



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR



REVISTA DE LA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DEL DOLOR

### **Artículo Aceptado para su pre-publicación**

**Título:**

Calidad de vida y satisfacción del paciente anciano no oncológico con dolor irruptivo tratado con fentanilo sublingual

**Autores:**

Juan Pérez-Cajaraville

DOI: [10.20986/resed.2016.3396/2016](https://doi.org/10.20986/resed.2016.3396/2016)

**Instrucciones de citación para el artículo:**

Pérez-Cajaraville Juan. Calidad de vida y satisfacción del paciente anciano no oncológico con dolor irruptivo tratado con fentanilo sublingual. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2016. doi: 10.20986/resed.2016.3396/2016.

  
INSPIRA NETWORK

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la

Sociedad Española de Dolor.

**CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN DEL PACIENTE ANCIANO NO ONCOLÓGICO CON DOLOR IRRUPTIVO TRATADO CON FENTANILO SUBLINGUAL**

**QUALITY OF LIFE AND SATISFACTION IN THE ELDERLY NOT CANCER PATIENT WITH BREAKTHROUGH PAIN TREATED WITH SUBLINGUAL FENTANYL**

**J. Pérez-Cajaraville**

*Responsable de la Unidad del Dolor. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona*

**CORRESPONDENCIA:**

Juan Pérez Cajaraville

[perezcajaraville@gmail.com](mailto:perezcajaraville@gmail.com)

Recibido 18-6-15

Aceptado 25-9-15

**ABSTRACT**

**Introduction:** The prevalence of breakthrough pain (BTP) is > 55 % in non-cancer patients and around 70 % in patients with chronic pain. BTP impairs functional and emotional status of patients, resulting in a lower quality of life (QoL). It has been reported that 50 % of elderly cancer population could suffer BTP, but data on the treatment of BTP in the elderly non-cancer population are scarce.

**Objectives:** The primary objective of this study was to assess the QoL and satisfaction of elderly non-cancer patients with BTP treated with sublingual fentanyl citrate. Secondary objectives were to evaluate the variation of pain intensity, the number of BTP episodes and the time of response to treatment, and describe the safety profile of sublingual fentanyl citrate.

**Methods:** This was a retrospective multicenter study (n = 78) with a data collection period of 1 month. Eligible patients were > 70 years, with BTP (VAS  $\geq$  6) and opioids as basal treatment, who were prescribed sublingual fentanyl citrate for the treatment of BTP. Baseline data (control 0) and visits / phone controls at 3, 15 and 30 days (controls 1, 2 and 3, respectively) were performed.

**Results:** At baseline, the mean VAS was 7.52 (SD 0.90) and the mean impairment of daily activities (CBD questionnaire) was 6.7/10 (SD 1.21). At the end of the study this value was 4.36/10 ( $p < 0.0001$ ). The average score of the pain intensity category (CBD) was 2.38 lower vs. baseline ( $p < 0.0001$ ). The average score on the dimensions of physical health and mental health of the SF-12 questionnaire rose significantly 2.46 and 9.27 points, respectively, vs. baseline ( $p = 0.0051$  and  $p < 0.0001$ , respectively). The treatment was considered “good” or “excellent” by 75.32 % of patients and 92.21 % of researchers. At the end of the study patients had nearly 17 monthly BTP episodes less vs. baseline on average; this reduction was significant. The incidence of patients with BTP episode duration < 30 min significantly increased vs. baseline (80.26 vs. 46.16 %,  $p < 0.05$ ). The percentage of patients taking adjuvant medication was reduced significantly during the study (64.94 vs. 75.32 % at baseline).

**Conclusions:** The results of this study demonstrate that treatment with sublingual fentanyl citrate can help improve the QoL of elderly patients with chronic non-cancer pain and BTP, as it significantly improved all items regarding interference with daily activities (questionnaire CBD) as well as physical and mental health items of the SF-12 questionnaire. The degree of satisfaction was very high in both patients and researchers. Since the beginning of treatment there was a significant decrease vs. baseline not only in VAS scores, but in the average number of BTP episodes and in the time of response to treatment.

**Key words:** Breakthrough pain, sublingual fentanyl, quality of life, satisfaction, elderly.

**RESUMEN**

**Introducción:** La prevalencia del dolor irruptivo (DI) es > 55 % en los pacientes no oncológicos y cercana al 70 % en pacientes con dolor crónico. El DI deteriora el estado funcional y emocional de los pacientes, lo cual se traduce en una menor calidad de vida. Se ha descrito que un 50 % de la población oncológica anciana podría padecerlo, pero en ancianos no oncológicos los datos disponibles sobre el tratamiento del DI son limitados.

**Objetivos:** El objetivo primario de este estudio fue valorar la calidad de vida y la satisfacción del paciente anciano no oncológico con DI tratado con fentanilo sublingual. Los objetivos secundarios fueron evaluar el cambio en la intensidad del dolor, el número de episodios de DI y el tiempo de respuesta al tratamiento con fentanilo sublingual, y describir su perfil de seguridad.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico realizado en 78 pacientes con un periodo de recogida de datos de un mes. Se eligió a pacientes > 70 años, con DI (EVA  $\geq$  6) y tratamiento de base con opioides, a los cuales se les hubiera prescrito citrato de fentanilo sublingual para el tratamiento del DI. Se incluyeron datos basales (control 0) y de las visitas/controles telefónicos a los 3, 15 y 30 días (controles 1, 2 y 3, respectivamente).

**Resultados:** Al inicio del estudio, el valor medio de EVA fue de 7,52 (DE 0,90) y la afectación media en las actividades cotidianas en el cuestionario CBD fue de 6,7/10 (DE 1,21). Al finalizar el estudio los pacientes tuvieron una afectación de 4,36/10 en sus actividades diarias a causa del dolor ( $p < 0,0001$ ). El promedio de los ítem de intensidad del dolor (CBD) se redujo 2,38 puntos vs. basal ( $p < 0,0001$ ). La puntuación media en las dimensiones de salud física y salud mental del cuestionario SF-12 subió 2,46 y 9,27 puntos, respectivamente, vs. basal, de forma significativa ( $p = 0,0051$  y  $p < 0,0001$ , respectivamente). El 75,32 % de los pacientes y el 92,21 % de los investigadores calificaron el tratamiento como “bueno” o “excelente”. En el control 3, los pacientes tuvieron de media cerca de 17 episodios mensuales menos de DI vs. basal, reducción que fue significativa. La incidencia de pacientes con una duración del episodio de DI < 30 min aumentó de forma significativa vs. basal (80,26 vs. 46,16 %;  $p < 0,05$ ). El porcentaje de pacientes que tomaban medicación coadyuvante se redujo de forma significativa a lo largo del estudio (64,94 % control 3, vs. 75,32 % basal).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento con fentanilo sublingual puede contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente anciano con DI y dolor crónico no oncológico, al mejorar significativamente todos los ítem relativos a la interferencia con las actividades diarias (cuestionario CBD), así como los de salud física y mental del cuestionario SF-12. El grado de satisfacción fue muy alto en pacientes e investigadores. Desde el primer control se produjo un descenso significativo vs. basal en la escala EVA, en el número medio de episodios de DI y en el tiempo de respuesta al tratamiento.

**Palabras clave:** Dolor irruptivo, fentanilo sublingual, calidad de vida, satisfacción, anciano.

## INTRODUCCIÓN

El término “dolor irruptivo” (DI) define las exacerbaciones transitorias del dolor que aparecen en pacientes oncológicos con dolor basal controlado con opioides (1,2). A día de hoy carece de una definición universal; se han notificado picos máximos de intensidad de entre 3-15 minutos, duraciones de 30-60 minutos, y frecuencias de 3-6 veces/día (1,3,4). Las Sociedades Españolas de Oncología Médica (SEOM), Cuidados Paliativos (SECPAL) y Dolor (SED) definieron en 2002 el DI como una exacerbación del dolor súbita, de gran intensidad (EVA > 7) y corta duración (< 20-30 minutos), que aparece sobre un dolor persistente cuando éste se encuentra controlado con opioides mayores. Según el motivo desencadenante, el DI se clasifica como idiopático, incidental (originado por algún tipo de esfuerzo como tos, defecación o movilización) o debido al final de una dosis terapéutica (1,5,6).

El DI se observa tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos (7,8). En pacientes oncológicos su prevalencia es del 40-80 % (9-11), mientras que en los no oncológicos es > 55 % (7,8,12). Además, está presente en aproximadamente un 70 % de los pacientes con dolor crónico (5,7,13) e impacta negativamente en el estado funcional y emocional de los pacientes, lo cual se traduce en una mayor dificultad para controlar el dolor basal y en una menor calidad de vida (4,5,14-16). El DI supone,

además, una elevada carga económica para la sociedad y para el sistema sanitario (17). Al plantear el tratamiento del DI debe tenerse en cuenta que la mayor parte de los episodios requieren un tratamiento con un rápido inicio de acción y una breve duración del efecto. En este sentido, se han desarrollado distintas formulaciones de fentanilo de acción rápida. La vía sublingual permite obtener una mejoría significativa frente a placebo con una buena tolerabilidad (18,19), y es bien aceptada por los pacientes (13,20).

En la población anciana el dolor es prevalente y especialmente infratratado. Así, en el estudio llevado a cabo por Bernabei en 4.003 ancianos con cáncer (21) se demostró que el 25-40 % de los pacientes en residencias experimentaban dolor a diario. El 26 % de ellos no recibió ningún tratamiento analgésico, el 16 % recibió fármacos de nivel I según la clasificación de la OMS, el 32 % fármacos de nivel II, y sólo el 26 % fue tratado con morfina. Con respecto al DI, se ha descrito que un 50 % de la población oncológica anciana podría padecerlo (22). Además, este paciente presenta dificultades añadidas debido a comorbilidades (artrosis, artritis reumatoide, neuralgia postherpética) y a su estado funcional que deben tenerse en cuenta a la hora de tratar el dolor (22).

Este estudio piloto se planteó ante la escasez de datos sobre el tratamiento del DI en pacientes ancianos no oncológicos. El objetivo primario fue valorar la calidad de vida y la satisfacción del paciente anciano en tratamiento con fentanilo sublingual. Los objetivos secundarios fueron: evaluar el cambio en la intensidad del dolor de pacientes con dolor crónico no oncológico y la presencia de episodios de DI, describir las características del DI, evaluar el tiempo de respuesta al tratamiento con fentanilo sublingual y describir el perfil de seguridad de este tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional, multicéntrico y retrospectivo realizado en 78 pacientes de 9 hospitales españoles. El período de recogida de datos fue de 30 días (2013). Previo al inicio del estudio se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y éste se realizó según las normas de buena práctica clínica.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión fueron: pacientes > 70 años, con DI (EVA  $\geq$  6) y dolor crónico no oncológico tratado con opioides, a los cuales se les hubiera prescrito citrato de fentanilo sublingual para el tratamiento del DI. Debían mostrar una adecuada comprensión oral y escrita, y haber firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que presentaran contraindicación al citrato de fentanilo, pacientes con un trastorno psiquiátrico grave o cualquier enfermedad que impidiera la recogida de datos, o pacientes con adicción a opioides.

## **Esquema de visitas**

Se realizó una visita basal (control 0) y visitas/controles telefónicos los días 3 (control 1), 15 (control 2) y 30 (control 3).

Como datos iniciales se registraron la puntuación EVA, el tipo de dolor (neuropático, visceral, somático o mixto) y su causa. Se anotaron los efectos secundarios con el tratamiento actual y su grado (leve: no precisó tratamiento sintomático ni obligó a suspender el tratamiento analgésico; moderado: precisó tratamiento específico, pero bastó reducir la dosis de analgésico; o grave: la intensidad del síntoma obligó a suspender el tratamiento analgésico). Finalmente, se registró la valoración clínica del DI: tipo, número de episodios en el último mes, tiempo de inicio de alivio del dolor (0-5, 6-10, 11-15 o > 15 minutos), duración del episodio, medicación coadyuvante, cuestionario breve de dolor (CBD) y cuestionario Short Form-12 (SF-12).

En los controles 1 y 2 se registró la puntuación EVA, la valoración clínica del DI y los efectos secundarios con el tratamiento actual. En el control 3 se recogieron además las respuestas a los cuestionarios CBD y SF-12, así como el grado de satisfacción con el tratamiento por parte del paciente y del investigador (excelente, bueno, regular o malo).

## **Variables e instrumentos de medida**

Como variable principal se determinó el cambio medio en el valor de los ítems de interferencia con la vida diaria del CBD y de los ítems del cuestionario SF-12, y el cambio en el valor EVA. Las variables secundarias fueron el cambio medio en el valor de los ítems de intensidad del dolor del CBD, el porcentaje de pacientes con dolor neuropático, visceral, somático o mixto, el porcentaje de las diferentes causas de dolor, el tiempo medio hasta el inicio del alivio del DI, la duración media del episodio, y el número de reacciones adversas asociadas al tratamiento para el DI.

El CBD proporciona información sobre la intensidad del dolor (4 ítems) y sobre su interferencia con las actividades cotidianas (7 ítems), resultando idóneo para evaluar la efectividad del tratamiento analgésico (23). Cada uno de estos ítems se puntúa mediante una escala numérica de 0 (ausencia de dolor/ausencia de interferencia en la vida diaria) a 10 (peor dolor imaginable/afectación máxima en la vida diaria). El cuestionario de salud SF-12, versión reducida del SF-36, consta de 12 ítems correspondientes a las dimensiones "salud física" y "salud mental" y se contesta en una media de 2 minutos. Las puntuaciones se obtienen mediante un complejo algoritmo. El rango de puntuación es de 0 a 100, siendo 0 el peor estado de salud y 100 el máximo.

### **Análisis estadístico**

Para el análisis de los datos se realizó una estadística descriptiva de todas las variables mediante la elaboración de tablas de frecuencias para de tipo nominal, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas. Se estimaron los intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %) en el caso de estas últimas.

Con el fin de evaluar la evolución de los diferentes parámetros se utilizaron pruebas para datos apareados. Para la comparación entre variables continuas se recurrió a la prueba T-Test en su versión para datos apareados, o bien a la prueba del signo de Wilcoxon si la variable era de naturaleza ordinal o no estrictamente continua. Para la evaluación de variables categóricas se utilizó el test de McNemar. Se estableció un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

En el estudio participaron un total de 78 pacientes. El dolor basal de los pacientes tuvo un valor medio de 7,52 (DE 0,90). El dolor crónico fue en su mayoría de origen mixto (72,37 %), seguido de dolor neuropático (23,68 %). La principal causa fue el dolor de espalda (71,79 %). Un 79,22 % de los pacientes padecían efectos secundarios debido al tratamiento analgésico, fundamentalmente estreñimiento (66,67 %), somnolencia (38,46 %) y náuseas (15,38 %).

Respecto al tipo de DI, en el 79,73 % de los pacientes (n = 74) éste fue incidental y en un 59,72 % (n = 72) impredecible. Los participantes tuvieron una media de 30,16 episodios (DE 25,28) en el último mes; este valor fue de 40,07 episodios en los pacientes con DI predecible (DE 27,55) y de 25,60 en los pacientes con DI impredecible (DE 23,28).

En cuanto al tiempo de inicio de alivio del dolor, el 41,03 % de los pacientes lo situaron en 6-10 minutos; en un 5,13 % el episodio duraba < 5 minutos. El 75,32 % de los pacientes tomaban medicación coadyuvante en la visita basal; de ellos, un 50 % era tratado con pregabalina, seguido de un 10,34 % con duloxetina.

En el CBD los pacientes tuvieron como promedio un valor de 7,13/10 (DE 1,22) en los ítem relativos a la intensidad del dolor. La afectación media en sus actividades cotidianas fue de 6,7/10 (DE 1,21), estando todos los ítem afectados (valores > 5). En el cuestionario SF-12 (n = 75), la puntuación media basal en la categoría de salud física fue de 30,78/100 (DE 8,12), y en la de salud mental de 27,66/100 (DE 4,79).

### Puntuación EVA

En el control 1 se obtuvo un valor EVA medio de 6,44 (DE 1,30), 1,09 puntos por debajo del EVA basal. En el control 2 fue de 5,40 (DE 1,48), 2,15 puntos por debajo del basal. En el control 3, la reducción del valor medio de EVA respecto a la visita basal fue cercana a 3 puntos (4,55 vs. 7,52; DE 1,47). Todas estas diferencias fueron significativas

( $p < 0,0001$ ) (Figura 1).

### **Cuestionario Breve del Dolor (CBD)**

En cuanto a la interferencia con las actividades cotidianas, en la visita basal se observó que todas las puntuaciones eran  $> 5$  (Tabla I). En el control 3 todas las puntuaciones fueron  $< 5$ ; de media, los pacientes tuvieron una afectación de 4,36/10 en sus actividades diarias a causa del dolor ( $p < 0,0001$ ).

En los ítems referentes a la intensidad del dolor (Tabla I), en el control 3 la valoración media del peor dolor que habían sentido los pacientes en las últimas 24 horas se redujo 2,2 puntos vs. basal. La valoración media del dolor más leve en las últimas 24 horas descendió 2,05 puntos, la del dolor promedio en las últimas 24 horas 2,44 puntos y la del dolor que sentían en ese momento se redujo en 2,78 puntos. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ).

Considerando el promedio de los ítem referentes a la intensidad de dolor, la reducción bruta en la visita final fue de 2,38 puntos respecto al valor basal, reducción que también fue significativa ( $p < 0,0001$ ).

### **Cuestionario Short Form-12 (SF-12)**

La puntuación en la dimensión de salud física del cuestionario SF-12 subió 2,46 puntos en el control 3 respecto al valor basal ( $n = 76$ ). En la salud mental de los pacientes la puntuación subió 9,27 puntos frente al valor basal (Tabla I). Ambas mejoras fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,0051$  y  $p < 0,0001$ , respectivamente).

### **Satisfacción con el tratamiento**

El 75,32 % de los pacientes y el 92,21 % de los investigadores calificaron el tratamiento recibido como “bueno” o “excelente” al finalizar el estudio.

### **Número de episodios y duración del DI**

En el control 1 los pacientes habían tenido de media 26,76 episodios de DI en el último mes (DE 23,32), reducción cercana a 4 episodios respecto a la visita basal estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). En un 65,79 % de los pacientes los episodios duraron  $< 30$  minutos, lo que supuso un descenso estadísticamente significativo vs. basal (46,16 %). Las Figuras 2 y 3 muestran, respectivamente, la reducción media a lo largo del estudio en el número de episodios de DI, así como el porcentaje de pacientes con una duración de los episodios en el último mes de 0-15, 15-30 o  $> 30$  minutos.

En el control 2 los pacientes tuvieron de media 18,74 episodios de DI en el último mes (DE 13,71), en total 11,42 episodios menos que en la visita basal, reducción estadísticamente significativa. La incidencia de pacientes en los que la duración del episodio fue  $< 30$  minutos se incrementó de forma significativa vs. basal (75 % vs. 46,16 %;  $p < 0,05$ ).

En la visita final, los pacientes tuvieron de media 13,28 episodios de DI en el último mes (DE 9,52), cerca de 17 episodios menos que en la visita basal, reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). La incidencia de pacientes con una duración del episodio de DI  $< 30$  minutos aumentó de forma significativa vs. basal (80,26 vs. 46,16 %;  $p < 0,05$ ).

### **Inicio del alivio del dolor**

En el control 1, en un 81,58 % de los pacientes el tiempo de respuesta al tratamiento fue  $< 11$  minutos. Se observó por tanto una considerable reducción respecto al valor basal (46,16 %), estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). La Figura 4 muestra la evolución a lo largo del estudio del porcentaje de pacientes en distintas franjas temporales de respuesta al tratamiento con fentanilo sublingual.

En el control 2 se apreció un claro incremento en el porcentaje de pacientes en los que el inicio del dolor se dio entre 0-5 minutos (22,37 %) o entre 6-10 minutos (64,47 %) respecto a la visita basal (41,03 y 5,13 %, respectivamente). Esta mejoría en el tiempo de respuesta fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

También en la visita final se constató un aumento en el porcentaje de pacientes en los que el inicio del dolor se dio entre 0-5 minutos (27,27 %) o entre 6-10 minutos (59,74 %) respecto a la visita basal, mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

### **Medicación coadyuvante**

Frente a un 75,32 % de pacientes que tomaban medicación coadyuvante en la visita basal, este porcentaje fue del 65,79 % en el control 1 ( $n = 76$ ), del 66,22 % en el 2 ( $n = 74$ ) y del 64,94 % en el 3 ( $n = 77$ ). Todas estas reducciones fueron estadísticamente significativas. En todos los casos la medicación coadyuvante más frecuente fue la pregabalina (54, 51,02 y 48 % en los controles 1, 2 y 3, respectivamente).

### **Efectos secundarios con el tratamiento actual**

Frente a un 79,22 % de los pacientes que padeció acontecimientos adversos en la visita basal, este porcentaje fue del 75,32 % en el control 1 ( $n = 77$ ), del 75,32 % en el 2 ( $n = 77$ ) y del 71,43 % en el 3 ( $n = 77$ ). Ninguna de estas diferencias fue significativa.

## **DISCUSIÓN**

El tratamiento del DI en pacientes no oncológicos continúa siendo controvertido (24). Además, recientemente se ha publicado la existencia de este tipo de dolor en pacientes que no presentan dolor crónico (25). El dolor de espalda es la localización de dolor crónico más habitual en España (24 %) y su causa más común es la artritis (35 %) (26). Se ha descrito que hasta un 52 % de los pacientes con DI no oncológico presentan dolor de espalda como dolor de base (7). En línea con estos datos, en este estudio el dolor de espalda fue la causa mayoritaria del dolor (71,79 %).

El tratamiento del paciente anciano con DI presenta dificultades añadidas debido a la presencia de comorbilidades y alteraciones funcionales. En el caso de los opioides, la vida media del fármaco activo y sus metabolitos se incrementa en ancianos y en pacientes con disfunción renal, por lo que se recomienda reducir o espaciar la dosis y

controlar el aclaramiento de creatinina (27), además de utilizar opioides que no produzcan metabolitos activos, como puede ser el caso del fentanilo (28).

Por otra parte, los pacientes que padecen DI suelen mostrar un mayor grado de ansiedad y depresión, además de una menor satisfacción con el tratamiento (4,8,29,30). Esta asociación entre el DI y una peor calidad de vida puede repercutir tanto en el entorno familiar como en el profesional sanitario que lo atiende (17,30). En un estudio observacional a gran escala publicado recientemente que incluyó a 1.023 pacientes con DI4 se ha determinado que estos pacientes presentan una mayor repercusión negativa en las dimensiones de salud física y mental del cuestionario SF-12, una mayor discapacidad, un mayor absentismo laboral y un peor estado de ánimo (4). Con estos antecedentes, el objetivo primario de este estudio fue valorar la calidad de vida y la satisfacción del paciente anciano no oncológico con DI en tratamiento con fentanilo sublingual.

Al finalizar este estudio, todos los ítem de la categoría de “interferencia con las actividades cotidianas” (CBD) fueron  $< 5$ , reducción significativa respecto a los valores basales ( $p < 0,0001$ ) (Tabla I). En paralelo a estos buenos resultados, la satisfacción con el tratamiento de fentanilo sublingual fue calificada como “buena” o “excelente” por  $> 90\%$  de los investigadores y por 3 de cada 4 pacientes.

Los resultados de este estudio demuestran asimismo la eficacia del fentanilo sublingual en el tratamiento del DI del paciente anciano, con un descenso sostenido y significativo en los valores EVA a lo largo del estudio. Los pacientes partieron de un valor EVA de 7,52 que se redujo en prácticamente 3 puntos tras un mes de tratamiento.

Igualmente, la puntuación de todos los ítem referentes a la intensidad del dolor en el cuestionario CBD se redujo de forma significativa ( $p < 0,0001$ ) a lo largo del estudio (Tabla I). La reducción fue  $> 2$  puntos vs. basal en los ítem “peor dolor”, “dolor más leve” y “dolor promedio” que habían sentido los pacientes en las últimas 24 horas, así como en los de “dolor actual” y en el promedio de los ítem de intensidad de dolor. Igual tendencia siguieron las dimensiones de “salud física” y “salud mental” en el cuestionario SF-12, que mejoraron significativamente vs. basal ( $p = 0,0051$  y  $p < 0,0001$ , respectivamente).

También el número medio de episodios de DI se fue reduciendo de forma significativa a lo largo del estudio. La frecuencia aproximada de un episodio/día que presentaban los pacientes pasó a ser inferior a un episodio cada 2 días (30,16 vs. 13,28 episodios al mes) tras un mes de tratamiento con fentanilo sublingual, lo que supuso una reducción del 55,97 % en el número de episodios mensuales. De igual modo, la proporción de pacientes con una duración de los episodios < 15 minutos fue aumentando significativamente a lo largo del estudio ( $p < 0,0001$ ). Del 5,13 % basal se pasó al 34,21 %, lo que supuso un aumento de casi 7 veces en esta proporción de pacientes con una duración más aceptable de los episodios de DI.

También fueron favorables los tiempos de inicio de alivio del dolor con el tratamiento. La proporción de pacientes con un tiempo de respuesta < 5 minutos fue aumentando significativamente a lo largo del estudio ( $p < 0,0001$ ). Del 5,13 % basal se pasó al 27,27 %, lo que representó un aumento > 5 veces del porcentaje de pacientes en los que el alivio comenzó rápidamente. De forma paralela, la proporción de pacientes con una respuesta lenta al tratamiento ( $\geq 11$  minutos) descendió de forma significativa en más de 4 veces.

La administración de fentanilo sublingual también podría contribuir a que estos pacientes consuman menos medicación coadyuvante, factor importante considerando que son pacientes polimedicados. En este estudio, la toma de medicación coadyuvante se redujo de forma significativa en un 13,78 %.

En definitiva, el estudio del DI ha captado interés en los últimos años por ser una entidad poco conocida e infradiagnosticada y por asociarse con una peor calidad de vida (20,31). Es fundamental titular de forma adecuada la analgesia de base y dejar prescrita de antemano medicación “de rescate” con opioides de liberación rápida que se añadirán al tratamiento basal en caso de aparición del dolor (13). Esto podría reducir el riesgo de ansiedad y de abandono del tratamiento por parte del paciente. Los opioides de acción corta (como la morfina o la oxicodona de liberación inmediata) se utilizaban convencionalmente para tratar el DI, aunque no conseguían un alivio eficaz al no coincidir su inicio de acción (30-60 minutos tras la administración) con la duración de los episodios de DI (32,33); habría que administrarlos al menos una hora antes del episodio, lo cual suele ser poco práctico (2,34). En cambio, los opioides de

acción rápida encajan mejor con estos requisitos (18,35,36), y un fentanilo con un rápido inicio de acción podría administrarse minutos antes del dolor (9,37).

Los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento con fentanilo sublingual puede contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente anciano con DI y dolor crónico no oncológico, al mejorar significativamente todos los ítem de interferencia con las actividades diarias y de intensidad del dolor (CBD), así como los de salud física y mental del SF-12. El grado de satisfacción ha sido muy alto tanto en los pacientes como en los investigadores. Desde el primer control se produjo un descenso significativo ( $p < 0,0001$ ) en la valoración EVA vs. basal. Del mismo modo se observó que el tratamiento iba disminuyendo el número medio de episodios diarios de DI, consiguiendo un buen control. El comienzo del alivio del dolor tras la toma de la medicación fue muy rápido, de forma que tras un mes de tratamiento el 87,01 % de los pacientes notó alivio en los primeros 10 minutos y un 27,27 % lo experimentó en los primeros 5 minutos tras la toma del fármaco.

Como limitaciones a este trabajo cabe señalar que se trata de un estudio piloto observacional y que en ocasiones la desviación estándar fue elevada. Se debe seguir investigando, mediante ensayos clínicos controlados, en la optimización del control del DI en el paciente anciano con dolor crónico no oncológico.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Clover-SGM por su asistencia durante el desarrollo del estudio.

A todos los compañeros y amigos por su desinteresada e inestimable colaboración para la recogida de datos en sus respectivos centros hospitalarios.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. Pain 1990;41:273-81.
2. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Adult Cancer Pain. Versión 1.2013. 2013. Disponible en:

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Último acceso marzo 2015.

3. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejlgard T, Nauck F, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011;15:756-63.
4. Narayana A, Katz N, Shillington AC, Stephenson JJ, Harshaw Q, Frye CB, et al. National Breakthrough Pain Study: Prevalence, characteristics, and associations with health outcomes. *Pain* 2015;156(2):252-9.
5. Webster LR. Breakthrough Pain in the Management of Chronic Persistent Pain Syndromes. Published Online: May 01, 2008. Disponible en: <http://www.ajmc.com/publications/supplement/2008/2008-05-vol14-n4Suppl/May08-3262pS116-S122/#sthash.bTtTrbAS.dpuf>. Último acceso marzo 2015.
6. Payne R. Recognition and diagnosis of breakthrough pain. *Pain Med* 2007;8 Suppl 1:S3-7.
7. Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, Simon S, Taylor D, Brennan M, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain* 2006;7:583-91.
8. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 2: Impact on function, mood, and quality of life. *J Opioid Manag* 2010;6:109-16.
9. 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;43:833-41.
10. Greco MT, Corli O, Montanari M, Deandrea S, Zagonel V, Apolone G. 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;27:9-18.

11. Margarit C, Julia J, López R, Antón A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain – still a challenge. *J Pain Res* 2012;5:559-66.
12. Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs* 2012;26:509-35.
13. Trinidad JM, Herrera J, Rodríguez MJ, Contreras D, Aldaya C, Cobo R, et al. Análisis de efectividad del citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo: estudio Sublime. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(4):207-18.
14. Taylor DR, Webster LR, Chun SY, Reinking J, Stegman M, Shoemaker S, et al. Impact of breakthrough pain on quality of life in patients with chronic, noncancer pain: Patient perceptions and effect of treatment with oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC, ACTIQ). *Pain Med* 2007;8(3):281-8.
15. Kongsgaard UE, Eeg M, Greisen H. The use of Instanyl® in the treatment of breakthrough pain in cancer patients: A 3-month observational, prospective, cohort study. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1655-62.
16. Cánovas-Martínez L, Carceller-Ruiz JJ, Díaz-Parada P, Illodo-Miramontes G, Freire-Vila E, De la Iglesia-López A, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl tablets for the management of breakthrough pain in patients with chronic musculoskeletal pain with neuropathic component: Multicenter prospective study. *Clin Drug Investig* 2015;35(3):169-77.
17. Abernethy AP, Wheeler JL, Fortner BV. A health economic model of breakthrough pain. *Am J Manag Care* 2008;14:S129-S140.
18. 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.
19. 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.
20. Zeppetella G. Breakthrough pain in cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:393-8.

21. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, Landi F, Gatsonis C, Dunlop R, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology. *JAMA* 1998;279(23):1877-82.
22. Pautex S, Vogt-Ferrier N, Zulian GB. Breakthrough pain in elderly patients with cancer: Treatment options. *Drugs Aging* 2014;31(6):405-11.
23. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al; Grupo Vesbpi. [Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain]. *Med Clin (Barc)* 2003;25;120(2):52-9.
24. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al; American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10(2):113-30.
25. Gatti A, Gentili M, Iorno V, Mammucari M, Tufaro G, Lazzari M, et al. Beyond the traditional definition of breakthrough pain: An observational study. *Adv Ther* 2013;30:298-305.
26. Pérez Sánchez T, Aragón F, Torres LM. Análisis del tratamiento del dolor crónico en Europa. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;1:47-8.
27. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8(4):287-313.
28. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: Recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007;21(2):5-16.
29. Dickman A. Integrated strategies for the successful management of breakthrough cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5:8-14.
30. Smith HS. Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. *J Pain Res* 2013;6:189-200.
31. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer

breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010;149(3):476-82.

32. Bennett D, Burton AW, Fishman S, Fortner B, McCarberg B, Miaskowski C, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2: Management. *Pharm Ther* 2005;30:354-61.

33. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:619-28.

34. Murino P, Mammucari M, Borrelli D, Pepe A, Giugliano MF, Morra A, et al. Role of immediate-release morphine (MIR) in the treatment of predictable pain in radiotherapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011;25(2):121-4.

35. Simon SM, Schwartzberg LS. A review of rapid-onset opioids for breakthrough pain in patients with cancer. *J Opioid Manag* 2014;10(3):207-15.

36. Takigawa C, Goto F, Tanda S, Shima Y, Yomiya K, Matoba M, et al. Breakthrough pain management using fentanyl buccal tablet (FBT) in combination with around-the-clock (ATC) opioids based on the efficacy and safety of FBT, and its relationship with ATC opioids: Results from an open-label, multi-center study in Japanese cancer patients with detailed evaluation. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(1):67-74.

37. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs* 2012;72:181-90.

**Figura 1. Valor medio de EVA.**

Prepublicación

Tabla I.

CUESTIONARIO BREVE DEL DOLOR (CBD)	Visita basal (n = 77) Media (DE)	Control 3-día 30 (n = 77) Media (DE)	Valor p
<b>Intensidad del dolor</b>			
Peor dolor últimas 24 horas	8,68 (1,00)	6,44 (1,57)	p < 0,0001
Dolor más leve últimas 24 horas	5,49 (2,03)	3,45 (2,04)	p < 0,0001
Dolor promedio últimas 24 horas	7,24 (1,28)	4,81 (1,57)	p < 0,0001
Dolor actual	7,13 (1,44)	4,33 (1,84)	p < 0,0001
Promedio ítems intensidad dolor	7,13 (1,22)	4,75 (1,56)	p < 0,0001
<b>Interferencia con las actividades diarias</b>			
Sueño	5,67 (2,23)	3,53 (1,81)	p < 0,0001
Relaciones con otras personas	6,12 (1,55)	3,90 (1,82)	p < 0,0001
Disfrute de la vida	6,76 (1,74)	4,48 (1,76)	p < 0,0001

Estado de ánimo	6,96 (1,63)	4,62 (1,68)	p < 0,0001
Capacidad de andar	7,05 (2,03)	4,56 (1,69)	p < 0,0001
Trabajo normal	7,17 (1,40)	4,65 (1,50)	p < 0,0001
Actividad general	7,19 (1,39)	4,81 (1,44)	p < 0,0001
CUESTIONARIO SF-12	Visita basal (n = 75) Media (DE)	Control 3-día 30 (n = 76) Media (DE)	Valor p
<b>Salud física</b>			
Physical Health T-Score	27,66 (4,79)	30,07 (4,69)	p = 0,0051
<b>Salud mental</b>			
Mental Health T-Score	30,78 (8,12)	39,98 (7,22)	p < 0,0001
<p><b>CBD: Puntuaciones de 0 a 10 (0 = sin perturbación; 10 = perturbación máxima). SF-12: Puntuaciones de 0 a 100, siendo 0 el peor estado de salud y 100 el máximo estado de salud. DE: Desviación estándar.</b></p>			

**Figura 2. Número de episodios mensuales de dolor irruptivo.**

**Figura 3. Duración de los episodios de dolor irruptivo.**

**Figura 4. Tiempo de inicio de alivio del dolor.**

Prepublicación