



DOLOR ONCOLÓGICO DE DIFÍCIL CONTROL Y PAPEL DEL FENTANILO INTRANASAL CON PECTINA

Casos clínicos de eficacia y seguridad del fentanilo intranasal con pectina en la Unidad de Cuidados Paliativos y Hospitalización a Domicilio

Benjamín Blanco Ramos

Servicio de Hospitalización a Domicilio-Cuidados Paliativos, Hospital General de Elda, Elda, Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Dolor irruptivo;
Fentanilo intranasal;
Paliativos;
Eficacia;
Calidad de vida

Resumen

El dolor irruptivo oncológico es un síntoma muy prevalente en los pacientes paliativos; según series y estadios de la enfermedad, la incidencia es del 70 al 90% de los pacientes. En nuestro trabajo diario observamos lo incapacitante de dicho síntoma, así como la gran afectación en la calidad de vida del paciente y de su familia. Además hemos objetivado el enorme coste tanto en personal como en uso de recursos sanitarios que supone la no identificación del dolor irruptivo y su correcto tratamiento. Sin embargo, la aparición de nuevas herramientas terapéuticas como el fentanilo intranasal con pectina ha supuesto una gran mejora en el tratamiento del dolor irruptivo, consiguiendo una importante reducción en los costes sanitarios que genera, así como un importante incremento en la calidad de vida de nuestros pacientes paliativos, tanto por su eficacia clínica como por su facilidad de uso por parte del paciente y su familia.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breakthrough pain;
Intranasal fentanyl;
Palliative care;
Efficacy;
Quality of life

Safety and efficacy of fentanyl pectin nasal spray in Palliative Care Unit and Hospice Care: clinical cases

Abstract

Breakthrough cancer pain is highly prevalent in palliative care patients. Depending on the series and disease stage, the incidence of breakthrough pain ranges from 70% to 90% of patients. The incapacitating nature of this pain is easily witnessed in daily clinical practice, as well as its huge impact on the quality of life of patients and their families. Moreover, unless breakthrough cancer pain is identified and correctly treated, it leads to huge personal and healthcare costs. However, the development of new therapeutic tools, such as fentanyl pectin nasal spray has represented a huge advance in the treatment of breakthrough pain. Due to both its clinical efficacy and ease of use by patients and their families, this medication has substantially reduced associated healthcare costs and has increased quality of life in palliative care patients.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Caso clínico 1

Introducción

Paciente derivada del Servicio de Oncología Médica que previamente requería amplia dedicación por parte del equipo de atención domiciliaria. Se instauró tratamiento eficaz para el dolor irruptivo (DI) (se interrumpió tratamiento previo con OxyNorm vía oral [v.o.]) y se ajustó el tratamiento basal. Se consiguió reducir la escala visual analógica (EVA) irruptiva de 8-9 a 3-4 y solo 2-3 episodios al día. Desaparecieron vómitos y náuseas y se recuperó el sueño reparador. También se consiguió gran eficiencia del equipo de apoyo domiciliario, que pudo hacer un control telefónico de los síntomas y una visita domiciliaria solo cada 15 días (frente a la gran demanda previa de visitas a domicilio). No se necesitaron sistemas de perfusión, no se mantuvieron vías periféricas y, sobre todo, se consiguió un control del dolor efectivo por parte de la familia en el domicilio de la paciente.

Caso clínico

Mujer de 73 años, que ingresa en nuestro servicio procedente del Servicio de Oncología Médica para control del dolor y tratamiento paliativo.

Antecedentes. Sin alergias medicamentosas. Sin diabetes mellitus (DM). Colectomía. Sin otros datos de interés.

Historia oncológica. En 2009, adenocarcinoma de endometrio tratado con histerectomía más doble anexectomía. Posteriormente, radioterapia.

En 2010, 1 año después, progresión de la enfermedad: adenopatías yugulares, mediastínicas, paratraqueales retroperitoneales, paraaórticas y en hilio renal, además de metástasis pulmonares bilaterales.

En 2011, mal control de los síntomas, por lo que es remitida a nuestra unidad.

Valoración clínica y social. La paciente vive en medio rural y quiere, si es posible, tratamiento en domicilio. La familia insiste en que esto la anima y la mantiene viva. Rechazan ingreso hospitalario. Domicilio a una distancia del hospital de 45 km.

Exploración. Regular estado general. Regular nutrida. Normocoloreada y normohidratada. ECOG 3. Dolor abdominal difuso continuo, con escaso descanso nocturno. EVA 7-8. Blumberg negativo, sin signos de ascitis. Puntualmente exacerbaciones del dolor 4-5 veces al día. Los episodios de dolor se acompañan de vómitos y náuseas, come regular debido a los vómitos frecuentes. Hábito intestinal bueno. Sin hemorragia. Actualmente, sin otras complicaciones.

Tratamiento. Fentanilo transdérmico 100 µg 1 parche cada 72 h; alprazolam 0,50 mg por la noche; dexametasona 4 mg por la mañana; domperidona 1 cucharada cada 8 h.

Plan terapéutico. Ingreso hospitalario pactado de 72 h máximo para: a) control del dolor crónico; b) control de náuseas y vómitos; c) tratamiento para DI; d) adaptar el

tratamiento a la paciente para su administración domiciliaria, y e) seguimiento domiciliario por nuestra unidad y control de síntomas por la familia.

Tratamiento. a) dolor crónico: fentanilo transdérmico 100 µg, equivale a 120 mg de morfina intravenosa (i.v.), se inició tratamiento con bomba de perfusión con 180 mg i.v. de morfina; b) DI: se inició fentanilo intranasal con pectina (FINP) 100 µg con titulación rápida de dosis; c) se mantiene tratamiento con domperidona 1 cucharada cada 8 h v.o., alprazolam 0,50 mg por la noche y dexametasona 4 mg v.o. cada 24 h; d) se inició enoxaparina 40 µg subcutáneos (s.c.) cada 24 h para evitar otras complicaciones. A las 48 h se aumentó la dosis a 240 mg de morfina i.v., permaneciendo el dolor crónico controlado durante los días posteriores. La dosis de FINP se incrementó hasta 800 µg por episodio tras las primeras 24 h.

Resultado. Clínicamente se objetiva una reducción de dolor en la escala EVA, el dolor crónico de 7-8 pasa a 2-3; el DI de 8-9 pasa a 3-4, y solo 2-3 episodios al día. Además se objetivó la desaparición de vómitos y náuseas y la recuperación del sueño reparador. Inicialmente, visitas diarias a domicilio para reponer medicación en bomba i.v. de perfusión continua y valoración clínica exhaustiva de la paciente; tiempo de visita: 45 min trayecto ida + 45 min trayecto vuelta + 40 min administración de medicación y valoración clínica si no hay complicaciones; tiempo total: 130 min 1 persona (gran consumo de recursos humanos y materiales [bombas de perfusión limitadas]). A las 72 h se sustituyó de la morfina 240 mg i.v. por fentanilo en parche transdérmico de 200 µg, se mantuvo la dosis de FINP de 800 µg por episodio de DI y se consiguió el control del dolor, EVA 2-3, de manera mantenida, por lo que se pasó a control telefónico de síntomas y visita domiciliaria cada 15 días; no se necesitaron sistemas de perfusión, no se mantuvieron vías periféricas y, sobre todo, se consiguió un control del dolor efectivo por parte de la familia en el domicilio de la paciente.

Caso clínico 2

Introducción

Paciente con múltiples ingresos en el Servicio de Oncología Médica y en el Servicio de Urgencias por crisis de dolor torácico izquierdo de características mecánicas y disnea de mínimos esfuerzos. Miedo importante a las crisis de dolor y disnea. Tras varios ingresos hospitalarios aprecia que las crisis de dolor son bien atendidas en el hospital, pero no a domicilio, por lo que rechaza tratamiento domiciliario. Conseguimos la confianza del paciente en el tratamiento domiciliario pautando el mismo principio activo en ingreso hospitalario que en el domicilio (spray intranasal de fentanilo con pectina). No requirió nuevos ingresos hospitalarios y los episodios de dolor y disnea los controló en el domicilio.

Caso clínico

Varón de 58 años, que ingresa en nuestra unidad procedente del Servicio de Oncología Médica.

Historia oncológica. Carcinoma de pulmón estadio IV. Múltiples metástasis pulmonares. Derrame pleural bilateral. Adenopatías mediastínicas. Metástasis óseas costales izquierdas. Múltiples ingresos en el Servicio de Oncología Médica y en el Servicio de Urgencias por crisis de dolor torácico izquierdo de características mecánicas.

Exploración. Regular estado general. Desnutrición moderada. Normohidratado. ECOG 2. Disnea de mínimos esfuerzos. Requiere oxígeno a 4 l/min las 24 h, manteniendo saturaciones del 90-91%. Presenta crisis de dolor incidental con la movilización, el aseo personal, vestirse, con una EVA de 8-9, no sale de casa. Refiere dolor torácico continuo que tolera bien. Come bien. Hábito intestinal bien. Mal descanso nocturno por dolor posicional. Dolor incidental importante con gran dependencia para actividades cotidianas. Miedo importante a las crisis de dolor, por lo que tras varios ingresos hospitalarios rechaza tratamiento domiciliario. Actualmente en tratamiento en planta de hospital con: fentanilo 75 µg 1 parche cada 72 h. Cloruro mórfico 10 mg s.c. en cada episodio de dolor. Oxígeno en gafas a 4 lpm 24 h. Alprazolam 1 mg por la noche. Dexametasona 4 mg cada 8 h i.v. y pregabalina 150 mg v.o. cada 12 h.

Plan terapéutico. Intentar el alta hospitalaria del paciente y su tratamiento en domicilio: a) tratamiento para el dolor incidental; b) control de síntomas (dolor y disnea); c) adaptar el tratamiento al paciente para su administración domiciliaria y convencer al paciente de la efectividad de este; d) seguimiento domiciliario por nuestra unidad y control de síntomas por la familia.

Tratamiento. Se aumentó el fentanilo transdérmico a 125 µg 1 parche cada 72 h, se mantuvo el oxígeno a 4 l/min 24 h, manteniendo buenas saturaciones. Se inició tratamiento para la crisis de dolor incidental con FINP 100 µg en cada episodio, que se aumentó a 400 µg en cada episodio de dolor tras las primeras 24 h, permaneciendo las crisis controladas durante los días posteriores.

Resultado. El dolor crónico y la disnea han mejorado, por lo que el paciente descansa por la noche y controla de manera efectiva los episodios de dolor incidental, pasando la EVA de 9 a 2-3 con el uso de FINP tras 5-10 min de su administración. Se usó este tratamiento en el hospital y se adiestró al paciente y a los familiares en el manejo del dispositivo nasal, por lo que el paciente finalmente solicitó el tratamiento domiciliario y el alta del hospital. No ha requerido nuevos ingresos hospitalarios y los episodios de dolor los controla en el domicilio.

Acudimos al domicilio semanas después para control rutinario de situación clínica y sintomatología. El paciente refirió muy buen control del dolor y la disnea, estar muy contento y con sintomatología bien tolerada en el domicilio. Nos solicitó más recetas de FINP 400 µg. Se comprobó la dosificación y nos dimos cuenta de que durante la última semana había necesitado de 9 a 10 rescates diarios de FINP 400 µg, cuando habitualmente solo necesitaba 4 o 5. Algo no funciona si aumentan claramente los episodios de dolor. Se interrogó de nuevo al

paciente, se le explicó que el FINP es para el DI incidental y que lo que se ha modificado es su dolor crónico; se aumentó el fentanilo transdérmico a 175 µg cada 72 h y, en días posteriores, se comprobó que el paciente volvía a usar el FINP solo 4-5 veces al día. De nuevo pasó a control domiciliario.

Caso clínico 3

Introducción

Paciente con múltiples ingresos en el último mes, así como múltiples visitas al Servicio de Urgencias del hospital (adenocarcinoma de recto avanzado estadio IV) por cuadros de dolor abdominal intenso (3 a 4 episodios día, con EVA 8-9 y duración de 45 min, además EVA 9-10 a la defecación, con duración de 30 min), con mala respuesta al tratamiento pautado. En el nuevo plan terapéutico se añadió tratamiento específico para DI: el paciente no acudió más a los servicios de urgencias, no precisó nuevos ingresos en planta, reanudó su vida cotidiana extralaboral y salió a la calle con sus hijos y con su mujer sin miedo a las crisis.

Caso clínico

Varón de 56 años, que ingresa en nuestro servicio procedente del Servicio de Oncología Médica para control del dolor y tratamiento paliativo en domicilio. Con múltiples ingresos en el último mes, así como múltiples visitas al Servicio de Urgencias del hospital por cuadros de dolor abdominal intenso con mala respuesta al tratamiento pautado.

Antecedentes. Sin alergias medicamentosas. Sin hipertensión arterial (HTA). Sin DM. Fumador importante activo 2 paquetes/día.

Historia oncológica. Adenocarcinoma de recto avanzado estadio IV diagnosticado en junio de 2013. Resonancia magnética: engrosamiento de pared colorrectal a 12 cm de margen anal, que afecta a unos 6 cm, con infiltración subserosa y afectación de adenopatías en la grasa perirrectal. Metástasis hepática única de 2-3 cm en lóbulo derecho. Implantes peritoneales múltiples < 2 cm. Se pauta quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) con mala respuesta. Se suspende la RT y QT con capecitabina. Actualmente, sin tratamiento (el paciente rechaza otros tratamientos). Pendiente de cirugía (rectosigmoidectomía + colostomía) en los próximos meses si precisa por oclusión rectal. Desde hace 2 meses múltiples ingresos en el hospital, tanto en oncología como en urgencias, por episodios de dolor abdominal brusco e intenso con muy mala respuesta al tratamiento pautado (6 ingresos hospitalarios por dolor con 12 estancias hospitalarias).

Exploración. Regular estado general. Desnutrido. Normohidratado. ECOG 2. Dolor abdominal difuso continuo, con EVA 4-5. Presenta episodios bruscos de dolor abdominal irruptivo que requieren ingresos hospitalarios frecuentes, EVA 8-9, de unos 45 min de duración,

3-4 episodios al día que no ceden con tratamiento habitual, además presenta DI incidental que coincide con la defecación, de intensidad EVA 9-10, de unos 30 min, con gran afectación del estado general del paciente; el paciente tiene terror a la defecación, estos episodios se tratan con morfina i.v. en el hospital, con regular respuesta al tratamiento. Come poco. Hábito intestinal con estreñimiento por miedo a la defecación. No rectorragia. Buen descanso nocturno. El dolor abdominal y el miedo a las crisis de dolor impiden al paciente una vida activa. Vive recluso en casa, el paciente quiere, si es posible, tratamiento en domicilio, tiene 2 hijos de corta edad. Tratamiento actual en domicilio: morfina de liberación retardada 10 mg cada 12 h v.o., metamizol 1 ampolla bebida si dolor, máximo cada 6 h, paracetamol 1 g cada 8 h, lactulosa 2 sobres al día.

Plan terapéutico. Conseguir mejorar la calidad de vida del paciente: a) tratamiento para crisis de DI; b) control del dolor crónico; c) adaptar el tratamiento al paciente para su administración domiciliaria, y d) seguimiento domiciliario por nuestra unidad y control de síntomas por el propio paciente y por la familia.

Tratamiento. Se pautó fentanilo transdérmico 25 µg cada 72 h para el dolor abdominal crónico basal. Se inició tratamiento para el DI con FINP 100 µg, 2 inhalaciones nasales en cada episodio de dolor. Se pautó 400 µg de FINP en cada episodio de dolor incidental con la defecación, administrándolo 5 min antes. A las 24 h se dobló la dosis de fentanilo transdérmico a 50 µg cada 72 h. A las 48 h se incrementó de nuevo la dosis hasta los 75 µg cada 72 h. Las crisis de DI permanecen en 2-3 episodios y se controlan en 10 min desde la administración de 200 µg de FINP, manteniendo una EVA de 2-3. Las crisis de dolor incidental requirieron incremento de dosis hasta los 800 µg (2 inhalaciones de 400) en cada defecación; el paciente soportó una EVA de 3-4 y mejoró claramente el estreñimiento.

Resultado. El paciente no ha acudido más a los servicios de urgencias ni ha precisado nuevos ingresos en planta. Ha reanudado su vida cotidiana extralaboral y sale a la calle con sus hijos y con su mujer sin miedo a las crisis. Actualmente está pendiente de fecha de intervención. No ha precisado incremento de tratamiento y se realiza control domiciliario de síntomas.

Caso clínico 4

Introducción

Paciente de 44 años, derivada del Servicio de Oncología Médica (carcinoma de cérvix estadio IV). Con hijos pequeños, por lo que precisa estar activa, la familia refiere que «siempre está dormida y no quiere hacer nada». Se consiguió que estuviera más despierta y animada y colaborara en las tareas cotidianas reduciendo el fentanilo transdérmico a la mitad de la dosis a su ingreso y pautando tratamiento eficaz para el DI.

Caso clínico

Mujer de 44 años, que ingresa en nuestro servicio procedente del Servicio de Oncología Médica para control del dolor y tratamiento paliativo.

Antecedentes. Sin alergias medicamentosas. Apendicectomía, colecistectomía. Sin hábitos tóxicos. Sin otros antecedentes de interés.

Historia oncológica. En 2008 presenta un carcinoma de cérvix estadio IV, que se trata con QT y RT. En 2009 hay progresión de la enfermedad: adenopatías mediastínicas, retroperitoneales y en hilio renal. En 2011-2012 presenta obstrucción de uréteres bilateral por progresión tumoral, con colocación de tubo doble j. Mal control de síntomas, por lo que ingresa en nuestra unidad.

Exploración. Regular estado general, bien nutrida, palidez cutánea, ECOG 2. Dolor abdominal difuso continuo, con buen descanso nocturno, EVA 3-4, puntualmente exacerbaciones del dolor 3-4 veces al día, con EVA 9-10, de manera espontánea y no relacionado con nada por la paciente. Episodios de metrorragia abundante, que requieren transfusión sanguínea. La familia refiere que siempre está dormida y no quiere hacer nada, «muy deprimida». Hábito intestinal bien. Actualmente, sin otras complicaciones.

Tratamiento. Fentanilo transdérmico 100 µg 1 parche cada 72 h, oxicodona de liberación rápida 10 mg v.o. cada 6 h si dolor.

Plan terapéutico. Conseguir el alta hospitalaria: a) control del dolor crónico; b) tratamiento de las crisis de DI; c) adaptar el tratamiento a la paciente para su administración domiciliaria, y d) seguimiento domiciliario por nuestra unidad y control de síntomas por la familia.

Tratamiento. Se inició tratamiento con bomba de perfusión con 120 mg i.v. de morfina cada 24 h, se inició FINP 200 µg en cada episodio con titulación rápida de dosis. Se suspendió tratamiento con oxicodona v.o., enoxaparina 40 mg s.c. cada 24 h para evitar otras complicaciones. A las 48 h se bajó la dosis a 80 mg de morfina i.v., y el dolor crónico permaneció controlado durante los días posteriores. Se aumentó la dosis de FINP hasta 400 µg por episodio en 24 h controlando los episodios de DI en menos de 10 min.

Resultado. Reducción del dolor, con escala EVA para el dolor crónico de 3-4 a 2-3, no significativo, pero con menor dosis de opioide de base, reducción del DI de una EVA de 9-10 a 3-4 y solo 2-3 episodios al día. Al alta hospitalaria, la paciente se controla con parche de fentanilo transdérmico de 50 µg cada 72 h (la mitad de dosis que a su ingreso, está más activa y despierta con menor neurotoxicidad), control del DI con FINP 400 µg, no ha requerido más ingresos hospitalarios, está más despierta y animada, colabora en las tareas cotidianas, por lo que se pasa a control telefónico diario y visitas domiciliarias periódicas para control de síntomas.

Caso clínico 5

Introducción

Paciente de 48 años, derivado del Servicio de Oncología Médica para control de disnea y tratamiento paliativo (carcinoma de pulmón estadio IV con múltiples metástasis pulmonares y hepáticas). Presentaba episodios bruscos de disnea que requerían ingresos hospitalarios. En planta del hospital se le pautó morfina 10 mg s.c. para cada episodio de disnea (al alta se le administró Sevredol 10 mg para cada episodio de disnea, pero este tratamiento no evitaba frecuentes nuevos ingresos hospitalarios y visitas al Servicio de Urgencias). Se inició tratamiento para la crisis de disnea con FINP y el cuadro permaneció controlado durante los días posteriores. El paciente solicitó el alta hospitalaria y siguió controlando a domicilio los episodios irruptivos con FINP, no requirió nuevos ingresos hospitalarios ni acudió a los servicios de urgencias.

Caso clínico

Varón de 48 años, que ingresa en nuestro servicio procedente del Servicio de Oncología Médica para control de disnea y tratamiento paliativo. Paciente con múltiples ingresos en el último mes por cuadros de disnea brusca con mala respuesta al tratamiento habitual.

Antecedentes. Sin alergias. Sin HTA. Sin DM. Fumador importante 3 paquetes día/25 años.

Historia oncológica. Carcinoma de pulmón estadio IV. Múltiples metástasis pulmonares y hepáticas. Crisis de disnea intensa con mal control, ingresa en nuestra unidad para tratamiento paliativo. El paciente quiere, si es posible, tratamiento en domicilio. Tiene 4 hijos de corta edad.

Exploración. Buen estado general, bien nutrido. ECOG 2. Dolor abdominal basal controlado con EVA 2-3. Disnea basal en tratamiento con oxígeno a 4 lpm las 24 h. Presenta episodios bruscos de disnea intensa que requieren ingresos hospitalarios frecuentes y visitas al Servicio de Urgencias; no se objetiva en ningún caso empeoramiento clínico de su enfermedad ni disminución del oxígeno sanguíneo, en todos los casos se trata con aumento de oxígeno, aerosoles y morfina i.v., con regular respuesta, y se acaba ingresando al paciente para su control durante 48-72 h. Come bien. Hábito intestinal bueno. Sin hemorragia. Buen descanso nocturno (excepto cuando se presentan las crisis de disnea nocturna). Disnea de reposo, con gran dependencia para actividades cotidianas.

Tratamiento. Fentanilo transdérmico 50 µg, morfina 10 mg s.c. en cada episodio de disnea en planta de hospital (en domicilio se le ha administrado Sevredol 10 mg en cada

episodio de disnea). Oxígeno en gafas a 4 lpm 24 h. Alprazolam 0,50 mg por la noche.

Plan terapéutico. Conseguir el alta hospitalaria: a) tratamiento para crisis de disnea; b) control de síntomas; c) adaptar el tratamiento al paciente para su administración domiciliaria, y d) seguimiento domiciliario por nuestra unidad y control de síntomas por la familia.

Tratamiento. Se pautó bomba de perfusión con 60 mg de cloruro mórfico i.v. continuo + oxígeno a 4 lpm 24 h al día. Se inició tratamiento para la crisis de disnea con FINP 100 µg en cada episodio, se aumentó a 200 µg en cada episodio de disnea, permaneciendo el cuadro controlado durante los días posteriores.

Resultado. El paciente solicita el alta hospitalaria, ya que él mismo ha comprobado en el hospital cómo sus cuadros de disnea brusca los ha controlado con FINP y eso mismo lo puede hacer en el domicilio bajo nuestra supervisión. No ha requerido nuevos ingresos hospitalarios ni ha acudido a los servicios de urgencias. Ha mejorado su calidad de vida y se han reducido los costes de hospitalización.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía recomendada

- Blanco B, García Ruiz AJ, García-Agua Soler N. Resultados en salud y eficiencia del fentanilo intranasal con pectina en el dolor irruptivo en la práctica clínica habitual. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2013;20:221-9.
- Escobar Álvarez Y, Biete i Solà A, Camba Rodríguez M, Gálvez Mateos R, Mañas Rueda A, Rodríguez Sánchez CA, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *MEDIPAL.* 2013;20:150-7.
- Kress HG, Oron'ska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 micrograms 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;31:1177-81.
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer.* 2002;94:832-9.
- 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;151:617-24.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain.* 1999;81:129-34.