

Rev. Soc. Esp. Dolor  
2012; 19(1): 24-31

## *Tabletas bucales oravescentes de fentanilo en el dolor episódico: revisión de datos clínicos*

M. Nabal y J. Canal

*Equipo de Soporte Hospitalario (UFISS). Hospital Universitario Arnau de Vilanova-Hospital Santa María. Lleida*

---

---

*Nabal M, Canal J. Tabletas bucales oravescentes de fentanilo en el dolor episódico: revisión de datos clínicos. Rev Soc Esp Dolor 2012; 19(1): 24-31.*

### ABSTRACT

**Objectives:** to review the clinical literature on the oravescentes presentation of fentanyl buccal tablets with the aim of providing a critical view of published clinical data in breakthrough pain

**Methods:** non systematic review of the literature published in Medline supplemented by manual search of related work and grey literature. Keywords: "Breakthrough pain" OR "Cancer pain" AND "Fentanyl buccal tablets" OR "Rapid onset opioids." Limits: Language: English or Spanish and studies in adults over 18 years. Inclusion criteria: clinical work with content related to the presentation of oral fentanyl "oravescente". Exclusion criteria referring to work pharmacokinetics or pharmacodynamics of the drug or its dosage, the work of general epidemiological nature and those that were not obtained in full text

---

Trabajo presentado como ponencia (Simposium Effentora®) en el Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos en Coruña 2009.

Financiación: Ninguna.  
Conflicto de intereses: No declarados

Recibido: 10-06-10  
Aceptado: 20-12-10

even though the query to several databases and national libraries.

**Results:** from the 29 papers found, 12 studies were included following the inclusion and exclusion criteria. 4 were randomized double blind clinical trials, 1 was a multicenter open, 1 systematic review, 4 non-systematic reviews and 2 expert opinion papers. The four trials confirm that the analgesic effect is present 5 minutes after administration of the drug. There were significant differences with placebo since the 10 minutes till the 90 minutes. These differences kept stable for 2 hours. The Sum of Pain Intensity Differences (SPID) is favourable to the drug compared to placebo at 60 minutes after administration ( $p < 0.0001$ ). It is noted that side effects mentioned were mild nausea (32%), vomiting (24%), asthenia (18%), constipation (15%) and headache (15%). No reference to neurocognitive changes at times of peak plasma concentration or behaviors of addiction or abuse were detected. The non systematic reviews offer the expert insight on the treatment of breakthrough pain with an independent position. They criticized the inclusion criteria of randomized trials for introducing significant bias in the sample selection and the lack of oral fentanyl compared with standard treatments available.

**Conclusions:** fentanyl tablets "oravescentes" have proven more effective than placebo in the episodic pain caused by cancer or other diseases. The analgesic effects appear within 10 minutes of administration although the peak plasma concentration is reached at the time. Side effects are generally mild and not always motivated by the treatment. It is needed long-term studies to confirm the encouraging data currently available.

© 2012 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

**Key words:** Fentanyl buccal tablets. Breakthrough pain. Cancer pain. Review.

## RESUMEN

**Objetivos:** revisar la literatura clínica sobre la presentación del fentanilo en tabletas bucales oravescentes con el objetivo de ofrecer una revisión crítica de los datos clínicos publicados, en dolor episódico.

**Material y método:** revisión no sistemática de la literatura publicada en Medline complementada con una búsqueda manual de trabajos relacionados y literatura gris. Palabras clave: “*Breakthrough pain*” OR “*Cancer pain*” AND “*Fentanyl bucal tablets*” OR “*Rapid onset opioids*”. Límites: idioma: inglés o español y estudios realizados en adultos mayores de 18 años. Criterios de inclusión: trabajos con contenido clínico relacionado con la presentación de fentanilo bucal “oravescente”. Criterios de exclusión: Trabajos que hacían referencia a farmacocinética o farmacodinámica del fármaco o su galénica, los trabajos de carácter epidemiológico general y aquellos que no se consiguieron en texto completo a pesar de la consulta a diversas bases de datos y bibliotecas nacionales.

**Resultados:** de los 29 trabajos encontrados se incluyeron 12 trabajos, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión. De ellos 4 fueron ensayos clínicos doble ciego randomizados, uno fue un estudio multicéntrico abierto, 1 revisión sistemática, 4 revisiones no sistemática y 2 comentarios de expertos. Los cuatro ensayos clínicos confirman que la actividad analgésica está presente a los 5 minutos de la administración del fármaco y presenta diferencias significativas con placebo a partir de los 10 minutos y se incrementa hasta los 90 minutos. Estas diferencias se mantienen a las 2 horas. La suma de las diferencias de intensidad del dolor (SPID) es favorable al fármaco, en comparación al placebo a los 60 minutos de la administración de manera significativa ( $p < 0,0001$ ). Por lo que respecta a los efectos secundarios, se señala que los efectos secundarios referidos fueron leves: náuseas (32%), vómitos (24%), astenia (18%), estreñimiento (15%) y cefalea (15%). No se hace referencia a cambios neurocognitivos en los momentos de concentración plasmática pico o a conductas de adicción o abuso. Las revisiones no sistemáticas ofrecen la visión de expertos sobre el tratamiento del dolor episódico con carácter independiente y se critica los criterios de inclusión de los ensayos randomizados por introducir un sesgo importante así como la falta de comparación del fentanilo bucal con los tratamientos estándares disponibles.

**Conclusiones:** las tabletas de fentanilo “oravescentes” han demostrado mayor eficacia que placebo en el dolor episódico producido por cáncer u otras enfermedades. Los efectos analgésicos aparecen antes de los 10 minutos de la administración aunque la concentración plasmática máxima se alcanza a la hora. Los efectos adversos son, en general, leves y no siempre motivados por el tratamiento. Son necesarios estudios a largo plazo que confirmen los esperanzadores datos disponibles actualmente.

© 2012 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

**Palabras clave:** Fentanilo en tabletas bucales. Breakthrough pain. Cancer pain. Revisión.

## INTRODUCCIÓN

Aunque el dolor no es el síntoma más frecuente en el paciente que precisa cuidados paliativos sí constituye el de más impacto en el paciente y su familia (1). Se trata de un síntoma que el enfermo refiere como prioritario en el tratamiento. La presencia del dolor condiciona además la posibilidad de controlar otros síntomas como el insomnio, la ansiedad, la depresión, la anorexia, etc. (2).

La correcta evaluación del dolor constituye, por tanto, un elemento indispensable para una aproximación terapéutica eficaz (3,4). A la hora de realizar esta evaluación podemos atender a diferentes criterios:

- Según su intensidad: leve moderado, severo, etc.
- Según su fisiopatología: somático, visceral, neuropático o mixto.
- Según su tiempo de evolución: agudo o crónico.
- Según su localización.
- Según su patrón temporal: constante, intermitente.
- Según sus características: punzante, lancinante, sordo, etc.

Para describir los dolores intermitentes dentro del ámbito de los cuidados paliativos, se han utilizado diversos términos a los que se les ha asignado un significado sinónimo sin serlo (2). Los apelativos más frecuentes son: crisis de dolor, dolor esporádico, dolor irruptivo, dolor incidental, dolor episódico (2).

El término “dolor episódico” constituyó una aportación interesante a inicio de la década del 2000 tanto en la literatura científica anglosajona como en lengua latina (5). Este término supera las connotaciones negativas de los términos “crisis de dolor” que parecen hacer referencia a situaciones de urgencia, y “dolor esporádico” referido más a una frecuencia temporal. Coluzzi (5) en 1998 define, bajo el apelativo de “dolor episódico” (DE), tres tipos de dolores que se caracterizan por ser dolores transitorios que aparecen sobre un dolor basal controlado. Estos dolores son:

- Dolor incidental (DI) (*incidental pain*): Es un dolor transitorio y predecible que aparece (8) como respuesta a un estímulo voluntario, involuntario (movimiento, bipedestación, tos) o de tipo emocional. Se trata por tanto de un dolor evitable cuando se suspende el estímulo. El ejemplo más representativo de este tipo de dolor es el dolor producido por las metástasis óseas.
- Dolor de final de dosis (DFD) (*end - of - dose pain*): es aquel dolor que aparece anticipándose al momento de administrar la dosis de opioide correspondiente y expresa una infradosificación.
- Dolor irruptivo o dolor en crisis (CD) (*breakthrough pain*): está caracterizado por ser un dolor transitorio sin un estímulo desencadenante conocido. Es de in-

tensidad moderada o severa, de inicio rápido y su etiología puede ser neuropática, somática, visceral o mixta.

Anteriormente, en 1990, Portenoy (6) y Fine (7) habían publicado sendos trabajos sobre el tema pero con un uso de la nomenclatura más confuso. Estos autores equiparan el término “dolor episódico” a “*breakthrough pain*” y dentro de este distinguen: el dolor incidental, el dolor de final de dosis y el dolor irruptivo espontáneo. Atendiendo a su patrón temporal parece más adecuado, como sugiere Madrid (8) hablar de DE lo cual no prejuzga ni la intensidad ni la frecuencia de las crisis ni su mecanismo de producción.

Existen pocos trabajos publicados relativos a la prevalencia, etiología y tipos de dolor episódico, y aquéllos que disponemos hacen referencia a estudios realizados en el mundo anglosajón. Sin embargo, por la falta de uniformidad de la terminología utilizada, resulta complicado comparar sus hallazgos. Podemos situar la prevalencia del DE entre el 19 y el 93% (3,4,9,10). Más recientemente, Slatkin (11) señala que la prevalencia de dolor episódico puede oscilar entre el 51-95% de los pacientes con cáncer y dolor controlado según el estadio de la enfermedad. En nuestro medio, el trabajo de Gómez Batiste y cols. (12) señalaba que el dolor episódico afectaba al 41% de los pacientes tratados por equipos de cuidados paliativos.

En todos los casos se trata de estudios desarrollados por equipos específicos de dolor dentro del ámbito hospitalario lo cual hace sospechar que estos equipos se ocupan de los casos más complicados, para los que la asistencia primaria no tiene recursos específicos suficientes. Estas cifras hacen referencia, además, a diferentes tipos de dolor.

Existen iniciativas actuales centradas en la clasificación del dolor que pretenden unificar la nomenclatura de manera que cualquier proyecto de investigación utilice los mismos términos y sus resultados sean comparables (13). El dolor episódico ha quedado definido como un factor pronóstico que influye en la intensidad de la percepción dolorosa y en la respuesta al tratamiento (14).

No es extraño, por tanto, que a la luz de estos resultados la industria farmacéutica haya desarrollado nuevos tratamientos intentando dar respuesta a las necesidades de los pacientes que sufren este tipo de dolor. En la actualidad contamos con los opioides de liberación inmediata por vía oral: tramadol, codeína, morfina, oxicodona, metadona; así como formulaciones transmucosas que aceleran el proceso de absorción y evitan, en gran medida el primer paso hepático: citrato de fentanilo (15), tabletas “oravescentes” (16) de fentanilo y comprimidos sublinguales de fentanilo (17) y buprenorfina sublingual.

Dentro de estas nuevas presentaciones las tabletas “oravescentes” constituyen el mayor cambio y su desarrollo se ha basado en investigaciones propias, es por ello

que consideramos interesante revisar la literatura clínica sobre esta presentación del fentanilo con el objetivo de ofrecer una revisión crítica de los datos clínicos publicados en torno al uso de las tabletas bucales de fentanilo en el dolor episódico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Para el desarrollo del presente trabajo hemos realizado una revisión no sistemática de la literatura publicada en Medline complementada con una búsqueda manual de trabajos relacionados y literatura gris.

Las palabras clave utilizadas fueron: “*Breakthrough pain*” OR “*Cancer pain*” AND “*Fentanyl bucal tablets*” OR “*Rapid onset opioids*”.

Los límites empleados fueron: idioma: inglés o español y estudios realizados en adultos mayores de 18 años.

La fecha de búsqueda fue el 8 de abril de 2010.

Se incluyeron en la presente revisión todos los trabajos con contenido clínico relacionado con la presentación de fentanilo bucal “oravescente” y se rechazaron aquellos que hacían referencia a farmacocinética o farmacodinámica del fármaco o su galénica, los trabajos de carácter epidemiológico general y aquellos que no se consiguieron en texto completo a pesar de la consulta a diversas bases de datos y bibliotecas nacionales.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda en Medline nos proporcionó 15 artículos y la búsqueda relacionada: otros 14 trabajos. La tipología de los trabajos encontrados se puede apreciar en la tabla I.

Respecto al contenido de los trabajos, 12 hacían referencia a estudios sobre farmacocinética y farmacodinámica y 5 fueron estudios clínicos sobre dolor de los cuales solo 3 se referían a dolor oncológico. Cinco revisiones no sistemáticas (una de las cuales no fue analizada por no

**TABLA I. TIPOS DE TRABAJOS ENCONTRADOS**

Tipo de trabajo	Nº
Definiciones y epidemiología	4
Estudios abiertos	13 (12 farmacocinética y farmacodinámica)
Ensayos clínicos randomizados	4
Revisiones:	6 (1 sistemática)
Otros:	
Editorial	1
Mesa redonda	1
Total revisados	29

disponer del trabajo completo) y 1 revisión sistemática y 2 trabajos recogían las opiniones de expertos.

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, para el análisis de contenidos se incluyeron 12 trabajos. Sus caracte-

terísticas fundamentales pueden ser apreciadas en la tabla II.

Metodológicamente, los estudios randomizados (11,18-20) son muy similares y comparten tanto los cri-

**TABLA II. CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES DE LOS TRABAJOS SELECCIONADOS**

<i>Autor y año</i>	<i>Causa dolor</i>	<i>Tipo</i>	<i>N/n</i>	<i>Resultados</i>	<i>E. adversos</i>
Portenoy 2006	Cáncer	DBRCT Crossover Multicentric	123/77 701 episodios 493 ttº FBT	PI 2,3 vs. 1,4 a los 30 min Intensidad dolor episódico >33% a los 15' = 13% 30' = 48%	Leves
Slatkin 2007	Cáncer  Multicentric	DBRCT Crossover	125/87 716 episodios 493 ttº FBT	SPID60 9,7 vs. 4,9 p < 0,0001 PID10 0,9 vs. 0,5 p < 0,0001 Intensidad dolor episódico > 33% a los 15' = 29 vs. 14% 30' = 51 vs. 26%	Leves
Simpson 2007	Neuropático	DBRCT Crossover Multicentric	102/79 645 episodios p < 0,0001 432 ttº FBT	SPID60 9,63 vs. 5,73 p < 0,0001 PID10 0,740 vs. 0,427 p < 0,0001 Intensidad dolor episódico > 33% a los 15' = 23 vs. 13% 30' = 48 vs. 20%	Leves
Portenoy 2007	Dolor crónico de espalda	DBRCT Crossover Multicentric	124/77 620 episodios 413 ttº FBT	SPID60 8,3 vs. 3,6 p < 0,0001 PR 70% FBT vs. 30% placebo Intensidad dolor episódico > 33% a los 15' = 20 vs. 11% 30' = 38 vs. 16% p < 0,0001	Leves y 2 graves
De León-Casasola 2008	Cáncer	Revisión no sistemática	-	Repaso de los diferentes tratamientos para el dolor episódico	
Weinstein 2009	Cáncer	Open label Multicentric	232/197	Efectos 2º Titulación 46% Mantenimiento 38% Mareo: 26-6%	Leves
Devulder 2009	No cáncer y cáncer	Revisión sistemática	24/48 rescue 5 rapid onset formulations: 3 FBT	Eficacia a corto plazo Buena tolerancia ¿Tolerancia y adicción?	Leves
Hui-Bruera 2010	Cáncer	Revisión no sistemática	-	Repaso de definiciones Estimación de costes	
Riley J 2010		Comentario	-	Repaso epidemiológico breve y limitaciones de las nuevas formas de presentación de fármacos	Riesgo potencial de adicción
Burkey A. 2010		Revisión no sistemática	-	Dificultades de consenso en el diagnóstico del dolor episódico Tratamientos disponibles	
Grape S 2010		Revisión no sistemática	-	Fentanilo: farmacocinética y comparación entre formas de administración	
von Gunten C 2010		Mesa redonda	- --	Diferentes opiniones en torno a nuevas presentaciones y nuevos fármacos	

DBRCT: estudios randomizado doble ciego cruzado.

**TABLA III. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN ESTUDIOS RANDOMIZADOS**

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente mayores de 18 años</li> <li>- Entre 1 y 4 episodios de dolor al día</li> <li>- Tratamiento de base: 60-1.000 mg de morfina día o dosis equivalente de otro opioide de una semana de evolución</li> <li>- ECOG <math>\leq</math> 2</li> <li>- Supervivencia estimada de 3 meses o más</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opioides intratecales</li> <li>Mucositis/estomatitis grado 2 u otro proceso bucal que pudiera interferir la absorción</li> <li>Mujeres embarazadas o en fase de lactancia</li> <li>Antecedentes de: Apnea del sueño, M1 SNC con HTC EPOC I. renal o hepática Bradiarritmias</li> </ul>

terios de inclusión y exclusión (Tabla III) como la dinámica de las visitas (Fig. 1).

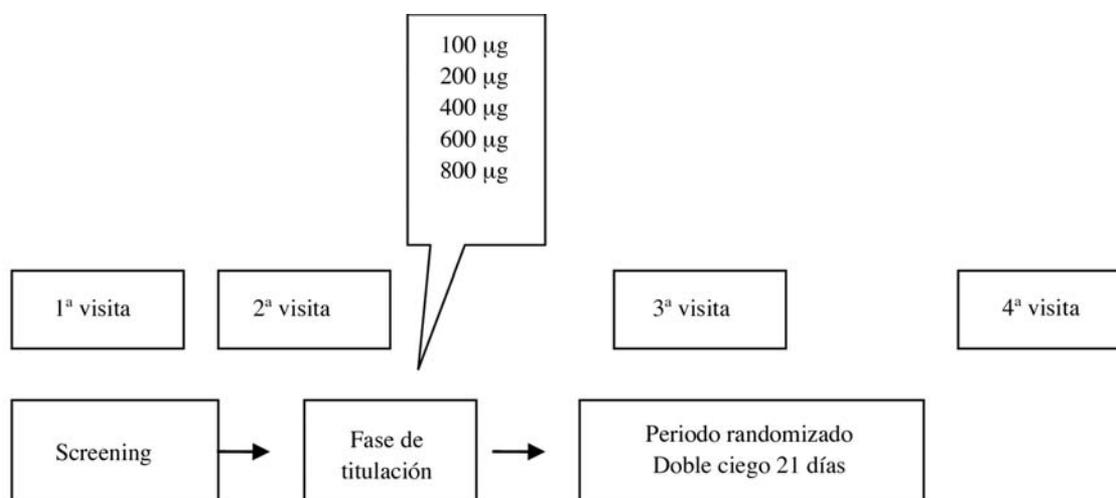
En todos los estudios randomizados existe una “visita inicial de screening” en la que se verifica el cumplimiento de los criterios de inclusión, anamnesis y exploración general. Si el paciente es incluido se inicia la “Fase de titulación cuyo objetivo es establecer la dosis eficaz para cada paciente con lo cual se le insta al paciente a recibir una primera administración: de 100 microgramos en presencia del equipo con o sin dolor; a partir de aquí en el primer episodio de dolor el paciente debe hacer el registro de intensidad, y administración de 100 microgramos que puede repetirse a los 30 minutos en caso de que no haya sido eficaz. En el siguiente episodio de dolor (4 horas después del 1º) el paciente se autoadministrará 1 comprimido con dosis equivalente a la dosis eficaz del primer episodio (100 ó 200) repitién-

dola a los 30 minutos si no ha sido eficaz. Este proceso se debe mantener hasta alcanzar la dosis eficaz para los episodios de dolor.

Si se consigue una dosis eficaz sin graves efectos adversos antes de 30 minutos de aparición del dolor en 2 episodios concretos se inicia “la fase doble ciego”. En esta fase a cada paciente se le asigna 10 tabletas (7 medicación y 3 de placebo) sin que ni el paciente ni el investigador conozcan la naturaleza de cada una de ellas. Estas 10 tabletas deben ser tomadas en los 21 días del ensayo a razón de un máximo de 4 por día.

Ante cada episodio de dolor el paciente debía:

- Registrar la intensidad del dolor (*pain intensity*, PI) mediante escala 0-10.
- Registrar el alivio del dolor (*pain relief*, PR) a los 15, 30, 45, 60 minutos. Mediante escala 0-5: nada de alivio-completo alivio.

**Fig. 1.** Dinámica de las visitas estudios randomizados.

- Registrar los efectos adversos (*adverse events*) después de cada dosis.

Los parámetros utilizados para el análisis de resultados fueron, en todos los casos:

- Diferencia en la intensidad del dolor (*pain intensity difference*, PID): Resta entre la intensidad antes y después de cada episodio de dolor tratado.
- Suma de las diferencias de intensidad del dolor (*summed pain intensity difference*, SPID): Suma de las diferencias para cada punto de corte.
- Alivio del dolor total (*pain relieved pr and total pain relief*, TOTPAR) en cada punto de corte.
- Episodios con reducción del dolor mayor o igual al 33 y 50%.

Todos ellos comparten similares resultados, algunos de los cuales han quedado resumidos en la tabla II. Podemos reseñar que todos confirman que la actividad analgésica está presente a los 5 minutos de la administración del fármaco y presenta diferencias significativas con placebo a partir de los 10 minutos y se incrementa hasta los 90 minutos. Estas diferencias se mantienen a las 2 horas (PID). La SPID es favorable al fármaco, en comparación al placebo a los 60 minutos de la administración de manera significativa ( $p < 0,0001$ ).

De igual manera el alivio del dolor (PR) fue significativamente mayor con el fentanilo bucal que con placebo desde los 10 primeros minutos ( $p < 0,0001$ ); también en este caso las diferencias siguen aumentando hasta los 90 minutos y se mantienen hasta las 2 horas ( $p < 0,0001$  para cada punto de corte). Los diferentes autores aportan gráficas que hacen más fácil la interpretación de estos resultados. Por lo que respecta al parámetro “alivio total del dolor (TOTPAR) a los 60-90 y 120 minutos tras la administración del fármaco, fue significativamente mejor en el caso de la administración de fentanilo en todos los puntos de corte ( $p < 0,0001$ ). Otro parámetro evaluado es el consumo de otras medicaciones de rescate, este es menor en el caso de los episodios tratados con fentanilo que con placebo.

Por lo que respecta a los efectos secundarios, en el trabajo de Weinstein (21), un estudio multicéntrico abierto se señala que el seguimiento a más de 100 días de tratamiento (media 122 días) los efectos secundarios referidos por 197 pacientes fueron leves aunque con una frecuencia no despreciable: náuseas (32%), vómitos (24%), astenia (18%), estreñimiento (15%) y cefalea (15%). Estos autores no hacen referencia a cambios neurocognitivos en los momentos de concentración plasmática pico o a conductas de adicción o abuso.

La revisión sistemática de Devulder y cols. (22) constituye un trabajo muy serio que, aunque no se centra en el dolor oncológico y no se limita al tratamiento

con fentanilo bucal “oravescente”, hace un buen repaso y análisis de la eficacia de los tratamientos disponibles ofrece un metanálisis interesante. Nuevamente resalta la necesidad de estudios a largo plazo y con muestras suficientes diseñados para responder a las preguntas de la investigación.

Las revisiones no sistemáticas de León (23) y Bruera (24), así como la mesa redonda que firma como primer autor von Guten (25) son trabajos interesantes en tanto que ofrecen la visión de expertos sobre el tratamiento del dolor episódico con carácter independiente. En el trabajo de Bruera (24) se señala como crítica a los ensayos randomizados que solo incluyen como participantes del estudio aquellos que resultan respondedores al tratamiento en la fase de titulación, por otro lado, este autor subraya el hecho de que las tabletas de fentanilo bucal se han comparado con placebo y no con los tratamientos estándares disponibles (opioides orales o parenterales) ni siquiera con el fentanilo transmucoso en un ámbito clínico. El trabajo de Bruera (25) aporta, además datos económicos sobre el costo de los diferentes tratamientos. La mesa redonda moderada por von Guten (25) solicita la opinión de los participantes sobre los nuevos fentanilos de acción rápida, el riesgo de adicción en el caso de fármacos de rápido inicio de acción, las modas en la prescripción de fármacos, el uso de fentanilo endovenoso, costos, el papel de la oximorfona, buprenorfina y la combinación de morfina-naloxona. Para cada una de las cuestiones los participantes tienen opiniones diferentes que es bueno conocer ya que cada uno focaliza su atención en algún aspecto de modo que el lector puede enriquecer mucho sus conocimientos.

La revisión de Grape y cols. (26) se centra más en el fentanilo como fármaco, su farmacocinética y las diferentes formas de administración. En lo referente a las tabletas bucales aporta datos sobre eficacia y datos comparativos sobre las presentaciones transmucosa y “oravescentes” en voluntarios sanos. Estos resultados apuntan que las concentraciones plasmáticas de fentanilo son más rápidas y más altas en el caso de la galénica “oravescente”. Incluye una síntesis de los resultados de los estudios randomizados que ya hemos señalado incluyendo un párrafo de limitaciones entre las que incluye la breve duración de los ensayos y la falta de comparación con fentanilo transmucoso.

Y al final, ¿con qué se debe quedar el lector? Esta es una buena pregunta para la cual no existe una única respuesta. A partir de la revisión realizada podemos sentirnos orgullosos de disponer de trabajos randomizados doble ciego que exploran el papel de nuevas formulaciones farmacológicas en el ámbito del dolor crónico y los cuidados paliativos. El diseño de estas investigacio-

nes comparando el tratamiento con placebo en diseños cruzados, hace que cada paciente sea caso y control y no debamos comparar la experiencia dolorosa y la etiología del tratamiento en dos pacientes diferentes. El hecho que los resultados midan la eficacia en los diferentes episodios de dolor aumenta la potencia de los estudios y evita el sesgo del dolor promedio. Otra gran aportación de esta formulación "oravescentes" del fentanilo es que las tabletas no contienen azúcar se disuelven rápidamente.

Ahora bien, estos estudios no están exentos de limitaciones. La existencia de una fase de screening en la que solo se incluyen aquellos pacientes para los que se identifica una dosis eficaz supone un sesgo de selección ya que solo participan entre el 81 y 65 % de los inicialmente cumplían criterios de inclusión. Los datos que disponemos proceden de estudios cuya duración media son 21 días, será interesante ver como se comporta el fármaco en población general a largo plazo. Todavía no existen estudios que comparen la nueva formulación con fentanilo transmucoso o morfina subcutánea. Finalmente deberemos estar atentos a los costos y al riesgo de adicción.

Podemos concluir, por tanto que las tabletas de fentanilo "oravescentes" han demostrado mayor eficacia que placebo en el dolor episódico producido por cáncer u otras enfermedades; que los efectos analgésicos aparecen antes de los 10 minutos de la administración aunque la concentración plasmática máxima se alcanza a la hora; que los efectos adversos son, en general, leves y no siempre motivados por el tratamiento y que son necesarios estudios a largo plazo que confirmen los esperanzadores datos disponibles actualmente.

**CORRESPONDENCIA:**

M. Nabal  
Hospital Universitario Arnau de Vilanova  
Avda. Rovira Roure, 80  
25198 Lleida  
e-mail: mnabal@secpal.com

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far advanced cancer patients. *Pain* 1982;14: 303-10.
2. Nabal M, Madrid F. Dolor episódico: definición, etiología y epidemiología. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9:88-93.
3. Foley KM. Pain Assessment and cancer pain syndromes en Doyle D, Hanks G, MacDonald N. *Oxford textbook of Palliative Medicine*. 2ª ed. Nueva York: Oxford Medical Publications, 1998. p. 310-30.
4. Gómez Batiste X, Planas J, Roca J, Viladiu P. Cuidados Paliativos en Oncología. Barcelona: Editorial Jims, 1996;117-25.
5. Coluzzi P. Cancer pain management: newer perspectives on opioids and episodic pain. *The Am J Hospice and Palliative Care* 1998;15:13-22.
6. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
7. Fine PG, Marcus M, De Boer AJ, Van der Oord B. An open label study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 1991;45:149-53.
8. Madrid F. Dolor episódico, irruptivo, esporádico, incidental o en crisis: ¿hablamos de los mismo? *Medicina Paliativa* 2000;7:1.
9. Banning A. Treatment outcome in a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991;47:129-34.
10. Mercadante S, Maddaloni S, Roccella S, Salvaggio L. Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. *Pain* 1992;50:151-5.
11. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer related chronic pain. *J Supportive Oncology* 2007;5:327-34.
12. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trellis J, Nabal M, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(1):45-52.
13. Kaasa S. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer* 2010;46(16):2865-6. Epub 2010 Aug 24.
14. Knudsen AK, Brunelli C, Kaasa S, Apolone G, Corli O, Montanari M, et al. Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients? - Implications for a future classification system for cancer pain. *Eur J Pain*. 2010 Sep 3. [Epub ahead of print].
15. 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.
16. Durfee S, Messina J, Khankart R. Fentanyl buccal effervescent buccal tablets. *Am J Drug Deliv* 2006;4(1):1-5.
17. Lennernäs 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. Epub 2009 Dec 16.
18. Portenoy RK Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized placebo-controlled study for fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;22:805-11.
19. Simpson DM, Messina J, Xie F, Hale M Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic

- hic pain: a randomized placebo-controlled study *Clinical Therapeutics* 2007; 29:588-601.
20. Portenoy RK, Messina J, Xie F, Peppin J. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized placebo-controlled study *Current Medical Research and Opinion* 2007;23(1):223-33.
  21. Weinstein SM, Messina J and Xie F. Fentanyl buccal tablets for the treatment of breakthrough pain in opioid tolerant patients with chronic cancer pain. *Cancer* 2009;115:2571-9.
  22. Devulder J, Jacobs A, Richard U, Wiggett H. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *BJA* 2009;103(4):576-85.
  23. de León-Casasola O. Current developments in opioid therapy for management of cancer pain. *Clin J Pain* 2008;24(4 Supp):S3-S7.
  24. Hui D, Bruera E. Breakthrough pain in cancer patients: the need for evidence *Eur J Pall Care* 2010;17(2):58-67.
  25. Von Guten C, Bruera E, Pirrello RD and Portenoy RK. New opioids: expensive distractions or important additions to practice? *J Pall Med* 2010;13(5):1-6.
  26. Grape S, Chung SA, Lauer S, Schug BS. Formulations of Fentanyl for the management of pain. *Drugs* 2010;70(1):52-72.