

## ***Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico***

C. Álamo<sup>1</sup>, C. Zaragoza Arnáez<sup>1</sup>, C. Noriega Matanza<sup>2</sup> y L. M. Torres<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias biomédicas y <sup>2</sup>Departamento de Enfermería y Fisioterapia. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

---

Álamo C, Zaragoza Arnáez C, Noriega Matanza C y Torres LM. Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 2017;24(4):188-200.

### **ABSTRACT**

The breakthrough cancer pain management requires planned a “rescue” medication with quick-release opioids. However, despite the existence of media for their control, this is often inappropriate. Most of the authors point out that the onset and duration of action of oral opioids are not appropriate for the treatment of breakthrough pain. Fast-acting opioid, notably fentanyl, are the drugs of choice for the treatment of breakthrough pain. This paper reviews the characteristics of the different transmucosal formulations of fentanyl that, despite the same molecule, have differential degrees of importance. In fact, these presentations are not interchangeable. The choice of the most appropriate treatment for each patient should take into consideration the different Pharmacokinetic profiles, since they define when the effect starts, how long lasting analgesia and what is the level of the plasma peak (Cmax), often responsible for the adverse effects. General bibliography and various consensus of experts recommended to individualize the treatment after a carefully evaluation of the pain. Administered doses of different fentanyl formulations must take into account patient's opioid tolerance, the pharmacokinetic profile of each products and conditions of each patient in relation to the routes of administration. In certain clinical circumstances, intranasal fentanyl appears to have a faster onset of action and be better tolerated at the gastrointestinal level that buccal presentations. The preference of the patient must also be taken into consideration.

**Key words:** Fentanyl, breakthrough cancer pain.

### **RESUMEN**

El manejo del dolor irruptivo oncológico exige tener prevista una medicación “de rescate” con opioides de liberación rápida. Sin embargo, pese a la existencia de medios para su control, este es muchas veces inadecuado. La mayoría de los autores señalan que el inicio y la duración de la acción de los opiáceos orales no son las adecuadas para el tratamiento del dolor irruptivo. Los opioides de acción rápida, especialmente el fentanilo, son los fármacos de elección para el tratamiento del dolor irruptivo. En este trabajo se revisan las características de las diferentes formulaciones transmucosas bucales, sublinguales e intranasales de fentanilo que, pese a ser siempre la misma molécula, tienen matices diferenciales de importancia. De hecho, estas presentaciones no son intercambiables. La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente debe tener en consideración los perfiles farmacocinéticos de las distintas formulaciones, ya que estas definen cuándo se inicia el efecto, cuánto dura la analgesia y cuál es el nivel del pico plasmático máximo (Cmax), muchas veces responsable de los efectos adversos. La bibliografía general y diversos consensos de expertos recomiendan individualizar el tratamiento tras una cuidadosa evaluación del dolor. Las dosis de productos de fentanilo administradas deben tener en cuenta el nivel de tolerancia opioide de los pacientes, el perfil farmacocinético de cada preparado y las condiciones de cada paciente en relación con las vías de administración. En determinadas circunstancias clínicas, las presentaciones de fentanilo intranasal parece tener un inicio de acción más rápido y ser mejor toleradas desde el punto digestivo que las presentaciones transmucosas orales. La preferencia del paciente debe también tenerse en consideración.

**Palabras clave:** Fentanilo, dolor irruptivo oncológico.

## INTRODUCCIÓN

A finales de la década de los 50 del siglo xx, el grupo de Paul Janssen preparó una serie de derivados 4-fenil-piperidínicos de la petidina dotados de actividad analgésica. Uno de estos derivados, la fenopiridina, dio lugar al compuesto “R-4263”, denominado posteriormente “fentanilo” (1), dotado de un perfil farmacológico típico de opiáceos de inicio de acción rápida y corta duración. Clásicamente el fentanilo se ha utilizado por vía intravenosa en anestesia, pero desde hace algunos años, gracias a la tecnología farmacéutica, su interés se ha incrementado con preparaciones que facilitan su administración transdérmica, lo que le otorga una acción prolongada y con presentaciones de absorción transmucosa que le convierte en un opioide de rápida acción sin necesidad de administración intravenosa. Se puede decir que la galénica ha llevado al fentanilo del quirófano a la clínica ambulatoria.

## METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión narrativa hemos consultado las bases de datos PubMed, Science Direct®, y los recursos electrónicos y fondos bibliográficos de la Universidad de Alcalá, así como bibliografía propia de los autores. Asimismo, se consultaron las páginas electrónicas de las Agencias de medicamentos internacionales (FDA, EMA) y la de la AEMPS. La búsqueda abarcó estudios publicados en inglés, francés y español durante los últimos 25 años, utilizando fundamentalmente términos médicos relevantes en inglés (“fentanyl”, marcas comerciales de fentanilo, “breakthrough pain”, “incidental pain”, “nociception”, “opioid”, “opiate”, “analgesic”, “rapid onset opioids”, “rapid acting opioids”, “buccal administration”, “sublingual”, “intranasal”) y términos similares en castellano. Se encontraron trabajos adicionales mediante la búsqueda de artículos de revisión y la bibliografía de los estudios identificados. Se han seleccionado solo algunos trabajos representativos para evitar un exceso bibliográfico.

La búsqueda realizada en Pubmed con el término “fentanyl” aporta un total de 21.371 artículos, de los cuales casi 6.000 contienen “fentanyl” en el título. Un parcial de 1.133 trabajos contienen “transdermal fentanyl”, 64 “iontophoretic fentanyl”, 448 “transmucosal fentanyl”, 156 “fentanyl buccal”, 120 “sublingual fentanyl” y 267 “intranasal fentanyl”. Cuando se asocia “fentanyl and breakthrough pain” el número de artículos asciende a 413.

Por otra parte, en la base de datos “ClinicalTrials.gov” (octubre de 2016), un servicio del NIH (Instituto de Salud Norteamericano), aporta un total de 883 ensayos clínicos con fentanilo, de los que tan solo 81 están dirigidos al tratamiento del dolor irruptivo.

## ASPECTOS FARMACOLÓGICOS BÁSICOS DE FENTANILO

El fentanilo es un agonista puro y selectivo del receptor opioide mu, con una potencia de entre 50 y 150 veces superior a la de la morfina. Tiene una alta liposolubilidad, por lo que atraviesa muy bien las membranas celulares y la barrera hematoencefálica. Su gran potencia y buena tolerabilidad cardiovascular le confieren de un índice terapéutico muy favorable, siendo el opioide más empleado en anestesia quirúrgica cardiovascular y en las unidades de vigilancia intensiva. La farmacocinética del fentanilo sigue un patrón tricompartmental, con un compartimiento central formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón). Tras la administración i.v. penetra con gran rapidez en el SNC, alcanzándose el máximo de acción central en 4-5 min. Posteriormente se redistribuye pudiéndose acumular en tejidos muscular y adiposo. Se absorbe por el tracto gastrointestinal pero sufre un metabolismo intestinal y hepático (metabolismo de primer paso) que le da una biodisponibilidad de tan solo un 30 %. Estas limitaciones estimularon el desarrollo de otras formulaciones de fentanilo, como son la transdérmica, de acción prolongada, y la transmucosa de absorción rápida, idónea para tratar el dolor irruptivo (2,3).

El fentanilo se metaboliza por la isoenzima CYP3A4 dando lugar a norfentanilo, un metabolito inactivo. Los inhibidores del CYP3A4 pueden acumular fentanilo a niveles tóxicos (3,4).

La eficacia analgésica de fentanilo se manifiesta con niveles de 0,3 a 1,2 ng/ml, y la depresión respiratoria entre los 10 y 20 ng/ml, datos indicativos de un buen margen terapéutico (4).

## EVOLUCIÓN DEL USO CLÍNICO DEL FENTANILO

La alta potencia analgésica de fentanilo, su rápido inicio de acción y la corta duración de efectos permitió su asociación con neurolepticos, en la denominada “neuroleptoanalgesia” (3,5). En la actualidad, el fentanilo es el anestésico quirúrgico intravenoso, bajo los nombres de Sublimaze®, Fentanest® en España, más empleado a nivel mundial (6). En la década de 1980, el fentanilo comenzó a emplearse por vía intratecal, llegando a sustituir a la morfina por su menor incidencia de efectos secundarios y menor riesgo de depresión respiratoria de inicio tardío (7).

A mediados de los años 90 del siglo xx, se desarrolló el parche transdérmico de fentanilo, que tuvo un gran éxito comercial y clínico en el manejo del dolor crónico (6,8). La absorción transdérmica de fentanilo estimuló la búsqueda de métodos que aceleraran su absorción por esta vía. Así, aplicando una pequeña corriente eléctrica, se aumenta el

paso de los fármacos a través de la piel, lo que dio lugar al fentanilo iontoforético (Ionsys®) que, pese a su eficacia, por problemas técnicos con el sistema de administración fue suspendido. Superados estos problemas, ha sido aprobado por la FDA y desde noviembre de 2015 Ionsys® ha sido también aprobado por la EMA.

La administración transmucosa de opioides surge por serendipia (casualidad) en la Universidad de Utah, al observarse que los monos que chupaban terrones de azúcar impregnados de carfentanilo permitían ser manipulados e inyectados sin problemas. En 1984 se creó una pastilla de fentanilo incrustada en un palo, que se denominó Oralet®; fue aprobado en 1993 como premedicación quirúrgica, aunque no llegó a cuajar en clínica. Sin embargo, Ashburn y cols. (1989) plantearon la posibilidad de que este opioide fuera de utilidad en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico, surgiendo una nueva presentación de citrato de fentanilo transmucoso, conocida con el nombre de Actiq®, que fue aprobada por la FDA en 1998 (6,9).

El éxito comercial y clínico de Actiq® animó a la industria farmacéutica a buscar otras formulaciones galénicas transmucosas para el tratamiento del dolor irruptivo. En 2006, mediante la tecnología “OraVescent”, la FDA aprobó un comprimido bucal llamado Fentora® (Effentora® en Europa). Posteriormente se desarrolló un comprimido sublingual, denominado Abstral® y actualmente existe otro preparado sublingual denominado Avaric® (Vellofent® en otros países), aunque ambos fármacos según AEMPS no son intercambiables. Además existe una película soluble bucal de fentanilo, denominada Breakyl® (Onsolis® en EE. UU.) (6).

La vía nasal, empleada clásicamente para productos de acción local, es además una excelente vía de absorción rápida para la administración de fármacos de acción sistémica. Henderson y cols. (1988) fueron pioneros en la administración de opioides, en concreto sufentanilo, por esta vía (10) y Striebel y cols. (1992) demostraron que el fentanilo intranasal era similar al intravenoso en el control del dolor postoperatorio (11). Actualmente existen dos preparados diferentes de fentanilo para administración intranasal: Instanyl®, solución acuosa tamponada de citrato de fentanilo, y PecFent®, un pulverizador (spray) intranasal de fentanilo con pectina soportada por un sistema de liberación denominado PecSys® que gelifica el preparado e impide el goteo, a la vez que procura un inicio rápido y sostenido del efecto analgésico (12).

El “Working Group Nientemale DEI” señala que los preparados transmucosos de fentanilo son superiores al placebo y a la morfina, siendo la vía intranasal más rápida, al estar más vascularizada y ser más permeable, que la transmucosa bucal (13). Estos preparados son aceptados internacionalmente y también por la Sociedad Española del Dolor (SED), de Oncología Médica (SEOM), de Oncología Radioterápica (SEOR) y de Cuidados Paliativos (SECPAL)

(14-16). Las diferencias farmacológicas entre ellos son el motivo principal de este trabajo.

## **DOLOR IRRUPTIVO Y SU CONTROL: NECESIDAD DE LOS OPIOIDES**

La primera referencia a lo que en castellano llamamos dolor “irruptivo”, que en inglés se denomina “breakthrough pain”, se debe a Portenoy y Hagen (1989), que publicaron un artículo sobre la definición y tratamiento de este cuadro doloroso (17). Desde entonces, el término ha sido motivo de un considerable debate sobre la terminología, pero el término “breakthrough pain” sigue siendo ampliamente utilizado y el más aceptado. En España, la SEOM, la SECPAL, la SEOR y la SED establecieron un documento de consenso en el que asumieron el término “dolor irruptivo” como “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” (14). El término “irruptivo” no lo recoge la Real Academia de la Lengua, por lo que Velázquez recomienda que se utilice el término dolor irruptor (18).

El manejo del dolor irruptivo pasa por tener prevista la medicación “de rescate” con opioides de liberación rápida. Sin embargo, pese a la existencia de medios generalmente suficientes, su control es en ocasiones inadecuado (4). Clásicamente se ha recurrido al cloruro mórfico por vía parenteral, con la ayuda de un profesional de enfermería, riesgo de infecciones y lesiones locales. Las formulaciones orales de sulfato de morfina de liberación rápida, así como las de oxicodona, no se adaptan a las características del dolor irruptivo, debido a su lento inicio (unos 30-40 minutos), y una duración mayor que la del episodio doloroso (vida media entre 4 y 6 horas) (4). La guía clínica sobre dolor irruptivo del NICE (National Institute Clinical Excellence), con una preocupación economicista, señala textualmente “el impacto del costo de recomendar fentanilo sobre la morfina de liberación inmediata u oxicodona sería considerable y, por lo tanto, no podría justificarse”, si bien “nuevas evidencias sugieren que el fentanilo transmucoso puede actuar más rápidamente que la morfina oral o la oxicodona” (19). Sin embargo, esta opinión puede considerarse una excepción, ya que la mayoría de los autores señalan que el inicio y la duración de la acción de los opiáceos orales no son las adecuadas para el tratamiento del dolor irruptivo. Además, es opinión casi generalizada que los opioides de acción rápida, entre los que destaca el fentanilo por ser el opioide más empleado en este cuadro (4), son los fármacos de elección para el tratamiento del dolor irruptivo (20-26). Asimismo, el metanálisis realizado por Jandhyala y cols.

(2013) señala que diversas formulaciones transmucosas de fentanilo fueron más eficaces que la morfina oral (27). En nuestro medio, las preferencias por fentanilo transmucoso, ya sea bucal o nasal, también se han puesto de manifiesto en diversos trabajos (28-30).

Por tanto, la eficacia del fentanilo transmucoso en el dolor irruptivo no se cuestiona, aunque sería deseable la realización de estudios comparativos directos entre las distintas formulaciones para establecer las posibles diferencias de acuerdo a las características de cada paciente.

### VÍAS DE ADMINISTRACIÓN TRANSMUCOSAS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO CON FENTANILO

Entre las vías de administración del fentanilo en dolor irruptivo, la vía transmucosa bucal, sublingual y nasal son las más empleadas para esta indicación. Ante una misma molécula, las distintas formulaciones galénicas son las que condicionan una farmacocinética y una traducción clínica diferencial que puede ser de interés en situaciones clínicas individuales (25). Las diferencias entre las distintas presentaciones de fentanilo, incluso para una misma vía de administración, hacen que no sean intercambiables, ya que la velocidad de absorción, la duración y la biodisponibilidad de cada formulación suelen ser variables. Comentaremos algunas características de las vías transmucosas: bucal, sublingual e intranasal.

#### Vía transmucosa bucal

La vía transmucosa bucal tiene una serie de características que permiten la absorción de fármacos: una amplia superficie, temperatura uniforme, alta vascularización y buena permeabilidad, que se traducen por una absorción rápida y un rápido alivio del dolor. Esta vía soslaya el paso del medicamento por el hígado, por lo que evita el "efecto de primer paso" y acelera la acción analgésica a la vez que aumenta los niveles plasmáticos del fármaco (31).

En la cavidad oral hemos de distinguir entre la mucosa bucal y la mucosa sublingual. La mucosa sublingual es cinco veces más delgada y más permeable, por lo que la absorción es mayor que por la mucosa del resto de la boca (31). Además, la calidad y cantidad del componente acuoso y el viscoso de la saliva, rico en mucina, juega un papel importante en la absorción de medicamentos por estas vías, ya que el medicamento disuelto en la saliva podría ser deglutido en proporción variable (32) y ser destruido parcial o totalmente por los jugos digestivos o metabolizado por el hígado, lo que disminuiría los niveles plasmáticos del opioide.

#### Preparados bucales de fentanilo transmucoso

Aplicador bucal integrado unido a un comprimido (Actiq®)

Actiq® (200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600 microgramos de citrato de fentanilo) fue el primer opioide de acción rápida para el control del dolor irruptivo y sigue siendo ampliamente empleado. El producto se autoadministra por deslizamiento sobre la superficie de la mucosa bucal, sin masticar, durante unos 15 minutos, lo que puede suponer una complicación para los pacientes crónicos deteriorados, en pacientes con mucositis y sequedad de boca. Además, el contenido de glucosa total por unidad de dosis es aproximadamente de 1,89 gramos, lo que se deberá advertir a los pacientes diabéticos o intolerantes a la fructosa, y su uso prolongado y repetido incrementa el riesgo de caries dental. Incluso tras una correcta administración de Actiq® se absorbe solo el 25 % de la dosis total de fentanilo por la mucosa bucal. El 75 % de la dosis restante es deglutida, perdiéndose dos terceras partes por la metabolización intestinal y hepática. La biodisponibilidad absoluta es de, aproximadamente, el 50 % de la dosis total administrada. La T<sub>max</sub> media (tiempo medio en alcanzar la máxima concentración) oscila, según las dosis, entre 20 y 40 minutos, con fluctuaciones de 20 a 480 minutos. El T<sub>1/2</sub> (tiempo de vida media) de eliminación terminal después de la administración de Actiq® es de unas 7 horas (33,34) (Ficha Técnica Actiq® AEMPS).

La eficacia analgésica de Actiq® en dolor irruptivo se ha puesto de manifiesto frente a placebo, con un comienzo de acción a los 15-30 minutos del tratamiento (35). Además, en un estudio controlado y cruzado frente a sulfato de morfina oral de liberación inmediata, Actiq® fue más efectivo y más rápido en la reducción de la intensidad y alivio del dolor que la morfina (36).

#### Comprimido bucal de fentanilo (Effentora®)

El segundo citrato de fentanilo transmucoso introducido en el mercado fue Effentora®, aprobado por la FDA en 2006 y por la EMA en 2008, a las dosis de 100, 200, 400, 600 y 800 mcg. Effentora® debe mantenerse en la cavidad bucal durante 14-25 minutos, tiempo de disgregación del comprimido, lo que puede justificar las reacciones adversas muy frecuentes en el lugar de aplicación como sangrado, dolor, úlcera, irritación o parestesia (Ficha técnica Effentora®, AEMPS).

Este fármaco utiliza la tecnología OraVescent® que hace que el comprimido, en contacto con la saliva, libere ácido carbónico, lo que disminuye el pH, favoreciendo la disolución del fentanilo ionizado en la saliva. Posteriormente, el ácido carbónico forma carbonato de sodio, que alcaliniza el medio,

y el fentanilo pasa a no ionizado, por lo que puede absorberse por la mucosa bucal (34). La absorción bucal es del 50 % de la dosis administrada. La otra mitad de la dosis es deglutida, con lo que se alcanza una biodisponibilidad absoluta de un 65 %. De hecho, una dosis de Effentora® un 30 % inferior a la de Actiq® procura niveles plasmáticos similares de fentanilo (37). La Tmax fue de 35 a 45 min para las dosis de 100 a 800 mcg (33). La administración sublingual de Effentora® tarda lo mismo en disgregarse y no modifica la absorción del fentanilo (37). La vida media de eliminación es de aproximadamente 22 horas, lo que conlleva el riesgo de acumulación e incremento de efectos adversos (37,38).

Varios estudios clínicos controlados frente a placebo, en pacientes con dolor irruptivo oncológico, han demostrado la superioridad de Effentora® (39-41), presentando un inicio de acción y alivio del dolor significativamente más rápido y mayor, desde los 10 minutos hasta una hora tras su administración, que el obtenido con oxicodona de liberación inmediata (42).

#### Película bucal soluble de fentanilo (Breakyl®)

Este opioide transmucoso bucal ha sido aprobado por la FDA en 2009 bajo el nombre de Onsolis®, y por la EMA en 2010 con la marca Breakyl®, en forma de película adhesiva bucal soluble (200, 400, 600, 800 y 1.200 mg de citrato de fentanilo) con tecnología BioErodile®. Una de las caras es no adhesiva e inactiva y evita la difusión del fármaco a la boca y reduce al mínimo la sustancia deglutida. El tamaño de cada película es directamente proporcional a la dosis de fentanilo (0,78-4,67 cm<sup>2</sup>) y se desintegra totalmente en la boca en un periodo de 15 a 30 minutos (43).

La absorción de Breakyl® es rápida y su biodisponibilidad absoluta es del 71 %, siendo superior a otros fentanilos transmucosos bucales. La Tmax oscila entre 45 y 240 minutos (media 60 min) según la dosis. La Cmax y el AUC disminuye si la aplicación de Breakyl® se realiza en zona de mucositis activa, por lo que se recomienda incrementar la dosis (34,43). Este producto puede administrarse a pacientes con problemas de deglución, náuseas o vómitos (4).

Breakyl® fue superior al placebo, desde los 15 minutos hasta la hora, requiriendo menos medicación de rescate, en un estudio multicéntrico y cruzado, en 80 pacientes con dolor irruptivo oncológico (44). En este estudio se dio una respuesta alta al placebo que se atribuyó al aspecto innovador de la película adhesiva, aunque otras presentaciones placebo con tecnología farmacéutica muy innovadora no producen tan elevada respuesta analgésica (34).

#### Vía transmucosa sublingual

La vía transmucosa sublingual es más permeable que la bucal y tiene un riego sanguíneo mayor, por lo que es una vía

de absorción muy rápida. Sin embargo, el epitelio sublingual está bañado por cantidades importantes de saliva, por lo que las presentaciones adhesivas a la mucosa sublingual nos son deglutidas y la absorción es más eficaz (45,46).

#### Preparados de fentanilo transmucoso sublinguales

##### Comprimidos sublinguales de fentanilo (Abstral®)

La primera formulación sublingual desarrollada para el alivio del dolor irruptivo fue aprobada por la EMA en el año 2008 y está disponible en dosis de 100, 200, 300, 400, 600 y 800 mcg de citrato de fentanilo. Esta formulación retiene a la sustancia activa bajo la lengua, aumentando el tiempo de contacto y evitando la variabilidad farmacocinética provocada por la deglución de parte del fentanilo. Ello se consigue mediante un sistema en el que las “unidades”, compuestas por unas partículas portadoras cubiertas de citrato de fentanilo junto con un material aglutinante y bioadhesivo, permiten que el comprimido se desintegre rápidamente y las “unidades” se adhieran a la mucosa sublingual y liberen al principio activo que es absorbido (47). Entre los 8 y 11 minutos se detecta fentanilo en plasma con unos parámetros farmacocinéticos lineales y proporcionales a las dosis estudiadas. La Cmax (ng/ml) varía entre  $0,24 \pm 0,14$  y  $0,91 \pm 0,3$  para la dosis de 100 y 400 mcg. La Tmax (min) osciló entre  $39,7 \pm 17,4$  y  $56,7 \pm 24,6$  para dosis de 100 y 400 mcg, respectivamente (48). La biodisponibilidad total de fentanilo tras la administración de Abstral® es del 54 % (33; Ficha técnica Abstral®, AEMPS).

La eficacia clínica de Abstral® se ha estudiado frente a placebo en dolor irruptivo, obteniéndose una mejoría significativa en la intensidad y en la remisión del dolor desde los 10 min, que se mantiene durante los 60 minutos de evaluación. Asimismo, la satisfacción con el tratamiento y el porcentaje de pacientes respondedores fue significativamente mayor con Abstral®, necesiéndose menor medicación de rescate que con el placebo (47-49).

En un estudio prospectivo, longitudinal, controlado, realizado en 40 pacientes con dolor irruptivo oncológico, Abstral® fue superior a la morfina en la rapidez y disminución de la intensidad del dolor, con un periodo más corto de titulación de dosis y mayor satisfacción por parte de los pacientes tratados con Abstral® (50).

##### Comprimidos de fentanilo sublingual (Avaric®)

En el año 2012 ha sido autorizada una nueva formulación de comprimidos de fentanilo sublingual, denominada en España Avaric®. El comprimido está formado por tres capas con un núcleo central neutro, rodeado por una capa intermedia de citrato de fentanilo, con una capa exterior alcalina para facili-

tar la disolución y posterior absorción del principio activo. Se desarrollaron seis presentaciones de Avaric<sup>®</sup> a las dosis de 67, 133, 267, 400, 533 y 800 mcg. La dosis inicial utilizada debe ser de 133 mcg, que se incrementará según sea necesario. El comprimido de Avaric<sup>®</sup> se coloca en la parte más profunda de la boca y bajo la lengua. Si después de 30 minutos quedase algún resto, debe tragarse. La biodisponibilidad absoluta de Avaric<sup>®</sup> no se ha determinado, pero se estima que sea del 70 %, ya que las dosis de 133 y 800 mcg de Avaric<sup>®</sup> son bioequivalentes con la de 200 y 1.200 mcg de Actiq<sup>®</sup> (relación de 1,5), respectivamente (51).

Desde el punto de vista clínico, Avaric<sup>®</sup> fue superior al placebo en la disminución de la intensidad del dolor desde los 6 minutos hasta la hora de su administración, en un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, realizado en 91 pacientes con dolor irruptivo oncológico (52).

### Vía intranasal

La vía intranasal es una vía no invasiva que salva el metabolismo de primer paso hepático y, por tanto, produce una rápida respuesta terapéutica. Es una vía óptima para pacientes con dificultad para tragar o que presenten náuseas o vómitos. La capacidad de la cavidad nasal es pequeña y acepta un volumen máximo de solo 0,2 ml por fosa. Incluso con estos pequeños volúmenes los productos pueden gotear o escurrir hacia la faringe, con molestias y posterior deglución, lo que disminuye su biodisponibilidad y su eficacia (34).

El resfriado común no parece alterar la farmacocinética de fentanilo administrado por esta vía (53). Sin embargo, tal y como se recoge en las correspondientes fichas técnicas de los preparados nasales, en pacientes con rinitis alérgica se deberán evitar los vasoconstrictores adrenérgicos, como la oximetazolina, ya que puede alterar la farmacocinética de fentanilo.

El fentanilo tiene una serie de características que hacen que sea un fármaco idóneo para administración intranasal. En primer lugar, presenta una alta lipofilia ( $\log p = 4,05$ ) y un bajo peso molecular (336 Da), lo que permite una buena absorción por difusión pasiva a través de esta vía. Además, a nivel de la barrera hemato-encefálica existe un mecanismo de transporte activo que facilita su acceso al SNC (54). Existen dos formulaciones de fentanilo intranasales: una solución acuosa (Instanyl<sup>®</sup>) y una formulación de base de pectina mucoadhesiva (PecFent<sup>®</sup>).

#### *Preparados de fentanilo intranasal*

##### Solución para pulverización nasal (Instanyl<sup>®</sup>)

Este preparado fue aprobado por la EMA en el 2009 a las dosis de 50, 100 y 200 mcg, en forma de solución acuosa

para administrar mediante un espray. La biodisponibilidad absoluta osciló entre el 71 (11) y el 89 % (55). En otro estudio de 19 pacientes oncológicos con dolor irruptivo, la T<sub>max</sub> osciló entre 12 y 15 minutos en dependencia de la dosis (50, 100 y 200 mcg). La concentración plasmática fue dosis dependiente, aunque el aumento de la C<sub>max</sub> (0,35 a 1,2 ng/ml) fue algo inferior a la proporcionalidad de la dosis (56). En los preparados de administración intranasal los niveles plasmáticos en sangre arterial parecen predecir mejor la acción farmacodinámica de fentanilo. En este sentido, el pico plasmático (C<sub>max</sub>) arterial se produce a los 7 minutos (T<sub>max</sub>) y fue dos veces superior al pico plasmático venoso (57). La alta C<sub>max</sub> de fentanilo observada con Instanyl<sup>®</sup> podría explicar la necesidad de una dosis baja de 50 mcg para el inicio del tratamiento. Esta es la dosis más baja existente para los fentanilos de administración transmucosa.

Se ha valorado la eficacia y seguridad de Instanyl<sup>®</sup> (50, 100 y 200 mcg) en dos estudios pivotaes, aleatorizados, doble ciego, cruzados y controlados, frente a placebo, en pacientes con dolor irruptivo oncológico tolerantes a morfina. Instanyl<sup>®</sup> fue superior al placebo disminuyendo la intensidad del dolor desde los diez minutos (58 vs. 28 % del placebo) hasta una hora después de administrado (58). En un estudio comparativo, cruzado y abierto frente a Actiq<sup>®</sup>, Instanyl<sup>®</sup> fue superior en el inicio de alivio del dolor (11 vs. 16 min para Actiq<sup>®</sup>), mostrando los pacientes preferencia por Instanyl<sup>®</sup>, pese a haber provocado algunas úlceras nasales (59). En un estudio reciente (60), realizado en quince pacientes con dolor irruptivo oncológico, Instanyl<sup>®</sup> (400 mcg) fue más eficaz que el placebo desde los 10 minutos de tratamiento. Los hallazgos más frecuentes del examen nasal fueron la secreción nasal (10 %) y cambio de color de la mucosa (9 %).

##### Espray intranasal de fentanilo con pectina (PecFent<sup>®</sup>)

Este preparado se ha desarrollado con las presentaciones de 100 y 400 mcg, mediante un sistema de liberación patentado llamado PecSys<sup>®</sup> que contiene pectina. La pectina está formada por polímeros de ácido galacturónico y es un producto natural presente en frutas (manzana) y plantas (aloe), muy utilizado en la industria alimentaria, dermocosmética y en sistemas de liberación de fármacos, lo que avala su seguridad (61). Con la formulación con pectina se prolonga la fase de absorción atenuándose la C<sub>max</sub> (pico plasmático), responsable de los efectos adversos del fármaco, como sedación excesiva, cuando es muy abrupta. En un estudio comparativo de dosis única, cruzado y abierto, llevado a cabo en 18 voluntarios sanos, frente a otros dos geles intranasales sin pectina (Chitosan, Chitosan-poloxamer 188), se observó que los dos preparados gelificados sin pectina se absorbían más rápidamente (T<sub>max</sub> más corto) y

presentaban unos picos plasmáticos más elevados (Cmax) que los exhibidos por PecFent<sup>®</sup>, lo que se traducía en un peor perfil de tolerabilidad. La formulación con pectina era mejor tolerada lo que facilitó su selección (62).

Gracias al sistema PecSys<sup>®</sup>, la administración intranasal en forma líquida se convierte en un gel adhesivo al contacto con la mucosa por la interacción entre la pectina y el calcio del epitelio. A partir del gel formado se produce la liberación de fentanilo, que es absorbido de forma rápida, importante en el tratamiento del dolor irruptivo, pero modulando las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) dentro del nivel terapéutico deseable durante la duración del episodio de dolor irruptivo. La concentración de fentanilo se mantiene durante unos 30 minutos en el 80 % de la Cmax después de la administración de PecFent<sup>®</sup>, siendo más parecida a una meseta que a un pico, lo que es muy útil para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer avanzado (63). A la vez, estas concentraciones plasmáticas controladas evitan “picos” supraterapéuticos, responsables de los efectos adversos iniciales de algunas de las presentaciones rápidas de fentanilo. Además, el sistema PecSys<sup>®</sup> evita el goteo nasal y la deglución del fentanilo, en contra de lo que ocurre con otras soluciones acuosas nasales que no utilizan la pectina. Por su parte, la pectina de las gotas gelificada no es absorbida y se elimina, vida media de 30-40 minutos, por la acción ciliar normal (61,64,65). Por tanto, la absorción regulada por el gel reduce la variación de la concentración plasmática máxima (Cmax), mantiene concentraciones terapéuticas durante el episodio de dolor irruptivo, sin que se pierda la capacidad de una Tmax corta, indicativo de un rápido inicio de acción (66).

Se ha realizado un estudio de proporcionalidad de dosis PecFent<sup>®</sup> (100, 200, 400, 800 mcg) frente a Actiq<sup>®</sup> (200 mcg), en 16 voluntarios sanos. La Cmax fue proporcional a la dosis, para todas las dosis de PecFent<sup>®</sup>, siendo la de 200 mcg de PecFent<sup>®</sup> más del doble que de la misma dosis de Actiq<sup>®</sup>. La Tmax varió poco entre las cuatro dosis de PecFent<sup>®</sup> (entre 15 y 21 min) siendo en todos los casos muy inferior a la de Actiq<sup>®</sup> 200 mcg (90 min;  $p < 0,01$ ), lo que indica un inicio de acción más rápido de PecFent<sup>®</sup>. Además, la biodisponibilidad absoluta fue superior a la de Actiq<sup>®</sup> (62).

En otro estudio cruzado en fase I, realizado en 18 voluntarios sanos, se administró una formulación de fentanilo nasal simple no gelificado (sin pectina) (100 mcg), la misma dosis de PecFent<sup>®</sup> (100 mcg) y una dosis doble de Actiq<sup>®</sup> (200 mcg). La Cmax fue menor con Actiq<sup>®</sup> (264 pg/ml), intermedia con PecFent<sup>®</sup> (337 pg/ml;  $p < 0,0001$ ) y casi el doble de la de PecFent<sup>®</sup> con el fentanilo nasal sin pectina (647 pg/ml). La Tmax fue notablemente mayor con Actiq<sup>®</sup> (90 min) en comparación con PecFent<sup>®</sup> (20 min) y con el fentanilo nasal no gelificado (10 min), lo que indica la más rápida absorción de las formulaciones nasales. La biodisponibilidad relativa, en comparación con Actiq<sup>®</sup>

fue superior con fentanilo nasal sin pectina (168 %) y con PecFent<sup>®</sup> (146 %). Múltiples estudios han demostrado que la biodisponibilidad relativa de PecFent<sup>®</sup> es superior al 100 % de la de Actiq<sup>®</sup>, por lo que dosis iguales de ambos fármacos no son equianalgésicas. Además, estos parámetros farmacocinéticos son venosos, por lo que es posible que en sangre arterial la Tmax de PecFent<sup>®</sup> sea inferior a 20 min, como parece indicar su rápida eficacia en dolor irruptivo (61).

Por otra parte, las diferencias observadas en la biodisponibilidad y en la Cmax entre las formulaciones nasales acuosas (Instanyl<sup>®</sup>) y las que contienen pectina (PecFent<sup>®</sup>) explican la necesidad de administrar dosis más bajas de Instanyl<sup>®</sup> (entre 50 a 200 mcg de fentanilo) frente a la de PecFent<sup>®</sup> (de 100 a 400 mcg de fentanilo) (67).

En diversos estudios realizados en Fase II, en pacientes oncológicos con dolor irruptivo, se observó una mejoría en el alivio del dolor y disminución de la intensidad del dolor estadísticamente significativa a los 5 minutos de la administración de PecFent<sup>®</sup>, que alcanzó niveles clínicos significativos a los 10 minutos de iniciado el tratamiento (68).

En fase III varios ensayos han evaluado la eficacia de PecFent<sup>®</sup> en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico frente a placebo. En el estudio CP043, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y cruzado, realizado en pacientes estabilizados con una dosis equivalente de morfina oral de, al menos, 60 mg al día, con uno a cuatro episodios de dolor irruptivo de moderado a grave, PecFent<sup>®</sup> fue superior al placebo en la DSID30 (suma de la diferencia de la intensidad del dolor 30 minutos después de la administración del medicamento): 6,57 vs. 4,45 ( $p < 0,0001$ ), siendo esta diferencia también favorable a PecFent<sup>®</sup> a los 10, 15, 45 y 60 minutos tras la administración (69). Asimismo, las puntuaciones medias de intensidad del dolor de todos los episodios tratados con PecFent<sup>®</sup> (459 episodios), en comparación con los tratados con placebo (200 episodios), fueron significativamente inferiores a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración. El 87 % de los pacientes eligieron continuar el tratamiento con PecFent<sup>®</sup>, siendo este bien tolerado.

Otro estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-cego/doble enmascarado, cruzado (CP044), similar metodológicamente al anterior, evaluando la eficacia de PecFent<sup>®</sup> a título comparativo con sulfato de morfina de liberación inmediata, en el dolor irruptivo oncológico, puso de manifiesto que PecFent<sup>®</sup> fue superior a morfina disminuyendo la intensidad del dolor en todos los tiempos estudiados, entre los 15 y 60 minutos ( $p < 0,05$ ). Además, PecFent<sup>®</sup> mejoró a los 5 minutos el 57,5 % de los episodios de dolor irruptivo, produjo un alivio clínicamente significativo en el 53,4 % a los 10 minutos y en el 95,7 % a la media hora. Por tanto, PecFent<sup>®</sup> produce alivio rápido del dolor, es bien tolerado y aceptado por los pacientes ( $p < 0,01$ ) mejor que la morfina (70).

En un estudio abierto (CP045), continuación de los estudios CP043 y CP044, diseñado para evaluar la tolerabilidad, seguridad y aceptación de PecFent<sup>®</sup> por los pacientes, se observó que el 90 % de los pacientes pudieron mantener la dosis original y el 94 % de los episodios de dolor irruptivo tratados con PecFent<sup>®</sup> no requirieron medicación de rescate (69).

En un reciente estudio realizado por Mercadante y cols. (2016) se pudo demostrar que PecFent<sup>®</sup>, administrado a dosis proporcionales a las de mantenimiento, fue claramente superior en eficacia e inicio de acción a la morfina oral. La disminución de la intensidad del dolor fue más intensa con PecFent<sup>®</sup> a los 15 minutos, igualándose entre los dos fármacos a partir de los 30 minutos. A los quince minutos se presentó una disminución en la intensidad del dolor superior al 50 % con PecFent<sup>®</sup>. Los autores concluyen que PecFent<sup>®</sup> cuando se utiliza en dosis proporcionales al régimen basal, exhibe un efecto analgésico superior al de la morfina (71).

Por tanto, como se deduce de los estudios de farmacocinética y clínicos, PecFent<sup>®</sup> es un sistema de liberación de fentanilo que permite la absorción rápida pero controlada para evitar niveles supratrapéuticos, lo que se traduce por una mayor eficacia clínica y una mejor tolerabilidad y aceptación por parte de los pacientes. Por otra parte, las formulaciones intranasales, en general, benefician a los pacientes con mucositis oral y xerostomía, siendo además la vía más ventajosa para pacientes con náuseas, vómitos y alteración de la función gastrointestinal. Además, al igual que otras vías transmucosas, escapa al fenómeno del primer paso hepático e intestinal.

## DISCUSIÓN

El dolor irruptivo se caracteriza por tener un inicio rápido, desde segundos a pocos minutos, una corta duración de los episodios, que no suelen superar los 60 minutos, un pico de dolor intenso y una tendencia a repetirse varias veces a lo largo del día, con tres episodios diarios de promedio (17). El tratamiento del dolor irruptivo debe eliminar las causas, si fuera posible, tratar la enfermedad de base y establecer una terapia farmacológica de rescate (72). Otras estrategias terapéuticas no farmacológicas propuestas, como la relajación, la hipnosis y en especial la terapia cognitivo-conductual, pueden ser de utilidad en el tratamiento del dolor oncológico, pero no han sido validadas por estudios científicamente controlados en el dolor irruptivo (73).

El fármaco a emplear como medicación de rescate debe abordar las características más importantes del dolor. Es decir, efecto analgésico de inicio rápido, lo que requiere una rápida absorción, debe ser eficaz en un dolor que, por definición, es de intensidad moderada a grave y además su efecto debe adaptarse a la duración aproximada, unos

60 minutos, del dolor irruptivo. Estas características no son resueltas por los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), por lo que estos agentes, casi sin excepción, van a carecer de utilidad en el dolor irruptivo oncológico (73).

En la actualidad, se acepta que los opioides son el tratamiento de elección del dolor irruptivo y debido a la intensidad del dolor, moderado a grave, hemos de recurrir a opioides potentes. Históricamente, el tratamiento del dolor irruptivo se ha tratado suplementando por vía oral con el 5 al 20 % de la dosis diaria total del opioide de mantenimiento (74). Generalmente, se ha empleado morfina oral de liberación inmediata, hecho aún vigente en probablemente más ocasiones de las deseables. Sin embargo, las características farmacocinéticas de la morfina no congenian con las características clínicas del dolor irruptivo. Por una parte, la morfina tiene una lenta absorción, por lo que produce un efecto analgésico retardado, baja biodisponibilidad (20-40 %) por sufrir el fenómeno del primer paso hepático y, además, tanto la morfina como sus metabolitos activos tienen una duración que sobrepasa la del episodio irruptivo (34).

En la última década se han desarrollado tratamientos específicos que contemplan las características clínicas del dolor irruptivo e intentan adaptarse a ellas, tanto farmacodinámica como farmacocinéticamente. Con los datos aportados por las nuevas formas galénicas de opioides, especialmente fentanilo, se han elaborado diversos documentos de consenso y reconocidas guías clínicas internacionales basadas en las pruebas (*evidencias*) (75). En este sentido existe un amplio consenso clínico sobre el uso del fentanilo en el dolor irruptivo del paciente oncológico como agente de elección. En efecto, este opioide de uso tradicional en anestesia cambió las reglas del juego en el tratamiento tanto del dolor crónico, con su presentación en forma de parche transdérmico, como del dolor irruptivo con las formulaciones transmucosas bucales, sublinguales e intranasales. Sin embargo, pese a ser siempre la misma molécula, el comportamiento de las distintas presentaciones tiene matices diferenciales de importancia. De hecho, estas presentaciones no son intercambiables. La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente debe tener en consideración los perfiles farmacocinéticos de las distintas formulaciones de fentanilo, ya que estas definen cuándo se inicia el efecto, cuánto dura la analgesia y cuál es el nivel del pico plasmático máximo (C<sub>max</sub>), muchas veces responsable de los efectos adversos (34).

Actualmente, dada la escasez de datos de estudios comparativos a doble ciego entre las distintas presentaciones, con pocas excepciones, y las diferencias metodológicas existentes, es difícil concluir que una formulación sea superior a otra. No obstante, los datos disponibles, principalmente a partir de estudios controlados frente al placebo, indican la existencia de matices de importancia que pueden ayudar al clínico a decidirse por una u otra presentación, de acuerdo con las características de la enfermedad y del



paciente, así como sus preferencias y facilidad de administración. Estos criterios permiten decidir la formulación más apropiada para cada caso (34).

La biodisponibilidad, es decir, la cantidad total de fentanilo que llega a la circulación general, varía ampliamente entre las distintas presentaciones, incluso con la misma dosificación. Por tanto, la biodisponibilidad absoluta, que puede ser importante en otros medicamentos, en este caso tiene menor trascendencia, ya que se pueden obtener parámetros farmacocinéticos adecuados al alivio del dolor teniendo en cuenta los distintos niveles de dosificación que pone el fabricante en el mercado. Un ejemplo de ello viene dado por la existencia de una presentación única de fentanilo con la dosificación mínima de 50 mcg (Instanyl®), inexistente en el resto de preparados. Ello es debido a que la alta biodisponibilidad de fentanilo con Instanyl® (89 %) (33), superior a la alcanzada con otros preparados de fentanilo transmucosos, recomienda esta dosis para el inicio y titulación del tratamiento en pacientes tratados en mantenimiento con un equivalente de 60 mg de morfina. El inicio con una dosis superior podría dar lugar a picos plasmáticos iniciales excesivos que podrían provocar efectos indeseables (71). En efecto, con las dosis mínimas existentes, cuatro de las presentaciones de fentanilo transmucoso alcanzan unos valores de Cmax ligeramente superiores a 0,35 ng/ml. Este nivel plasmático de Cmax, que no es conveniente sobrepasar en las dosis de inicio o de titulación, obliga a algunos fármacos a ser administrados a la dosis de 200 mcg, como sucede con Actiq®, por su baja biodisponibilidad (50 %). En el caso de Breakyl®, película soluble de fentanilo, pese a tener una buena biodisponibilidad (71 %), presenta una absorción más lenta por lo que su dosis de inicio es también de 200 mcg, ya que para esta dosis la T1/2 es de 60 minutos y para la dosis más elevada (1.200 mcg) la T1/2 tiene un valor de 240 minutos (33). El resto de presentaciones tienen biodisponibilidades intermedias, por lo que para ellas la dosificación mínima es de 100 mcg, con la que se consigue una Cmax similar a la obtenida con la dosis de 50 mcg de Instanyl®. En este sentido, la alta biodisponibilidad de Instanyl® requiere una dosis de 50 mcg para evitar picos de Cmax inicialmente muy elevados. Con PecFent®, su sistema de absorción PecSys® regula la absorción y modera la Cmax, por lo que respeta el inicio del efecto analgésico, con una dosis de 100 mcg (12,33).

Por consiguiente, a nuestro entender, en el dolor irruptivo, mayor trascendencia que la biodisponibilidad absoluta, que puede modularse con la dosificación, la tienen otros parámetros farmacocinéticos que deberían coincidir con el inicio y duración del episodio de dolor irruptivo. En este sentido nos sirven de guía tanto la Cmax, concentración plasmática máxima o "pico" del fármaco, indicativa en muchos casos de posibles efectos adversos, como la Tmax, que nos indica el tiempo que tarda en alcanzarse la Cmax. Es importante destacar que para conseguir el inicio

del alivio del dolor no es siempre necesario llegar a alcanzar los niveles plasmáticos de la Cmax, ya que el efecto analgésico se suele conseguir con concentraciones inferiores a la Cmax. Por ello, algunas presentaciones pueden iniciar su efecto analgésico en menos tiempo que el de la Tmax, lo que indica que el fentanilo está actuando con concentraciones inferiores a la Cmax. Asimismo, es necesaria la existencia de distintas dosificaciones para evitar que una Cmax demasiado elevada pueda sobrepasar el margen terapéutico y ser la responsable de efectos adversos.

En lo referente a la eficacia del tratamiento del dolor irruptivo es importante tener en cuenta la medida de parámetros adecuados a este tipo de dolor. En este sentido, el tiempo medio del inicio de un episodio dolor irruptivo es de 2 a 3 minutos, el dolor puede prolongarse hasta 1 hora, pero aproximadamente el 73 % de los episodios se extinguen espontáneamente a los 30 minutos (76). Teniendo estos datos en consideración, es importante valorar la reducción de la intensidad del dolor a lo largo del tiempo. La diferencia en la intensidad de dolor a los 10 minutos de la administración es un buen parámetro para determinar la eficacia y rapidez del efecto del analgésico, mientras que una reducción de la intensidad del dolor en un 33 % es considerada como una mejoría significativa del dolor, considerándose a los pacientes como respondedores. En líneas generales se puede destacar que la reducción de la intensidad del dolor a los 10 minutos fue superior con las presentaciones de fentanilo intranasal en relación con las presentaciones bucales, manteniéndose las diferencias a favor de las nasales después de 30 minutos y 60 minutos de administrados. De acuerdo con la bibliografía existente, el porcentaje de pacientes considerados respondedores (reducción de la intensidad del dolor en más de un 33 % respecto a la basal) fue, a los 10 minutos de iniciado el tratamiento, del 34 al 58 % de los pacientes con formulaciones nasales y del 16 al 24 % con las bucales. El mismo parámetro medido a los 30 minutos favorece también a los preparados nasales, pero su significado es menos valorable habida cuenta de la reducción espontánea del dolor irruptivo a partir de la media hora de su inicio (33).

Estos datos hablan a favor de una mayor eficacia de los preparados nasales. Son pocos los estudios que comparan a preparados nasal entre sí, y por ello resulta interesante comentar un estudio comparativo cruzado, aleatorizado, abierto e independiente de la industria farmacéutica, realizado por Mercadante y cols. (2014) (12), basándose en la diferente biodisponibilidad de PecFent® (60-65 %) e Instanyl® (80-90 %). Con estos dos agentes se evaluaron la eficacia analgésica y efectos adversos en 60 pacientes que presentaron un total de 188 episodios de dolor irruptivo. Ambos preparados se administraron a dosis proporcionales al régimen basal de opioides que recibían, Instanyl® 50 mcg y PecFent® 100 mcg, para pacientes con un régimen de morfina 60 mg, administrándose dosis proporcio-

nales (dosis medias de Instanyl® 165 mcg y de PecFent® 328 mcg) en pacientes con mayor tolerancia al opiáceo. Los resultados indican que ambos sistemas proporcionan una analgesia rápida y significativa, siendo además bien tolerados. La disminución de la intensidad del dolor respecto a la basal fue estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ) con ambos preparados a los 5, 10 y 20 minutos de administrados, aunque PecFent® fue superior a Instanyl® en la disminución de la intensidad del dolor a los 5 minutos ( $p = 0,016$ ) y a los 20 minutos ( $p = 0,043$ ). Además, a los 10 minutos del tratamiento, el 50 % de los episodios tratados con Instanyl® y el 57 % de los tratados con PecFent® tuvieron una disminución en la intensidad del dolor mayor del 33 % (respondedores), mientras que, a los 20 minutos de tratamiento, la disminución del dolor fue superior al 50 % en el 53 % de los episodios tratados con Instanyl® y en el 72 % de los tratados con PecFent®. Es de destacar que no se encontraron diferencias entre ambos preparados en los episodios tratados con dosis de Instanyl® de 200 mcg o inferiores, ni con la proporcional de PecFent® de 400 mcg o inferiores (12).

Dadas las características farmacocinéticas diferenciales de estos dos preparados intranasales, en especial la mayor biodisponibilidad de Instanyl®, los resultados podrían parecer sorprendentes. Sin embargo, el sistema de liberación de PecFent® prolonga la adhesividad y el tiempo de permanencia del fármaco en la cavidad nasal, ralentiza la liberación de fentanilo, lo que modera su pico plasmático ( $C_{max}$ ), pese a ser una dosis doble a la de Instanyl® (61,67), sin que ello impida que se alcance niveles terapéuticos que, de acuerdo con la respuesta clínica, se ponen de manifiesto antes del  $T_{max}$ . Este es, con probabilidad, el motivo por el que no es necesaria una dosis inicial de PecFent® inferior a la de 100 mcg, que alcanza una  $C_{max}$  de 0,35 ng/ml a los 20 minutos, y sí parece necesaria una dosis inicial de 50 mcg de Instanyl®, ya que produce la misma  $C_{max}$  (0,35 ng/ml) pero a los 12 minutos (33). Asimismo, estos datos son una demostración indirecta de que el efecto analgésico puede aparecer a niveles plasmáticos inferiores, por tanto, previos a los de la  $C_{max}$ .

En líneas generales, los preparados de fentanilo intranasales parecen ser algo más eficaces y rápidos que los transmucosos bucales. Tanto Instanyl® como PecFent® son tratamientos eficaces y bien tolerados en el manejo del dolor irruptivo oncológico (71).

## CONCLUSIONES

El manejo adecuado del dolor es un imperativo moral que afecta a todos los profesionales sanitarios. En el paciente oncológico el abordaje del dolor debe ser integral, tanto en lo que a medios se refiere, como en lo referente a los distintos tipos de dolor que se presentan en estos pacientes. El

dolor irruptivo necesita una evaluación exhaustiva para realizar un abordaje específico, ya que inhabilita al individuo, merma su calidad de vida y es una carga personal familiar y social. Un buen diagnóstico del dolor irruptivo debe dar paso a un tratamiento adecuado y eficaz que utilice todas las herramientas necesarias, radioterapia, quimioterapia, psicoterapia, fisioterapia, etc., para su control. La farmacología constituye una piedra angular en el tratamiento del dolor irruptivo y debe tener en cuenta la heterogeneidad de este tipo de dolor y las características físicas y mentales del paciente que lo padece.

La introducción de formulaciones de fentanilo transmucoso, bucales y nasales, ha modificado la terapéutica del dolor irruptivo en pacientes oncológicos. Estas preparaciones ofrecen una mayor eficacia y rapidez de acción que los opioides clásicos, incluida la morfina, siendo la tolerabilidad similar a la del resto de opioides.

La bibliografía general y diversos consensos de expertos recomiendan individualizar el tratamiento tras una cuidadosa evaluación del dolor. Las presentaciones de fentanilo son el pilar del tratamiento farmacológico del dolor irruptivo, quedando los opiáceos orales para su uso en circunstancias específicas. Las dosis de productos de fentanilo administradas deben tener en cuenta el nivel de tolerancia opioide de los pacientes, el perfil farmacocinético de cada preparado y las condiciones de cada paciente en relación con las vías de administración. En determinadas circunstancias clínicas, las presentaciones de fentanilo intranasal parece tener un inicio de acción más rápido y ser mejor toleradas desde el punto digestivo que las presentaciones transmucosas orales. La preferencia del paciente debe también tenerse en consideración.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Janssen PA, Niemegeers CJ, Dony JG. The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rat. *Arzneimittel forsch* 1963;13:502-7.
2. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008;Opioid Special Issue:11:S133-S153.
3. Álamo C, López-Muñoz, 2006. Historia de los fármacos analgésicos. Agentes opioides. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;13(Supl. 1):13-33.
4. Zucco F, Bonezzi C, Fornasari D. Breakthrough Cancer Pain (BTcP): a synthesis of taxonomy, pathogenesis, therapy, and good clinical practice in adult patients in Italy. *Adv Ther* 2014;31(7):657-82. DOI: 10.1007/s12325-014-0130-z.
5. Álamo C, López-Muñoz F. Agonistas y antagonistas de los receptores opioides. Capítulo 59. En: *Tratado de Psicofar-*

- macología. Bases y aplicación clínica. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ, editores. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 742-4.
6. Stanley TH. The fentanyl History. *The Journal of Pain* 2014;15(12):1215-26. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.08.010.
  7. Grass JA. Fentanyl: clinical use as postoperative analgesic--epidural/intrathecal route. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(7):419-30. DOI: 10.1016/0885-3924(92)90022-A.
  8. Torres LM, Collado F, Martínez-Vazquez de Castro J, Calderón E, Sánchez-Pardo J, Molano JL, Álamo C. Efectos de la intercambiabilidad de fentanilo transdérmico. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16(1):21-8. DOI: 10.1016/S1134-8046(09)70801-8
  9. Ashburn MA, Fine PG, Stanley TH. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain. *Anesthesiology* 1989;71:615-7.
  10. Henderson JM, Brodsky DA, Fisher DM, Brett CM, Hertzka RE. Pre-induction of anesthesia in pediatric patients with nasally administered sufentanil. *Anesthesiology* 1988;68(5):671-5. DOI: 10.1097/00000542-198805000-00003.
  11. Striebel HW, Koenigs D, Kramer J. Postoperative pain management by intranasal demand-adapted fentanyl titration. *Anesthesiology* 1992;77(2):281-5. DOI: 10.1097/00000542-199208000-00010.
  12. Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal fentanyl versus fentanyl pectin nasal spray for the management of breakthrough cancer pain in doses proportional to basal opioid regimen. *J Pain* 2014;15(6):602-7. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.02.002.
  13. Working Group Nientemale DEI, Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, Peruselli C, Adamo S, Alongi G, et al. What to do, and what not to do, when diagnosing and treating breakthrough cancer pain (BtCP): expert opinion. *Drugs* 2016;76(3):315-30. DOI: 10.1007/s40265-015-0519-2.
  14. Escobar Y, Biete A, Camba M, Gálvez R, Mañas A, Rodríguez-Sánchez CA, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dolor* 2013;20(2):61-8. DOI: 10.4321/S1134-80462013000200005.
  15. Margarit C, Juliá J, López R, Anton A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain – still a challenge. *J Pain Res* 2012;5:559-66. DOI: 10.2147/JPR.S36428.
  16. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol* 2012;14(7):499-504. DOI: 10.1007/s12094-012-0831-1.
  17. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition and management. *Oncology (Williston Park)* 1989;3(8):25-9.
  18. Velázquez I. Dolor irruptor, ¿solo oncológico? *Rev Soc Esp Dolor* 2016;23(1):3-5. DOI: 10.20986/resed.2016.3415/2016.
  19. National Institute for Health and Care Excellence 4-year surveillance (2016) Palliative care for adults: strong opioids for pain relief (2012) NICE guideline CG140. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg140/evidence/appendix-a-summary-of-new-evidence-2554835870>.
  20. Schneider G, Voltz R, Gaertner J. Cancer pain management and bone metastases: an update for the clinician. *Breast Care (Basel)* 2012;7(2):113-20. DOI: 10.1159/000338579.
  21. Caraceni A, Bertetto O, Labianca R, Maltoni M, Mercadante S, Varrassi G, et al. Breakthrough/Episodic Pain Italian Study Group. Episodic (breakthrough) pain prevalence in a population of cancer pain patients. Comparison of clinical diagnoses with the QUDEI--Italian questionnaire for intense episodic pain. *J Pain Symptom Manage* 2012;43(5):833-41. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.05.018.
  22. Bornemann-Cimenti H, Wejbor M, Szilagyí IS, Sandner-Kiesling A. Fentanyl for the treatment of tumor-related breakthrough pain. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(16):271-7. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0271.
  23. Zeppetella G. Evidence-based treatment of cancer-related breakthrough pain with opioids. *J Natl Compr Cancer Netw* 2013;11(Suppl. 1):S37-S43.
  24. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs* 2012;72(2):181-90 DOI: 10.2165/11597260-000000000-00000.
  25. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A; IOPS MS study Group. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer* 2016;24(2):961-8. DOI: 10.1007/s00520-015-2951-y.
  26. Daeninck P, Gagnon B, Gallagher R, Henderson JD, Shir Y, Zimmermann C, et al. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Curr Oncol* 2016;23(2):96-108. DOI: 10.3747/co.23.2865.
  27. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:573-80. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.09.009.
  28. Cabezón L, Pérez Cajaraville J. ¿Es el dolor irruptivo un dolor de difícil manejo? Tratamiento en geriatría. En: Guía de buena práctica clínica en geriatría. Dolor irruptivo en el anciano. Madrid: Ed. SEGG; 2016; 27-39. ISBN: 978-84-7867-397-1.
  29. Escobar Y, Mañas A, Julia J, Galvez R, Zaragoza F, Margarit C, et al. Optimal management of breakthrough cancer pain (BCP). *Clin Transl Oncol* 2013;15(7):526-34. DOI: 10.1007/s12094-012-0981-1.
  30. Pérez CJ. Update on the use of opioids in acute, chronic, and breakthrough pain: an international symposium. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2011;58(7):462-4.
  31. Campisi G, Paderni C, Saccone R, et al. Human buccal mucosa as an innovative site of drug delivery. *Curr Pharm Des* 2010;16:641-52. DOI: 10.2174/138161210790883778.
  32. Narang N, Sharma J. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. *Int J Pharm Pharm Sci* 2011;3(Suppl 2):18-22.
  33. Corli O, Roberto A. Pharmacological and clinical differences among transmucosal fentanyl formulations for the treatment of breakthrough cancer pain: a review article. *Minerva Anestesiologica* 2014;80(10):1123-34.
  34. Smith H. A Comprehensive Review of Rapid-Onset Opioids for Breakthrough Pain. *CNS Drugs* 2012;26(6):509-35. DOI: 10.2165/11630580-000000000-00000.
  35. 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. DOI: 10.1093/jnci/90.8.611.
  36. 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.
  37. Darwish M, Xie F. Pharmacokinetics of fentanyl buccal tablet: a pooled analysis and review. *Pain Pract* 2012;12(4):307-14. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00491.x.

38. Rodríguez D, Urrutia G, Escobar Y, Molla J, Murillo M. Efficacy and safety of oral or nasal fentanyl of treatment of breakthrough pain in cancer patients: a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015;29(3):228-46. DOI: 10.3109/15360288.2015.1047554.
39. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;2(9):805-11. DOI: 10.1097/01.ajp.0000210932.27945.4a.
40. Slatkin NE, Xie F, Messina J, et al. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007;5(7):327-34.
41. Zeppetella G, Messina J, Xie F, Slatkin NE. Consistent and clinically relevant effects with fentanyl buccal tablet in the treatment of patients receiving maintenance opioid therapy and experiencing cancer-related breakthrough pain. *Pain Pract* 2010;10(4):287-93. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00359.x.
42. Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* 2011;112(3):693-702. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318209d320.
43. Vasisht N, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Single-dose pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film. *Pain Med* 2010;11(7):1017-23. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00875.x.
44. Rauck R, North J, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2010;21(6):1308-14. DOI: 10.1093/annonc/mdp541.
45. Madhav NV, Shakya AK, Shakya P, Singh K. Orotransmucosal drug delivery systems: a review. *J Control Release* 2009;140:2-11. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.07.016.
46. Bartlett JA, van der Voort Maarschalk K. Understanding the oral mucosal absorption and resulting clinical pharmacokinetics of asenapine. *AAPS Pharm Sci Tech* 2012;13:1110-5. DOI: 10.1208/s12249-012-9839-7.
47. 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. *Curr Med Res Opin* 2009;25(12):2877-85. DOI: 10.1185/03007990903368310.
48. Lennernas 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 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02264.x.
49. Lennernas B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, Kälkner KM, Derrick R, Howell J. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliat Med* 2010;24(3):286-93. DOI: 10.1177/0269216309356138.
50. Velázquez I, Muñoz JC, García P, España Ximénez de Enciso I, Velázquez Clavarana L. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. *Adv Ther* 2014;31(1):107-17. DOI: 10.1007/s12325-013-0086-4.
51. Davies A. A New Fast-acting Sublingual Fentanyl (Recivit®) for Treating Breakthrough Cancer Pain. *European Oncology & Haematology* 2014;10(1):12-6. DOI: 10.17925/EOH.2014.10.1.12.
52. Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Harabiksova S, Bullier F et al.; on behalf of the ETHYFYL Study Group. A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of fentanyl citrate (Fentanyl Ethypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin Ther* 2014;36:357-67. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.01.006.
53. Perelman M, Fisher AN, Smith A, Knight A. The impact of allergic rhinitis and its treatment on the pharmacokinetics of nasally administered fentanyl. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51(5):349-56. DOI: 10.5414/CP201825.
54. Henthorn TK, Liu Y, Mahapatro M, Ng KY. Active transport of fentanyl by the blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(2):1084-9.
55. Foster D, Upton R, Christrup L, Popper L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal versus intravenous fentanyl in patients with pain after oral surgery. *Ann Pharmacol* 2008;42(10):1380-7. DOI: 10.1345/aph.1L168.
56. Kaasa S, Moksnes K, Nolte T, Lefebvre-Kuntz D, Popper L, Kress HG. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. *J Opioid Manag* 2010;6(1):17-26. DOI: 10.5055/jom.2010.0001.
57. Moksnes K, Fredheim OM, Klepstad P, Kaasa S, Angelsen A, Nilssen T, et al. Early pharmacokinetics of nasal fentanyl: is there a significant arterio-venous difference? *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(5):497-502. DOI: 10.1007/s00228-007-0444-8.
58. Kress HG, Orońska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: a Phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther* 2009;31(6):1177-91. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.05.022.
59. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009;25(11):2805-15. DOI: 10.1185/03007990903336135.
60. Thronæs M, Popper L, Eeg M, Jaatun E, Kvitberg M, Kaasa S. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray in cancer patients with breakthrough pain. *Clin Ther* 2015;37(3):585-96. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.12.010.
61. Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimized nasal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6(5):543-52. DOI: 10.1517/17425240902939135.
62. Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800 µg in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(12):860-7. DOI: 10.5414/CP201860.
63. Zaragoza F, Julià J, Margarit C, López López R, Antón A. Relationship between the pharmacokinetic Properties and efficacy Of fentanyl pectin nasal spray in Breakthrough cancer pain. *Eur J Clin Pharm* 2013;15(1):40-5.
64. Lyseng-Williamson KA. Fentanyl Pectin nasal Spray in Breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *CNS Drugs* 2011;25(6):511-22. DOI: 10.2165/11207470-000000000-00000.

65. Illum L. Nasal drug delivery - recent developments and future prospects. *J Control Release* 2012;161(2):254-63. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.024.
66. Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Pharmacokinetic comparisons of three nasal fentanyl formulations; pectin, chitosan, and chitosan-poloxamer 188. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(2):138-45.
67. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, et al. Intranasal drug delivery: an efficient and noninvasive route for systemic administration: focus on opioids. *Pharmacol Ther* 2012;134:366-79. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.003.
68. Bulloch MN, Hutchison AM. Fentanyl pectin nasal spray: a novel intranasal delivery method for the treatment of breakthrough cancer pain. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(1):9-22.
69. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151(3):617-24. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.028.
70. Fallon M, Reale C, Davies A, Lux AE, Kumar K, Stachowiak A, et al; Fentanyl Nasal Spray Study 044 Investigators Group. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol* 2011;9(6):224-31. DOI: 10.1016/j.suponc.2011.07.004.
71. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Costanzi A, Casuccio A. Fentanyl pectin nasal spray versus oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a comparative study. *J Pain Symptom Manage* 2016;52(1):27-34. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.01.010.
72. Greco MT, Corli O, Montanari M, Deandrea S, Zagonel V, Apolone G, et al. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Clin J Pain* 2011;27(1):9-18. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181edc250.
73. Gruener DM. New strategies for managing acute pain episodes in patients with chronic pain. *Medscape Neurology* 2004;6(2).
74. Hagen NA, Fisher K, Victorino C, Farrar JT. A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials. *J Palliat Med* 2007;10(1):47-55. DOI: 10.1089/jpm.2006.0151.
75. Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortés-Funes H, Panchal SJ, Fanelli G. Guidelines for the Management of Breakthrough Pain in Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(1):s29-s36.
76. 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. DOI: 10.1016/S0885-3924(00)00161-5.