global Contra el Dolor provocado por Cáncer) y cuyo lema es «difundir el conocimiento, mejorar el tratamiento e incrementar el soporte» del dolor oncológico.

Se pretende, con ello, sensibilizar durante este periodo de la gran importancia que tiene el tratamiento del dolor oncológico, en todas sus facetas, incluyendo un correcto abordaje del DI.

---

## INCIDENCIA/PREVALENCIA DEL DOLOR POR CÁNCER

---

El *Global Action Against Cancer* presenta hechos y cifras clave sobre la carga mundial de morbilidad atribuible al dolor de origen canceroso y cita a los principales expertos en relación con los desafíos que conlleva hoy su control.

Se estima que actualmente más de 10 millones de personas están diagnosticadas de algún tipo de cáncer, siendo el dolor asociado al mismo uno de los principales factores que afectan a su calidad de vida.

Alrededor de dos tercios de aquellos pacientes que presentan la enfermedad en fase avanzada experimentan algún tipo de dolor relacionado con la misma. Esta cifra se repite en la población infantil. Debe tenerse en cuenta, además, que estas proporciones van incrementándose día a día, dada la mayor supervivencia de este tipo de pacientes. Por ello, es necesaria una mayor atención no sólo de los profesionales sanitarios sino de la administración y de la sociedad en general que logre una mejoría en el manejo de este tipo de dolor.

Pero alcanzar el objetivo planteado no es fácil. Siguen existiendo muchas barreras que dificultan el óptimo tratamiento del dolor canceroso, tanto por parte del paciente (temor al uso de opioides), médicos (no suficiente implicación en el tratamiento de este síntoma) y administraciones (restricciones en el uso de medicación adecuada). Por todo ello, aun considerando que mucho se ha avanzado, mucho nos queda aún por recorrer. De ahí que consideremos las acciones promovidas por esta campaña como prioritarias para mejorar el manejo de este tipo de pacientes y, por ende, su calidad de vida.

En esta revisión nos centramos en actualizar uno de los componentes del dolor canceroso, el dolor irruptivo, considerado como una de las entidades que más afecta a la calidad de vida del paciente oncológico y cuya presencia se ha relacionado, además, como factor de mal pronóstico y peor respuesta al tratamiento.

---

## DEFINICIÓN DE DOLOR IRRUPTIVO

---

En 1990, se acuñó en EE.UU. el término *breakthrough pain* para definir las exacerbaciones transitorias de un dolor oncológico que se halla bien controlado con la utilización de opioides mayores. En el año 2002, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) y la Sociedad Española del Dolor (SED) establecieron un documento de consenso en el que asumieron el término «dolor irruptivo».

El DI se define como la exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. Dentro del mismo pueden distinguirse tres tipos:

- Dolor incidental, según publicaciones, con una incidencia que varía entre el 32-94%<sup>1,2</sup>, es aquel relacionado con una circunstancia concreta, predecible o no, como puede ser la movilización o espasmos vesicales, respectivamente.

**Tabla 1. Características clínicas del DI**

- Heterogéneo
- Intensidad moderada-grave
- Comienzo abrupto o gradual (< 3-5min en un 40%)
- Corta duración (30-60 min)
- Frecuentemente impredecible
- Frecuencia: 1,5-7 crisis/día
- Carácter autolimitado
- Suele localizarse en el mismo lugar que el dolor basal
- Elevada prevalencia: 40-80%
- No factores precipitantes en 50% de las veces

- Dolor idiopático o espontáneo, en el que no se puede identificar ningún proceso precipitante. Entre un 28-45% de pacientes<sup>1</sup>.
- Dolor irruptivo por fallo de final de dosis, en relación con el dolor basal: 15-20%<sup>3</sup>.

No existe actualmente un consenso establecido sobre su definición; de hecho, para distinguir entre dolor de base mal controlado y DI se ha sugerido la posibilidad de preguntarse tres cuestiones<sup>4</sup>:

- ¿Tiene el paciente dolor de base?
- ¿Está adecuadamente controlado?
- ¿Tiene el paciente episodios de exacerbación del dolor?

El DI presenta una media de tres-cuatro episodios, alcanzando una mayor gravedad a los 5 min de su comienzo, prolongándose no más allá de 30-60 min<sup>5</sup>. Es un dolor que presenta mucha variabilidad interindividual pero todos ellos comparten unas características especiales (Tabla 1).

## INCIDENCIA/PREVALENCIA DOLOR IRRUPTIVO

La prevalencia del DI no ha sido bien establecida; así, un estudio del *Memorial Sloan-Kettering* señala que el 52-64% de los pacientes que acuden a un servicio de dolor oncológico lo presentan, mientras que un estudio multinacional (*IASP Task Force on Cancer Pain*) indica que lo padecen el 67% de los pacientes vistos en consultas externas<sup>6,7</sup>. Recientes datos de un gran estudio multicéntrico en nuestro país, en el que participaron 397 pacientes asistidos en cerca de 80 unidades hospitalarias o domiciliarias, constataron una prevalencia del DI en el 41,1% de los pacientes (52,2% incidental,

31,7% espontáneo, y 15,4% por fallo de final de dosis). Este estudio reveló igualmente algunas características de los episodios de DI, como que la duración media de los mismos era de 33,8 min, con una media de intensidad de dolor en los episodios de 7,3 (escala analógica visual [EVA]), y el tiempo medio en obtener un grado de analgesia significativo de 23,4 min<sup>8</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR IRRUPTIVO EN ONCOLOGÍA

Suele ser idéntica a la del dolor persistente, y así, en función de los tejidos lesionados y de la descripción del dolor, puede ser nociceptivo somático, nociceptivo visceral o neuropático<sup>9</sup>.

La patofisiología es compleja, e incluye:

- Respuesta inflamatoria local y sistémica, con producción de citocinas proinflamatorias, lo que facilita la transmisión del dolor.
- Dolor directamente relacionado con el tumor: las células del cáncer pueden producir la invasión de tejidos mecánicamente sensibles (p. ej. dolor visceral) o la compresión y la lesión de los nervios (p. ej. dolor neuropático). Los tumores contienen células del sistema inmunitario que liberan factores, entre otros endotelina, prostaglandinas y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), que excitan o sensibilizan los aferentes nociceptivos periféricos primarios. Los tumores liberan protones con efectos similares, lo cual provoca acidosis local. El dolor constante induce y puede mantenerse parcialmente mediante un estado de sensibilización central. Las enzimas proteolíticas producidas por las células tumorales pueden dañar las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas, lo que provoca dolor neuropático. El dolor asociado con la participación directa del tumor se presenta en el 65-85% de los pacientes con cáncer avanzado.
- Dolor óseo metastásico: lesiones o infiltración de las neuronas sensoriales que inervan la médula ósea provocan dolor. Se producen alteraciones en el recambio óseo normal, con pérdida de los mecanismos que normalmente regulan el equilibrio entre la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos. Con la enfermedad avanzada, los huesos pierden fuerza mecánica y quedan expuestos a osteólisis, fracturas patológicas y microfracturas. La distorsión mecánica del periostio puede ser una fuente importante de dolor.

- Neuropatía: la neuropatía asociada con quimioterapia se manifiesta debido a diferentes mecanismos, incluidos la alteración de la función de la tubulina mediante agentes quimioterápicos, con liberación de citocinas, que producen la degeneración de las neuronas sensoriales y la sensibilización de los aferentes nociceptivos primarios. La radioterapia puede provocar fibrosis tisular con compresión nerviosa y obstrucción microvascular nerviosa. La compresión o la lesión del tejido nervioso contribuye a la sensibilización central. La terapia contra el cáncer produce dolor en un porcentaje que oscila aproximadamente entre el 15-25% de los pacientes que reciben quimioterapia, cirugía o radioterapia.
- El estiramiento de las vísceras huecas, la distorsión de la cápsula de órganos sólidos, la inflamación de la mucosa y la isquemia o necrosis activan los nociceptores viscerales, lo que produce dolor visceral.
- La pérdida de peso rápida, el hipercatabolismo muscular, la inmovilización o el aumento de la tensión muscular provocan dolores musculares. Las metástasis óseas pueden provocar espasmos musculares dolorosos.

## EVALUACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO

La evaluación del DI es similar a la de otro tipo de dolor, y debe incluir:

- Evaluación del paciente. La evaluación integral del DI provocado por cáncer requiere una historia clínica precisa, una exploración física completa y una revisión de los análisis de laboratorio, radiografías y otras pruebas. La observación del paciente durante la evaluación clínica puede aportar información importante.  
  
Se debe preguntar por la posibilidad de que el paciente no esté tomando la medicación pautada o que lo haga de manera inapropiada.
- Evaluación del dolor. Una historia detallada revelará la ubicación y la distribución del dolor, su intensidad y calidad, situación actual del dolor de base, factores que hacen que empeore o mejore, y si limita la actividad del paciente o si le altera el sueño. La intensidad del dolor se puede medir simplemente utilizando una EVA, una escala verbal, una escala numérica o cuestionarios más complejos.

## TRATAMIENTO DEL DOLOR

El tratamiento del dolor provocado por cáncer debería comenzar con una explicación al paciente sobre las causas, seguida de una cuidadosa evaluación clínica y de opciones de tratamiento multimodal.

La mayoría de los pacientes con cáncer experimentan miedo y ansiedad desde el momento del diagnóstico, y algunos llegan a padecer verdadera depresión. En muchos países en vías de desarrollo, el diagnóstico del cáncer a menudo se considera una «sentencia de muerte», porque las opciones de tratamiento son muy limitadas en el momento en que los pacientes acuden al hospital.

El dolor puede generar unos costes médicos sustanciales, y en un estudio realizado por Fortner, et al. en unos 1.000 pacientes en función de si padecían o no DI, los resultados mostraron que, en general, los pacientes con DI consumen más recursos de hospitalización y visitas médicas ambulatorias, de manera que el coste de un paciente con DI sería aproximadamente cinco veces superior al de otro que no lo presentara<sup>10</sup>.

## Manejo tratamiento dolor oncológico

La evaluación del paciente debe ser integral, y debe comprender todos los aspectos de los problemas del paciente: psicológicos, sociales y espirituales. Dado que el dolor es una experiencia subjetiva, solamente el paciente puede decir cuánto dolor siente, y el profesional de la salud debe creer al paciente cuando el mismo informa tal dolor. Se debe evaluar cada tipo de dolor.

El dolor provocado por el cáncer es muy tratable, y el tratamiento con medicamentos es el pilar del manejo. Entre el 70-90% de todos los casos de dolor provocado por cáncer se pueden controlar con medicación oral. Se puede lograr el alivio adecuado del dolor en más del 75% de los pacientes que reciben tratamiento.

Aproximadamente, un 10% de los pacientes pueden requerir técnicas intervencionales (bloqueo de los nervios periféricos, bloqueo del sistema nervioso autónomo, lesiones por radiofrecuencia y procedimientos neuroquirúrgicos como la administración intratecal de fármacos).

Según recomendaciones de la IASP y dentro del marco del Año Global Contra el Dolor provocado por Cáncer, el dolor provocado por el cáncer incluye

diferentes tipos de dolor (lesión e inflamación del tejido, dolor neuropático y dolor visceral), y a menudo se ve agravado por la ansiedad y la depresión. Es necesario contemplar todos los componentes en el manejo del dolor relacionado con el cáncer.

Desde un punto de vista farmacológico se recomienda:

– Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

- Antiinflamatorios no esteroideos eficaces en lesiones e inflamación de tejidos. Particularmente beneficiosos en dolor provocado por cáncer óseo o metástasis ósea, por su efecto antiinflamatorio y debido a que pueden reducir el crecimiento del tumor.
- Se deben usar solos o combinados con opioides si no son suficientemente eficaces solos.
- No se deben usar AINE si el paciente es alérgico a ellos, y se debería considerar con gran cuidado su uso si existe el riesgo de irritación o hemorragia gastrointestinal, disminución de la función renal, insuficiencia cardíaca o hemorragia como consecuencia de reducción de la función plaquetaria. Los pacientes mayores son particularmente vulnerables a todos los efectos adversos.
- Se debe considerar la protección gástrica, particularmente si el paciente está recibiendo otros fármacos que pueden provocar daño a la mucosa gástrica (p. ej. corticosteroides).
- Los AINE selectivos para la ciclooxigenasa-2 (COX-2) provocan un menor grado de irritación gástrica y no reducen la función plaquetaria. Otros efectos adversos son similares a los AINE no selectivos. Los AINE selectivos para la COX-2 no son más eficaces como analgésicos en comparación con los analgésicos no selectivos.
- Se puede considerar administrar paracetamol cuando los AINE están contraindicados.

– Opioides:

- Por lo general, se agregan opioides a los AINE o a paracetamol.
- Los opioides débiles (p. ej. codeína, tramadol) pueden usarse solamente si el dolor es moderado, porque tienen una dosis máxima recomendada después de la cual los efectos adversos aumentan más que el efecto analgésico.
- Alrededor del 10% de los pacientes no pueden metabolizar la codeína ni el tramadol

para producir el metabolito opioide activo (morfina o M1). En estos pacientes, estos fármacos tienen poca o ninguna eficacia.

- Los opioides fuertes (p. ej. morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo y metadona) se diferencian de los opioides débiles por tener un rango de dosis mucho más amplio. Si el dolor es sensible a los opioides (puede ser aliviado por un opioide), se puede lograr un mayor efecto aumentando la dosis.
- Los opioides de acción prolongada (de liberación controlada o de liberación lenta) se usan para el dolor estable o basal. Usualmente, se administran 1/día o 2/día por vía oral.
- Los opioides de acción rápida y de acción corta se usan para el dolor intercurrente o incidental cuando es necesario (por vía de administración oral, transmucosa o inhalación).
- La depresión respiratoria rara vez es un problema, porque el dolor estimula el centro respiratorio, y se desarrolla tolerancia a este efecto adverso.
- Las náuseas y los vómitos pueden ser un problema, particularmente al comienzo del tratamiento. Las náuseas se tratan con haloperidol, con metoclopramida (si hay también estasis gástrica) o con antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (si los opioides han provocado también estreñimiento agudo).
- El estreñimiento es un efecto adverso común y persistente porque los opioides regulan la función intestinal. La mayor absorción de agua produce el endurecimiento de las heces, lo cual se puede tratar con ablandadores osmóticos de las mismas. Los opioides también provocan espasmo intestinal, lo que hace necesario el tratamiento con laxantes estimulantes.
- La sedación, disforia, alucinaciones y pesadillas, así como sudoración y prurito, son otros efectos adversos relacionados con los opioides.
- La adicción es rara vez un problema, ya que el contexto actúa como protección cuando se usan opioides para el control del dolor provocado por el cáncer, que es potencialmente una afección que supone un riesgo para la vida.
- El desarrollo de dependencia física es característico de los opioides, que nunca deben interrumpirse de manera abrupta con el fin de evitar los síntomas de abstinencia.
- El desarrollo de tolerancia es característico de los opioides. El dolor en sí puede reducir el

desarrollo de tolerancia, pero el creciente dolor también hará necesario el aumento de la dosis. La tolerancia puede tratarse aumentando la dosis; cambiando de opioide (la tolerancia cruzada no es total); cambiando la vía de administración (espinal), o agregando otros fármacos, tales como ketamina, antagonista receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA), o clonidina, agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico. La metadona puede resultar particularmente eficaz cuando se ha desarrollado tolerancia a otros opioides, tal vez debido a sus efectos no opioides (p. ej. tiene un efecto antagonístico a la NMDA débil). Debido a su difícil farmacocinética, la metadona no es un opioide de primera línea.

- Los opioides comúnmente usados son agonistas del receptor  $\mu$  opioide, pero tienen perfiles farmacocinéticos diferentes (biodisponibilidad, metabolismo, paso a través de la barrera hematoencefálica y excreción).
- La vía de administración preferida es la oral. Se puede considerar el uso del fentanilo transdérmico si el dolor es estable, si las dosis de opioides requeridas son moderadas y si la circulación de la sangre a la piel es normal (p. ej. el paciente no es caquéctico). Puede considerarse la administración subcutánea/endovenosa mediante infusión continua si el paciente no puede tomar medicamentos por vía oral.
- Se puede considerar la administración de opioides por vía espinal (epidural o subaracnoidea) cuando los métodos menos invasivos no sean eficaces. Los agentes anestésicos locales y la clonidina aumentarán la eficacia de los opioides.

### Manejo tratamiento dolor irruptivo

El manejo adecuado del DI se basa en tres pilares fundamentales: prevención, anticipación y uso de medicación adecuada. El DI debe ser evitado mejor que tratado, y para ello es clave hacer una adecuada titulación de la analgesia de base. Esta maniobra reduce la frecuencia de dolor incidental, evita el dolor del final de la dosis y facilita el control de los episodios de dolor incidental.

El tratamiento de las crisis de DI es complejo, ya que, por una parte, aunque con el incremento de las dosis utilizadas para el dolor de base podría intentar controlarse, ello se asocia a un muy importante incremento de los efectos adversos; por otra, además, la lentitud de acción de los fármacos disponibles

hasta ahora por vía oral hacía que la respuesta terapéutica se encontrara desacompañada del episodio doloroso, por lo que el mismo no quedaba temporal ni adecuadamente cubierto<sup>11</sup>. El tratamiento ideal debería dar una respuesta rápida, de duración de efecto corta (ajustada al episodio), con mínimos efectos secundarios, y no invasivo, de forma que pudiera ser fácil de usar por el propio paciente sin ayuda adicional alguna en cualquier escenario<sup>12</sup>.

El tratamiento, tanto del DI incidental como espontáneo o por fallo de dosis, comparte muchas similitudes, aunque su abordaje podría ser tratado según algoritmo presentado (Fig. 1).

---

## ANALGÉSICOS DE ACCIÓN RÁPIDA PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

---

### No opioides

#### *Antiinflamatorios no esteroideos*

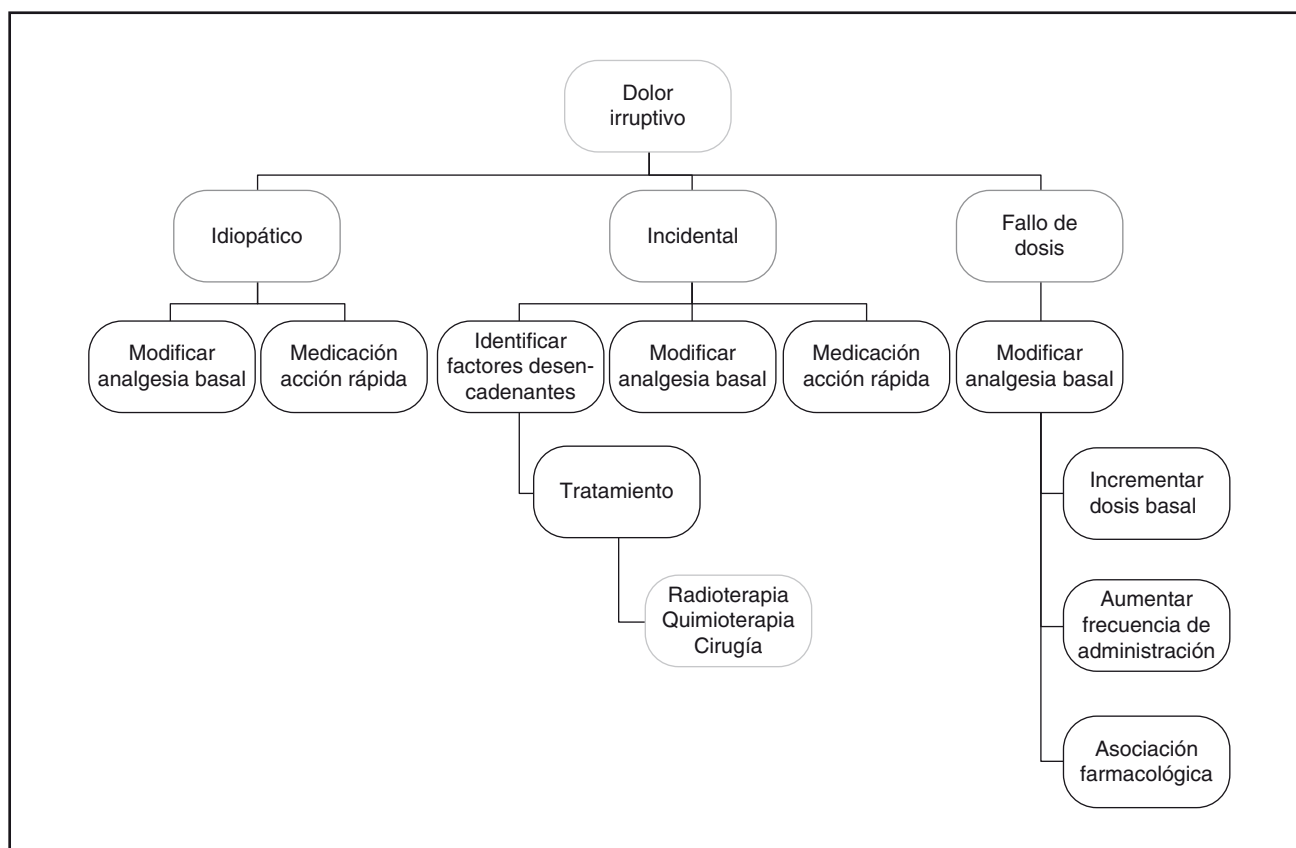
Existe evidencia científica del uso de AINE en tratamiento de dolor oncológico de base, pero no en el uso para DI. El paracetamol presenta evidencia en dolor postoperatorio sin existir evidencia para dolor oncológico<sup>13</sup>.

Desde el punto de vista farmacocinético, los AINE son absorbidos rápidamente y casi por completo con la administración bucal. La absorción ocurre por difusión pasiva en el estómago y en la zona superior del intestino delgado. Como estos fármacos son ácidos débiles no son ionizados en el medio muy ácido de la mucosa gástrica; en este estado los AINE son lípidos solubles y difunden rápidamente dentro de las células gástricas, donde el pH es muy alto y el fármaco se disocia; de esta forma el AINE se convierte en un ion atrapado dentro de las células gástricas.

Esta alta concentración local contribuye al efecto adverso gastrointestinal, y coadministrando antiácidos se retarda la absorción, pero la misma cantidad de fármaco es absorbida. Una gran fracción de la dosis del medicamento es absorbida en el intestino delgado a pesar de esta circunstancia.

La vía rectal no confiere ventajas, ya que la absorción es errática e incompleta, y de la misma forma, por los mecanismos sistémicos se producen los efectos secundarios. Así que, por todo esto, se prefiere la vía bucal.

En el plasma los AINE se combinan con albúmina en gran proporción. Pero es una combinación fácilmente



**Figura 1.** Algoritmo tratamiento DI.

disociable, por lo que son frecuentes las interacciones. Las uniones proteicas sirven como una reserva, y sólo el fármaco libre es activo, es decir, capaz de producir los efectos terapéuticos o tóxicos y disponibles para el metabolismo o la eliminación.

Todo ello hace que estos fármacos, siendo de gran utilidad en dolor inflamatorio, debido a su inicio lento de acción y con picos plasmáticos máximos a los 30 min, resulte de poca utilidad para DI (Tabla 2).

### Corticoides

Útiles en dolores generados por metástasis óseas para mejorar el tratamiento del dolor de base.

### Otros

Anticomieles y bifosfonatos son fármacos muy utilizados en el paciente oncológico pero de escasa aplicación en DI por no disponer de presentaciones que actúen rápidamente. Ketamina y benzodiacepinas podrían ser útiles para prevenir el dolor incidental postural en pacientes oncológicos encamados<sup>12</sup>.

## Opioides

### Introducción

Las especiales características del DI hacen necesario que el opiáceo utilizado en su tratamiento sea potente, de acción rápida y fácil de administrar (incluso por el propio paciente). En la medida de lo posible, el tratamiento de rescate debería hacerse con el mismo opioide que el paciente esté recibiendo como medicación de base, para identificar mejor los potenciales efectos adversos. Sin embargo, en otros casos es preferible utilizar un fármaco diferente, precisamente para intentar evitar la sumación de efectos secundarios.

### Vías de administración

En los últimos años existe un creciente interés en formas alternativas para la administración de fármacos que proporcionen opciones distintas a las vías de administración más habituales: endovenosa y oral. La administración rectal ofrece una baja biodisponibilidad y gran variabilidad en comparación con la

**Tabla 2. Vida media y máxima concentración plasmática de los AINE más usados**

| Fármaco          | Vida media (h) | Máxima concentración plasmática (h) |
|------------------|----------------|-------------------------------------|
| Aceclofenaco     | 6-7            | ND                                  |
| Acetilsalicílico | 0,5-16         | ND                                  |
| Celecoxib        | 8-12           | 2-3                                 |
| Diclofenaco      | 1-2            | 0,5-2                               |
| Diflunisal       | 8-12           | 2-3                                 |
| Flurbiprofeno    | 3-4            | 1,2-2,6                             |
| Ibuprofeno       | 1,5-2,5        | 1,2-2,1                             |
| Indometacina     | 2,6-11         | 0,5-4                               |
| Ketoprofeno      | 1,5-4          | 0,5-3                               |
| Ketorolaco       | 4-8            | 0,5-1                               |
| Nabumetona       | 24-28          | 3-6                                 |
| Naproxeno        | 12-15          | 2-4                                 |
| Piroxicam        | 30-86          | 3-5                                 |
| Rofecoxib        | 17             | 2-4                                 |
| Tenoxicam        | 50-70          | ND                                  |

oral. Los sistemas terapéuticos transdérmicos eluden el metabolismo presistémico del fármaco pero presentan un lento inicio del efecto terapéutico. La vía sublingual es rápida en inicio para algunos fármacos y el metabolismo presistémico evitado, siempre y cuando no se degluta<sup>14</sup>. La analgesia oral transmucosa también impide el metabolismo de primer paso, alcanzando una biodisponibilidad muy superior a la vía oral, lo que le confiere características óptimas para el tratamiento del DI en el paciente oncológico<sup>15</sup>. La administración nasal de absorción transmucosa es fácil de proporcionar, con un rápido comienzo de acción y control del paciente. Evita la eliminación presistémica gastrointestinal y hepática y es aplicable en pacientes que presentan náuseas y vómitos. No obstante, la variabilidad en la absorción puede ser mayor que tras su dispensación por vía intramuscular o subcutánea, modificando la predictibilidad de su efecto. Por otra parte, la rapidez de acción compensa este inconveniente al permitir dosis individuales adicionales y precoces, en caso de que la posología sea infraterapéutica<sup>16</sup>.

### Opioides orales

Se comercializan diversas formulaciones vía oral, aunque ninguna de ellas cumpliría el criterio de respuesta rápida y duración de acción corta. Entre las posibilidades de opioides de liberación inmediata están la morfina, oxicodona, metadona e hidromorfona (no comercializada en nuestro país).

- El sulfato de morfina de liberación inmediata es la alternativa para el uso de morfina por vía oral.

Su efecto comienza a notarse a los 20-30 min, alcanza su pico máximo en torno a la hora, y prolonga sus efectos durante 3-4 h. Es una buena opción, sobre todo para dolores incidentales, en los que se puede anticipar aproximadamente el momento de aparición, la duración e intensidad del mismo. También es útil para cubrir la analgesia durante los momentos iniciales o finales de una dosis de morfina de acción prolongada. Su eficacia en el DI idiopático está limitada por el tiempo de latencia hasta la aparición del efecto analgésico, y la dificultad para dosificar de forma repetida. En pacientes sin titulación opioide previa, la dosis inicial debe ser de 5-10 mg, pero no se debería repetir hasta pasadas 2 h para evitar sobredosificaciones debidas a retardos en la absorción.

- La oxicodona de liberación inmediata aumenta sus concentraciones en plasma de una manera lineal para un intervalo de dosis de 5-20 mg, alcanzando el máximo tras aproximadamente 1 h, y su semivida de eliminación es de aproximadamente 3 h.
- Existe ligera evidencia de que la metadona sea más rápida, pero su complicada farmacocinética hace de ella una opción difícil de manejar<sup>17</sup>.

### Transmucosa oral

La cavidad oral tiene una buena capacidad de absorción de medicamentos, en particular la mucosa sublingual (de mayor permeabilidad), seguida de la mucosa bucal y de la de las encías. Los fármacos lipofílicos como el fentanilo son apropiados para esta

vía, además de que atraviesan bien la barrera hemoencefálica. El citrato de fentanilo, de absorción oral transmucosa (CFOT) (Actiq®), fue el primer fármaco diseñado específicamente para DI en pacientes con tolerancia a otros opioides. La unidad está constituida por una matriz sólida (comprimido edulcorado de fentanilo), que se disuelve en la boca, adherida a un bastoncillo aplicador para facilitar su frotación sublingual y por la mucosa de las mejillas.

Aprobado por la *Food and Drug Administration* y por todos los países de la UE para esta indicación. El *Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care* ha revisado y actualizado las directrices de uso de la morfina y otros opioides potentes en el manejo del dolor en el cáncer, valorando la fuerza de la evidencia científica en la que está basada cada una de las recomendaciones. El CFOT fue el único tratamiento/vía catalogado como clase «A» para la indicación de DI en cáncer según la clasificación de la potencia y consistencia de la evidencia<sup>18</sup>.

#### ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y FARMACOCINÉTICOS DEL CITRATO DE FENTANILO ORAL TRANSMUCOSA

Las bases que permiten sustentar los beneficios se fundamentan, tanto en las características fisiológicas de la mucosa oral como en las fisicoquímicas propias del citrato de fentanilo. La farmacocinética de la administración de 15 µg/kg de fentanilo en diferentes vías muestra como la vía endovenosa permite alcanzar una  $C_{máx}$  de unos 35 ng/ml en unos 10 min, una solución oral alcanza una  $C_{máx}$  de 1,6 ng/ml en unos 101 min, en tanto que la vía oral transmucosa alcanza una  $C_{máx}$  de 2,8 ng/ml en poco menos de 23 min<sup>19</sup>. 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, está bien vascularizada, y todo ello permite y facilita, por lo tanto, 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 sistema nervioso central, obteniéndose, por lo tanto, una práctica inmediata actividad analgésica (traspasa barrera hemoencefálica en 3-5 min).

Por contra, otros opiáceos como la morfina son hidrofílicos, con absorción muy lenta de tipo paracelular en la mucosa y una distribución mucho más lenta, por lo tanto, también al SNC, lo que redundará en una actividad analgésica considerablemente más

tardía<sup>20</sup>. El estudio específico de la farmacocinética del CFOT indica que el 25% se absorbe de forma rápida vía transmucosa oral, posibilitando la rápida acción analgésica. Del 75% restante que se deglute, otro 25% se absorbe de forma lenta en el tracto gastrointestinal, mientras que el 50% restante no se absorbe o es metabolizado, con lo que se obtiene una biodisponibilidad total del 50%. La vida media es de unas 6 h.

El fentanilo es metabolizado por el citocromo P450 isoforma 3A4 en el hígado y mucosa intestinal, y eliminado (> 90%) por biotransformación. La curva de concentración de Actiq® es similar al incrementar la dosis. La concentración pico y el área de la curva se incrementan linealmente cuando se aumenta la dosis<sup>21</sup>. Cada comprimido debe mantenerse en la boca durante 15 min. El efecto analgésico se inicia a los 5-10 min en el 80% de los pacientes, alcanzando su máximo en 20-30 min, y persiste durante 1-2 h. Se encuentra disponible en las siguientes dosis: 200, 400, 600, 800, 1.200 y 1.600 µg.

#### MANEJO DEL DOLOR IRRUPTIVO CON CITRATO DE FENTANILO ORAL TRANSMUCOSA

La dosis adecuada para cada paciente se determina de forma individual y no puede predecirse a partir de la dosis de mantenimiento del opioide. No existe correlación entre la dosis de mantenimiento empleada y la dosis eficaz de CFOT (Actiq®). En pacientes sin titulación previa se debe empezar con la dosis de 200 µg (equivalente a 2 mg de morfina endovenosa); en el resto, con la dosis que corresponda de acuerdo con las necesidades analgésicas basales. No existe una clara relación entre la dosis basal de opioides y la dosis necesaria para el tratamiento de rescate. Si el dolor no se controla con la primera dosis, se puede repetir a los 15 min de haber finalizado la administración del anterior, pero en general no se recomienda administrar más de dos dosis por episodio de dolor ni más de cuatro comprimidos/día. Cuando se usan dos dosis en un episodio, la siguiente vez se debería empezar con una dosis mayor equivalente. Hay que advertir a los pacientes de la posibilidad de aparición de efectos secundarios (sequedad de boca, náuseas, somnolencia y mareo).

#### ESTUDIOS CLÍNICOS CON CITRATO DE FENTANILO ORAL TRANSMUCOSA

Existen múltiples estudios bien controlados confirmando la eficacia de CFOT en tratamiento del DI

en pacientes afectos de cáncer<sup>22-25</sup>. En uno de ellos, multicéntrico, doble ciego, doblemente enmascarado, cruzado múltiple comparando dosis de 200-1.600 mg de Actiq® con dosis de 15-60 mg de morfina oral de liberación rápida, valoran la eficacia de Actiq® frente a morfina oral de liberación rápida en pacientes con DI secundario al cáncer<sup>26</sup> y que seguían una pauta de tratamiento con opioides para el control de su dolor de base. Las mediciones de eficacia obtenidas por Actiq® fueron significativamente mejores a las obtenidas con morfina oral de liberación rápida en todos los tiempos evaluados durante la fase de doble ciego. De los 68 pacientes que decidieron participar en una fase de continuación abierta del estudio, 64 (94%) eligieron continuar con CFOT frente a cuatro pacientes que eligieron la morfina oral de liberación rápida. Este estudio confirmó que Actiq® presenta una eficacia superior a la morfina oral de liberación rápida en el tratamiento del DI.

#### EFFECTOS ADVERSOS

En la experiencia en los ensayos clínicos iniciales se utilizaron más de 41.500 unidades de Actiq® y se trataron más de 38.500 episodios de DI en pacientes con cáncer, produciéndose muy pocos abandonos de la terapia como consecuencia de efectos secundarios. Respecto a la seguridad de fentanilo oral transmucosa, cabe señalar que los efectos secundarios que se han presentado en los ensayos clínicos han sido los típicamente observados con los opioides. Se han relacionado especialmente somnolencia (9%), estreñimiento (8%), náuseas (8%), vértigos (8%) y vómitos (5%)<sup>27</sup>.

#### Vía sublingual

– Buprenorfina. Para los pacientes que estén en tratamiento con buprenorfina transdérmica y a los que se quiera dar una dosis extra, existen comprimidos que pueden ser administrados por vía sublingual. Sin embargo, hay muchas razones para no recomendar este fármaco en el tratamiento del DI. Por un lado, la buprenorfina es un agonista parcial de receptores  $\mu$  e incluso antagonista de receptores  $\kappa$ . Además, no se conoce bien la biodisponibilidad de los comprimidos de buprenorfina sublingual (se estima entre el 15-30%), y su pico de concentración plasmática se alcanza a los 90 min. La dosis recomendada como analgésico es de uno-dos comprimidos de 0,2 mg/6-8 h.

– Fentanilo. Como ya hemos mencionado, la cavidad oral tiene una buena capacidad de absorción de medicamentos, en particular la mucosa sublingual (de mayor permeabilidad), seguida de la mucosa bucal y de la de las encías. Los fármacos lipofílicos como el fentanilo son apropiados para esta vía. El comprimido sublingual libera fentanilo micronizado en tamaños finos de partículas cuando entra en contacto con la saliva. Aquí también demuestran los estudios una disminución significativa del dolor dentro de un lapso de 10 min después de haberlo tomado. Actualmente aprobado en EE.UU. y algunos países de Europa, tiene una absorción rápida en 30 min, con una biodisponibilidad del 70%. Las concentraciones plasmáticas medias máximas de fentanilo oscilan entre 0,2-1,3 ng/ml, y se alcanzan entre 225-240 min<sup>28</sup>.

#### Vía nasal

Existe una cierta controversia sobre si los mecanismos de absorción que rigen en las membranas nasales pueden ser distintos de los observados en otras membranas biológicas, ya que el grado de absorción depende en parte del porcentaje de ionización de la molécula, siendo relativamente independiente de su liposolubilidad, lo que se encontraría más en consonancia con una difusión inespecífica del fármaco a través de los canales acuosos entre las células de la mucosa nasal.

Aunque únicamente una pequeña fracción de cada dosis administrada alcanza el espacio perineural olfatorio por los métodos convencionales utilizados para la administración nasal, los fármacos pueden acceder al líquido cefalorraquídeo a través de la mucosa olfatoria sin las restricciones habitualmente asociadas a la barrera hematoencefálica<sup>29,30</sup>.

La mucosa nasal presenta actividad metabólica por isoenzimas que catalizan reacciones tanto de fase I como de fase II. El contenido específico del citocromo P450 es más elevado en la mucosa nasal que en otros tejidos, a excepción del hígado. No obstante, la actividad de éste parece superior en la mucosa nasal, lo que se atribuye a un contenido superior en NADPH-citocromo P450 reductasa<sup>31</sup>. Los microsomas de la mucosa nasal poseen, aunque en escasa cantidad (5% de la hepática), todos los componentes enzimáticos del sistema de la monooxigenasa. Algunas de las familias encontradas en las glándulas serosas de la nariz son: CYP2C, CYP2A y CYP3A. Se desconoce hasta qué punto estas enzimas pueden ser inducibles a nivel de la mucosa nasal.

Un inconveniente de la dosificación de fármacos por vía nasal es que éstos deben administrarse en volúmenes pequeños y sin producir irritación de la membrana mucosa. El volumen máximo que evita la fuga de fármaco hacia la faringe en una administración única en una de las fosas nasales es de 150  $\mu$ l. Por lo tanto, la dosis terapéutica ideal debe estar contenida en ese volumen o, como máximo, en 150  $\mu$ l  $\times$  2 de la formulación si se utilizan ambas fosas. Es necesaria la utilización de vehículos y aditivos que garanticen la eficacia terapéutica de una dosis contenida en volúmenes tan pequeños y que, además, puedan también incrementar la penetración. A este respecto, se han utilizado soluciones acuosas de las formulaciones asociadas a polietilenglicol, glicofurol, agentes quelantes, surfactante, sales biliares, ciclodextrinas y citosan. El uso de polímeros y geles aumenta la viscosidad de la formulación, disminuyendo el aclaramiento y prolongando el tiempo de contacto con la mucosa nasal<sup>9</sup>. Las microesferas bioadhesivas también aumentan el tiempo medio de residencia. No obstante, estos incrementadores de la penetración no están exentos de una potencial toxicidad y pueden provocar irritación local.

Son diversos los opiáceos en los que se ha investigado esta forma de administración: fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, petidina, diamorfina y butorfanol. En comparación con morfina, oxicodona e hidromorfona, los derivados del fentanilo ofrecen una mayor liposolubilidad (que contribuiría a una más rápida y eficaz absorción transmucosa y penetración vascular cerebral), potencia superior (con menos efectos adversos), mejor índice terapéutico (más seguridad a dosis elevadas) y un efecto terapéutico más breve. Sin embargo, los estudios realizados con alfentanilo y sufentanilo utilizan la formulación acuosa aprobada para administración endovenosa en aplicación intranasal. A consecuencia de esto, puede producirse un depósito faríngeo de parte del principio activo; su deglución; una absorción transamigdalar y, en definitiva, un metabolismo presistémico de aquella fracción de fármaco digerida<sup>32</sup>. Además, dependiendo del tipo de dispensador intranasal utilizado, puede aparecer una gran variabilidad, ya no sólo entre distintos dispensadores sino también entre dosis<sup>16</sup>.

El fentanilo intranasal ha sido utilizado como premedicación en niños, dolor postoperatorio, dolor agudo en servicios de urgencias, procedimientos de cura de heridas y DI en pacientes oncológicos. Hasta fechas recientes, únicamente se habían publicado dos estudios farmacocinéticos tras la administración del fentanilo intranasal, utilizando en ambos dosis de 50  $\mu$ g. En los dos estudios fentanilo se absorbe rápidamente

a través de la mucosa nasal con valores de  $T_{\text{máx}}$  de 5-40 min (media) y de 4-11 min (mediana). El motivo de estos elevados porcentajes de variación debe buscarse en que las formulaciones utilizadas requieren para su disolución volúmenes más elevados que los recomendados para la administración intranasal (aproximadamente 150  $\mu$ l). De esta manera, proporciones variables del volumen administrado habrían drenado hacia la retrofaringe, siendo deglutidas.

En fechas próximas, una nueva formulación de fentanilo con indicación para aplicación intranasal va a estar disponible en el mercado. Dosis de 0,75 y 1 mg/ml de fentanilo citrato disueltas en un *buffer* isotónico de fosfato de pH comprendido entre 6,3-6,4, dispensado en un *spray* intranasal de dosis única, que proporciona un volumen validado de 100  $\mu$ l, que corresponden a dosis de 75 y 100  $\mu$ g de fentanilo, respectivamente.

Son puntuales los estudios finalizados en relación con esta nueva formulación. En uno de ellos se comparan los parámetros farmacocinéticos, la eficacia y tolerancia de esta nueva formulación frente a fentanilo endovenoso en pacientes sometidos a extracción bilateral del tercer molar<sup>33</sup>. En lo que respecta a la eficacia, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia analgésica entre ambas vías de administración, tal y como demuestran los resultados de la diferencia en la intensidad del dolor. La media de tiempo hasta la obtención de un alivio significativo del dolor fue de 7 min tras la administración intranasal, y de 2 min tras la administración endovenosa con las distintas dosis estudiadas.

La duración media del efecto fue de 56 min tras la administración intranasal, y de 59 min tras la administración endovenosa; estas diferencias tampoco alcanzaron significación estadística. Con respecto a la tolerancia nasal, fue similar para ambos grupos de tratamiento.

Hace escasamente 6 meses, en el XII Congreso Mundial de Dolor, celebrado en Glasgow, Reino Unido, se presentaron los resultados de otro estudio realizado sobre 159 pacientes oncológicos con DI<sup>34</sup>. A los 10 min, la diferencia en la intensidad del dolor fue superior a 2 en un 29, 42 y 50% de los pacientes tratados con fentanilo intranasal, a dosis de 50, 100 y 200  $\mu$ g, respectivamente, y únicamente en un 22% de los pacientes tratados con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos, con una incidencia en torno al 4%. Un único paciente presentó signos de depresión respiratoria. Actualmente se encuentran en desarrollo diversos estudios en fases II y III que se espera permitan

establecer el rango de dosis más idóneo en estos pacientes.

## CONCLUSIÓN

La gran potencia analgésica de fentanilo, conocida desde hace tiempo, sigue siendo hoy en día la molécula de referencia en DI. Nuevos sistemas de administración están en desarrollo, y pronto en el mercado. A día de hoy, la presentación transmucosa oral (CFOT) sigue siendo el fármaco y presentación de referencia para tratamiento del DI, permitiendo una alta biodisponibilidad (50%) y, sobre todo, una rápida absorción, traduciéndose en una inmediata actividad que permita un abordaje idóneo de las crisis y episodios de dolor. Su forma de administración sencilla e indolora, sumada a la rápida absorción, lo convierte en la analgesia con mayor efectividad en el control del dolor.

Las nuevas presentaciones de fentanilo bucal, nasal, inhalatorio y sublingual nos darán mayor arsenal terapéutico, prometiendo ser herramientas a utilizar para el tratamiento del DI.

## BIBLIOGRAFÍA

- Swanwick M, Haworth M, Lennard RF. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliat Med.* 2001;15:9-18.
- Mercadante S, Maddaloni S, Roccella S, Salvaggio L. Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. *Pain.* 1992;50:151-5.
- Herrera J. Tratamiento del dolor irruptivo. Presente y futuro. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16:27-30.
- 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.* 2008. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.06.014.
- Zeppetella G. Impact and management of breakthrough pain in cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care.* 2009;3:1-6.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990;41:273-81.
- Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain* 2000;88:287-294.
- Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:45-52.
- Patt RB, Ellison NM. Breakthrough pain in cancer patients: characteristics, prevalence, and treatment. *Oncology.* 1998;12(7):1035-46.
- Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalisations, emergency department visits and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain.* 2002;3(1):38-44.
- Simmonds MA. Management of breakthrough pain due to cancer. *Oncology.* 1999;13(8):1103-8.
- Samper D. Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16:1-3.
- McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combine with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2004;22:1975-92.
- Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(7):759-70.
- Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P. Recent advances in the pharmacological management of pain. *Drugs.* 2007;67(15):2121-33.
- García Quetglas E. Aspectos farmacológicos de la administración nasal de opioides. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16:22-4.
- Fisher K, Stiles C, Hagen NA. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:619-25.
- Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer.* 2001;84(5):587-93.
- Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44(3):335-42.
- Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology.* 1991;75(2):223-9.
- Cleary JF. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of breakthrough pain. *Semin Oncol.* 1997;24 Suppl (16):13-9.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (ACTIQ®) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain.* 1999;79:303-12.
- Christie JM, Simmonds M, Patt R, et al. Dose titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3238-45.
- 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 Natl Cancer Inst.* 1998;90(8):611-6.
- Hanks GW, Nugent M, Higgs CMB, Busch MA. Oral transmucosal fentanyl citrate (ACTIQ®) in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicenter, dose-titration and long-term use study. Submitted, *Palliative Medicine* 2008;18(8):698-704.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (ACTIQ®) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain.* 2001;91(1-2):123-30.
- Ficha técnica de Actiq®.
- Torres LM. Fentanilo sublingual. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16:4-6.
- Sakane T, Yamashita S, Nadai T, Sezaki H. Direct drug transport from the nasal cavity to the cerebrospinal fluid. A new strategy for drug delivery to the brain. *STp Pharma Sciences.* 1997;7:98-106.
- Sigurdsson P, Thorvaldsson T, Gizurason S, Gunnarsson E. Olfactory absorption to the brain. *Drug Delivery.* 1997;4:195-200.
- Thornton-Manning JR, Nikula KJ, Hotchkiss JA, et al. Nasal cytochrome P450 2A: identification, regional localization, and metabolic activity toward hexamethylphosphoramide, a known nasal carcinogen. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;142(1):22-30.
- Lehmann KA, Gerhard A, Horrichs-Haermeyer G, Grond S, Zech D. Postoperative patient-controlled analgesia with sufentanil: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991;35(3):221-6.
- Chistrup LL, Foster D, Popper LD, Troen T, Upton R. Pharmacokinetics, efficacy and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clin Ther.* 2008;30(3):469-81.
- Kaasa S, Nolte T, Andersen TC. A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-centre trial to evaluate the efficacy of intranasal fentanyl for breakthrough pain in cancer patients. *Palliat Med.* 2008;22 Suppl 1:411.