

Rev Soc Esp Dolor
2011; 18(4): 207-218

Análisis de efectividad del citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo: estudio Sublime

J. M. Trinidad¹, J. Herrera², M. J. Rodríguez³, D. Contreras⁴, C. Aldaya³, R. Cobo⁵, M. Fernández³, J. Gallego⁶, J. M. González⁷, J. Martínez¹, M. Rodríguez Matallana², F. Neira⁸, J. L. Ortega⁸, J. Romero⁹, A. Rubio¹⁰, S. Ruiz⁹, J. Salmerón¹¹, I. Velázquez¹² y L. M. Torres¹

¹Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ²Hospital Nuestra Señora de Valme. Sevilla. ³Hospital Carlos Haya (Complejo Hospital Regional de Málaga). ⁴Complejo Hospitalario de Jaén. ⁵Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ⁶Hospital Universitario de Ceuta. ⁷Hospital Clínico Universitario de Málaga (Complejo Hospitalario Virgen de la Victoria). ⁸Hospital de Puerto Real. Cádiz. ⁹Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ¹⁰Hospital Los Morales. Córdoba. ¹¹Hospital Torrecárdenas. Almería. ¹²Hospital Comarcal de Melilla

Trinidad JM, Herrera J, Rodríguez MJ, Contreras D, Aldaya C, Cobo R, Fernández M, Gallego J, González JM, Martínez J, Rodríguez Matallana M, Neira F, Ortega JL, Romero J, Rubio A, Ruiz S, Salmerón J, Velázquez I, Torres LM. Análisis de efectividad del citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo: estudio Sublime. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 18(4): 207-218.

ABSTRACT

Introduction: the scientific literature suggests that two in every three patients with chronic pain every so often suffer from transient exacerbations because of various causes, some of them predictable and some unexpected. In addition to the suffering they bring about, these episodes represent a relevant issue for patients as they trigger anxiety and add functional disability, which translates into greater difficulties in controlling baseline pain and lower quality of life.

Financiación: Realizado con una beca sin restricciones de Prostrakan farma.

Conflicto de intereses: No declarados.

Recibido: 10-02-11
Aceptado: 12-04-11

In 1990 the term “breakthrough pain” was coined in the United States to define transient cancer pain exacerbations under appropriate pain management with major opioids. In 2002, *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM), *Sociedad Española de Cuidados Paliativos* (SECPAL), and *Sociedad Española del Dolor* (SED) defined a consensus document wherein the term “dolor irruptivo” (irruptive pain) was adopted to define sudden, transient (usually less than 20-30 minutes), severe (VAS > 7) pain breakouts on the background of stable, persistent pain that remains tolerable (VAS < 5) under primarily major opioids.

Overall, three etiologies are recognized for irruptive pain: incidental irruptive pain; idiopathic or spontaneous irruptive pain, and irruptive pain from end-of-dose medication failure.

Objectives: the main goal of this work was to retrospectively study the effectiveness of sublingual fentanyl citrate in 180 patients treated for irruptive pain in Andalusian pain units during 1 month. Secondary goals included a description of the clinical indications and epidemiologic features of patients with irruptive pain under sublingual fentanyl citrate; understanding sublingual fentanyl citrate regimens for patients with irruptive pain; and a research of adverse events potentially associated with the use of sublingual fentanyl citrate in patients with irruptive pain.

Material and methods: a retrospective, observational study of 180 patients, of whom 173 completed the study.

Inclusion criteria (patients had to meet one of the following two) were: IP episodes with VAS > 5 during the last 12-24 hours and/or undesired side effects arising from the current therapy for irruptive pain.

Within the primary goal an analysis of the results for each VAS follow-up, the number of irruptive pain events, and pain relief onset was performed. Similarly, an analysis was also performed to compare these variables in the cancer pain group *versus* the non-cancer pain group, and in the idiopathic pain group *versus* the incidental pain group.

Regarding secondary goals, age, gender, patient profile (adverse effects and irruptive pain episodes), active substance for baseline pain management, percentage of patients taking an additional 100 mcg dose of sublingual fentanyl, fentanyl dose per episode, mean fentanyl dose a day, and adverse effects were also analyzed.

Results: mean patient age in the study was 62.8 years; 49% of patients enrolled were women, and 51% were men. Of all patients included 55.6% had non-cancer pain and 44.4% had cancer pain; in 38.3% of patients irruptive pain was idiopathic, in 60% it was incidental, and in 1,7% pain type was unknown.

Ninety-seven percent of patients were included because of their having a VAS score above 5, and the remaining 3% had side effects arising from their current therapy for irruptive pain.

The efficacy analysis identified a significant decrease in all primary variables (VAS assessment, mean number of irruptive pain episodes, and pain relief onset) from baseline starting at the first follow-up.

The between-group analysis (cancer *vs.* non-cancer pain) recorded no significant differences in primary variables. However, the analysis according to irruptive pain type found that all patients with incidental pain reported a milder decrease in VAS, a higher number of irruptive pain episodes, and later-onset relief.

Within secondary goals, the analysis of adverse effects noted no significant differences in the prevalence of side effects between the cancer and non-cancer pain groups. Nevertheless, a significantly higher incidence of nausea, vomiting, and somnolence was found in the idiopathic pain group as compared to the incidental pain group. It was also concluded that satisfaction was comparable among patients (good-excellent = 83.7%) and investigators (good-excellent = 85.5%).

Conclusions: analysis results indicate:

—The effectiveness of sublingual fentanyl is demonstrated since there is a significant decrease in VAS scores from baseline.

—The duration of irruptive pain episodes significantly decreases after sublingual fentanyl therapy onset.

—Effectiveness as measured through primary variables (VAS, number of irruptive pain episodes, pain relief onset) was consistent regardless of underlying disease (cancer *versus* non-cancer).

—No significant differences were found in the analysis of fentanyl doses per pain episode according to underlying disease of pain type.

—Its safety profile is demonstrated with no differences in the incidence of adverse effects between cancer and non-cancer pain groups.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

RESUMEN

Introducción: la literatura científica indica que dos de cada tres pacientes con dolor crónico sufren con cierta frecuencia exacerbaciones puntuales del mismo debido a diferentes causas, en ocasiones previsibles, y en otras inesperadas. Además del sufrimiento que conllevan, estos episodios constituyen un problema importante para el paciente pues generan ansiedad y añaden incapacidad funcional, lo cual se traduce en una mayor dificultad para controlar el dolor basal y una menor calidad de vida.

En 1990 se acuñó en Estados Unidos el término “break-through pain”, para definir a las exacerbaciones transitorias de un dolor oncológico, que está 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”, para definir una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7) y de corta duración (usualmente inferior a 20-30 minutos), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de opioides mayores.

De forma general se acepta la existencia de tres tipos etiológicos de dolor irruptivo: dolor irruptivo incidental; dolor irruptivo idiopático o espontáneo, y dolor irruptivo por fallo de final de dosis.

Objetivos: el objetivo principal de este trabajo fue estudiar retrospectivamente la efectividad del citrato de fentanilo sublingual en 180 pacientes tratados por dolor irruptivo en las Unidades de Dolor de Andalucía durante 1 mes. Como objetivos secundarios se buscó describir las indicaciones clínicas y características epidemiológicas de los pacientes con dolor irruptivo que se encuentran en tratamiento con citrato de fentanilo sublingual; conocer las pautas de administración del citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo; e investigar los posibles acontecimientos adversos que pueden asociarse al uso de citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo en una muestra de 180 pacientes, de los que 173 finalizaron correctamente el estudio.

Los criterios de inclusión de los pacientes (debían cumplir uno de los dos siguientes) fueron: episodios de DI con EVA > 5 en las últimas 12-24 horas y/o efectos secundarios indeseables originados por el tratamiento actual del dolor irruptivo.

Dentro del objetivo principal, se realizó un análisis de los resultados en cada control de la escala EVA, número de episodios de dolor irruptivo e inicio del alivio del dolor. Así mismo, se realizó también un análisis comparando estas mismas variables en el grupo dolor oncológico *vs.* dolor no oncológico, y en el grupo dolor idiopático *vs.* dolor incidental.

Acerca de los objetivos secundarios, se analizaron las variables edad, género, perfil del paciente (efectos adversos y episodios de dolor irruptivo), principio activo como tratamiento analgésico basal, porcentaje de pacientes que añadieron otros 100 mcg de fentanilo sublingual, dosis de fentanilo por episodio, media por día y efectos adversos.

Key words: Fentanyl. Irruptive pain. Sublingual.

Resultados: la edad media de los pacientes incluidos en el estudio era de 62,8 años. El 49% de los pacientes incluidos eran mujeres y el 51% eran hombres. De todos los pacientes incluidos un 55,6% presentaba dolor de tipo no oncológico y el 44,4% presentaba dolor oncológico; en el 38,3% el dolor irruptivo era de tipo idiopático, en un 60% era de tipo incidental, y en un 1,7% desconocido.

El 97% de los pacientes fueron incluidos por presentar una valoración de la escala EVA mayor de 5 y el 3% restante presentaban efectos secundarios indeseables originados por el tratamiento actual del dolor irruptivo.

En el análisis de eficacia se detectó, desde el primer control, un descenso significativo en todas las variables principales (valoración de la escala EVA, número medio de episodios de dolor irruptivo e inicio del alivio del dolor) en comparación a la valoración basal.

En el análisis entre grupo (dolor oncológico vs. dolor no oncológico), no se registraron diferencias significativas en las variables principales. Sin embargo, en el análisis en función del tipo de dolor irruptivo, se observó que los pacientes con dolor incidental registraban menor descenso del EVA, mayor número de episodios de dolor irruptivo y un inicio más tardío del alivio.

Dentro de los objetivos secundarios, en el análisis de efectos adversos se observó que no existían diferencias significativas acerca de la prevalencia de efectos secundarios en los grupos de dolor oncológico y no oncológico. No obstante, sí se apreció, de forma significativa, mayor incidencia de náuseas, vómitos y somnolencia en el grupo de dolor idiopático comparado con el grupo de dolor incidental. También se pudo concluir que el grado de satisfacción en el paciente (bueno-excelente = 83,7%) y en el investigador (bueno-excelente = 85,5%) eran equivalentes.

Conclusiones: los resultados del análisis indican que:

—Se demuestra la eficacia de fentanilo sublingual, ya que existe un descenso significativo en la evaluación de la escala EVA en comparación a la valoración basal.

—La duración de los episodios de dolor irruptivo disminuye significativamente una vez comienza el tratamiento con fentanilo sublingual.

—La efectividad medida a través de las variables principales (escala EVA, número episodios dolor irruptivo, inicio del alivio del dolor) fue la misma independientemente del tipo de patología principal (oncológica o no oncológica).

—No se detectaron diferencias significativas en el análisis de las dosis de fentanilo por episodio de dolor según patología principal o tipo de dolor.

—Se demuestra su perfil de seguridad, no existiendo diferencias en la incidencia de efectos adversos en los grupos de dolor oncológico y no oncológico.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Fentanilo. Dolor irruptivo. Sublingual.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios estiman que aproximadamente dos de cada tres pacientes con dolor crónico sufren, con cierta frecuencia, exacerbaciones puntuales del mismo debido a diferentes causas, en ocasiones previsibles y en otras inesperadas. Además del sufrimiento que conllevan, estos episodios constituyen un problema importante para el paciente pues generan ansiedad y añaden incapacidad funcional, lo cual se traduce en una mayor dificultad para controlar el dolor basal y una menor calidad de vida.

En 1990 se acuñó en Estados Unidos el término “breakthrough pain”, para definir a las exacerbaciones transitorias de un dolor oncológico, que está bien controlado con la utilización de opioides mayores de base. 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”, para definir una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7) y de corta duración (usualmente inferior a 20-30 minutos), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de opioides mayores.

De forma general se acepta la existencia de tres tipos etiológicos de dolor irruptivo (DI):

—*Dolor irruptivo incidental:* es el más frecuente y se le relaciona fácilmente con un factor causal conocido y previsible, como la movilización del paciente, ingesta (en pacientes con mucositis oral o esofágica), tos, defecación (en pacientes portadores de tumores pélvicos), roce en áreas con alodinia en pacientes con dolor neuropático, etc.

—*Dolor irruptivo idiopático o espontáneo:* aparece de forma imprevisible sin que exista un factor desencadenante habitual. En ocasiones puede ser identificado, como ocurre con los espasmos musculares o distensión de órganos huecos (esófago, intestino, vía biliar, vejiga y uréter), producidos por factores irritativos u obstrucción, y que generan un típico dolor cólico.

—*Dolor irruptivo por fallo de final de dosis:* aparece antes de la teórica siguiente dosis de analgésico y se debe a una infradosificación del analgésico de base, habitualmente en el periodo de titulación de dosis, o a prescripción de intervalos demasiado largos entre las dosis.

Esta situación puede ser fácilmente detectada haciendo llevar a los pacientes o a sus cuidadores, un diario que documente el momento de aparición del DI re-

lacionándolo con la hora de la última dosis de la medicación concertada.

Una evaluación adecuada del dolor irruptivo debería incluir por tanto la frecuencia y duración de los episodios, la intensidad y tipo de dolor, los factores precipitantes, la medicación previa y la efectividad del tratamiento de rescate. El manejo adecuado del dolor irruptivo se basa en tres aspectos: prevención, anticipación y uso de medicación adecuada.

El dolor irruptivo 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 dosis y facilita el control de los episodios de dolor incidental. La anticipación consiste en tener previsto el manejo del dolor irruptivo, dejando prescrita de antemano medicación “de rescate” con opioides de liberación rápida, que serán administrados además del tratamiento opioide de base en caso de aparición del dolor.

El perfil farmacocinético del fármaco ideal para el tratamiento de los episodios de dolor irruptivo sería, por tanto, aquel con una alta potencia, un rápido inicio de acción y una corta duración. Y el que más se ajusta a estas características, a día de hoy, es el fentanilo.

Hasta ahora para esta finalidad se ha utilizado la vía oral debido a que presenta una alta permeabilidad, es muy lipofílica, mejora la biodisponibilidad debido a la ausencia de primer paso hepático y es muy cómoda. Como alternativa a esta vía se ofrece recientemente el citrato de fentanilo por vía sublingual, debido a que esta forma de presentación puede presentar ciertas ventajas ya que es más permeable, más rápida, y puede evitar la pérdida de fármaco al ser tragado.

Por todo esto, en este estudio se pretende evaluar la efectividad, seguridad y dosis necesaria del citrato de fentanilo sublingual, tanto en pacientes con dolor oncológico como no oncológico.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue estudiar retrospectivamente la efectividad del citrato de fentanilo sublingual en 180 pacientes tratados por dolor irruptivo en las Unidades de Dolor de Andalucía durante 1 mes.

Como objetivos secundarios se pretendía:

—Describir las indicaciones clínicas y características epidemiológicas de los pacientes con dolor irruptivo que se encuentran en tratamiento con citrato de fentanilo sublingual.

—Conocer las pautas de administración del citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo.

—Investigar los posibles acontecimientos adversos que pueden asociarse al uso de citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio multicéntrico llevado a cabo en las Unidades de Dolor de Andalucía. Se trata de un estudio observacional realizado durante un periodo de un mes, en una muestra de 180 pacientes, de los que 173 finalizaron correctamente el estudio. De los restantes, 4 pacientes lo abandonaron anticipadamente y otros 3 no registraron ningún dato en ninguno de los controles.

Previo al inicio del estudio se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes y se realizó según las normas de buena práctica clínica. Los pacientes incluidos en el estudio debían cumplir uno de los siguientes criterios: presentar episodios de dolor irruptivo con EVA > 5 en las últimas 12-24 horas a pesar del tratamiento habitual, o bien, referir efectos secundarios indeseables originados por el tratamiento actual para el dolor irruptivo.

Para abarcar el objetivo principal, es decir, “la eficacia del citrato de fentanilo sublingual en el tratamiento de los episodios de dolor irruptivo”, se realizó un análisis estadístico de las siguientes variables observadas en los distintos controles: variación en el valor de la escala EVA, número de episodios de dolor irruptivo al día e inicio del alivio del dolor.

Las variables cuantitativas fueron descritas mediante: media, mediana, DT (desviación típica), IC 95% (intervalo de confianza al 95%), ET (error típico) y rango (mínimo y máximo). Las variables cualitativas fueron estudiadas mediante la frecuencia y el porcentaje. Para comparaciones intra-grupo se utilizó la prueba *t* de Student unimuestral de una cola para variables numéricas y la prueba de Bowker para variables ordinales.

Para estudiar los objetivos secundarios se analizaron las siguientes variables: edad, género, perfil del paciente (efectos adversos y episodios de dolor irruptivo), principio activo como tratamiento analgésico basal, porcentaje de pacientes que añadieron otros 100 mcg de fentanilo sublingual, dosis de fentanilo por episodio, dosis media por día y efectos adversos.

Así mismo, los pacientes se dividieron en función de la etiología del dolor (oncológico y no oncológico) y del tipo de dolor (incidental, idiopático y desconocido). De este modo, se realizó también un análisis comparando las variables del estudio en el grupo dolor oncológico *vs.* dolor no oncológico, y en el grupo dolor idiopático *vs.* dolor incidental.

Para las comparaciones entre grupos se utilizó la prueba paramétrica de *t* de Student (P1) y la prueba no paramétrica de Wilcoxon Rank *sum* (P2) para las variables numéricas y la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para las variables ordinales. Para las variables principales de eficacia se realizaron también ANCOVAS y un análisis de medidas repetidas.

En el control basal se recogió el perfil de inclusión del paciente –episodios de dolor irruptivo no controlado (EVA > 5) o efectos adversos al tratamiento anterior–, el tipo de dolor irruptivo (idiopático o incidental), patología principal (paciente con dolor oncológico o no oncológico), el tratamiento analgésico basal (principio activo y dosis/día), la dosis de fentanilo sublingual pauta en ese momento, EVA en el control, requerimiento de medicación coadyuvante, y efectos secundarios al tratamiento basal. Los efectos adversos se catalogaron como leves si no precisó tratamiento ni suspensión de la medicación; moderados si requirió tratamiento pero no la suspensión de la medicación; y graves si condicionaron la suspensión del tratamiento.

En los siguientes controles se recogían los siguientes datos: dosis de fentanilo sublingual, actitud terapéutica (mantener misma dosis, aumento o cambio de tratamiento), EVA, tiempo de inicio del alivio del dolor medido en minutos, efectos secundarios si los hubo, medicación coadyuvante y número de episodios de dolor irruptivo al día. Estos controles se llevaron a cabo a los 3, 7, 15 y 30 días desde la visita basal. En este último control también se valoró el grado de satisfacción con el tratamiento por parte tanto del paciente como del investigador (pudiendo ser catalogado como excelente, bueno, regular o malo). La visita al tercer día fue telefónica, las restantes fueron todas presenciales.

La titulación del fármaco se realizó comenzando con 100 mcg y añadiéndose otros 100 mcg si no se había logrado alivio a los 30 minutos, de modo que el paciente inició el estudio con 100 ó 200 mcg de fentanilo sublingual. A partir de ahí, en posteriores controles se fue titulando la dosis de forma ascendente de 100 en 100 mcg hasta alcanzar 400 mcg y a partir de ahí se añadirían 200 mcg hasta alcanzar, si fuese necesario, los 800 mcg por episodio.

RESULTADOS

Características de los pacientes

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio era de 62,8 años. El 49% de los pacientes incluidos eran mujeres y el 51% eran hombres. De todos los pa-

cientes incluidos un 55,6% (n = 100) presentaba dolor de tipo no oncológico y el 44,4% (n = 80) presentaba dolor oncológico. También fueron clasificados según el tipo de dolor irruptivo, de modo que el 38,3% (n = 69) era de tipo idiopático y un 60% (n = 108) era de tipo incidental; tan sólo 3 pacientes (1,7%) fueron catalogados como dolor irruptivo de tipo desconocido. Para los análisis comparativos se utilizaron solamente a los 177 pacientes de los que se conocía el tipo de dolor irruptivo.

Clasificando a los pacientes en función del criterio de inclusión que cumplieron para entrar en el estudio: el 97% de los pacientes fueron incluidos por presentar una valoración de la escala EVA mayor de 5 y sólo el 3% restante fue seleccionado para el estudio por presentar efectos secundarios indeseables originados a causa del tratamiento para el dolor irruptivo que tenía en la visita basal.

Análisis intragrupo del objetivo principal de eficacia

En el análisis de la escala EVA se compararon los valores medios en cada control y se detectó, desde la primera visita, un descenso significativo ($p < 0,0001$) en la valoración de la escala EVA en comparación con el valor basal (Fig. 1). También se analizó la valoración de la EVA en cada control en comparación a la visita anterior y se observó que era significativamente menor en todos los casos ($p < 0,0001$). En el control basal la media del valor de la escala EVA era de 6,6 con una desviación típica de 1,8. En los posteriores controles, los valores medios encontrados eran los siguientes: en el control 1, la media de la valoración de la escala EVA fue de 5,4 (DT = 1,7), en el control 2 fue de 4,9 (DT = 1,8), en el control 3 fue de 4,3 (DT = 1,8) y en el control 4 se observó un descenso de la media hasta 3,8 (DT = 1,7).

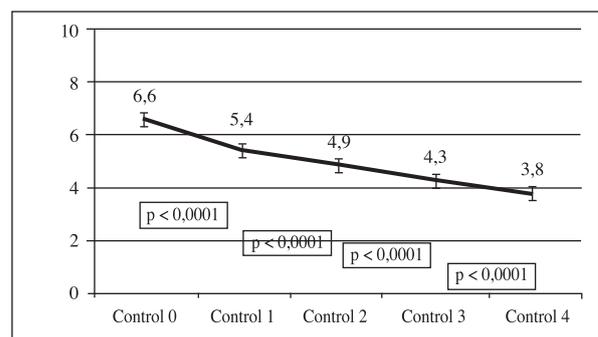


Fig. 1. Valoración de la escala EVA en todos los controles.

También se analizó el número medio de episodios de dolor irruptivo al día, y se observó que fue significativamente menor en todos los controles comparado con el registrado en el control 1. En el análisis que comparaba el número de episodios en un control con respecto al del control inmediatamente anterior, tan sólo se mostraron diferencias significativas entre el control 1 y 2 (Fig. 2). Los valores encontrados en cada una de las visitas son los descritos en la figura 2.

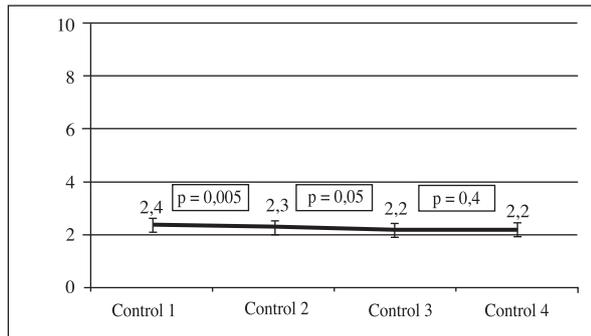


Fig. 2. Número de episodios de dolor irruptivo.

Al estudiar la duración de los episodios de dolor irruptivo, se preguntó a los pacientes si el alivio experimentado había sido en los primeros 5 minutos de recibir el fentanilo sublingual, entre los 6 y 10 minutos, entre los 11 y 15 minutos o después de los 15 minutos (Tabla I). Tan sólo se detectaron diferencias significativas entre el control 1 y el control 3 ($p = 0,001$) y entre el control 1 y 4 ($p = 0,02$). El porcentaje de pacientes cuyos episodios de dolor irruptivo duraban entre 0 y 5 minutos fue superior en el control 3 (16,1%) y en el control 4 (16,3%) en comparación al control 1 (7,8%). No se encontraron diferencias significativas en la comparación entre el control 1 y 2 ($p = 0,08$).

También se analizó la duración de los episodios de dolor irruptivo que tuvo el paciente en cada control en comparación al control anterior, no detectándose diferencias significativas.

Análisis entre-grupo del objetivo principal de eficacia

Después de realizar un análisis intragrupo y observar que el fentanilo sublingual es efectivo en los pacientes, se realizó un análisis entre grupos atendiendo a su patología principal con el fin de averiguar si el

TABLA I. INICIO DEL ALIVIO DEL DOLOR EN TODOS LOS CONTROLES

Controles	Inicio alivio dolor	p_valor
	n	
	Frecuencia (%)	
Control 1	n = 167	
0-5 minutos	13 (7,8%)	
6-10 minutos	84 (50,3%)	
10-15 minutos	57 (34,1%)	
> 15 minutos	13 (7,8%)	
Control 2	n = 166	
0-5 minutos	24 (14,5%)	
6-10 minutos	81 (48,8%)	
10-15 minutos	50 (30,1%)	
> 15 minutos	11 (6,6%)	
Control 3	n = 168	
0-5 minutos	27 (16,1%)	
6-10 minutos	82 (48,8%)	
10-15 minutos	50 (29,8%)	
> 15 minutos	9 (5,4%)	
Control 4	n = 160	
0-5 minutos	26 (16,3%)	
6-10 minutos	81 (50,6%)	
10-15 minutos	45 (28,1%)	
> 15 minutos	8 (5,0%)	

Controles 1-2 = 0,08
Controles 2-3 = 0,78
Controles 3-4 = 0,97

fentanilo sublingual funciona de manera parecida en los pacientes con dolor crónico oncológico y en los pacientes con dolor crónico no oncológico. De este modo, se analizó si existían diferencias en la valoración de la escala EVA, en el número de episodios de dolor irruptivo y en el inicio de alivio del dolor.

En el análisis estadístico de la escala EVA, no se detectaron diferencias significativas a lo largo del estudio entre los pacientes con dolor oncológico y los pacientes con dolor no oncológico (Fig. 3). Es decir, la efectividad medida a través de la escala EVA fue la misma en los pacientes independientemente de cuál fuera su patología principal. De este modo, los resultados del análisis estadístico para la comparación de los distintos controles respecto a la visita basal fueron:

- PANCOVA = 0,8 (control 0-control 1).
- PANCOVA = 0,6 (control 0-control 2).
- PANCOVA = 0,5 (control 0-control 3).
- PANCOVA = 0,2 (control 0-control 4).

En el estudio del número medio de episodios de dolor irruptivo a lo largo del tiempo del estudio (Fig. 4), se observó que no existían diferencias significativas entre los

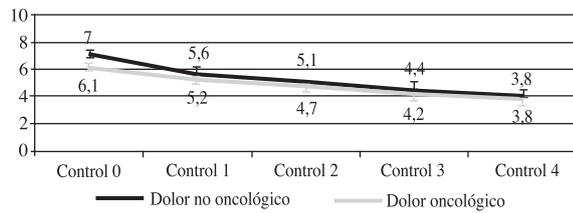


Fig. 3. Valoración de la escala EVA en todos los controles según la patología.

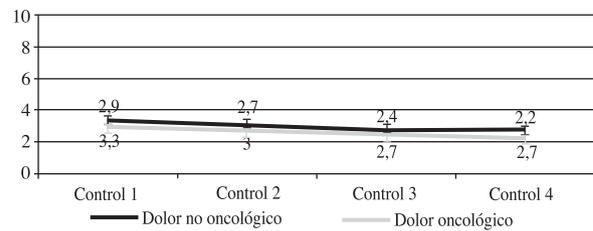


Fig. 4. Número de episodios de dolor irruptivo.

pacientes con dolor oncológico y con dolor no oncológico que consumen fentanilo sublingual ($P_{\text{visita} \times \text{trt}} = 0,4$).

Se analizaron, en cada uno de los controles, las diferencias en el comienzo del alivio del dolor después de la toma de fentanilo sublingual entre los pacientes con dolor oncológico y dolor no oncológico. No se detectaron diferencias significativas en la distribución a lo largo del estudio (Fig. 5).

Del mismo modo, se realizó un análisis entre grupo para averiguar si existían diferencias en cuanto a la efectividad del fentanilo sublingual según el tipo de dolor irruptivo (incidental o idiopático).

Aunque el cambio medio con respecto al control basal del control 4 no fue estadísticamente significativo, el cambio medio de la valoración de la escala EVA en el control 2 ($p = 0,03$) y en el control 3 ($p = 0,008$) con respecto al control 0 sí fue significativamente distinto. El cambio medio en la valoración de la escala EVA fue significativamente

mayor (es decir, mejoraron más) en los pacientes con dolor idiopático (en los controles 2 y 3).

El cambio medio (control 4-control 1) del número de episodios de dolor irruptivo al día en los pacientes con dolor incidental (media = 0,9, DT = 0,7) fue significativamente mayor ($p = 0,04$) en comparación al cambio medio que tuvieron los pacientes con dolor idiopático (media = 0,4, DT = 1,5).

El número medio de episodios de dolor irruptivo al día a lo largo del tiempo no difiere entre los pacientes con dolor idiopático y con dolor incidental que consumen fentanilo sublingual ($P_{\text{visita} \times \text{trt}} = 0,2$) (Fig. 6).

Se observó que, durante el estudio, el porcentaje de pacientes cuyo inicio del alivio del dolor tardaba más de 15 minutos siempre fue menor en los pacientes con dolor incidental en comparación a los pacientes con dolor idiopático; a veces, de forma significativa: control 2 ($p = 0,003$) y control 4 ($p = 0,03$) (Fig. 7).

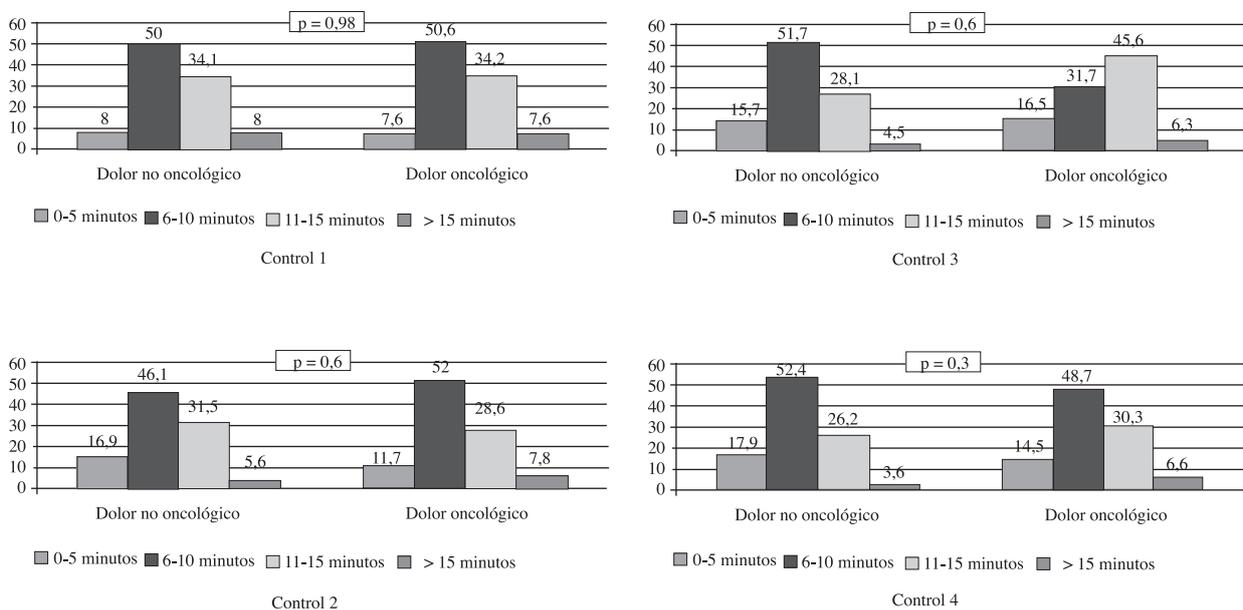


Fig. 5. Inicio del alivio del dolor en todos los controles según la patología principal del paciente.

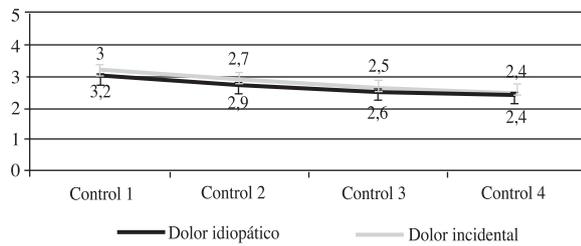


Fig. 6. Número de episodios de dolor irruptivo.

Análisis de los objetivos secundarios

Objetivo secundario nº 1

En la clasificación según la patología principal, se observó que los pacientes con dolor no oncológico tenían una edad media de 62,5 años (DT 13,2) y los pacientes con dolor oncológico 63,1 años (DT 11,3). En la clasificación según el tipo de dolor irruptivo, también fueron muy similares en los dos grupos (dolor idiopático 60,2 años con una DT de 11,1 y dolor incidental 64,6 años con una DT de 12,9).

En el grupo de dolor oncológico el 40,5% eran mujeres y el 59,5% varones, mientras que en el grupo de dolor no oncológico el 55,6% correspondía a mujeres mientras que el 44,4% correspondía a varones. En la

división según el tipo de dolor irruptivo, el 44,9% del grupo de dolor idiopático eran mujeres mientras que el 55,1% eran varones; y en el grupo de dolor incidental el 50,9% correspondía al sexo femenino y el 49,1% al sexo masculino.

Se clasificó a los pacientes del estudio según los criterios de inclusión de modo que el 97,2% presentó episodios de dolor irruptivo a pesar del tratamiento basal previo, mientras que sólo el 2,8% fue incluido en el estudio por presentar efectos secundarios a dicho tratamiento. Los valores eran similares al clasificarlos según el tipo de patología (dolor oncológico o no oncológico) y según el tipo de dolor irruptivo (incidental o idiopático).

Al registrar el medicamento analgésico basal de los pacientes de la muestra se observó que la mayoría (el 81,9%) estaba en tratamiento con mórficos de acción larga (fentanilo transdérmico, oxicodona e hidromorfona). Otros grupos minoritarios estaban en tratamiento con tramadol, morfina, parche de buprenorfina, amitriptilina, etc. La distribución era muy similar tanto en la división según la patología principal como según el tipo de dolor irruptivo (incidental o idiopático).

Además se registró el número de pacientes que requirieron a lo largo del estudio añadir 100 mcg más de fentanilo sublingual para controlar el episodio de dolor irruptivo, siendo estos la mayoría (97,2%). No se observaron diferencias en la clasificación según se tratase de pacientes con dolor oncológico o no oncológico o según el tipo de dolor irruptivo.

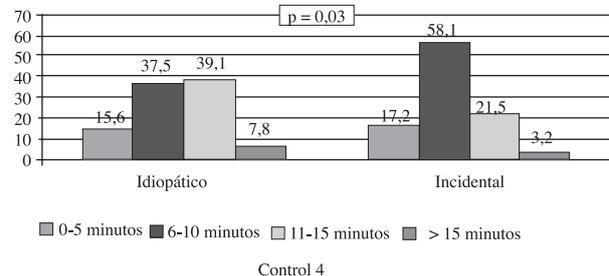
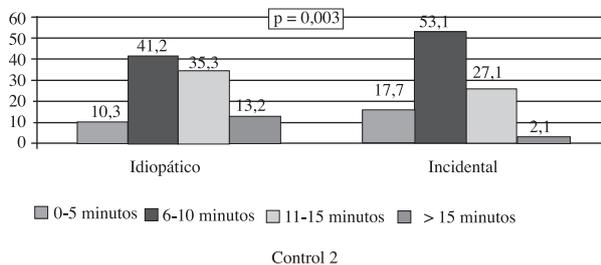
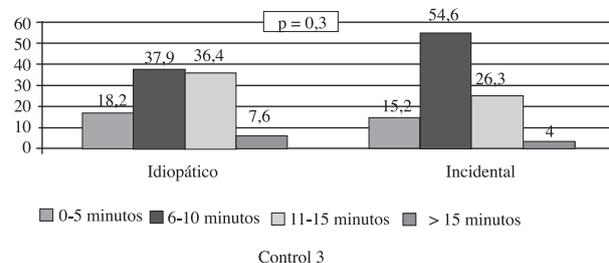
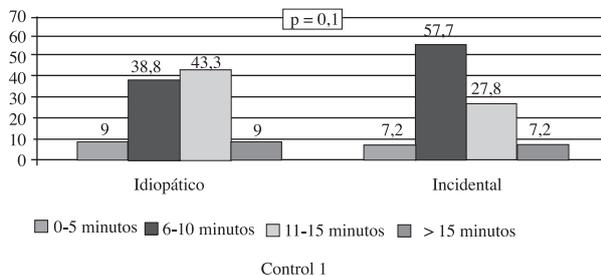


Fig. 7. Inicio del alivio del dolor en todos los controles según el tipo de dolor irruptivo.

Objetivo secundario n° 2: dosis de fentanilo

La media de la dosis de fentanilo sublingual administrada por episodio de dolor irruptivo fue, en el control 1, de 129,1 mcg con una desviación típica de 48 mcg y fue ascendiendo de modo que en el control 2 la media fue de 152,6 mcg con una DT de 67,7; en el control 3 la media fue 182 mcg con una DT de 86,3; y, finalmente, en el control 4 la media fue 200,6 mcg con una DT de 99,1 mcg. No se detectaron diferencias significativas en la dosis de fentanilo sublingual por episodio usada en los pacientes con dolor oncológico comparada con los que presentan dolor no oncológico (Fig. 8). Así mismo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos según el tipo de dolor irruptivo.

Sin embargo, al estudiar la dosis media de fentanilo sublingual diaria usada en cada control del estudio, se observó que sí existían diferencias significativas al comparar el grupo de pacientes con dolor oncológico vs. el grupo de pacientes con dolor no oncológico ($P_{\text{visita} \times \text{trt}} = 0,05$) (Fig. 9). El cambio medio de dosis/día de fentanilo en el análisis del control 3-control 1 y del control 4-control 1 fue significativamente inferior ($p < 0,04$ y $p < 0,03$, respectivamente) en los pacientes con dolor no oncológico en comparación con los pacientes con dolor oncológico.

No obstante, no se observaron diferencias significativas en la dosis diaria de fentanilo sublingual en fun-

ción del tipo de dolor irruptivo: incidental o idiopático ($P_{\text{visita} \times \text{trt}} = 0,6$) (Fig. 9).

Objetivo secundario n° 3: seguridad

El 18,1% de los pacientes padeció somnolencia al menos una vez durante el estudio. El 35,5% de los pacientes padeció estreñimiento al menos una vez durante el estudio. Un 5,8% de los pacientes padecieron vómitos al menos una vez durante el estudio. Un 32,4% de los pacientes padeció náuseas al menos una vez durante el estudio (Fig. 10).

No se detectaron diferencias significativas en ningún efecto secundario entre los pacientes con dolor no oncológico y los pacientes con dolor oncológico.

El porcentaje de pacientes con dolor idiopático que padecieron al menos una vez durante el estudio: “Náuseas” (43,3%) fue significativamente mayor ($p = 0,01$) en comparación al grupo de pacientes con dolor incidental (25%) (Fig. 11).

El porcentaje de pacientes con dolor idiopático que padecieron al menos una vez durante el estudio: “Estreñimiento” (49,3%) fue significativamente mayor ($p = 0,003$) en comparación al grupo de pacientes con dolor incidental (27%) (Fig. 11).

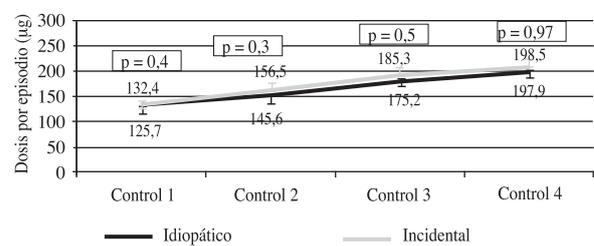
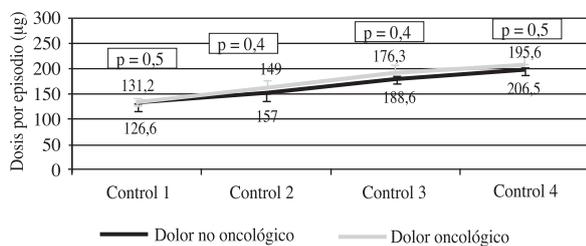


Fig. 8. Dosis de fentanilo por episodio según patología principal y tipo de dolor.

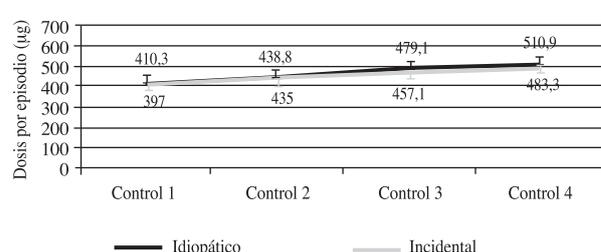
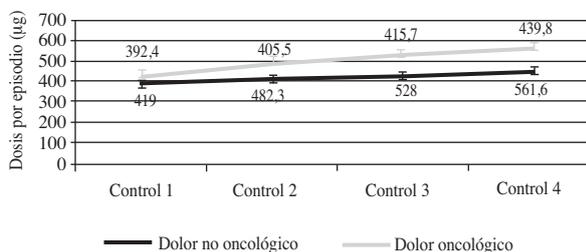


Fig. 9. Dosis/día de fentanilo durante el estudio según patología principal y tipo de dolor.

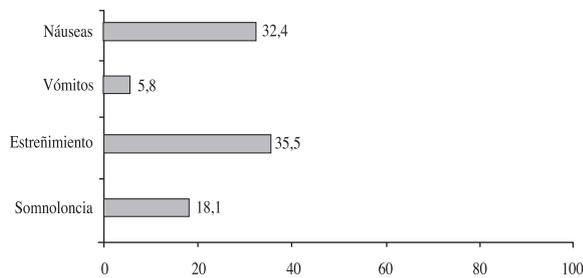


Fig. 10. Efectos secundarios aparecidos durante el estudio.

El porcentaje de pacientes con dolor idiopático que padecieron al menos una vez durante el estudio: “Somnolencia” (25%) fue significativamente mayor ($p = 0,03$) en comparación al grupo de pacientes con dolor incidental (12%) (Fig. 11).

Los efectos secundarios fueron catalogados, también, en función de si eran graves o no. En todo el estudio tan sólo fueron clasificados de graves 3 casos de “Vómitos” (1,8%) con distribución similar en los grupos dolor oncológico vs. no oncológico y dolor incidental vs. idiopático.

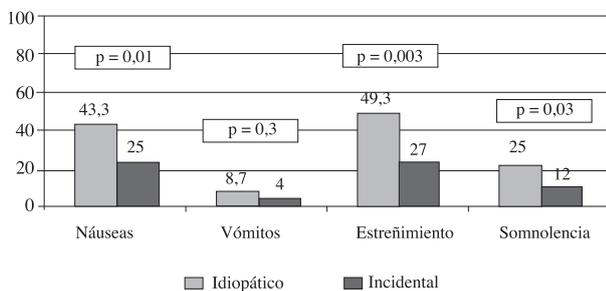


Fig. 11. Efectos secundarios según patología principal y tipo de dolor irruptivo.

Otros análisis

Se valoró también el nivel de satisfacción con el tratamiento, tanto por parte del paciente como por parte del investigador. Un 83,7% de los pacientes ($n = 144$) catalogó el tratamiento como “bueno” o “excelente”, mientras un 85,5% de los investigadores ($n = 148$) lo consideró del mismo modo (Fig. 12).

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Análisis intergrupo. Efectividad

Tras el “estudio Sublime” pudimos comprobar que el fentanilo sublingual es eficaz para el tratamiento del dolor irruptivo. Se observó que, desde el primer control, se producía un descenso significativo ($p < 0,0001$) en la valoración de la escala EVA en comparación a la valoración basal. Del mismo modo se observó que el tratamiento mantenido con fentanilo sublingual iba disminuyendo el número medio de episodios de dolor irruptivo al día por lo que producía un buen control del mismo.

También podemos concluir que el comienzo del alivio del dolor tras la toma de la medicación es muy rápido de forma que el 66,9% de los pacientes notó alivio en los primeros 10 minutos en el último control y hasta el 95% refirió alivio del dolor en menos de 15 minutos. Debido a esta característica se comporta como un fármaco idóneo para tratar el dolor irruptivo.

Análisis entre-grupo. Efectividad y dosis de fentanilo

En el “Estudio Sublime” se pudo observar que el fentanilo sublingual es un fármaco eficaz independientemente de la patología (dolor oncológico o no oncológico). El descenso de la escala EVA del número de episodios de dolor irruptivo y del tiempo en adquirir alivio fue muy similar en los pacientes independientemente de que se tratara de un dolor oncológico o no oncológico.

En el estudio de la efectividad del fentanilo sublingual en función del tipo de dolor irruptivo se observó que:

—El cambio medio en la valoración de la escala EVA fue significativamente mayor (es decir, mejoraron más) en los pacientes con dolor idiopático (en los controles 2 y 3).

—Se observó que, durante el estudio, el porcentaje de pacientes cuyo inicio del alivio del dolor tardaba más de 15 minutos siempre fue menor en los pacientes con dolor incidental en comparación a los pacientes con dolor idiopático. A veces, de forma significativa: control 2 ($p = 0,003$) y control 4 ($p = 0,03$).

—Sin embargo las dosis de fentanilo sublingual por episodio no refirieron diferencia significativa en función del tipo de dolor irruptivo.

Es decir, los pacientes con dolor idiopático registraron un mejor control del dolor y un alivio más rápido que en los que tenían dolor incidental. Sin embargo, se constató que no había diferencias significativas entre estos dos tipos de dolor en cuanto al análisis de las do-



Fig. 12. Grado de satisfacción de los pacientes (izq.) y de los investigadores (dcha.).

sis de fentanilo sublingual diaria y por episodio.

Asimismo, se detectó un requerimiento diario de fentanilo sublingual significativamente inferior en los pacientes con dolor no oncológico en comparación a los pacientes con dolor oncológico.

Análisis entre-grupo. Seguridad

Tras el estudio se pudo concluir que el perfil de efectos secundarios es similar al del resto de moléculas de fentanilo, siendo catalogados de “graves” tan sólo 3 casos de vómitos (1,8% de la muestra total). Por tanto, se objetiva la seguridad del fentanilo sublingual en el tratamiento del dolor irruptivo.

No se detectaron diferencias significativas en ningún efecto adverso entre los pacientes con dolor no oncológico y los pacientes con dolor oncológico. Sin embargo, no ocurrió así en los análisis según el tipo de dolor irruptivo, donde se observó una incidencia significativamente mayor de náuseas, estreñimiento y somnolencia en el grupo de dolor idiopático. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de vómitos.

DISCUSIÓN

Basado en los datos del estudio, podríamos concluir que el citrato de fentanilo sublingual sería una alternativa óptima para el tratamiento del dolor irruptivo en cualquiera de sus formas (incidental o idiopática) e independientemente de que se trate de una patología oncológica o no oncológica.

Ha demostrado su efectividad en el tratamiento de los episodios de dolor irruptivo con un alto perfil de seguridad, sin diferencias significativas en los distintos grupos del estudio. Además de todo ello, los niveles de satisfacción con el uso del citrato de fentanilo sublingual han sido muy altos tanto para los pacientes como para los investigadores.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Clover SI su asistencia durante el desarrollo del estudio.

CORRESPONDENCIA:
Luis Miguel Torres Morera
Servicio de Anestesiología y Reanimación
Hospital Puerta del Mar
Avda. Ana de Villa, 21
11009 Cádiz
e-mail: lmtorres@arrakis.es

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
2. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A. Episodic (Breakthrough) pain. *Cancer* 2002;94:832-9.
3. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, et al. Breakthrough pain characteris-

- tics and syndromes in patients with cancer pain: an international survey. *Palliat Med* 2004;18:177-83.
4. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al, Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94:832-9.
 5. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al.; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
 6. 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 (MSRI). *Pain* 2001;91:123-30.
 7. Bredenberg S, Duberg M, Lennernäs B, Lennernäs H, Petterson A, Westerberg M, et al. In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. *Eur J Pharm Sci* 2003;20:327-34.
 8. Lennernäs B, Hedner T, Holmberg M, Bredenberg S, Nyström C, Lennernäs H. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(2):249-53.
 9. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Current Medical Research & Opinion* 2009;25(12): 2877-85.