



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR



REVISTA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DEL DOLOR

Artículo Aceptado para su pre-publicación

Título:

Eficacia y seguridad del fentanilo intranasal con pectina (FINP) en histerosocpías diagnóstica y terapéuticas de patologías potencialmente neoplásicas.

Autores:

Gustavo Illodo Miramontes, J. M. López González, G. E. Higuera Arévalo, M. González Sampedro, P. Martínez Guitián, E. Delgado Alonso

DOI: [10.20986/resed.2016.3475/2016](https://doi.org/10.20986/resed.2016.3475/2016)

Instrucciones de citación para el artículo:

Illodo Miramontes Gustavo, López González J. M., Higuera Arévalo G. E. , González Sampedro M., Martínez Guitián P., Delgado Alonso E.. Eficacia y seguridad del fentanilo intranasal con pectina (FINP) en histerosocpías diagnóstica y terapéuticas de patologías potencialmente neoplásicas. . Rev. Soc. Esp. Dolor. 2016. doi: 10.20986/resed.2016.3475/2016.


INSPIRA NETWORK

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.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FENTANILO INTRANASAL CON PECTINA (FINP) EN
HISTEROSCOPIAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPEÚTICAS DE PATOLOGÍAS
POTENCIALMENTE NEOPLÁSICAS**

**EFFICACY AND SAFETY OF FENTANYL INTRANASAL PECTIN IN HYSTEROSCOPY
DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POTENTIALLY NEOPLASTIC PATHOLOGIES**

**Illodo Miramontes G, López González JM, Higuera Arévalo GE, González Sampedro
M, Martínez Guitián P y Delgado Alonso E**

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra

CORRESPONDENCIA:

Gustavo Illodo Miramontes

Gustavo.illodo.miramontes@sergas.es

RESUMEN

El dolor irruptivo puede ser incidental, idiopático y relacionado con el final de dosis. El dolor incidental, a su vez, puede ser predecible o impredecible. Los pacientes oncológicos en muchas ocasiones deben ser sometidos a pruebas diagnóstico-terapéuticas que provocan dolor irruptivo incidental predecible.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del fentanilo intranasal con pectina (FINP) como analgésico, sedante y ansiolítico en pacientes que se someten a histeroscopia diagnóstica y terapéutica de patologías potencialmente neoplásicas como grupo control extrapolable a aquellas pruebas que causan dolor irruptivo incidental predecible en pacientes oncológicos.

ABSTRACT

Breakthrough pain can be incidental, idiopathic and related to the final dose. Incidental pain in turn can be predictable or unpredictable. Cancer patients often must be

subjected to diagnostic tests and therapeutic breakthrough pain that cause incidental predictable. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of fentanyl intranasal pectin (FINP) as an analgesic, sedative and anxiolytic in patients interve diagnostic and therapeutic hysteroscopy of gynecological diseases such as extrapolable control those tests group causing breakthrough pain incidental predictable in cancer patients.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) y la Sociedad Española de Dolor (SED) establecieron un documento de consenso en el que asumieron el término “dolor irruptivo” para definir una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7) y de corta duración (usualmente inferior a 20-30 minutos), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable cuando éste se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de opiáceos mayores. La clasificación del dolor irruptivo más utilizada es la que distingue entre dolor incidental (predecible o impredecible), idiopático y relacionado con el final de dosis (1).

El fentanilo es un analgésico opioide con afinidad fundamentalmente por el receptor μ de los opioides, actuando como agonista puro y con baja afinidad por los receptores de opioides δ y κ .

El fentanilo es un agonista opioide sintético 60-80 veces más potente que la morfina, del que existen diversas formulaciones en función de su vía de administración. Una de estas novedosas formulaciones es el fentanilo intranasal con pectina (FINP), que permite administrar el producto en la zona frontal de la cavidad nasal como una vaporización fina de microgotas, que se gelifican al entrar en contacto con los iones de calcio presentes en la mucosa nasal. El fentanilo se difunde desde el gel y se absorbe a través de la mucosa nasal, con una T_{max}, o tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima, de 15 a 21 minutos (2). Se distribuye rápidamente y la vida media de eliminación es de 3-4 horas (3).

Su perfil farmacocinético lo convierte en un fármaco analgésico adecuado para el tratamiento del dolor irruptivo. Dentro del dolor irruptivo incidental predecible están los procedimientos diagnóstico/terapéuticos en régimen ambulatorio de corta duración. Es un fármaco adecuado para estos procedimientos puesto que tiene una actuación inmediata desde su aplicación, una adecuada potencia analgésica, un tiempo máximo de 15-21 minutos después de la toma y una semivida media de ± 3 horas (2,4). El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia FINP como analgésico, sedante y ansiolítico en pacientes sometidas a histeroscopia diagnóstica y terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en 50 pacientes programadas para histeroscopia diagnóstica o terapéutica.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes ASA I-III y edad > 18 años. Los criterios de exclusión fueron: ASA ≥ 4 , embarazo, enfermedad respiratoria grave, alergia o hipersensibilidad al fentanilo o a cualquiera de los demás componentes del FINP e ingesta de medicamentos inhibidores de monoamina-oxidasa (IMAO) para el tratamiento de la depresión grave.

Tras la obtención del consentimiento verbal y escrito por parte de las pacientes, así como la aprobación por parte del comité ético del hospital, las pacientes fueron distribuidas en 2 grupos:

- Grupo A (n = 25): pacientes programadas para histeroscopia diagnóstica, que recibieron FINP 15 minutos antes del procedimiento en el antequirófano. La dosis fue de 100 μg .

A aquellas pacientes en las que el procedimiento diagnóstico se convertía en terapéutico, o la dosis era insuficiente, se les administraba otra dosis de 100 μg a los 10 minutos de la primera. En estos casos la administración se hacía en el quirófano, dado que el inicio del efecto del FINP se produce a los 5 minutos.

- Grupo B (n = 25): pacientes programadas para histeroscopia terapéutica, que recibieron 200 μg 15 minutos antes del procedimiento en el antequirófano. A aquellas pacientes en las que se consideraba que la dosis inicial era insuficiente,

se les administraba otra dosis de 100 µg a los 10 minutos de la primera. En estos casos la administración se hacía en el quirófano.

En ambos grupos las dosis se consideraron insuficientes cuando las pacientes refirieron una intensidad de dolor > 3 (dolor moderado) al comenzar el procedimiento, iniciándose de nuevo la histeroscopia 10 minutos después de completar el consumo de la segunda dosis.

Ninguna de las pacientes recibió premedicación previa para valorar la eficacia del FINP como ansiolítico y sedante.

Las variables estudiadas fueron:

- Variables demográficas: edad, peso, altura.
- Tiempo de intervención y tiempo transcurrido desde la premedicación hasta el alta.
- Presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno, cada 5 minutos, desde la premedicación hasta el alta.
- Nivel de analgesia, sedación y grado de ansiedad al comienzo del procedimiento, al final del mismo y al alta.
- Efectos indeseables (náuseas, vómitos, somnolencia y mareos).
- Satisfacción del paciente: buena, regular o mala.

Para la valoración del dolor se utilizó la escala visual analógica graduada numéricamente de 0 a 10, en la que 0 significa que no tiene dolor y 10, es la intensidad máxima de dolor. Para la valoración del nivel de sedación, se utilizó la escala de Ramsay (5), de 1 a 6 (Tabla I). Para valorar el grado de ansiedad se utilizó el Spielberger State-Trait Anxiety Inventory Short Form (6) (Tabla II).

El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS 22.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresaron en media ± desviación estándar y las variables cualitativas en %.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes, 25 en el grupo A y 25 en el grupo B. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en las variables demográficas (Tabla III).

Las causas para la realización de la histeroscopia fueron: trastorno menstrual tipo menometrorragia e hipermenorrea (44,98 %), sangrado postmenopáusico (21,36 %), patología intrauterina sospechosa por ultrasonografía (27,6 %) e infertilidad (6,06 %).

Entre las patologías se encontraron: miomas submucosos, adhesiones y pólipos. En seis pacientes del grupo A, la histeroscopia diagnóstica se convirtió en terapéutica.

No existieron diferencias en cuanto al ASA del grupo A (I 45 %, II 52 % y III 3 %) frente al grupo B (I 47 %, II 49 % y III 4 %).

La duración de las intervenciones quirúrgicas también fueron comparables en ambos grupos. Grupo A: 24,55 + 4,61 minutos frente al grupo B: 30,92 + 8,7 minutos.

La presión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno se mantuvieron estables en todas las pacientes desde la premedicación hasta el alta (presión arterial: 98 ± 9,65 mmHg; frecuencia cardíaca 75 ± 5,2 lat/min; saturación de oxígeno 98,2 ± 0,73).

El nivel medio de analgesia, el grado de sedación y el grado de ansiedad se representan en la Tabla IV. Sólo 2 pacientes del grupo A y 4 del grupo B necesitaron una segunda dosis.

La dosis media de fentanilo consumido fue 124 µg y 216 µg en los grupos A y B, respectivamente.

De los efectos secundarios analizados (náuseas, vómitos, somnolencia y mareos) se observaron 3 casos de náuseas en el grupo B (FINP 300 µg).

El 96 % de las pacientes refirió un grado de satisfacción bueno.

DISCUSIÓN

La histeroscopia diagnóstica se ha convertido en una valiosa e importante herramienta que permite la evaluación directa de la cavidad endometrial y el diagnóstico de patologías proliferativas y/o neoplásicas, que hasta hace algunos años sólo podían ser evaluadas con procedimientos a ciegas y poco tolerados por las pacientes. Cuando la misma técnica histeroscópica ya comentada se utiliza para tomar muestras, resear

formaciones endometriales o intervenir, se denomina terapéutica (7,8).

El dolor generado durante la realización de la prueba es extrapolable a la definición de dolor irruptivo incidental predecible (1), excepto porque aparece sobre la base de un dolor persistente estable controlado mediante el uso de opiáceos mayores. Este estudio fue diseñado para comprobar que la farmacocinética del FINP, lo convierten en un agente ideal para procedimientos diagnósticos-terapéuticos en régimen ambulatorio, pues reduce la ansiedad y produce un nivel de sedación y analgesia adecuados, durante todo el procedimiento, como corroboran otros estudios (9-11).

El FINP se absorbe rápidamente después de la administración. Alcanza la concentración máxima, T_{max} , en 15-21 minutos (2), y ha demostrado un inicio de acción a los 5 minutos de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Su fácil administración, su rápida absorción y su vida media corta lo convierten en un fármaco ideal para el manejo de este tipo de procedimientos (12,13).

La eficacia analgésica en ambos grupos ha sido excelente, siendo sólo necesario repetir dosis en 6 pacientes.

Ninguna de las pacientes presentó variaciones hemodinámicas (hipertensión, taquicardia, síncope vagal) relacionadas con dolor durante el procedimiento.

Una vez evaluada la eficacia analgésica, se plantea confirmar que presenta un adecuado perfil de seguridad para este tipo de procedimientos. Como se muestra en este estudio, el uso de FINP, a pesar de su efecto sedante, no causa ninguna disminución del nivel de conciencia, lo que confirma el buen perfil de seguridad (9-11,14).

El estado de sedación consciente nos permitiría el diagnóstico precoz de efectos indeseables asociados al procedimiento quirúrgico o anestésico.

Con respecto al resto de efectos secundarios, 3 pacientes presentaron náuseas. Se trata de pacientes del grupo B que necesitaron repetir dosis de FINP alcanzando una dosis de 300 μg . Por tanto, sólo un 6 % del total de pacientes han presentado náuseas asociadas a las dosis más altas de FINP. Dichos efectos indeseables se solucionaron en el momento. Este hecho, unido al estado de bienestar de las pacientes a lo largo de todo el proceso, redundó en una valoración excelente del FINP por casi la totalidad de las mismas.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, podemos concluir que el FINP fue un agente ideal para la premedicación en histeroscopias diagnósticas y terapéuticas. Proporcionó un nivel de analgesia y sedación adecuados para la realización de estos procedimientos, sin apenas efectos indeseables. Su rápida absorción y distribución, unido a su vida media corta, permitió el alta precoz.

Los datos obtenidos en este estudio serían extrapolables a cualquier procedimiento diagnóstico-terapéutico ambulatorio, tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81. DOI: 10.1016/0304-3959(90)90004-W
2. PecFent®, Ficha Técnica o RCP. <http://www.aemps.gob.es/CIMA>
3. Saunders M, Adelgais K, Nelson D. Use of intranasal fentanyl for the relief of pediatric orthopedic trauma pain. *Acad Emerg Med* 2010;17(11):1155-61. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00905.x
4. Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A, Grant TS, Barrett MJ, Cronin J, et al. Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD009942. doi: 10.1002/14651858.CD009942.pub2.
5. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 1974;2:656-9. doi: 10.1136/bmj.2.5920.656
6. Spielberg CD. *State-Trait Anxiety Inventory: A comprehensive bibliography*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press Inc.; 1984.
7. Vilas GA. Intrauterine surgery using a new coaxial bipolar electrode in normal saline solution (versapoint): A pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:740-2.
8. Guida M, Pellicano M, Zullo F, Acunzo G, Lavitola G, Palomba S, et al. Outpatient operative hysteroscopy with bipolar electrode: A prospective multicentre randomized study between local anaesthesia and conscious sedation. *Human Reproduction* 2003;4:840-3.

9. Macaluso AD, Connelly AM, Hayes WB, Holub MC, Ramsay MAE, Suit CT, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate for premedication in adults. *Anesth Analg* 1996;82:158-61.
10. Cánovas L, Castro M, Vila S, López A, Souto A, Calvo T. Eficacia analgésica de citrato de fentanilo transmucoso oral (CFOT) en histeroscopias. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;8:533-7.
11. Illodo G, Chaves O, López JM, Jiménez BM, Rey J, Guitián P. Eficacia analgésica y seguridad del citrato de fentanilo oral transmucosa en pacientes intervenidos de miringotomía con drenaje transtimpánico. *Cir May Amb* 2015;20(3):106-10.
12. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray Study 043. Investigators Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151(3):617-24. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.028
13. Taylor D, Galan V, Weinstein SM, Reyes E, Pupo-Araya AR, Rauck R; Fentanyl pectin nasal spray 043 Study Group. Fentanyl pectin nasal spray in breakthrough cancer pain. *J Support Oncol* 2010;8(4):184-90.
14. Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, Sittle T, Deka AC, Herrera IG; On behalf of the Fentanyl Nasal Spray Study 045 Investigators Group. Longterm safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag* 2010;6(5):319-28.

Tabla I. Escala de sedación de Ramsay.

1	Ansioso y/o agitado
2	Colaborador, tranquilo y orientado
3	Dormido, responde a órdenes verbales
4	Dormido, responde a órdenes enérgicas
5	Dormido con respuesta sólo al dolor
6	Sin respuesta aguda

Tabla II. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory Short Form.

	Nada	Algo	Moderadamente	Mucho
1. Calmado	-1	2	3	4
2. Tenso	-1	-2	-3	-4

3. Trastornado	-1	-2	-3	-4
4. Relajado	1	2	3	4
5. Contento	1	2	3	4
6. Enfadado	-1	-2	-3	-4

-9 = muy ansioso. 0 = neutro. + 9 sin ansiedad.

Tabla III. Variables demográficas de los grupos.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS		
	GRUPO A (n = 25)	GRUPO B (n = 25)
Edad	33,45 + 2,39	35,69 + 4,73
Altura	162,27 + 6,81	161,77 + 11,86
Peso	75 + 10,9	74,08 + 9

Tabla IV. Niveles de analgesia, sedación y ansiedad a lo largo del procedimiento.

VARIABLES	Durante	Final	Alta
Analgesia	1,8 ± 1,1	1,1 ± 0,7	0,8 ± 0,3
Sedación	2,2 ± 0,3	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,2
Ansiedad	4,3 ± 0,6	4,9 ± 0,7	5,9 ± 0,8

Valores expresados en media ± ds. Analgesia (1-10). Sedación (Ramsey). Ansiedad (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory Short Form).