

Tratamiento del dolor irruptivo oncológico

C. DE BARUTELL, F. DOMINGO Y R. RODRÍGUEZ

RESUMEN

Se describen la definición y tipos de dolor irruptivo oncológico (DIO), así como su prevalencia y la importante afectación de la calidad de vida de los pacientes. Se revisa la historia del tratamiento de dichas crisis de dolor hasta 2002 con el aumento de dosis del opioide usado en el tratamiento de base o en ocasiones con medicamentos del segundo escalón, que no tienen indicación por su farmacocinética. La aparición en el año comentado del fentanilo oral transmucosa bucal (CFOT) supuso una revolución en el tratamiento del DIO al disponer de un medicamento que cumplía con los requisitos ideales del analgésico para el dolor irruptivo: rapidez de inicio de acción, duración corta del efecto analgésico, administración oral y pocos efectos indeseables. Con posterioridad han ido apareciendo nuevos preparados de administración sublingual e intranasal que pretenden mejorar algunos aspectos del CFOT. Todos tienen ventajas sobre el placebo y la morfina oral de liberación normal, pero faltan estudios que los comparen entre sí, por lo que se hace difícil valorar su eficacia. Es significativo el gran aumento del empleo de estos medicamentos en España en la década 2004-2014, quizás debido a su uso en el dolor crónico no maligno, que no tiene indicación en la ficha técnica, pero que puede comportar un grave problema sanitario de mal uso, abuso y adicción.

Palabras clave: Dolor irruptivo oncológico. Tipos de dolor irruptivo. Morfina oral de liberación normal. Fentanilo transmucosa. Citrato de fentanilo transmucosa oral. Fentanilo sublingual. Fentanilo intranasal.

ABSTRACT

The definition and types of breakthrough cancer pain (BTCP) are described herein as well as its prevalence and the important impact on the quality of life of patients. The history of the treatment of these pain crises up to year 2002 is reviewed with an increase in the dose of the opioid used in the basic treatment or sometimes with 2nd stage drugs, which have no indication concerning their pharmacokinetics. The emergence of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) in the abovementioned year saw a revolution in the BTCP treatment as it provided a drug that meets the ideal requirements of a painkiller for breakthrough pain: rapid action, short-term analgesic effect, oral method of administration and few side effects. Subsequently, new formulas for sublingual and intranasal administration have emerged which aim to improve certain aspects of the OTFC. All of them have benefits over placebos and normal-release oral morphine, however the lack of studies comparing them makes it difficult to assess their efficacy. The great increase in use of this drug in Spain is significant in the years from 2004 to 2014, this is perhaps because of its use in non-malignant chronic pain, which has no indication in the data sheet. Therefore, a serious health problem has arisen from misuse, abuse and addiction. (DOLOR. 2018;33:5-10)

Key words: Breakthrough cancer pain. Types of breakthrough pain. Normal-release oral morphine. Transmucosal fentanyl. Oral transmucosal fentanyl citrate. Sublingual fentanyl tablets. Intranasal fentanyl.

Corresponding author: Carlos de Barutell, dolorpilar@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

El dolor no es en modo alguno un acompañante inevitable del cáncer. Generalmente, el cáncer no es doloroso desde su inicio, y algunos pacientes se curan con los diferentes métodos de tratamiento, cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero muchos otros con cáncer recurrente o metástasis desarrollan un dolor progresivo e intenso que, llegado a cierto punto, agrava el desarrollo fisiológico y psicológico que produce la propia enfermedad.

La incidencia del dolor en los pacientes con neoplasias depende del tipo y estadio de la enfermedad. En el momento del diagnóstico y en los estadios intermedios de la enfermedad el 30-45% de los pacientes experimentan un dolor moderado/intenso y el 75% de los pacientes, un dolor intenso en los estadios avanzados.

En los pacientes con cáncer son frecuentes las fluctuaciones del dolor y se presentan exacerbaciones transitorias de este. Cuando estas exacerbaciones son significativas e interrumpen un dolor de base, que por lo demás puede estar controlado, estamos ante una crisis de dolor irruptivo. Dichas crisis se presentan en el 40-70% de los pacientes oncológicos y antes representaban un problema clínico importante de tratamiento, ya que se trataban con dosis suplementarias del opioide empleado o bien añadiendo analgesia coadyuvante, y la mayoría de las veces no se lograba su control.

En el año 2002 apareció en el mercado el CFOT, que representó una verdadera revolución en el tratamiento de estas crisis de dolor irruptivo. El CFOT ha sido pionero y no cabe duda de que sigue siendo el medicamento de referencia en el tratamiento del DIO de los médicos que nos dedicamos al tratamiento del dolor.

DOLOR IRRUPTIVO

Existen dos componentes del dolor por cáncer: el dolor persistente, que es un dolor continuo y constante de larga duración (≤ 12 h/día), y el dolor irruptivo, que es una exacerbación transitoria del dolor del paciente que tiene estable y controlado adecuadamente el dolor basal o no.

Han sido numerosas las definiciones de dolor irruptivo, desde la clásica de Portenoy, et al. de 1990¹, que dice que es un incremento transitorio del dolor en un paciente con cáncer que presenta un dolor crónico de base estable controlado mediante la administración

de opioides, hasta la de Svendsen, et al.², según la cual se trata de un aumento transitorio del dolor en un paciente con un cuadro de dolor basal, controlado o no, y es un concepto cuestionable hasta la actualidad³.

La prevalencia del dolor irruptivo en cáncer ha sido objeto de numerosas publicaciones, con tasas elevadas que oscilan entre el 24 y el 95%⁴. En nuestro país, hay un estudio de Gómez-Batiste, et al.⁵, del año 2002, que examina la prevalencia y características del dolor irruptivo en los pacientes oncológicos de Cataluña, y proporciona las siguientes cifras: 52,9% de dolor incidental, 31,7% de dolor espontáneo y 15,4% por fallo de final de dosis.

A pesar de esta elevada prevalencia, en España el 77% de los episodios de DIO no están diagnosticados o tratados y cuando se realiza el tratamiento suelen emplearse opioides de liberación normal (morfina, oxicodona, hidromorfona) que no tienen indicación en el DIO por su lento inicio de acción⁶.

Esta elevada prevalencia del dolor irruptivo produce un impacto negativo en la calidad de vida, con un aumento de la morbilidad, una disminución de la función, alteraciones del sueño y una elevación de los niveles de ansiedad y depresión^{7,8}. Un estudio telefónico de 1.000 pacientes afectos de cáncer realizado por Fortner⁹ en el año 2002 señaló que los pacientes afectos de dolor irruptivo utilizaron cinco veces más recursos sanitarios que los que no lo padecían y realizaron un mayor número de ingresos hospitalarios y estancias más largas. Se estimó un gasto de 2.400 \$ al año para los pacientes sin dolor irruptivo y de 12.000 \$ al año para los pacientes con dolor irruptivo.

Las características del dolor irruptivo son:

- Intensidad moderada/intensa.
- Inicio rápido.
- Duración relativamente corta (≈ 30 min).
- Frecuencia de 1-4 episodios al día.
- Generalmente está relacionado con el dolor crónico de base.

Se pueden distinguir varios subtipos de dolor irruptivo (Tabla 1)¹⁰. En el dolor espontáneo o idiopático no existe una causa precipitante y el dolor basal puede estar controlado o no; un ejemplo es el dolor neuropático. El dolor incidental aparece en un dolor basal controlado como resultado de un evento precipitante, pudiendo tratarse de un dolor incidental predecible (estímulos voluntarios) o impredecible (estímulos involuntarios); es el más frecuente, pues aparece en el 50-60% de los casos. El dolor por fallo final de

Tabla 1. Subtipos de dolor irruptivo

Con dolor basal (tratamiento inadecuado)	Sin dolor basal significativo	
	Relación con el movimiento	Sin relación
Cualquier clase de dolor	Dolor óseo Dolor neuropático Dolor visceral	Dolor neuropático Dolor visceral
	Dolor nociceptivo de tejidos blandos	

Adaptado de Mercadante, et al.¹⁰.

dosis no se acepta como dolor irruptivo; aparece en el dolor basal no controlado, aumentado de intensidad antes de la siguiente toma de analgésicos, y requiere que se haga una nueva titulación de la dosis basal; aparece en el 17-30% de los casos.

La fisiopatología normalmente es idéntica a la del dolor de base, y puede ser nociceptivo, somático o visceral, y neuropático.

Para el diagnóstico y evaluación del dolor irruptivo debemos tener en cuenta la fisiopatología del dolor con los diferentes tipos de dolor, el número de episodios, su localización, intensidad y duración, la temporalidad, la relación con la analgesia, la existencia o no de factores precipitantes o de alivio, la predictibilidad, el impacto que ocasiona y la respuesta al tratamiento.

Antes de decidir la estrategia de control del dolor irruptivo se debe considerar si el tratamiento opioide del dolor de base es adecuado. Los episodios frecuentes de dolor irruptivo indican un tratamiento inadecuado del dolor persistente. Cuando el paciente experimenta más de cuatro episodios al día, es necesario reevaluar de nuevo la causa del dolor, y está justificado realizar un nuevo abordaje de su tratamiento.

Así mismo, se debe valorar el riesgo de abuso de opioides, el subtipo de dolor irruptivo, la farmacología del tratamiento y la capacidad clínica para estructurar y monitorizar protocolos.

TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO

La estrategia de tratamiento del dolor irruptivo debe abarcar, en primer lugar, la optimización del dolor basal, el tratamiento coadyuvante y, por último, el tratamiento específico del dolor irruptivo.

La optimización del tratamiento del dolor basal debe dirigirse a evitar el fallo de final de dosis, para lo

Tabla 2. Características del analgésico «ideal» para el dolor irruptivo

- Muy eficaz
- Inicio de acción rápido
- Corta duración del efecto analgésico
- Mínimos efectos indeseables
- Administración oral, si es posible

cual hay que valorar la pérdida de eficacia del tratamiento y la efectividad de los opioides de liberación inmediata; es capital la titulación individual, y hay que iniciar con el 10% de la dosis diaria de opioides.

El tratamiento coadyuvante es el empleado normalmente en los diferentes tipos de dolor crónico, conocidos por todos, así que no ha lugar a repetirlo.

Los analgésicos específicos para el dolor irruptivo son la morfina oral de liberación normal o rápida y el fentanilo de liberación inmediata.

Debemos recordar que la morfina de liberación normal o rápida es efectiva a los 30-40 min de su administración. Se aconseja en el dolor incidental predecible administrándola 30 min antes de la actividad desencadenante. No es efectiva en el dolor incidental impredecible ni en el idiopático.

El fentanilo de acción rápida, de alto poder lipofílico, administrado por vía oral, realiza una rápida absorción en la mucosa bucal, atraviesa con rapidez la barrera hematoencefálica y tiene un tiempo de acción corto.

Las características que debe reunir el analgésico ideal para el dolor irruptivo se especifican en la tabla 2.

El tratamiento ideal del dolor irruptivo sería un analgésico que produjese su efecto de una manera rápida y que no conllevara un riesgo de sobredosificación, como puede ocurrir con el opioide de base. Así pues, el fármaco ideal debe tener características farmacocinéticas que permitan ajustarse a este tipo de dolor, es decir, inicio de acción rápido, corta duración de acción y potencia suficiente para aliviar un dolor de intensidad moderada/grave.

TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO CON FENTANILO ORAL

Hasta el año 2002, el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo se realizaba de forma empírica, utilizando dosis suplementarias del opioide de base. Dichos fármacos utilizados por vía oral presentan un inicio de acción lento y una duración del efecto analgésico prolongada, lo cual hace que no sean idóneos para el tratamiento de este tipo de dolor.

El fentanilo es un analgésico opioide, agonista puro de los receptores μ , unas 100 veces más potente que la morfina. Además de su elevada potencia, tiene como característica la gran solubilidad en los lípidos, por lo que se redistribuye con mucha rapidez por los tejidos, lo que explica su rapidez de acción, así como la brevedad de esta. Se metaboliza en el hígado en 6-8 h con la formación de metabolitos farmacológicamente inactivos.

La vía transmucosa oral es ideal para la administración de fármacos por diferentes razones. La cavidad oral presenta una superficie extensa con una temperatura relativamente uniforme. La mucosa oral es muy permeable (20 veces más que la piel) y está altamente vascularizada. Gracias a estas características, ciertos fármacos son capaces de atravesar la mucosa oral y llegar a la circulación sistémica rápida y directamente, sin sufrir el fenómeno del primer paso hepático. De esta forma se incrementa la biodisponibilidad del fármaco y se consigue un rápido inicio de la acción sin la utilización de métodos invasivos.

Estas propiedades permiten y facilitan la rápida absorción de fármacos que poseen ciertas características, como el fentanilo, un medicamento muy lipofílico, lo que se traduce en una rápida absorción transcelular al nivel de la mucosa y una rápida redistribución al sistema nervioso central (SNC). Otros opioides como la morfina son hidrofílicos, y se produce una absorción paracelular en la mucosa muy lenta, lo que se traduce en una redistribución en el SNC también más lenta y, por lo tanto, en una actividad analgésica más tardía. Weinberg, et al.¹¹ en un estudio determinaron la absorción sublingual de diferentes opioides y concluyeron que los fármacos lipofílicos se absorbían mejor que los hidrofílicos; la biodisponibilidad de la morfina fue del 18% frente al 51 y el 55% del fentanilo y la buprenorfina, respectivamente.

Habitualmente los pacientes disuelven un comprimido de CFOT en la boca en unos 15 min. La concentración plasmática máxima del citrato de fentanilo se

alcanza a los 5-10 min de haberse disuelto completamente la unidad de CFOT.

Existen diversos factores que pueden afectar a la absorción de los fármacos a través de la mucosa oral. En primer lugar, la velocidad de la disolución determina la velocidad de paso a través de la mucosa. Para obtener efectos óptimos, una unidad de CFOT debería consumirse en un tiempo aproximado de 15 min. En segundo lugar, la posición de la matriz de CFOT en la boca influye en su absorción. La permeabilidad a los fármacos es máxima en la región sublingual y bucal, y mínima en las encías y la lengua. Por ello no hay que colocar la unidad de CFOT sobre la lengua, sino que se debe frotar contra la cara interna de las mejillas. El tercer factor es el pH de la boca. El fentanilo es una base débil con un pKa de 8,4. Cuando el pH de la boca descende, el fentanilo se ioniza más y, por tanto, su absorción se limita a través de la mucosa. Las sustancias ácidas como el café, la cola o los zumos de cítricos pueden reducir su absorción, por lo que hay que evitar ingerirlas antes de la administración del CFOT.

Tras ser absorbido rápidamente a través de la mucosa oral, el 25% del principio activo alcanza el torrente circulatorio, desde donde se moviliza de forma muy rápida a los tejidos, de tal manera que, debido a su carácter lipofílico, atraviesa con gran facilidad la barrera hematoencefálica, alcanzando el SNC en 3-5 min e iniciando en ese tiempo la acción analgésica.

La biodisponibilidad total del CFOT es del 50%. El estudio específico de farmacocinética indica que el 25% se absorbe por la mucosa oral muy rápidamente, facilitando la temprana acción analgésica. Del 75% restante que se deglute, el 25% se absorbe de forma lenta en el tracto gastrointestinal, mientras que el 50% no se absorbe o es metabolizado, con lo que se obtiene una biodisponibilidad total del 50%. La hemivida de eliminación es de aproximadamente 6 h¹².

Antes de su comercialización, se realizaron varios estudios sobre eficacia y seguridad que se resumen en la tabla 3, y posteriormente han seguido apareciendo estudios hasta la actualidad¹³.

La dosis óptima de CFOT para cada paciente debe establecerse individualmente, y no tiene relación con la dosis de opioide administrada para el tratamiento del dolor de base.

Es necesario establecer la titulación de la dosis, que debe individualizarse en función de las crisis de dolor irruptivo¹⁴. La dosis inicial es de 200 μ g a consumir en 15 min. Si la analgesia no es la adecuada, el paciente ha de consumir otra dosis de CFOT de la misma concentración. Si se logra el efecto con

Tabla 3. Estudios de eficacia y seguridad antes de la comercialización del CFOT

– Estudio doble ciego, controlado con placebo de fentanilo oral transmucosa en el tratamiento del dolor irruptivo: 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. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 1998;90(8):611-6
– Estudio de fentanilo oral transmucosa vs. medicación convencional en el tratamiento de episodios de dolor irruptivo en pacientes con opioides de base: Christie JM, Simmonds M, Patt R, Coluzzi P, Busch MA, Nordbrock E, 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. <i>J Clin Oncol.</i> 1998;16(10):3238-45
– Estudio doble ciego de fentanilo oral transmucosa vs. morfina de liberación inmediata en el tratamiento del DIO: Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). <i>Pain.</i> 2001;91(1-2):123-30
– Estudio abierto a largo plazo sobre la seguridad del fentanilo oral transmucosa: Payne R, Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, Rauck R, et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2001;22(1):575-83

esta dosificación, se ha determinado la dosis eficaz, pero si no se logra el alivio del dolor, se debe aumentar la dosis a la siguiente concentración en la siguiente crisis de dolor irruptivo.

Si el tratamiento de varios episodios consecutivos de dolor irruptivo necesita más de una unidad de CFOT por episodio, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la concentración superior hasta lograr la eficacia adecuada con unos efectos indeseables aceptables. Los efectos indeseables del CFOT son semejantes a los de los restantes opioides: somnolencia, estreñimiento, náuseas, vómitos y vértigo.

Como inconveniente, cabe reseñar la dificultad de administración en caso de escasez de saliva, muy frecuente en el cáncer, así como la presencia de náuseas, vómitos, mucositis y xerostomía.

ESTADO ACTUAL 15 AÑOS DESPUÉS

Durante los últimos 15 años, los investigadores han continuado con el desarrollo de otra nueva generación

de formulaciones de fentanilo transmucosa para mejorar el tratamiento del dolor irruptivo. Durante este periodo se han aprobado cinco compuestos semejantes (Effentora®/Fentora®, Abstral®, Instanyl®, Breakyl®/Onsolis™ y PecFent®) al mismo tiempo en Europa y EE.UU., y se ha documentado su eficacia y rapidez en el alivio de las crisis de dolor irruptivo^{15,16}. En España están comercializados Abstral® (2009), Effentora® (2010), Instanyl® (2009), PecFent® (2011) y Beakyl® (2012). Todos los ensayos clínicos de eficacia de estos preparados los comparan con placebo. No hay ensayos de comparación de uno de estos nuevos preparados con cada uno de los otros. Solamente hay un estudio no pivotal de spray de fentanilo intranasal que lo compara con el CFOT, pero no con los nuevos preparados. Por tanto, con los estudios disponibles, es muy difícil evaluar la relativa eficacia de estos tratamientos. Además, dadas las diferencias en el diseño entre los diferentes estudios, el valor del metaanálisis de estos estudios puede ser limitado¹⁷⁻²⁰.

Las nuevas preparaciones orales, sublingual, comprimidos bucales y película bucal soluble, son igualmente eficaces, pero tienen los mismos inconvenientes que el CFOT: son de difícil administración en caso de escasez de saliva –muy frecuente en el cáncer– y pueden producir náuseas, vómitos, mucositis y xerostomía. Las presentaciones intranasales²¹ obvian estos problemas, y algunos trabajos indican que el spray intranasal de fentanilo PecFent® mimetiza estrechamente el perfil típico de un episodio de DIO (inicio rápido, analgesia relevante y duración de esta acorde con la duración de una crisis de dolor irruptivo), por lo que podría considerarse uno de los productos de referencia para el tratamiento de estas crisis²².

Las conclusiones de los comités de evaluación de nuevos medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra en relación con el Pec-Fent® de diciembre de 2012²³ se resumen en la frase: «La morfina oral sigue siendo el tratamiento de elección en el dolor irruptivo». Calificación: «No supone un avance terapéutico».

Según los datos disponibles (datos IMS de unidades prescritas), las unidades prescritas en enero-diciembre de 2010 para el DIO fueron las siguientes: 40% de unidades de Sevredol®, 38% de ACTIQ®, 15% de Oxinorm®, 4% de Abstral® y 3% de Effentora®. Llama la atención el elevado porcentaje de empleo de Sevredol® y, en menor proporción, de Oxinorm®, pues ninguno tiene indicación para el dolor irruptivo.

Los datos IMS del año 2012 indican que el 75% de los pacientes reciben tratamiento para el DIO, y

se pauta fentanilo en el 41,1% de casos. En el año 2014 el empleo de fentanilo intranasal con pectina (Pec-Fent[®]) fue del 19,3%.

En Cataluña (*Butlletí Catalut 2015*) en el año 2014 hubo un consumo de fentanilo rápido del 34% del total de opioides, que representó un gasto de 11.819.985 €.

En los datos IMS 2016 se observa un aumento importante del empleo de fentanilo rápido, que alcanza el 77% de episodios tratados con dicha medicación.

Viendo estos datos observamos un importante aumento del consumo de fentanilo transmucoso en el transcurso de estos años. La Agencia Española del Medicamento alertó del importante aumento (cuatro veces) del consumo de fentanilo durante el periodo 2004-2014, pasando de 0,65 a 2,2 mg.

Creemos que parte de dicho aumento se debe a la utilización de estos fármacos en el dolor crónico no oncológico²⁴, con el aumento importante de problemas de abuso, dependencia o adicción, respecto del cual no disponemos de momento de cifras en España, pero que ha obligado a la *Food and Drug Administration* (FDA) a elaborar una serie de estrategias recogidas en *Opioid Drugs and Risk Evaluation and Mitigation Strategies* (REMS) o *Transmucosal Immediate-Release Fentanyl* (TIRF), que, según creemos, son de lectura obligatoria²⁵.

CONCLUSIONES

El DIO debe tratarse de forma idónea. Los opioides de liberación normal o rápida (SAO) pueden emplearse en el control del dolor de base. La morfina oral de liberación normal o rápida es apropiada para tratar episodios de dolor irruptivo predecible, administrándola 30 min antes del potencial evento. Los opioides intravenosos y los preparados de fentanilo transmucosa (bucal, sublingual, intranasal) tienen indicación en el DIO. Los preparados de fentanilo son fármacos de primera elección para tratar estas crisis, y su indicación óptima es el DIO impredecible e idiopático.

Debemos estar muy atentos al empleo de fentanilo de acción inmediata en dolor crónico no maligno por la grave problemática de mal uso, abuso y adicción que comporta; además, no tiene indicación en la ficha técnica.

BIBLIOGRAFÍA

- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41(3):273-81.
- Svensen KB, Andersen S, Arnason S, Amér S, Breivik H, Heiskanen T, et al. Breakthrough pain in malignant and no-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain*. 2005;9(2):195-206.
- Lohre ET, Klepstad P, Bennet MI, Brunelli C, Caraceni A, Fainsinger RL, et al. From «Breakthrough» to «Episodic» Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1013-9.
- Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):57-76.
- Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trelis J, Nabal M, et al. Breakthrough Cancer Pain: Prevalence and Characteristics in Patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(1):45-52.
- Escobar Y, Biete A, Camba M, Gálvez R, Mañas A, Rodríguez CA, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20(2):61-8.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999;81(1-2):129-34.
- Zeppetella G. Impact and management of breakthrough pain in cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;31(1):1-6.
- Fortner B. Breakthrough pain in cancer associated with increased medical services and cost. *Palliative and Supportive Care*. 2002;16(5):1-2.
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*. 2002;94(3):832-9.
- Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;44(3):335-42.
- Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, Le Maire L, Ashburn MA, Hague BI, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1991;75(2):223-9.
- Bhatnagar S, Devi S, Vinod N, Jain P, Durgaprasad G, Maroo SH, et al. Safety and efficacy of oral transmucosal citrate compared to morphine sulphate immediate release tablet in management of breakthrough cancer pain. *Indian J Palliat Care*. 2014;20(3):182-7.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA, 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.
- Doulton B. Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. *Can Fam Physician*. 2014;60(12):1111-4.
- Elsner F, Zeppetella G, Posta-Sales J, Tagarro I. Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. *Clin Drug Investig*. 2011;31(9):605-18.
- Jandhyala R, Fullerton JR, Bennet MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs oral morphine for cancer related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(4):573-80.
- Zapetella G, Davies AN. Opioid for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD004311.
- Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(4):772-85.e5.
- Visser D, Stam W, Nolte T, Lenne M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1037-45.
- Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter placebo-controlled, double blind, multiple crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*. 2010;151(3):617-24.
- Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800 µg in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(12):860-7.
- Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Aragón. Informe de Evaluación de Pec-Fent[®]. Salud (Servicio Aragonés de Salud);2012.
- Fernández M, Bouzas D. Fentanilo de liberación rápida: la punta del iceberg. *Rev Soc Esp Dolor*. Cartas al director. 2018;25(1):62-63.
- Questions and Answers: FDA approves a class Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for transmucosal immediate-release fentanyl (TIRF) medicines. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm284717.htm>.