

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

# Casos clínicos de eficacia y seguridad del fentanilo intranasal con pectina en Oncología Radioterápica

Isabel Prieto Muñoz

Servicio de Oncología Radioterápica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Dolor irruptivo oncológico;  
Mucositis;  
Fentanilo intranasal con pectina;  
Radioterapia

### KEYWORDS

Breakthrough cancer pain;  
Mucositis;  
Fentanyl pectin nasal spray;  
Radiotherapy

### Resumen

Aproximadamente un 60% de los pacientes diagnosticados de cáncer requiere, en algún momento de su enfermedad, radioterapia. Aunque suelen ser tratamientos bien tolerados, en ocasiones los pacientes presentan dolor de intensidad moderada-severa en relación con la irradiación de determinadas localizaciones o al realizar dolorosos procedimientos necesarios para administrar el tratamiento. Este trabajo describe 2 situaciones clínicas con dolor irruptivo frecuentes en la asistencia diaria de los servicios de radioterapia: en primer lugar, el dolor secundario a la mucositis, que conlleva pérdida de peso y detrimento de la calidad de vida del paciente y, en segundo lugar, el dolor incidental producido por los posicionamientos y maniobras necesarias para administrar el tratamiento. Para ambas situaciones, en la Fundación Jiménez Díaz se diseñaron 2 estudios prospectivos introduciendo el fentanilo intranasal con pectina, con eficacia y resultados satisfactorios para pacientes y profesionales sanitarios. Estos 2 estudios continúan abiertos y se sigue reclutando pacientes para confirmar estos resultados.

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

### Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray in Radiation Oncology: clinical cases

#### Abstract

Approximately 60% of patients with a cancer diagnosis require radiotherapy. Although usually well tolerated, this treatment can sometimes produce radiation-related moderate-to-severe pain in certain locations or during painful procedures required for radiotherapy administration. This article describes two clinical situations of breakthrough pain in routine practice in radiotherapy departments: firstly, pain secondary to mucositis, which leads to weight loss and impaired quality of life; secondly, incidental pain caused by positioning and the maneuvers required for treatment administration.

In both situations, we designed two prospective studies of fentanyl pectin nasal spray in the Fundación Jiménez Díaz. The results were satisfactory for both patients and healthcare professionals. These two studies remain open and are recruiting patients to confirm these results.

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

## Antecedentes

La radioterapia (RT) constituye, junto con la quimioterapia, un pilar del tratamiento en la lucha contra el cáncer. Aproximadamente un 60% de los pacientes diagnosticados de cáncer requiere, en algún momento de su enfermedad, tratamiento con radiaciones ionizantes, bien como tratamiento radical, paliativo o adyuvante a la cirugía. En la mayoría de los casos, la RT suele ser un tratamiento bien tolerado y con efectos adversos reversibles. No obstante, en ocasiones los pacientes presentan dolor de intensidad moderada-severa en relación con la irradiación de determinadas localizaciones o al realizar dolorosos procedimientos necesarios para preparar o administrar el tratamiento. El fentanilo intranasal con pectina (FINP) ha supuesto en mi actividad diaria como oncólogo radioterápico una herramienta útil y segura para el manejo de estos episodios de dolor irruptivo oncológico (DIO), que impactan tanto en el bienestar del paciente como en el cumplimiento terapéutico. Este capítulo muestra los resultados de 2 grupos de pacientes con DIO relacionado con la RT, en los que la administración del fármaco ha permitido no solo aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida sino que, además, de forma secundaria, ha ayudado a mejorar la situación nutricional de los pacientes, a reforzar su adherencia al tratamiento oncológico, a incrementar la precisión de este y a mantener la productividad en el flujo de trabajo de nuestro servicio de radioterapia.

## Papel del fentanilo intranasal con pectina para el tratamiento de la mucositis en pacientes con tumores de cabeza y cuello: nuestra experiencia

### Introducción

La RT juega un papel fundamental en el cáncer de cabeza y cuello. Los actuales tratamientos que combinan quimioterapia y RT consiguen un mayor control de la enfermedad cancerosa, pero aumentan la gravedad de los efectos secundarios asociados a estos tratamientos. De todos ellos, la mucositis es el efecto adverso más común y más difícil de controlar<sup>1</sup>. Se estima que entre el 85 y 100% de los pacientes que reciben altas dosis de RT en el área otorrinolaringológica experimentan mucositis en distintos grados (fig. 1). Esta inflamación y ulceración de la mucosa oral y faríngea puede comprometer el cumplimiento terapéutico e impacta directamente en la calidad de vida del paciente<sup>2</sup>. Alcanzada la tercera semana de tratamiento radioterápico, los pacientes disminuyen progresivamente su ingesta



Figura 1 Mucositis orofaríngea secundaria a tratamientos de quimiorradioterapia.

de alimentos por deglución dolorosa, con las inevitables consecuencias de pérdida de peso, cambios del estado de ánimo, astenia, depresión y, en general, deterioro en su calidad de vida. El manejo de este tipo de dolor requiere, en muchas ocasiones, analgesia de tercer escalón, tanto para el control del dolor basal como para el dolor irruptivo tipo incidental que supone la deglución de alimento o de la propia saliva. De forma añadida, la mucositis limita la vía oral para la administración de analgesia, lo que hace necesario buscar vías alternativas<sup>3</sup>. Con esta finalidad iniciamos un estudio prospectivo, cuyo principal objetivo era evaluar el alivio del DIO en pacientes con mucositis utilizando FINP, dado que es un fármaco de perfil rápido, eficaz, tolerable, socialmente aceptable y fácil de administrar<sup>4</sup>.

### Material y métodos

Entre noviembre de 2011 y enero de 2013 se incluyeron 16 pacientes con tumores de cabeza y cuello que presentaban mucositis secundaria a los tratamientos de radio y quimiorradioterapia administrados y que describían dolor irruptivo relacionado con la ingesta de alimentos. El tratamiento administrado para su proceso oncológico seguía las recomendaciones internacionales. La severidad del DIO se evaluó de acuerdo a la extendida y fácil de usar escala visual analógica (EVA). Durante el tratamiento, los pacientes eran revisados al menos semanalmente, chequeando de nuevo el grado de dolor y recogiendo datos nutricionales básicos. Todos los pacientes recibían tratamiento para el dolor basal a partir del inicio de los síntomas de dolor secundario a mucositis, con dosis de morfina equivalentes a 40-80 mg/día, vía oral o transdérmica. A todos ellos se les administró FINP 15-20 min antes de la ingesta de alimentos, 3-5 veces al día. La dosis requerida se ajustó por cada paciente o por el cuidador principal, que previamente fueron entrenados para conocer la forma de titular con este fármaco de administración intranasal. Se recogieron datos de eficacia, así como de efectos adversos a nivel local y general.

## Resultados

Los pacientes que consiguieron adherirse al tratamiento con FINP (14/16) consiguieron unos resultados satisfactorios, que les permitieron una ingesta apropiada durante su tratamiento oncológico. Dos pacientes abandonaron por creencias erróneas en torno a los opioides. Tres pacientes decidieron no administrarse el tratamiento opioide de base y controlaron el dolor irruptivo solo con FINP. La dosis mínima eficaz para permitir la ingesta fue de 200 µg en la mayoría de los pacientes a excepción de 1, que necesitó dosis de 400 µg. La media de inicio de acción del fármaco fue de 7 min (rango, 5-10 min) en 6 casos, mientras que 2 requirieron períodos más prolongados, entre 15 y 20 min. Todos ellos (14/16) consiguieron un alivio significativo de su dolor irruptivo, considerado este como un descenso de 2 puntos o más en la EVA<sup>5</sup>. La media de duración del efecto analgésico fue de 60 min (rango, 45-74 min). Los efectos adversos reportados fueron menores: mareo (10/14), somnolencia (9/14) y náuseas (2/14) de moderada intensidad.

## Conclusión

El FINP parece ser especialmente útil en este perfil de pacientes que presentan limitada la vía oral y que describen DIO moderado-severo en relación con la deglución<sup>6,7</sup>. Es necesario realizar nuevos estudios ampliando este grupo de pacientes, así como estudiar la respuesta por subgrupos según tratamiento de base y comparando distintos fármacos de absorción transmucosa.

## Papel del fentanilo intranasal con pectina para el tratamiento del dolor irruptivo provocado por las maniobras necesarias para los tratamientos radioterápicos: nuestra experiencia

### Introducción

La aplicación de la RT requiere procedimientos durante los cuales el paciente tiene que permanecer tumbado sobre una superficie dura y mantener posturas que, en muchos casos, producen o exacerban dolor. Del correcto manejo de este DIO dependen el éxito del tratamiento y el bienestar del paciente. Se requiere un fármaco rápido y seguro para evitar sufrimientos innecesarios y demoras en el flujo de trabajo de los servicios de RT<sup>4</sup>. La literatura científica no trata específicamente estas crisis de dolor, constituyendo una asignatura pendiente que se ha resuelto hasta la fecha y solo parcialmente con opioides de absorción transmucosa oral. Bell y Butler<sup>8</sup> publicaron recientemente 5 casos de dolor incidental predecible en pacientes sometidos a RT. El FINP se mostró como una solución óptima para el manejo de este dolor, minimizando las interrupciones durante el tratamiento. Revisando además la bibliografía y el perfil del FINP, que parece una presentación idónea para estas situaciones por su rapidez de acción<sup>5,9</sup> y su seguridad<sup>10,11</sup>, diseñamos un estudio prospectivo cuyo principal objetivo era evaluar el alivio del DIO en pacientes sometidos a procedimientos de RT utilizando FINP.

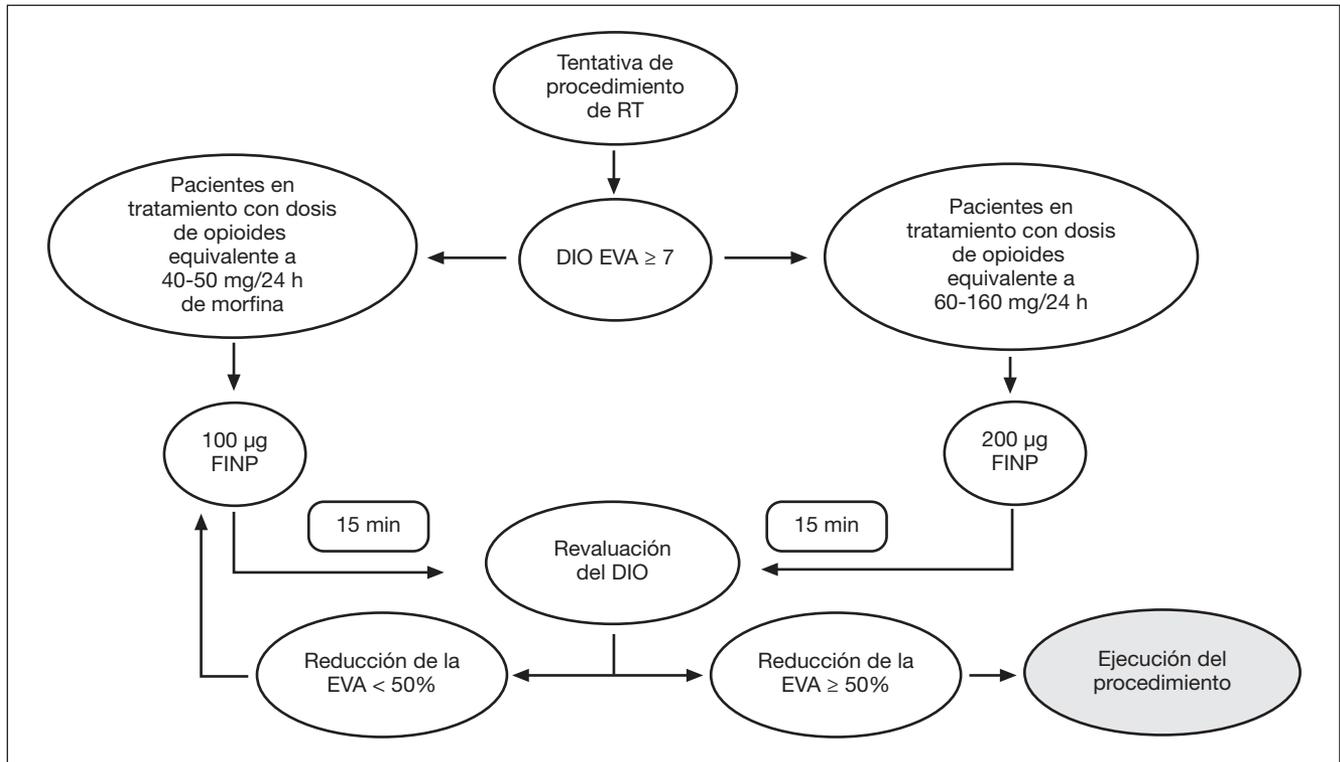
## Material y métodos

Entre noviembre de 2013 y octubre de 2014, previa aceptación con consentimiento informado, se incluyeron 27 pacientes que presentaban DIO moderado o severo en relación con los procedimientos de RT (maniobras para el posicionamiento, adquisición de imágenes de tomografía computarizada [TC], administración del tratamiento en acelerador lineal). Como criterios de inclusión debían presentar DIO EVA  $\geq 7$  (EVA 7-10) al intentar realizar el procedimiento (EVA antes del procedimiento) y estar recibiendo opioides para su dolor de base en dosis equivalentes a 40-160 mg/día. La figura 2 muestra el algoritmo de decisiones seguido en este estudio. La dosis de FINP administrada varió dependiendo de la dosis de opioide basal y de la respuesta al dolor (modificación de la EVA). Antes del procedimiento, el grado de dolor y los posibles efectos secundarios son monitorizados cada 5 min para conocer el inicio de acción del fármaco. Transcurridos 15 min, y si no se ha conseguido una reducción de la EVA al menos al 50%, se administra una nueva dosis de FINP de 100 µg en la fosa contralateral. Conseguida la reducción de la EVA al menos al 50% se ejecuta el procedimiento completo sin interrupciones.

## Resultados

La mayoría de los pacientes reclutados presentaba enfermedad metastásica, un índice Karnovsky  $< 60\%$  y DIO moderado-severo localizado en la mayoría de los casos en la zona a tratar. La tabla 1 muestra las características de los pacientes y del DIO. Los procedimientos que con más frecuencia provocaron DIO fueron las maniobras para el posicionamiento y la adquisición de imágenes de TC. Todos los pacientes estaban recibiendo una dosis de morfina equivalente a 40-160 mg/día por dolor basal EVA 6 de media (rango EVA, 2-10). La puntuación media del DIO desencadenado por los procedimientos fue de 9 (rango EVA, 7-10). Esta puntuación se redujo 6 puntos en prácticamente todos los pacientes tras la administración de 100 o 200 µg de FINP, a excepción de 3 pacientes que requirieron dosis de 300 y 400 µg. Uno de los 27 pacientes interrumpió la administración de FINP tras recibir 300 µg (200 + 100) y no presentar alivio del dolor y sí efectos secundarios intolerables (náuseas/vómitos), quedando fuera del estudio.

El tiempo medio necesario para reducir la EVA al menos al 50% fue 15,5 min (rango, 8-35 min). El alivio del dolor se inició tras 7 min de la administración (rango, 5-15 min) y en más del 92% de los pacientes fue en menos de 10 min (fig. 3 y tabla 2). La duración del efecto permitió la habitual ejecución de los procedimientos en todos los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables sexo, efectividad, dosis de morfina, dosis de FINP requerida, repetición de dosis de FINP, inicio del alivio y tiempo de reducción de la EVA al 50%. Sí se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en la EVA diferencial (EVA antes del procedimiento-EVA durante el procedimiento) (tabla 2). Siete pacientes reportaron efectos indeseables menores relacionados con el fármaco (mareo en 5 pacientes y somnolencia en 2 pacientes) y 1 de los 27 seleccionados presentó náuseas y vómitos, que le obligaron a interrumpir



**Figura 2** Algoritmo de administración de fentanilo intranasal con pectina (FINP). DIO: dolor irruptivo oncológico; EVA: escala visual analógica; RT: radioterapia.

**Tabla 1** Características de los 26 pacientes tratados y del dolor irruptivo oncológico (DIO)

Variables	Media	DE	IC del 95%
Edad (años)	68,6	11,7	63,9-73,4
Índice de Karnovsky	54,2	16,3	47,6-60,8
Dosis de morfina (mg) (basal)	78,8	48,7	59,2-98,5
Dosis FINP (µg)-DIO	169,2	78,8	137,4-201
DIO EVA*			
Antes del procedimiento	9	1	8-9
Después del procedimiento	3	1,6	2-4
Diferencia absoluta en la intensidad del dolor (PID: $0 \pm 10$ ) <sup>12</sup>	6	1,3	5-6
Efectividad-diferencia de porcentaje en intensidad de dolor (PID%: $0 \pm 100$ ) <sup>12</sup>	65	16,4	58,4-71,6
Inicio del efecto (min)	7	2,8	5,9-8,2
Tiempo hasta reducir la EVA al 50% (min)	15,5	6,8	12,7-18,2

DE: desviación estándar; EVA: escala visual analógica; FINP: fentanilo intranasal con pectina; IC: intervalo de confianza; PID: porcentaje en intensidad de dolor.

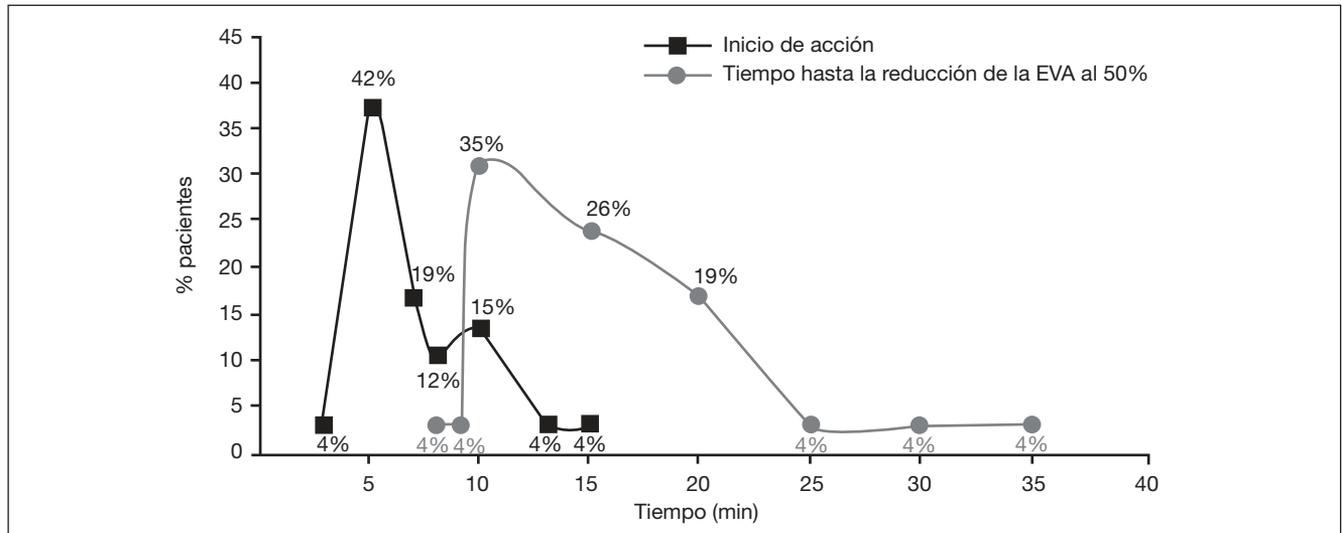
\*Test no paramétrico de Wilcoxon:  $p < 0,001$ .

el estudio. No se observaron efectos adversos relacionados con la administración intranasal.

## Conclusiones

Las maniobras y procedimientos necesarios para administrar la RT pueden producir o exacerbar dolor de intensidad moderada-severa. El FINP parece una presentación idónea para estas crisis de dolor por su rapidez de acción, su

eficacia en el descenso de la intensidad del dolor y sus tolerables efectos adversos. Gracias a este alivio del dolor, los pacientes pueden recibir su tratamiento de forma más precisa y confortable; además se evitan interrupciones en el flujo de trabajo en la asistencia diaria y retrasos en la administración de los tratamientos. Es necesario diseñar estudios aleatorizados que confirmen estos resultados en un grupo mayor de pacientes y elaborar estudios comparativos con otros fármacos o presentaciones utilizados para el DIO.



**Figura 3** Inicio de acción y tiempo hasta la reducción de la escala visual analógica (EVA) al 50% con fentanilo intranasal con pectina (FINP).

**Tabla 2** Alivio del dolor irruptivo oncológico (DIO) con fentanilo intranasal con pectina

	Grupo	% Pacientes	% Acumulado pacientes	Media $\pm$ desviación estándar
Tiempo hasta reducción del 50% del EVA	$\leq 15$ min	69%	69%	11,2 $\pm$ 2,7 min
	16 a $\leq 20$ min	19%	88%	20 $\pm$ 0,0 min
	$> 20$ min	12%	100%	29,4 $\pm$ 5,0 min
Inicio de la analgesia	$\leq 5$ min	46%	46%	4,7 $\pm$ 0,3 min
	6 a $\leq 10$ min	46%	92%	8,1 $\pm$ 0,8 min
	$> 10$ min	8%	100%	13,9 $\pm$ 2,0 min

EVA: escala visual analógica.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rovirosa A, Morilla I. Tumores del área otorrinolaringológica. Calidad de vida durante la radioterapia externa. Madrid: Ediciones Saned; 2006. p. 27-43.
- Carl W, Havens J. The cancer patient with severe mucositis. *Curr Rev Pain*. 2000;4:197-202.
- Davies AN, Broadley K, Beighton D. Xerostomy in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22:820-5.
- Radbruch L, Torres LM, Ellershaw JE, Gatti A, Luis Lerzo G, Revnic J, et al. Long-term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer*. 2012;20:565-73.
- 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. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20:221-9.
- Portney RK, Raffaelli W, Torres LM, Sitte T, Deka AC, Herrera IG, et al. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag*. 2010;6:319-28.
- Fisher A, Watling M, Smith A, Kight A. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800  $\mu$ g in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48:860-7.
- Bell BC, Butler EB. Management of predictable pain using fentanyl pectin nasal spray in patients undergoing radiotherapy. *J Pain Res*. 2013;11:843-8.
- Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6:543-52.
- Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, Sitte T, Deka AC, Herrera IG, et al; Fentanyl Nasal spray Study 045 Investigators Group. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag*. 2010; 6:319-28.
- Davies A, Sitte T, Elsner F, Reale C, Espinosa J, Brooks D, et al. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2011;4:358-66.
- Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*. 2000;88:287-94.