

Rev. Soc. Esp. Dolor
11: 184-196, 2004

Citrato de fentanilo oral transmucosa en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer en España: resultados del estudio EDIPAD

J. Trelis¹, C. Pérez-Hernández², F. Sánchez-Domínguez³, F. Martínez-Calderón⁴, A. Gracia⁵ e I. Zsolt⁵

Trelis J, Pérez-Hernández C, Sánchez-Domínguez F, Martínez-Calderón F, Gracia A, Zsolt I. Transmucosal oral fentanyl citrate for the management of irruptive pain suffered by cancer patients in Spain: results of the EDIPAD study. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 184-196.

SUMMARY

Introduction:

Breakthrough pain refers to a sudden and severe painful outbreak that develops over a chronic pain controlled with opioids. OTFC is a drug that has been recently launched in our country, specifically developed for the management of this type of pain. After its launching in 2001, a post-authorization observational study was considered in order to assess its safety and tolerability. Collection of data regarding the ef-

fectiveness of OTFC was also considered, as well as their comparison with data obtained prior to the baseline visit for other therapies different to OTFC.

Methods:

Three hundred and twelve cancer patients with chronic pain controlled with opioids were recruited for the study. They presented breakthrough pain episodes and were followed-up for one month, with weekly control visits. Two hundred and ninety five patients were eligible for the safety and tolerability study of OTFC (safety population). On the other hand, 138 patients were assessed in terms of effectiveness, since they fulfilled the inclusion and exclusion criteria of the study and had received other therapies different to OTFC prior to the baseline visit. The following variables were determined: decrease of pain severity after the administration of therapy with an analogical visual scale scoring from 0 to 10, time elapsed until the beginning of pain relief and maximum relief after the administered treatment.

Results:

Safety: Of the 295 assessed patients, 59 (20%) had some adverse reaction. All of them were mild or moderate. No severe adverse reactions were notified during the study period. The most frequently reported adverse reactions were gastrointestinal effects, followed by CNS disorders (somnia, hallucinations, confusion and dizziness) that are typical of treatment with opioids.

Effectiveness: After the administration of OTFC in the last visit (+ 30 days), the time elapsed until the beginning of pain relief was significantly lower than the time elapsed after the administration of other treatments different to OTFC prior to the baseline visit (12.1 ± 12.9 minutes vs. 29.4 ± 18.1 minutes respectively; $p < 0.001$). In addition, the severity of breakthrough pain PIS (pain intensity score) after the treatment was significantly reduced with OTFC as assessed in the final visit, compared to the administration of other treatments different to OTFC prior to the baseline visit (OTFC: SIP= $-4,9 \pm 1,7$; vs other treatments different to OTFC: SIP= $-4,4 \pm 1,6$; ($p=0,004$).

Conclusions:

This observational study confirms that COFT has a good safety profile, comparable to the one of other opioid

¹ICO. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

²Unidad del Dolor. Hospital de La Princesa. Madrid

³Equipo de Cuidados Paliativos en Domicilio AECC-INSALUD. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

⁴Unidad de Dolor. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁵Grupo Ferrer

Miembros del Comité Científico:

C. Barutell. Unidad del Dolor. Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona.

X. Gómez-Batiste. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Barcelona.

C. Muriel. Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Salamanca. Salamanca.

J. M. Núñez Olarte. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

A. Pascual. Servicio de Cuidados Paliativos. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Recibido: 22-03-04.

Aceptado: 26-03-04.

analgesics. Furthermore, effectiveness data obtained for the first time in our setting have confirmed that OTFC is a drug that relieves breakthrough pain suffered by cancer patients in a significantly more effective, specific and fast way than other drugs previously used by these patients. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S. L.

Key words: Breakthrough pain. Safety. Effectiveness. Episodic pain. Oral transmucosal. Fentanyl citrate. Opioids.

RESUMEN

Introducción:

Se denomina dolor irruptivo o episódico a la crisis dolorosa de intensidad elevada y aparición brusca que se instaura sobre un dolor crónico de base controlado con opioides. El citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) es un fármaco recientemente introducido en nuestro país, que ha sido específicamente desarrollado para el tratamiento de este tipo de dolor. Tras su comercialización en el año 2001, se planteó la realización de un estudio observacional post-autorización con el objetivo de evaluar la seguridad y tolerabilidad del mismo. Adicionalmente se planteó la obtención de datos de efectividad del CFOT y la comparación de los mismos con los obtenidos hasta la visita basal para otros tratamientos administrados, distintos a CFOT.

Métodos:

Para el estudio se reclutaron 312 pacientes oncológicos, con dolor de base controlado con opioides, que presentaban crisis de dolor irruptivo y fueron seguidos durante un mes, realizándose visitas de control semanales. Doscientos noventa y cinco pacientes fueron válidos para el estudio de la seguridad y tolerabilidad de CFOT (población de seguridad). Por otra parte, 138 pacientes fueron evaluados para efectividad, ya que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del estudio y les habían sido administrados tratamientos distintos a CFOT antes de la visita basal. Se determinaron las siguientes variables: disminución de la intensidad del dolor tras la administración del tratamiento mediante una escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 puntos, el tiempo transcurrido hasta que se producía el inicio del alivio del dolor y el alivio máximo tras el tratamiento administrado.

Resultados:

Seguridad: de los 295 pacientes evaluados, 59 (20%) presentaron alguna reacción adversa. Todas ellas fueron de intensidad leve o moderada. No se notificó ninguna reacción adversa grave durante el desarrollo del estudio. Las reacciones más frecuentemente descritas fueron las de origen gastrointestinal, seguidas de alteraciones del SNC (somnolencia, alucinaciones, desorientación y mareo), todas ellas propias del tratamiento con opioides.

Efectividad: tras la administración de CFOT en la visita final (\pm 30 días), el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio del dolor fue significativamente menor que el trans-

currido tras la administración de otros tratamientos distintos a CFOT antes de la visita basal ($12,1 \pm 12,9$ minutos *vs* $29,4 \pm 18,1$ minutos respectivamente; $p < 0,001$). Así mismo, la disminución de la intensidad del dolor irruptivo (DID) tras el tratamiento fue significativamente mayor tras el tratamiento con CFOT evaluado en la visita final, en comparación con la obtenida tras la administración de otros tratamientos distintos a CFOT hasta la visita basal (CFOT: DID = $-4,9 \pm 1,7$; *vs* tratamientos distintos a CFOT: DID = $-4,4 \pm 1,6$; $-p = 0,004$).

Conclusiones:

Este estudio observacional ha permitido corroborar que CFOT presenta un buen perfil de seguridad, comparable al de otros analgésicos opioides. Adicionalmente, los datos de efectividad obtenidos, pioneros en nuestro entorno, han permitido constatar que CFOT es un fármaco capaz de disminuir, de forma significativamente más rápida, eficaz y específica el dolor irruptivo que padecen los pacientes oncológicos, que otros tratamientos previamente usados por estos pacientes. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S. L.

Palabras clave: Dolor irruptivo. Seguridad. Efectividad. Fentanilo oral transmucosa. Dolor episódico. Opioides.

INTRODUCCIÓN

El dolor ejerce un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes oncológicos, por lo que, en la actualidad, se tiende a un abordaje integral del tratamiento del cáncer, incluyendo el tratamiento del dolor desde el inicio del tratamiento antineoplásico (1,2). El paciente oncológico habitualmente presenta un dolor crónico o de base que puede sufrir exacerbaciones transitorias de dolor conocidas como crisis de dolor irruptivo. Este tipo de dolor suele tener un origen fisiopatológico similar al del dolor crónico de base (somático, visceral, neuropático, mixto). En ocasiones se desencadena por los movimientos o ciertas maniobras (defecación, tos, etc.) siendo catalogado, en este caso, como incidental, mientras que si aparece sin una causa desencadenante clara, se denomina espontáneo (3,4). Para el tratamiento del dolor oncológico de base, la OMS ha publicado unas directrices de manejo de los distintos analgésicos, con el objetivo de que los pacientes consigan mantener controlado el dolor (5). En muchas ocasiones, aún cuando el dolor crónico de base está bien controlado con un tratamiento con analgésicos opioides, una proporción no despreciable de pacientes (entre

un 52 a un 89%, según las series) (4,6-8) presenta exacerbaciones de dolor de instauración rápida (< 3 minutos), intensidad elevada y duración relativamente corta (15-30 minutos).

El citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT), es un fármaco diseñado y desarrollado específicamente para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes afectos de cáncer y en tratamiento con opioides para el dolor de base. Presenta una elevada lipofilia, lo que le permite ser absorbido con gran rapidez a través de la mucosa oral, alcanzando la circulación sistémica y ejerciendo su efecto analgésico sobre los receptores μ a nivel del SNC en pocos minutos (5-15 min) (9-11). Los ensayos clínicos realizados con este fármaco han mostrado su eficacia tanto frente a placebo, como frente a la morfina oral de liberación rápida así como un excelente perfil de seguridad a corto y largo plazo (12-15), por lo que fue aprobado por la FDA y de forma unánime, en todos los países de la Unión Europea en 1999. Tras su comercialización en nuestro país, se planteó la realización de un estudio de seguridad post-autorización (ESPA), con el objetivo de evaluar la seguridad y la efectividad de este fármaco en el entorno de la práctica clínica habitual de acuerdo con la Circular 4/2000 de la Agencia Española del Medicamento.

OBJETIVOS

El objetivo principal fue el estudio de la seguridad y tolerabilidad del citrato de fentanilo oral transmucosa en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes afectos de cáncer y en tratamiento con opioides para el dolor crónico de base, en Servicios de Cuidados Paliativos y Unidades de Dolor.

Como objetivo secundario se planteó la evaluación de la respuesta analgésica obtenida tras la administración de CFOT en comparación con el tratamiento previo, cuando lo hubiera, así como la relación de la respuesta obtenida con las características del paciente o la dosis administrada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes oncológicos participantes en este estudio observacional debían ser mayores de 18 años, estar en tratamiento con opioides (al menos 60 mg.día⁻¹ de morfina oral o 50 μ g.h⁻¹ de fentanilo transdérmico) de forma que tuviesen controlado su dolor de base (puntuación del dolor de base en escala EVA de 0 a 10 menor de 4 y menos de 4 episodios de dolor irruptivo

al día) cumplir con los requisitos expresados en la ficha técnica del fármaco, y no presentar ninguna de las contraindicaciones indicadas en la misma. Todos los pacientes fueron informados de los objetivos y características del estudio y consintieron a participar en él. Se excluyeron los pacientes agónicos o con expectativas de supervivencia inferior a los 15 días, así como aquellos con impedimentos para cumplir los requisitos del estudio, fundamentalmente la mala comprensión oral o escrita. Los pacientes reclutados provenían de Servicios de Cuidados Paliativos, Unidades de Dolor y de Unidades de Asistencia Domiciliaria (miembros de la Asociación Española Contra el Cáncer, AECC) repartidos por toda la geografía española. Durante la visita basal se recogieron datos demográficos del paciente, como edad y sexo, historia oncológica, incluyendo el tipo y localización de la neoplasia basal (local, regional, diseminada), estado del paciente en función del índice de Karnofsky, tipo del dolor crónico de base (somático, visceral, neuropático, mixto), su origen e intensidad y el factor pronóstico de respuesta al tratamiento analgésico según el *Edmonton Staging System*. Se determinó el tratamiento que seguían los pacientes para el dolor crónico de base y también el que seguían para su proceso neoplásico (quimioterapia, radioterapia). Así mismo se evaluaron las enfermedades concomitantes que pudiesen padecer los pacientes y el tratamiento que recibían para las mismas. En cuanto al dolor irruptivo, se evaluaron las crisis acontecidas durante las 24 horas anteriores al inicio del estudio y se midió su intensidad al inicio de las mismas mediante una escala visual analógica (EVA). Se recogió asimismo el tiempo que tardaba en comenzar a experimentar alivio del dolor así como el momento en el que se alcanzaba el máximo alivio, momento en el cual se medía de nuevo la intensidad del dolor irruptivo, ambos datos tras tomar la medicación que tenía pautada para el tratamiento del dolor irruptivo. Ya que todos los pacientes, debido a su enfermedad de base, estaban siendo tratados con opioides, era de prever que presentarían algunos efectos indeseables secundarios a la administración de los mismos, por lo que se registraron, durante la visita basal, los síntomas atribuibles al tratamiento crónico de base.

Durante la visita basal, en los casos en que los pacientes comenzaban a utilizar CFOT, se recomendó iniciar el tratamiento con 200 μ g e ir aumentando la dosis en función de la intensidad de la crisis de dolor irruptivo hasta alcanzar la denominada "dosis eficaz", aquella capaz de controlar el dolor de una crisis con una sola unidad de CFOT (este fármaco está disponible a las dosis de 200, 400, 600, 800, 1.200 y

1.600 µg). En los casos en que el paciente ya estaba siendo tratado con CFOT y hubiera alcanzado ya la dosis eficaz, se continuaba a la misma dosis.

Durante el desarrollo del estudio se realizaron 4 visitas, una basal y posteriormente tres de seguimiento, separadas entre sí por una semana. En cada una de ellas se evaluó la progresión de la enfermedad, la evolución del dolor crónico de base, los tratamientos para el dolor de base y enfermedades concomitantes. También se recogió la cumplimentación, seguimiento (correcto, regular, incorrecto) y evaluación subjetiva de la comodidad por parte del paciente de la medicación del estudio, mediante una escala de 4 términos (muy cómoda, cómoda, regular, incómoda).

La evaluación del objetivo principal, es decir de la seguridad del fármaco, se realizó a través de la recogida de reacciones adversas referidas espontáneamente por el paciente o detectadas por el investigador en cada una de las visitas de seguimiento. Igualmente se registró la evaluación subjetiva por parte del investigador y del paciente de la tolerabilidad del fármaco en estudio mediante una escala de 4 términos (mala, regular, buena, excelente). En cuanto al dolor irruptivo, se midió la intensidad de las crisis sufridas en las 24 horas anteriores a cada una de las visitas de seguimiento, el tratamiento utilizado para las mismas, el tiempo hasta el inicio del alivio y la intensidad final de dolor conseguida tras el tratamiento. También se procedió a registrar la evaluación subjetiva de la efectividad referida por el paciente y por el investigador, mediante una escala de 4 términos (mala, regular, buena, excelente).

Para el análisis estadístico se procedió primeramente a la descripción de las variables cualitativas mediante porcentajes y frecuencias respecto al total de la variable correspondiente y las cuantitativas mediante medidas de tendencia central (mediana, moda) con su dispersión correspondiente (desviación típica, mínimo y máximo). La relación entre dos variables categóricas se estudió mediante el test de χ^2 , excepto para las tablas de contingencia con más de un 20% de casillas con una frecuencia esperada menor a 5, en las que se calculó el test exacto de Fischer.

La comparación entre variables continuas (o categóricas ordinales) relacionadas se realizó con el test de Wilcoxon. La comparación entre más de dos variables continuas o categóricas ordinales relacionadas entre sí se realizó con el test de Friedman.

La relación multivariante de posibles factores que pudiesen interferir con una variable de respuesta continua se relacionó mediante modelos lineales generales y en algunos casos mediante regresión múltiple y en el caso de variables dicotómicas mediante modelos de regresión logística. El estudio de la evolución de

variables continuas a través de las visitas de estudio ajustado por diferentes factores y covariables se realizó mediante un modelo lineal mixto.

El nivel de significación fue de 0,05 para todas las pruebas del estudio. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS-PLUS® 6.1 para Windows, Professional Edition.

RESULTADOS

Descripción de las poblaciones del estudio

Desde octubre de 2002 hasta junio de 2003 se reclutaron 312 pacientes con la participación de 65 investigadores que pertenecían tanto a Unidades de Cuidados Paliativos (79 pacientes), Unidades de Dolor (112 pacientes) como a Servicios de Atención Domiciliaria (AECC) (121 pacientes). Se consideraron pacientes evaluables para seguridad todos aquellos que hubiesen sido expuestos al fármaco en estudio, es decir, que tuviesen, al menos, una visita de seguimiento tras la visita basal o que hubiesen presentado algún efecto adverso tras la visita basal; para efectividad, todos aquellos que hubiesen acudido, al menos, a una visita de control y que cumpliesen los criterios de inclusión/exclusión. De los 312 pacientes incluidos (población para análisis por intención de tratar (ITT) = 100%), 17 pacientes no dispusieron de datos de seguimiento, por lo que no fueron incluidos ni para el análisis de seguridad ni para el de efectividad, sino únicamente para el análisis de la población ITT. De los 295/312 pacientes (94,6%) incluidos para el análisis de seguridad, 138 no cumplían los criterios de inclusión/exclusión del estudio, por lo que no pudieron ser incluidos en la población evaluable para efectividad quedando finalmente 157/312 pacientes (50,3%) para dicho análisis. Los motivos de incumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión de los 138 pacientes excluidos se reflejan en la Tabla I y fueron los siguientes: un 63% (87/138) presentaban un mal control de su dolor crónico basal, ya que refirieron dolor de intensidad igual o superior a 4; 60 pacientes (43,5%) utilizaron alguna de las dosis de los opiáceos para controlar el dolor crónico de base fuera de los rangos establecidos para este estudio; 39 pacientes (28,3%) recibían antidepresivos IMAO; un 15,2% (21/138) presentaba más de 4 crisis de dolor irruptivo al día; 6 (4,3%) no cumplimentaron los datos de dolor irruptivo y un paciente fue reclutado a pesar de presentar un índice de Karnofsky inferior a 20. Debido a que uno de los objetivos secundarios del estudio era comparar la efec-

TABLA I. MOTIVOS DE INCUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN POR LOS QUE 138 DE LOS 312 PACIENTES RECLUTADOS NO PUDIERON SER INCLUIDOS EN LA POBLACIÓN EVALUABLE PARA EFECTIVIDAD

Motivo de incumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión	n (%) de los 138 pacientes no incluidos para efectividad
Dolor crónico de base >4 (EVA)	87 (63%)
Dosis de opioides fuera de rango	60 (43,5%)
Tratamiento con IMAO	39 (28,3%)
> de 4 crisis de DI al día	21 (15,2%)
No cumplimentan datos de DI	6 (4,3%)
Índice de Karnofsky < 20	1 (0,6%)

EVA = escala visual analógica de 0 a 10. DI = dolor irruptivo

tividad del fármaco en estudio con la medicación que el paciente estuviese tomando previamente para controlar las crisis de dolor irruptivo, se procedió a evaluar la efectividad en el subgrupo de pacientes que hasta la visita basal hubiesen tomado medicaciones distintas al CFOT. Al analizar la muestra de los 157 pacientes evaluables para efectividad, se pudo observar que 19 habían recibido CFOT con anterioridad a la visita basal, quedando, por tanto, sólo 138/312 pacientes (44,2%) en el subgrupo evaluable para efectividad con tratamiento distinto a CFOT en la visita basal (Tabla VII). El flujo de pacientes entre las distintas poblaciones de estudio se puede ver esquematizado en la Figura 1.

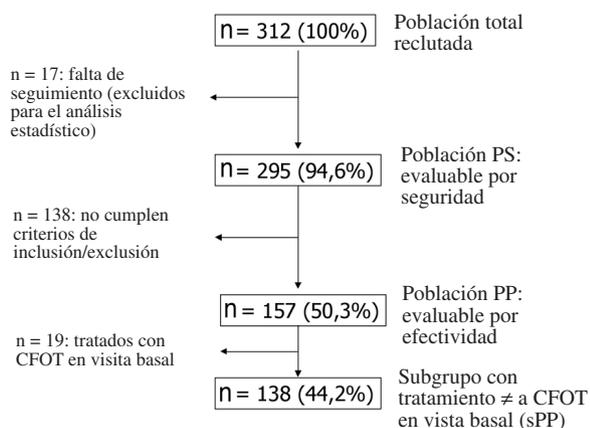


Fig. 1—Flujo de pacientes entre las distintas poblaciones descritas y analizadas durante el desarrollo del estudio.

Descripción de las características de la población evaluable para seguridad en la visita basal

De la población evaluada por seguridad (n=295/312), 186 (65%) eran varones y 100 (35%) mujeres, con una edad media de 64,2±12,4 años (intervalo 25-91 años). El valor medio del índice de Karnofsky fue de 60±15,4 y la mayoría de los pacientes (n=251/295; 87,7%) eran ambulatorios, mientras que únicamente un 12,8% (37/295) se encontraban ingresados, y en ese caso, lo eran en Servicios de Cuidados Paliativos (n=16/37; 45,7%), oncología (n=8/37; 22,9%) u hospitalización domiciliaria (n=3/37; 8,6%), encontrándose el resto (n=8/37; 22,8%) distribuidos por distintos servicios.

Al analizar la enfermedad de base de los pacientes, los datos mostraron una gran variedad en el tipo de cáncer primario. Se agruparon los diagnósticos siguiendo el sistema de codificación de enfermedades ICD-9 siendo, según esta codificación, las neoplasias digestivas y de peritoneo las más frecuentes (n=77; 26,3%) seguidas de las neoplasias genitourinarias (n=76; 25,9%), neoplasia ósea, piel y mama (n=46; 15,7%), neoplasias de órganos respiratorios e intratorácicos (n=14; 4,8%), neoplasia de labio, cavidad oral y faringe (n=14; 4,8%) y neoplasia de tejidos linfáticos y hematopoyéticos (n=13; 4,4%) (Tabla II). Según su extensión, la mayoría de neoplasias se encontraban diseminadas (n=177/288; 61,4%) mientras que las formas localizadas y de distribución regional representaron un 11,5% (n=33/288) y un 27,1% (n=78/288) de los casos respectivamente. Como tratamiento para la

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE BASE DE LA POBLACIÓN EVALUABLE PARA SEGURIDAD (n = 295), SEGÚN EL ICD-9

Variable	Análisis población PS (n = 295)
Tipo de neoplasia de base n (%)	Neoplasias digestivas y de peritoneo 77 (26,3%) Neoplasias genitourinarias 76 (25,9%) Neoplasia ósea, piel y mama 46 (15,7%) Neoplasias de órganos respiratorios e intratorácicos 14 (4,8%) Neoplasia de labio, cavidad oral y faringe 14 (4,8%) Neoplasia de tejidos linfáticos y hematopoyéticos 13 (4,4%) Otras 10 (3,4%)
Extensión de la neoplasia de base (%)	Diseminada: 61,4 Regional: 27,1 Localizada: 11,5

neoplasia de base, recibían quimioterapia un 14,1% de los pacientes (41/290) y radioterapia un 12,4% de los mismos (36/290), de los que, en un 61,1% de los casos, ésta era con finalidad antiálgica.

En un total de 147 pacientes se especificó la presencia de enfermedades concomitantes, siendo las comunicadas con mayor frecuencia las del sistema circulatorio (n=76; 51,7%) seguidas de las enfermedades del sistema digestivo (n=47; 32%) y de las enfermedades endocrino-metabólicas (n=25; 17%).

La intensidad media del dolor crónico de base fue de $3,9 \pm 2,3$ y el origen del mismo fueron fundamentalmente las metástasis (43,4%) seguido de la progresión tumoral (41,3%), el dolor a nivel del tumor primario (5%) y la compresión nerviosa (4,6%) entre otras (Tabla III). Los distintos tratamientos opioides que los pacientes seguían para controlar su dolor crónico de base, fueron: (212/294; 72,1%) fentanilo transdérmico, en monoterapia (187/294; 63,6%) o asociado a morfina (21/294; 7,1%) o bien a tramadol o buprenorfina (4/294; 1,4%). Un 24,5% (72/294) de los pacientes seguían tratamiento con morfina oral de liberación retardada y 4 pacientes lo hacían con metadona. La medicación analgésica no opioide que tomaban los pacientes para el tratamiento del dolor basal se clasificó según el código ATC, resultando que de los 214 pacientes que tomaban medicación analgésica no opioide, el 50,5%

TABLA III. DESCRIPCIÓN DE LA INTENSIDAD, TIPO Y CAUSA DEL DOLOR CRÓNICO DE BASE DE LOS 295 PACIENTES INCLUIDOS PARA EL ANÁLISIS DE SEGURIDAD (POBLACIÓN PS), DURANTE LA VISITA BASAL

Variable	Análisis población PS (n = 295)
Intensidad del dolor basal (EVA)	$3,9 \pm 2,3$
Tipo de dolor basal (%)	Mixto: 44,4 Somático: 26,4 Visceral: 21,7 Neuropático: 6,4 Desconocido: 1,1
Causa del dolor crónico de base n (%)	Metástasis 128 (43,4) Progresión tumoral/infiltración del tumor 107 (41,3) Compresión nerviosa/radicular/medular 12 (4,6) Adenopatías/afectación ganglionar 8 (3,1) Cáncer primario 13 (5,0)

EVA = escala visual analógica de 0 a 10.

(108) seguía tratamiento con fármacos para el sistema nervioso (analgésicos/anestésicos), el 45,3% (97) con antiinflamatorios no esteroideos y 29% (62) con corticosteroides, pudiendo los pacientes tomar más de una de estas medicaciones simultáneamente.

Al valorar las características del dolor irruptivo que manifestaron los pacientes participantes en el estudio durante la visita basal en la población evaluada para seguridad que aportaron los datos sobre el mismo (Tabla IV), se pudo observar que el número medio de crisis de dolor irruptivo al día era de $2,6 \pm 1,4$. La intensidad media del dolor irruptivo al inicio de las crisis era de $7,4 \pm 1,5$ medida mediante una EVA de 0 a 10. A los $30,1 \pm 20,2$ minutos como valor medio desde el inicio de la crisis, los pacientes empezaban a notar alivio del dolor, siendo este máximo a los $54,8 \pm 34,4$ minutos. Al final de la crisis de dolor, la intensidad media mediante EVA fue de $3,3 \pm 1,9$. Como medicación de rescate utilizada para el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo durante esta visita basal, un total de 264 de los 295 pacientes incluidos para el análisis de seguridad (89,5%) habían recibido algún tratamiento. El más utilizado fue la morfina (n=157, 53,2%) seguido del fentanilo en formulación transmucosa oral (n=46, 15,6%) y del metamizol sódico (n=27, 9,2%). Otros tratamientos y combinaciones se utilizaron con menor frecuencia, tal como se indica en la Tabla V.

TABLA IV. CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR IRRUPTIVO EN LA POBLACIÓN DE SEGURIDAD (n = 295) DURANTE LA VISITA BASAL DEL ESTUDIO

Variable	Análisis población de seguridad (n = 295)
Media de crisis de DI/día	$2,6 \pm 1,4$
Intensidad del DI (EVA) al inicio de la crisis	$7,4 \pm 1,5$
Tiempo hasta notar alivio con el tto. previo (min)	$30,1 \pm 20,2$
Tiempo hasta máximo alivio (min)	$54,8 \pm 34,4$
Intensidad del DI al final de la crisis (EVA)	$3,3 \pm 1,9$

Descripción y análisis del tratamiento en estudio

En la visita realizada a los 7 días del inicio del estudio, se pudo constatar que el 67,6% de los pacientes (196/290) había iniciado o continuado el trata-

TABLA V. TIPO DE TRATAMIENTO UTILIZADO PARA EL DOLOR IRRUPTIVO HASTA LA VISITA BASAL EN LA POBLACIÓN INCLUIDA PARA EL ANÁLISIS DE SEGURIDAD (n = 295)

Fármaco	n (%)*
Morfina	157 (53,2)
Fentanilo (CFOT)	46 (15,6)
Metamizol sódico	27 (9,2)
Tramadol	7 (2,4)
Ketorolaco	5 (1,7)
Paracetamol	7 (2,4)
Ac. acetilsalicílico	1 (0,3)
Metadona	2 (0,7)
Ac. acetilsalicílico±morfina	1 (0,3)
Butilescopolamina±morfina	1 (0,3)
Fentanilo + ketorolaco	1 (0,3)
Fentanilo + morfina	1 (0,3)
Morfina + paracetamol	1 (0,3)

*264 pacientes especificaron medicación de rescate

miento con CFOT a la dosis de 200 µg por crisis de dolor irruptivo, mientras que un 23,3% (68/290) de los casos lo había hecho con la dosis de 400 µg y un 3,8% (11/290) con 600 µg.

El tiempo medio que tardaron los pacientes en alcanzar la dosis eficaz fue de 2,7±2,2 días, distribuyéndose las dosis tituladas tal como se puede observar en la Figura 2, siendo la más utilizada la de 400 µg (35,1%; 86/245) seguida por la de 200 µg (31,4%; 77/245), y ya con menor frecuencia el resto.

A lo largo del estudio, un 92,8% de los pacientes siguieron tomando la misma dosis de CFOT para el control de sus crisis de DI que se les había titulado, mientras que únicamente un 7,2% de los pacientes requirió modificarla.

El análisis del seguimiento de la medicación a lo largo del estudio puso de manifiesto que el segui-

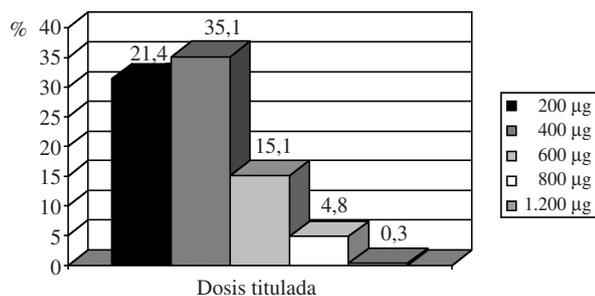


Fig. 2—Porcentajes de las dosis de CFOT tituladas en los 295 pacientes de población de seguridad.

miento correcto aumentaba de forma estadísticamente significativa en todas las visitas al compararlas con la visita basal ($p < 0,001$). Asimismo, la valoración de la comodidad de la administración de la medicación mostró que los pacientes consideraron la medicación administrada durante las visitas a los 7, 15 y 21 días significativamente más cómoda que la administrada hasta la visita basal ($p < 0,001$).

Resultados de seguridad y tolerabilidad

Debido a que todos los pacientes seguían un tratamiento con opioides para su dolor crónico de base, era de esperar que presentaran síntomas relacionados con dicha medicación. Por ello, durante la visita basal, se analizaron dichos síntomas observándose que el que apareció con mayor frecuencia ($n = 162/295$; 79%) fue el estreñimiento, seguido de la somnolencia ($n = 162/195$; 54,9%) y la mucositis ($n = 105/195$; 35,6%).

Durante el desarrollo del estudio, de los 295 pacientes evaluables para seguridad, únicamente 59 (20%) presentaron alguna de las 73 reacciones adversas descritas y en ningún caso fueron catalogadas como graves. Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en los 59 pacientes afectados fueron los trastornos gastrointestinales ($n=38/59$; 64,4%), fundamentalmente náuseas, estreñimiento y vómitos; las alteraciones psiquiátricas, que incluían somnolencia, alucinaciones y desorientación ($n = 17/59$; 28,8%), mareo ($n= 10/59$; 16,9%) y el aumento de la sudoración ($n= 3/59$; 5,1%) (Tabla VI). En cuanto a su inten-

TABLA VI. REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS EN 59 PACIENTES EN LA POBLACIÓN DE SEGURIDAD (n = 295), SEGÚN CÓDIGO WHOART

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

*Sobre los 59 pacientes que presentaron RA

sidad, la mayoría fueron leves (20,1%; 35/73) o moderadas (17,2%; 30/73) y únicamente 5 reacciones (1,7%) fueron severas (3 casos de estreñimiento, 1 caso de mareo y 1 caso de sudoración). La evaluación de la causalidad del fármaco en estudio reveló que la relación era probable en un 56,2% (41/73), posible en un 32,9% (24/73) e improbable en un 8,2% (6/73). Tras la aparición de la reacción adversa (RA), en un 72,6% (53/73) de los casos no se realizó ninguna acción específica respecto a la medicación. En un 16,4% (12/73) se procedió a suspender la medicación y en un 4,1% (3/73) se disminuyó la dosis. En la mayoría de casos (71,2%; 52/73) la presencia de una RA no limitó el aumento de la dosis del fármaco.

De los 85/295 abandonos (28,8% de los pacientes) que se produjeron a lo largo del estudio, la mayoría (37,2%) se debió al fallecimiento a causa de la patología subyacente.

Resultados de efectividad

Se evaluó la efectividad del fármaco en aquellos pacientes que cumpliesen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión del estudio, denominada población evaluable para efectividad y constituida por 157 pacientes (población PP), 140 de los cuales especificaron el tipo de tratamiento que habían recibido para las crisis de dolor irruptivo hasta la visita basal. Así, el 61,1% (96/157) había recibido morfina, el 12,1% (19/157) CFOT, un 7,6% (12/157) metamizol sódico y el resto (8,28%; 13/157) otros tratamientos y combinaciones (Tabla VII).

TABLA VII. TIPO DE TRATAMIENTO UTILIZADO PARA EL DOLOR IRRUPTIVO HASTA LA VISITA BASAL EN LA POBLACIÓN INCLUIDA PARA EL ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD (n = 157)

Fármaco	n (%)
Morfina	96 (61,1)
Fentanilo (CFOT)	19 (12,1)
Metamizol sódico	12 (7,6)
Tramadol	3 (1,9)
Ketorolaco	2 (1,3)
Paracetamol	2 (1,3)
Ac. acetilsalicílico	1 (0,6)
Metadona	1 (0,6)
Ac. acetilsalicílico + morfina	1 (0,6)
Butilescopolamina + morfina	1 (0,6)
Metamizol sódico + morfina	1 (0,6)
Metamizol sódico + tramadol	1 (0,6)

Para poder evaluar la efectividad de la respuesta analgésica obtenida con CFOT en relación a la obtenida con tratamientos distintos al mismo, se procedió a evaluar la efectividad en los pacientes que hubiesen tomado tratamientos distintos a CFOT para el dolor irruptivo hasta la visita basal y que cumplieren los criterios de inclusión/exclusión del estudio (n=138; 44,2% de la población total reclutada, población sPP).

Se evaluó igualmente la efectividad del fármaco para la población de seguridad (PS, n=295) a pesar de que no cumplían todos los criterios de inclusión/exclusión, con la intención de valorar la generabilidad de los resultados obtenidos.

La intensidad del dolor irruptivo al inicio de la crisis en la visita basal fue de $7,6 \pm 1,4$ y en la visita final (± 30 días) de $7 \pm 1,6$.

La comparación de la disminución relativa entre la intensidad media del dolor conseguida por los tratamientos distintos a CFOT durante la visita basal ($-4,4 \pm 1,6$ en la EVA) y la conseguida por CFOT durante la visita final ($-4,9 \pm 1,7$ en la EVA) mostró que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos resultados ($p < 0,004$) (Tabla VIII).

TABLA VIII. ANÁLISIS DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO Y COMPARACIÓN DE LOS MISMOS ENTRE LA VISITA BASAL (DÍA 0) Y LA VISITA FINAL (DÍA ± 30) (n = 138, SPP)

Variable	V. basal (tos. # a CFOT)	V. final (+ 30 d) (CFOT)	Sig. "p"
Intensidad de DI al inicio De la crisis (EVA)	$7,6 \pm 1,4$	$7 \pm 1,6$	<0,001
DI al final de la crisis (EVA)	$3,4 \pm 1,8$	$2,2 \pm 1,4$	<0,001
Disminución de intensidad de DI Por visita (DID) (EVA)	$-4,4 \pm 1,6$	$-4,9 \pm 1,7$	0,004

Sig. "p" = grado de significación estadística "p".

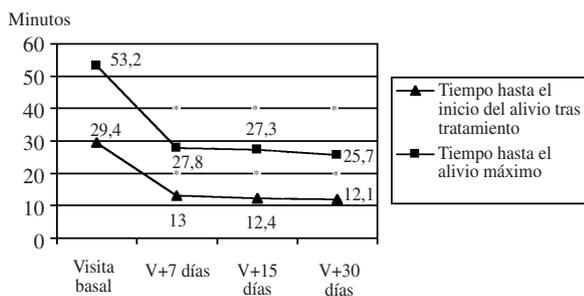
El tiempo transcurrido hasta que los pacientes refirieron que notaban alivio del dolor tras el tratamiento con CFOT en la visita de ± 30 días fue de $12,1 \pm 12,9$ y el obtenido en la visita basal, tras el tratamiento con fármacos distintos a CFOT de $29,4 \pm 18,1$ minutos ($p < 0,001$). Fue también significativamente diferente a favor del tratamiento con CFOT el tiempo necesario para alcanzar el alivio má-

ximo; así, en la visita basal, tras el tratamiento con fármacos distintos a CFOT, el tiempo hasta el alivio fue de $53,2 \pm 32,7$ minutos vs los $25,7 \pm 26,8$ minutos obtenidos en la visita final ($p < 0,001$) (Tabla IX).

TABLA IX. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL TIEMPO NECESARIO PARA NOTAR ALIVIO Y HASTA ALCANZAR EL ALIVIO MÁXIMO DEL DOLOR IRRUPTIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA VISITA BASAL (DÍA 0) Y EN LA VISITA FINAL (DÍA +30) (n = 138, SPP)

Variable	V. basal (ttos. ≠ a CFOT)	V. final (+ 30 d) (CFOT)	Sig. "p"
Inicio del alivio (minutos)	29,8 ± 18,1	12,1 ± 12,9	<0,001
Tiempo hasta alivio máximo (minutos)	53,2 ± 32,7	25,7 ± 26,8	<0,001

Se procedió a evaluar la evolución temporal del alivio inicial y máximo del dolor a lo largo del estudio, obteniéndose para ambos parámetros resultados similares, en el sentido que, en ambos casos, el tiempo necesario para conseguir el alivio del dolor era siempre significativamente menor en las visitas de ± 7 , ± 15 y ± 21 días, respecto al obtenido en la visita basal (Fig. 3).



*Cambio significativo respecto visita basal ($p < 0,05$)

Fig. 3.—Evolución del tiempo necesario (minutos) para alcanzar el inicio del alivio y el alivio máximo y análisis de las diferencias halladas respecto a la visita basal (día 0) (n=138, sPP).

La evaluación de la efectividad por parte de los investigadores reveló que existían diferencias estadísticamente significativas entre la visita de ± 30 días y la visita basal, en el sentido de que aumentó la catalogación de "excelente".

Todas las evaluaciones de efectividad referidas en este apartado se repitieron para la población de seguri-

dad, siendo los resultados obtenidos muy similares, tal como se puede observar en las Tablas X y XI y Figura 4, por tanto, mostrándose clínica y estadísticamente superior CFOT al resto de tratamientos ($p < 0,001$).

TABLA X. ANÁLISIS DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO Y COMPARACIÓN DE LOS MISMOS ENTRE LA VISITA BASAL (DÍA 0) Y LA VISITA FINAL (DÍA + 30), EN LOS 295 PACIENTES QUE HABÍAN SIDO INCLUIDOS PARA EL ANÁLISIS DE SEGURIDAD (n = 295 PS)

Variable	V. basal (ttos. ≠ a CFOT)	V. final (+ 30 d) (CFOT)	Sig. "p"
Intensidad del DI al inicio de la crisis (EVA)	7,4 ± 1,5	6,8 ± 1,8	<0,001
Intensidad del DI al final de la crisis (EVA)	3,3 ± 1,9	2,3 ± 1,4	<0,001
Disminución de intensidad de DI por visita (DID) (EVA)	- 4,1 ± 1,7	-4,6 ± 1,8	<0,001

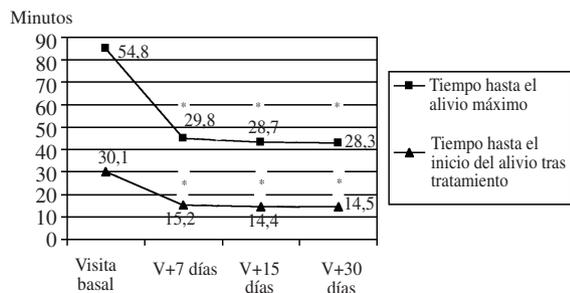
TABLA XI. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL TIEMPO NECESARIO HASTA NOTAR ALIVIO Y HASTA ALCANZAR EL ALIVIO MÁXIMO DEL DOLOR IRRUPTIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA VISITA BASAL (DÍA 0) Y EN LA VISITA FINAL (DÍA + 30) (n = 295 PS)

Variable	V. basal (ttos. ≠ a CFOT)	V. final (+ 30 d) (CFOT)	Sig. "p"
Inicio del alivio (minutos)	30,1 ± 20,2	14,5 ± 13,4	<0,001
Tiempo hasta alivio máximo (minutos)	54,8 ± 34,4	28,3 ± 23,4	<0,001

Análisis de la evolución de la enfermedad

El índice de Karnofsky reveló una disminución significativa del mismo en relación a la visita basal ($p < 0,001$) a partir de la visita realizada a los 15 días del inicio del estudio, como consecuencia lógica de la evolución de la enfermedad principal.

Asimismo, y como era de esperar por el tipo de patología que padecían estos pacientes, la enfermedad fue progresando de una forma estadísticamente significativa desde la visita basal hasta el final del estudio, aumentando los pacientes con enfermedad en progresión y disminuyendo los que presentaban enfermedad estable y respuesta parcial.



*Cambio significativo respecto visita basal ($p < 0,05$)

Fig. 4—Evolución del tiempo necesario (minutos) para alcanzar el inicio del alivio y el alivio máximo y análisis de las diferencias halladas respecto a la visita basal (día 0) ($n=295$; PS).

El factor pronóstico de respuesta al tratamiento analgésico evaluado mediante el Edmonton Staging System también empeoró significativamente en el transcurso del estudio.

DISCUSIÓN

Se denomina dolor irruptivo a una crisis dolorosa que aparece sobre un dolor de base por otra parte bien controlado mediante medicación opioide pautada. La prevalencia del dolor irruptivo oscila en las diferentes series entre el 19 y el 95% (4,6-8). En un estudio epidemiológico transversal realizado en Cataluña, se constató la presencia de dolor irruptivo en un 41% de los pacientes incluidos (8).

La prevalencia e impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que produce este tipo de dolor, justifica la búsqueda de tratamientos que consigan revertirlo. En el año 2001 se aprobó en Europa la utilización del citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) para la indicación de dolor irruptivo en pacientes afectados de cáncer que estuviesen en tratamiento con opioides para el control de su dolor de base. CFOT es pues un fármaco específicamente desarrollado para esta indicación, por lo que sus características farmacocinéticas se ajustan perfectamente a la intensidad y evolución temporal de las crisis de dolor irruptivo, ya que presenta un inicio de acción rápido, con respuesta analgésica potente a los 5-15 minutos, que dura aproximadamente 2 horas y, por tanto, es ideal para el tratamiento de crisis de dolor de alta intensidad que se instauran de forma muy rápida y tienen una duración limitada en el tiempo. Otros tratamientos utilizados de forma empírica des-

de hace años, como la morfina oral también presentan efecto analgésico potente, pero carecen de un inicio de acción rápido, ya que este se produce a partir de los 30 minutos de la ingesta, alcanzando su máximo a los 40-60 minutos (16), lo que no lo hace ideal para el tratamiento de este tipo de dolor.

En los ensayos clínicos, CFOT ha mostrado eficacia tanto frente a placebo como frente a morfina en el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo tanto a corto como a largo plazo con una incidencia de efectos adversos relacionados con el mismo que oscila entre el 20 y el 62% (12-15), siendo en general leves o moderados.

Tras la comercialización del CFOT en España, se realizó este estudio observacional de seguridad post-autorización (ESPA) siguiendo la normativa 4/2000 de la Agencia Española del Medicamento (AEM), cuyo objetivo principal fue la evaluación de la seguridad y tolerabilidad del CFOT mediante la recogida espontánea o tras pregunta de las reacciones adversas aparecidas, metodología ampliamente utilizada para evaluar este objetivo.

Los pacientes reclutados provenían de una muestra amplia de la población representativa del tipo de pacientes en que está indicado el tratamiento con este fármaco, que son aquellos que acuden a los servicios de Cuidados Paliativos, Unidades de Dolor, o bien son atendidos en el domicilio por personal perteneciente a los Servicios de Atención Domiciliaria o por médicos de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC).

El tamaño de la muestra se calculó en función de la cantidad de pacientes necesarios para detectar reacciones adversas que tuviesen una incidencia del 1% con una precisión del 99%, siendo de 495. Aunque únicamente fue posible reclutar 312 pacientes, este tamaño muestral asegura la detección de reacciones adversas con incidencia del 1% con una precisión del 95,7% lo que nos asegura la validez de los resultados de seguridad obtenidos.

Las características basales de los pacientes incluidos para el estudio de la seguridad del fármaco (población para seguridad, $n=295$) mostraron que todos ellos padecían cáncer y crisis de dolor irruptivo sobreañadidas, seguían un tratamiento con opioides para el control de su dolor crónico de base y habían acudido, como mínimo, a una de las visitas de control de las 3 previstas en el desarrollo del estudio.

De estos 295 pacientes, únicamente 59 (20%) presentaron alguna de las 73 reacciones adversas descritas, siendo las más frecuentemente comunicadas los trastornos gastrointestinales (64,4%), las alteraciones del SNC (28,8%) y el mareo (16,9%). Durante el

estudio no se produjo ninguna RA grave, y la mayoría de las reacciones que aparecieron fueron las típicas del tratamiento con opioides y de intensidad leve (20,1%; 35/73) o moderada (17,2%; 30/73).

La valoración de la efectividad se realizó mediante la evaluación del tiempo que tardaban los pacientes hasta notar el inicio del alivio así como la disminución en la intensidad del dolor conseguida tras el tratamiento y medida mediante una EVA de 0 a 10. Este tipo de variables son las habitualmente utilizadas para medir estos parámetros. Ciertamente, se trata de un estudio observacional y por tanto la metodología no es tan rigurosa como la empleada en los ensayos clínicos controlados. De todas formas, datos extraídos de la literatura publicada muestran que los resultados de estudios observacionales bien diseñados no sobreestiman sistemáticamente los resultados cuando se comparan con los obtenidos en ensayos clínicos controlados sobre el mismo tema (17,18). En el estudio que nos ocupa, con el fin de obtener una mayor precisión en los datos referidos por los pacientes, se les solicitó que anotaran en un documento especialmente diseñado para ello, el número de crisis que habían padecido durante las 24 horas anteriores a la visita de seguimiento, así como su intensidad, el tratamiento administrado y el tiempo que tardaban en notar el inicio del alivio así como el alivio máximo. De esta forma, se intentó disminuir la posible influencia del investigador a la hora de interrogar al paciente sobre estos parámetros. A pesar de la gran variabilidad, resultado de la metodología y características de los estudios observacionales, los datos obtenidos mostraron que el tiempo que tardaban los pacientes hasta iniciar el alivio del dolor tras el tratamiento era significativamente inferior si se les había administrado CFOT (12,1±12,9 minutos) que si habían tomado otros tratamientos, básicamente morfina de liberación rápida (61%) o metamizol sódico (7,6%), siendo para estos el tiempo medio necesario de 29,4±18,1 minutos.

Para confirmar la generabilidad de los resultados de efectividad obtenidos, se procedió a realizar los mismos análisis para la población de seguridad (n=295) y para la población ITT (n=312), evidenciándose en ambas poblaciones que los resultados eran muy similares (población seguridad: Tabla XI y Figura 4; población ITT: resultados no mostrados).

En distintas directrices de manejo del dolor irruptivo en pacientes con cáncer (19-21), se insiste en la necesidad de controlar el dolor crónico de base de estos pacientes previamente a iniciar el tratamiento del dolor irruptivo. En nuestro estudio, únicamente se incluyeron aquellos pacientes que presentasen me-

nos de 4 crisis de dolor irruptivo al día y que su intensidad del dolor crónico de base no superara un 4 en la EVA, lo que aseguraba un buen control del dolor crónico de base. En este tipo de pacientes, antes de la aparición de CFOT, se recomendaba, de forma empírica, tratar las crisis del dolor irruptivo con una dosis de opioide de rescate correspondiente a un porcentaje que oscilaba entre el 5-15% de la dosis de opioides pautada para el control del dolor crónico basal. La evidencia científica de esta aproximación se considera de categoría C, según Hanks y cols., 2001 (22), es decir, no existen estudios clínicos controlados que demuestren científicamente esta aseveración, mientras que, según estas mismas recomendaciones de la EAPC (*European Association for Palliative Care*), CFOT es la única formulación catalogada con categoría A para el tratamiento específico de esta entidad patológica. Los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo de CFOT muestran que otra aproximación posible al tratamiento del dolor irruptivo es la titulación individual del opioide, por lo que el tratamiento con CFOT consigue que, con una sola unidad, el paciente controle su crisis de dolor irruptivo con los mínimos efectos indeseables ("dosis eficaz"). El proceso de titulación es rápido, aproximadamente unos 5 días de media (14), y no se ha encontrado relación de la dosis titulada con la dosis de opioide pautada para el dolor crónico de base ni con el tipo de patología o dolor subyacente (12,13). En nuestro estudio se confirma que la titulación se consigue en poco tiempo, 2,7±2,2 días (0-15 días), y que las dosis tituladas se reparten de forma bastante similar entre la de 400 µg (35,1%), la de 200 µg (31,4%) y la de 600 µg (15,1%), siendo el resto de dosis menos utilizadas. Esta distribución es similar a la descrita en la literatura (12-14). En estudios realizados previamente a corto y largo plazo, se ha evidenciado que la dosis eficaz de CFOT se mantiene constante a lo largo del tiempo, no presentándose fenómeno de tolerancia (14,15). En nuestro estudio, el 92,8% de los pacientes no requirió modificar la dosis titulada, lo que concuerda con los datos previos publicados. Por otra parte, se realizó un análisis multivariante para intentar establecer una relación entre las características de los pacientes, su tipo de dolor y su enfermedad de base con la dosis alcanzada tras la titulación, no encontrándose ninguna relación (datos no mostrados), al igual que había ocurrido en otros estudios publicados con anterioridad (12,13). Todo ello evidencia que titulación es precisa en todos los pacientes y asegura la eficacia del tratamiento.

Ciertamente el objetivo principal de este estudio

era la evaluación de la seguridad del CFOT, y por ello, no estaba específicamente diseñado para comparar la eficacia de este fármaco con la de los otros fármacos utilizados para el dolor irruptivo. A pesar de ello, se corroboraron los datos que se habían obtenido en los ensayos clínicos y representa una aportación importante para conocer mejor el manejo con CFOT de los enfermos que padecen dolor irruptivo en nuestro país, no existiendo hasta el momento otros datos de efectividad publicados.

CONCLUSIONES

Este estudio observacional ha permitido corroborar que el perfil de seguridad del CFOT no varía en relación a observaciones anteriores realizadas durante los ensayos clínicos del desarrollo del fármaco y que está en concordancia con la tolerabilidad mostrada por otros analgésicos de la misma clase farmacológica. Igualmente, en cuanto a efectividad, ha permitido constatar, que el CFOT es un fármaco capaz

ANEXO I. ESTUDIO EDIPAD - INVESTIGADORES PARTICIPANTES

<i>Nombre</i>	<i>Apellidos</i>	<i>Centro de Trabajo</i>	<i>Población</i>
Juan Manuel	Melero Bellido	Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
Ramón	Navarro Sanz	Hospital Dr. Moliner	Valencia
Miguel Ángel	Benítez	Paliativos M del Tórax	Sta. Cruz de Tenerife
Manuel C.	Fernández Fernández	San Antonio Abad	León
M ^a . Natividad	Garzón Vázquez	Hospital Martínez Anido (Los Montalvos)	Sanatorio Martínez Anido Salamanca
Justo Enrique	Cabrera Iboleón	Hospital San Cecilio	Granada
Consuelo	Nieto Iglesias	Fundacion Hospital Alcorcón	Alcorcón (Madrid)
Beatriz	Vila Meizoso	Hospital Virgen del Perpetuo Socorro	Albacete
Ricardo	González Durán	Hospital La Zarzuela	Madrid
Frederic	Gili Palacios	Cuidados Paliativos Sociosanitarios de l'Hospitalet	L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Ángeles	Pereira Roibal	AECC- H. Meixoeiro	Vigo (Pontevedra)
Miguel Ángel	Merino Méndez	Clínica del Dolor (Sevilla)	Sevilla
Rafael	García Martínez	Fundacion Instituto Valenciano de Oncología (IVO)	Valencia
César	Margarit Ferri	Hospital General de Alicante	Alicante
Miguel	Ansvategui Sánchez	Hospital Universitario	La Laguna (Tenerife)
Juan Manuel	Vaca Miguel	Hospital del Río Hortega	Valladolid
Juan	Romero Cotelo	Hospital Universitario Virgen de Las Nieves	Granada
Joaquín	Insausti Valdivina	Hospital Severo Ochoa	Madrid
Luis	Sante Serna	Hospital Clínico San Carlos	Madrid
Daniel	Samper Bernal	Hospital Germans Trias i Pujol	Badalona (Barcelona)
José	Fuentes Bellido	Pius Hospital de Valls	Valls (Tarragona)
Jordi	Guitart Vela	Clínica Platón (Platón 26)	Barcelona
Romana	Woochikiewicz	Clínica del Dolor (Madrid)	Madrid
Emilio	García Hernández	Hospital Virgen de la Concha	Zamora
María del Carmen	Francisco López	Hospital General de Jerez de la Frontera	Jerez de la Frontera (Cádiz)
Manuela	Casado Ramos	Hospital Vázquez Díaz	Huelva
Carlos	Bueso Fernández	Hospital de Elche (AECC)	Elche (Alicante)
José Luis	Núñez Álvarez	Asociación Española Contra el Cáncer	Lugo
Pablo	Álvarez Jiménez	Policlínica Motril	Motril (Granada)
Plácido	Guardia Mancilla	Unidad de Cuidados Paliativos (AECC)	Granada
Vicente José	de Luis Moreno	UCP Mostoles. Amb Coronel Palma	Madrid
Beatrice	Pop	AECC Alcázar	Ciudad Real
Fátima	Roger Buenache	UCP de AECC Cuenca	Cuenca
Elena	Uceda Torres	AECC Huelva	Huelva
Enrique	Ferrer Mygind	Hospital Joan March	Buñola (Balears)
Merce	Llagostera Pages	Hospital Joan March	Buñola (Balears)
Margarita	de Miguel Gómez	Hospital del Río Hortega	Valladolid
Jose Ángel	Heras Gómez José	Hospital Princesa UCP	Madrid
Silvia	Hernansanz de la Calle	Hospital Clínico Universitario Valladolid	Valladolid

de disminuir el dolor irruptivo en pacientes oncológicos de una forma significativamente más rápida, eficaz y específica que otros tratamientos que se utilizan de forma empírica. Por tanto, en la actualidad en la práctica clínica diaria, el CFOT es de primera elección en las crisis de dolor irruptivo de elevada intensidad, inicio rápido y duración corta.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la participación de todos los investigadores que han contribuido con su esfuerzo a la realización de este estudio, siendo los que se citan en el Anexo I.

CORRESPONDENCIA:

Jordi Trelis
Jefe Unidad de Cuidados Paliativos. ICO
Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet, s/n
08915 Badalona, Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruera E. Organizing palliative care. *Cancer Strategies for the New Millenium*. World Health Organization Publications. http://www.who.int/ncd/cancer/publications/abstracts/abs9810_22.html.
2. Rhiner M, Kedziera P. Managing breakthrough cancer pain: a new approach. *Home Healthc Nurse* 1999;17 (Supl. 6): 1-12: 13-5
3. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition and management. *Oncology (Huntingt)* 1989; 3 (Supl. 8): 25-9.
4. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41 (3): 273-81.
5. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento del dolor canceroso completado por un análisis de los problemas relacionados con el manejo de opioides. 2ª ed. Ginebra: OMS, 1997. p. 18-46.
6. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. Pain* 1999; 82 (3): 263-74.
7. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20 (2): 87-92.
8. 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. *Journal of Pain and Syptom Management* 2002; 24 (1): 45-52.
9. 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.
10. Streisand JB, Busch MA, Egan TD, Smith BG, Gay M, Pace NL. Dose proportionality and pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1998; 88 (2): 305-9.
11. Egan TD, Sharma A, Ashburn MA, Kievit J, Pace NL, Streisand JB. Multiple dose pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000; 92 (3): 665-73.
12. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (8): 611-6.
13. 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. *J Clin Oncol* 1998; 16 (10): 3238-45.
14. 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). *Pain* 2001; 91 (1-2): 123-30.
15. 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. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22 (1): 575-83.
16. Collin SL, Faura CC, Moor RA, McQuay HJ. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 388-402.
17. Benson K, Hartz J. A comparison of observational studies and randomized controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-8.
18. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-992.
19. Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. *Clinical Practice Guideline. Number 9: Management of Cancer Pain*. Rockville. US Dept of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research; March 1994. AHCPR publication 94-0592.
20. Simmonds MA. *Pharmacotherapeutic Management of Cancer Pain: Current Practice*. *Semin Oncol* 1997; 24 (Supl. 16): 1-6.
21. Portenoy RK. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain. *Semin Oncol* 1997; 24 (Supl. 16): 7-12.
22. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84 (5): 587-93.