



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR



REVISTA DE LA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DEL DOLOR

**Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication**

**Título / Title:**

Reagudizaciones en pacientes con dolor crónico / Pain exacerbations in patients with chronic pain

**Autores / Authors:**

Fernando Caba Barrientos

DOI: [10.20986/resed.2017.3642/2017](https://doi.org/10.20986/resed.2017.3642/2017)

**Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:**

Caba Barrientos Fernando. Reagudizaciones en pacientes con dolor crónico / Pain exacerbations in patients with chronic pain. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2017. doi: 10.20986/resed.2017.3642/2017.

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.

## REAGUDIZACIONES EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO

### PAIN EXACERBATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN

**F. Caba Barrientos**

*Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla*

#### **CORRESPONDENCIA:**

Fernando Caba Barrientos

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

#### **INTRODUCCIÓN**

Partiendo de la base de que todo dolor crónico un día fue dolor agudo; en ocasiones, pacientes con dolor crónico presentan agudizaciones de su dolor a pesar de estar cubierto su tratamiento analgésico. Si bien la mayoría de estos pacientes, según algunas opiniones, podría ser manejada adecuadamente en Atención Primaria (1), representan una parte importante de los que acuden a los servicios de urgencia hospitalarios con dolor como principal síntoma, estimándose que en estos casos las admisiones pueden llegar al 27% (2). La realidad es que el manejo de estas situaciones puede ser complicado debido a la falta de claridad en cuanto a aspectos esenciales como su definición, su epidemiología, la infravaloración de su severidad, el desconocimiento y los prejuicios asociados a la utilización de los opioides que pueden conducir a un inadecuado tratamiento (3). Portenoy y Hagen describieron por primera vez este tipo de dolor en 1990, denominándolo dolor irruptivo (DI) (4). Aunque no existe un consenso general sobre su definición, el DI se considera como una exacerbación transitoria del dolor que se manifiesta de forma espontánea, impredecible o idiopática, sin relación con ningún factor *trigger*, o bien incidental asociado a un desencadenante más o menos predecible (deambulación, tos, inicio de

una determinada actividad, etc.) en pacientes que presentan manifestaciones de dolor crónico estabilizado con tratamiento opioide (5).

Generalmente se trata de crisis de dolor intenso, inicio rápido y corta duración (características propias del dolor agudo), que irrumpen y descontrolan un dolor basal que puede estar tratado farmacológicamente de forma adecuada. Es por esto que en la bibliografía internacional se ha consolidado el término de dolor irruptivo. Se ha observado cómo en pacientes con dolor crónico persistente difícil de controlar pueden aparecer crisis de este dolor con mayor frecuencia, pero con similar intensidad y duración (6). Para atajar el DI se suele recurrir a la administración de dosis extras de analgésicos de vida media corta que eviten el efecto acumulativo del propio fármaco, o del tratamiento de base, consideradas como dosis de rescate. Otra característica de la medicación de rescate, al igual que ocurre en el dolor agudo, sería que habría de tener la potencia suficiente, adaptada a la intensidad del dolor, así como el rápido comienzo del efecto analgésico tras su administración.

Entre los opioides existen fármacos y formulaciones de suficiente potencia que pueden ser utilizados para controlar adecuadamente el DI, y son recomendados por la OMS para este propósito, pero es imprescindible que el paciente esté recibiendo opioides también para el dolor basal, habitualmente opioides de larga duración de acción (*Long Acting Opioids* [LAO]). Las principales vías de administración disponibles en nuestro entorno, además de la parenteral, son la oral (cuando se trata de formulaciones de liberación rápida o *Short Acting Opioid* [SAO]) y probablemente la más ventajosa, la vía transmucosa oral (bucal y sublingual) y la nasal, de absorción muy rápida (*Rapid Onset Opioids* [ROO]) de alta biodisponibilidad al evitar en gran parte el primer paso de metabolismo hepático. Las presentaciones de fentanilo transmucosa oral y nasal se caracterizan por una absorción muy rápida del fármaco y, de esta forma, por una consecución también muy rápida del efecto analgésico y del control del dolor. El citrato de fentanilo transmucosa en sus diferentes formas galénicas, oral y nasal, se considera el fármaco de elección para el tratamiento del dolor irruptivo por su eficacia y también por su tolerabilidad, independientemente del tratamiento opioide basal que se estuviera utilizando.

## CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR IRRUPTIVO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

El término dolor irruptivo fue aplicado inicialmente en los pacientes con cáncer en los que con frecuencia se observa, no solo en etapas avanzadas de la enfermedad, sino incluso en las más precoces. El dolor irruptivo oncológico (DIO), además de ser un factor de mal pronóstico analgésico, se asocia con trastornos emocionales, pérdida de calidad de vida, aumento de la dependencia de los pacientes e incremento del gasto sanitario. Según Portenoy, el DIO impredecible o idiopático se presenta sin previo aviso hasta en el 48% de los pacientes (7) (Figura 1).

En la patogenia de este tipo de dolor se puede encontrar el dolor nociceptivo somático (el de una metástasis ósea, el aplastamiento vertebral o el de unos tejidos infiltrados e inflamados), nociceptivo visceral (el de una distensión intestinal por suboclusión o episodios de tenesmo), neuropático (por la compresión nerviosa, herpes zóster concomitante, etc.) o el de características mixtas. Una de las etiologías más frecuentes del dolor severo en pacientes con cáncer avanzado son las metástasis óseas, mientras que en la tercera parte de los casos la etiología obedece a un dolor neuropático, a veces asociado a dolor nociceptivo. Otros pacientes desarrollan dolor crónico a consecuencia de terapias del cáncer como la cirugía o la quimioterapia (8). Las principales localizaciones del dolor crónico oncológico se han referido en la columna lumbar (36%), abdomen (27%), región torácica (23%), extremidades inferiores (21%), cabeza 17% y pelvis (15%) (9).

El dolor irruptivo en estos pacientes con cáncer no debería confundirse con el “dolor final de dosis” que se produce habitualmente a la misma hora, poco tiempo antes de la administración de la nueva dosis horaria, lo que revela el fracaso de la misma y la necesidad de incrementarla o de disminuir el intervalo entre las administraciones. Otros autores, en cambio, lo sitúan también dentro del ámbito del dolor irruptivo. Se consideran características específicas del DIO (10):

- Rápido inicio en forma de picos de dolor.
- Intensidad del dolor moderada-grave.

- Duración variable entre 1 minuto y 4 horas, con una duración media de 30 minutos.
- Frecuencia de 1 a 4 episodios por día.
- Asociado a deterioro psicológico y funcional del paciente.

En ocasiones no resulta fácil para muchos profesionales reconocer el dolor irruptivo, diferenciándolo del dolor de fondo mal controlado, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado y a una gran diversidad en cuanto a la estimación de las cifras de prevalencia. Es muy reconocido y utilizado el algoritmo de Davies (11) para el diagnóstico del DIO, que se muestra en la Figura 2.

Efectivamente, como se ha apuntado con anterioridad, la prevalencia del dolor irruptivo en pacientes oncológicos se ha referido de forma muy variable (entre el 23 y el 93%), debido a la falta de consenso en cuanto a su definición (12). Un estudio en países europeos la sitúa en el 60% (13). Una revisión del DIO en pacientes ancianos registró una prevalencia del 49,1% (14). En España se ha registrado una prevalencia del 41% (15), aunque la opinión y el consenso de los expertos de diferentes sociedades científicas es que el DIO se encuentra infradiagnosticado e infratratado (16).

## **CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR IRRUPTIVO EN PACIENTES NO ONCOLÓGICOS**

El término dolor irruptivo, aplicado al dolor del cáncer, se ha extendido a un cada vez mayor número de pacientes con dolor crónico no oncológico tratados con opioides, habitualmente de origen reumatológico, pero también neuropático o de otras etiologías. Se estima que el dolor de espalda y la artritis son, con mucho, las principales causas de este tipo de dolor, representando una tercera parte de todos los pacientes con dolor crónico no oncológico (17).

Si la prescripción de opioides se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, una parte importante ha correspondido al incremento de su uso en los pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer. La prevalencia del DI en

estos casos también se ha referido elevada y entre cifras variables que oscilan del 48 al 74% (18,19), así como los efectos negativos de este tipo de dolor en cuanto a trastornos psicológicos y disminución de la función y la calidad de vida, que aunque hayan sido ampliamente descritos en los pacientes oncológicos, podrían resultar similares en los pacientes con dolor crónico no oncológico (20,21).

Si la utilización de altas dosis basales de opioides (en relación con el fenómeno de tolerancia), y la utilización sin restricciones de los opioides de acción inmediata para el DI de los pacientes oncológicos con tratamiento paliativo de la enfermedad no parece cuestionada en virtud de sus expectativas de vida, en el dolor crónico no oncológico la guía de práctica clínica de la *American Pain Society* (22) recomienda a los profesionales que sopesen cuidadosamente el beneficio y el riesgo de la prescripción de opioides de liberación inmediata “según necesidades”, valorando la posibilidad de abuso y comportamientos adictivos; y si se consideraran necesarios, haciendo un seguimiento estrecho de los pacientes reevaluándolos con frecuencia. En estos pacientes cobra más sentido la utilización de estrategias que consideren la opción de los analgésicos no opioides y las medidas no farmacológicas que más adelante se describirán.

En cuanto a las características comparadas del DI en pacientes no oncológicos y el DIO, un estudio de Portenoy (19) encontró una prevalencia menor del DIO (33 vs. 48%), pero también algunas otras diferencias significativas, de forma que la edad de los pacientes no oncológicos era menor (51 años vs. 61 años,  $p < 0,001$ ), estuvo más presente el dolor de características neuropáticas (21 vs. 12%,  $p < 0,05$ ), y se identificaron más factores precipitantes (80 vs. 46%,  $p < 0,05$ ), mientras que en el DIO se producían más episodios espontáneos impredecibles ( $p < 0,05$ ). En ambos grupos de pacientes resultaron similares la mediana del número de episodios (1 diario), la mediana del tiempo en alcanzar el máximo dolor del episodio (1-2 minutos) y la mediana de la duración del episodio (45-60 minutos).

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR IRRUPTIVO

Para el tratamiento del DI deberían tenerse en cuenta aspectos relacionados con la etiología, como la fase de la enfermedad que lo produce, el tratamiento recibido o enfermedades concomitantes, así como con la fisiopatología del dolor (nociceptivo, neuropático o mixto) y los factores desencadenantes. En cualquier caso, el DI tiene un perfil diferente del dolor crónico persistente y debería ser tratado de forma diferente.

Aunque los analgésicos no opioides son susceptibles de ser utilizados en el DI, las especialmente dolorosas crisis hacen más recomendable la utilización de opioides. El perfil farmacológico de la morfina oral no tiende a adaptarse a las características temporales de la mayor parte de los DI debido tanto al lento inicio de la acción analgésica (20-30 minutos), a la tardía consecución del pico analgésico (60-90 minutos), como a la prolongada duración del efecto analgésico (3-6 horas). Las mismas consideraciones cabría plantearse con la utilización de formulaciones orales de liberación rápida de oxicodona o hidromorfona. Tratar el DI en pacientes en tratamiento de base con formulaciones retardadas de morfina, oxicodona o hidromorfona con las mismas moléculas orales de liberación rápida o SAO, además de resultar poco efectivo, podría llevar a la sobredosificación incrementando los efectos adversos neurológicos y gastrointestinales (Figura 3). La asociación de menores dosis de formulaciones de liberación lenta o LAO, con opioides de liberación inmediata (de rápido comienzo y corta duración de acción: ROO) resultaría en una menor exposición comparada a la utilización de mayores dosis de opioides de liberación retardada y se adaptaría mejor a las condiciones temporales del DI (23) (Figura 4).

Se recomienda que la planificación del rescate analgésico en el DI, habitualmente con formulaciones de liberación inmediata se realice atendiendo a los siguientes cuatro aspectos (24):

- 1) características temporales del DI en cuanto a tiempo en alcanzar la máxima intensidad y tiempo de duración, teniendo en cuenta unos valores medios de duración del episodio de 30-60 minutos y de 10 minutos para alcanzar el pico de la mayor intensidad (24)

2) las características farmacodinámicas y farmacocinéticas del fármaco de rescate

3) la respuesta previa del paciente a los opioides en cuanto a eficacia y tolerabilidad

4) las preferencias del paciente, teniendo en cuenta que más del 65% prefieren la vía oral a la transmucosa (25).

Cuando el DIO es predecible y causado por una actividad determinada, el manejo más aconsejable podría ser, sin embargo, utilizar un SAO oral de forma preventiva 30 minutos antes del comienzo de esta actividad. En cualquier caso, el tratamiento ha de ser individualizado para cada paciente.

Teniendo en cuenta que se ha de tratar el dolor crónico de base, si se decide la terapia opioide para el tratamiento del DI se deben discutir unos objetivos realistas con el paciente sobre los beneficios que se esperan obtener. Son posibles las siguientes estrategias farmacológicas (26):

- Incrementar la cantidad de un LAO.
- Incrementar la frecuencia de un SAO.
- Reemplazar un LAO por un SAO.
- Añadir un ROO a demanda al tratamiento pautado de base con LAO o SAO.

Hay que titular siempre la dosis del fármaco usado para el DI (igual que se titula para el dolor basal), ya que no se dispone de una equivalencia clara entre este y la dosis de LAO. Se recomienda empezar con la menor dosis disponible del fármaco e ir incrementándola con dosis complementarias a intervalos hasta identificar la mínima dosis eficaz. La suma de la dosis inicial, más la complementaria, queda establecida como dosis de inicio para el siguiente episodio de DIO (16). También se recomienda hacer un seguimiento del paciente durante la fase de titulación para verificar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento, con una primera evaluación antes de las 72 horas (16).



Un esquema de tratamiento para diferentes modalidades de agudizaciones del dolor crónico oncológico, adaptada de McCarberg (1), se muestra en la Figura 5. Las características generales de los opioides de liberación rápida (SAO) y los de acción inmediata (RAO) figuran en la Tabla I, adaptada de Escobar y cols. (6) y Fischer y cols. (27).

El tratamiento óptimo del dolor neuropático se basa en coanalgésicos como anticonvulsivantes y antidepresivos, que también actúan en la prevención de las crisis de DIO. Sin ser en estos casos la opción terapéutica ideal, se recomienda igualmente la utilización de opioides de acción inmediata.

### **Formulaciones de fentanilo aplicables en el manejo del dolor irruptivo**

Diseñado originalmente para uso parenteral en anestesia, la potencia y la alta lipofilia del fentanilo ha permitido y posibilitado una gran utilización a través de vías menos invasivas para el tratamiento con éxito del dolor crónico (oncológico y no oncológico), del dolor agudo postoperatorio y del dolor irruptivo (28). La presentación transdermal de liberación lenta y constante durante 48-72h mediante parches cutáneos, lo hace útil en el tratamiento de base del dolor crónico. Una vez alcanzado el torrente circulatorio, la elevada liposolubilidad del fármaco permite un rápido paso del plasma a las dianas del SNC. Al ser ingerido rápidamente, la vía digestiva ocasiona una metabolización de primer paso en el hígado mediante el citocromo P450 que sitúa su biodisponibilidad en aproximadamente un 30%. Esta circunstancia puede ser modificada con las formulaciones transmucosa oral o nasal que, evitando en buena medida este primer paso, le permiten un incremento de la biodisponibilidad entre el 50 y el 90%. Particularmente, una parte de la formulación intranasal alcanza directamente estructuras relevantes del SNC evitando la barrera hematoencefálica, lo que le proporciona una acción ultracorta y apropiada para el DI (29). Una formulación transdermal-iontoforética diseñada para su aplicación en PCA en el tratamiento del dolor postoperatorio, después de problemas iniciales, ha sido nuevamente reintroducida en el mercado.

La introducción en EE. UU. en 1998 del fentanilo transmucoso (Actiq®) para el tratamiento del DIO en pacientes con tolerancia a los opioides resultó rápidamente exitosa y revolucionó el tratamiento del dolor irruptivo. Basadas en este éxito una serie de nuevas formulaciones transmucosas (oral, sublingual, nasal) con diferentes dispositivos se han desarrollado con la misma indicación. Se han realizado estudios comparando la efectividad de estas formulaciones (30), pero se podría decir que existen suficientes evidencias científicas como para considerarlas superiores a la morfina oral de liberación rápida en el tratamiento del DI. Más recientemente se está investigando la utilidad del fentanilo transpulmonar, aunque aún no se ha determinado su utilidad clínica. Las características de estas formulaciones se describen en la Tabla II.

La titulación de la dosificación del fentanilo ha de ser cuidadosa, ya que no se puede predecir la que será necesaria en relación con el tratamiento de mantenimiento, aun tratándose de fentanilo transdérmico. Estudios realizados con formulaciones de fentanilo transmucoso para tratamiento del dolor irruptivo han encontrado dosis efectivas en rangos muy variables entre 100 y 800 mcg (31,32). Cada situación clínica es específica para cada paciente y la variabilidad interindividual de respuesta a los opioides es amplia. Por todo ello, resulta importante insistir en que la titulación de las dosis de fentanilo transmucoso para controlar el dolor irruptivo debe ser muy cuidadosa para evitar serios efectos adversos, incluso en pacientes con tolerancia a opioides. La posibilidad de que este tipo de medicación acabe induciendo comportamientos aditivos siempre habrá de estar presente como uno más de los efectos adversos de la terapia con potentes opioides. No obstante, este problema se piensa que puede ser controlado con una buena práctica clínica (24).

Aunque algunos estudios hayan podido determinar ventajas en alguna de las formulaciones del fentanilo transmucoso sobre otras (30,33), no existen aún claras evidencias de superioridad en términos de coste-efectividad (34).

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR IRRUPTIVO

Las terapias no farmacológicas para el control del DI no han sido evaluadas en ensayos clínicos, pero sin embargo son frecuentemente recomendadas y utilizadas en la práctica diaria (35). Muchos de los pacientes con DI, especialmente el predecible, se beneficiarían de terapias no farmacológicas de tipo físico, psicológico o conductual para prevenirlo o disminuirlo, aplicadas además en combinación con el tratamiento farmacológico. Terapias físicas del tipo de estiramientos, frío o calentamiento, dispositivos ortésicos y correcciones posturales pueden ayudar en el DI asociado al dolor del síndrome de cirugía fallida de espalda o de algunos tipos de cáncer óseo metastásico (1).

También es importante en la estrategia terapéutica frente al DI educar a los pacientes para que reconozcan sus limitaciones y adapten su actividad de acuerdo con ellas. En algunos casos sería positivo recomendar que los pacientes reduzcan la duración o la intensidad de su actividad hasta un punto, mientras todavía sea bien tolerada, para prevenir el DI, o realizarla en intervalos de tiempo más cortos. Los profesionales deberían exponer y valorar con los pacientes unas expectativas realistas sobre el nivel de actividad que podrían desarrollar. De la misma forma, la remisión completa del dolor no es habitualmente una expectativa realista y deberían fijarse objetivos más fáciles de conseguir, como por ejemplo levantarse de la cama o realizar una determinada actividad, como asearse, con el dolor controlado, pero que tendrían un importante impacto sobre la calidad de vida. Los aspectos psicosociales del manejo de estos pacientes no deberían ser olvidados nunca por los profesionales que los tratan.

Como conclusión se podría decir que el dolor irruptivo es una entidad muy frecuente que complica el dolor crónico tanto oncológico como no oncológico, a veces difícil de identificar y de no demasiado fácil tratamiento, ni exenta de riesgos. La utilización de potentes opioides transmucosos como el fentanilo en el contexto de un tratamiento basal con opioides de larga duración de acción puede añadir especiales dificultades en su manejo, por lo que el tratamiento habrá de ser individualizado para cada paciente. La titulación de los opioides de acción inmediata deberá ser cuidadosamente

planificada y siguiendo las recomendaciones de la buena práctica clínica. El apoyo psicológico y un buen manejo de las expectativas del paciente deben ser parte de la terapia.

Prepublicación

## BIBLIOGRAFÍA

1. McCarberg BH. The treatment of Breakthrough Pain. *Pain Medicine* 2007;8(S1):S8-S13.
2. Caba F, Benito MC, Montes A, Aguilar JL, de la Torre R, Margarit C. Grupo de Trabajo de Dolor Agudo de la SED. Encuesta nacional sobre dolor en las urgencias hospitalarias. *Rev Soc Esp Dolor* 2014;21(1):3-15.
3. Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, Peruselli C, Adamo S, Alongui G, et al. What to do and what not to do, when diagnosing and treating Breakthrough cancer Pain (BTcP): Expert opinion. *Drugs* 2016;76(3):315-30. DOI: 10.1007/s40265-015-0519-2.
4. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41(3):273-81.
5. CADIME. Tratamiento del dolor irruptivo. *Bol Ter Anda* 2011;27(4).
6. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81(1-2):129-34.
7. Gati A, Gentili M, Baciarello M, Lazzari M, Marzi R, Palombo E, et al. Breakthrough pain in patients with controlled and uncontrolled pain: An observational study. *Pain Res Manag* 2014;19(6):e168-e171.
8. Davis MP, Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. *Am J Hosp Palliat Care* 2004;21(2):137-42.
9. Grond S, Zench D, Diefenbach C, Radbruch L, Lhemann KA. Assessment of cancer: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64(1):107-14.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. Edimburg; 2008.
11. Davies A, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13(4):331-8. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.06.014.

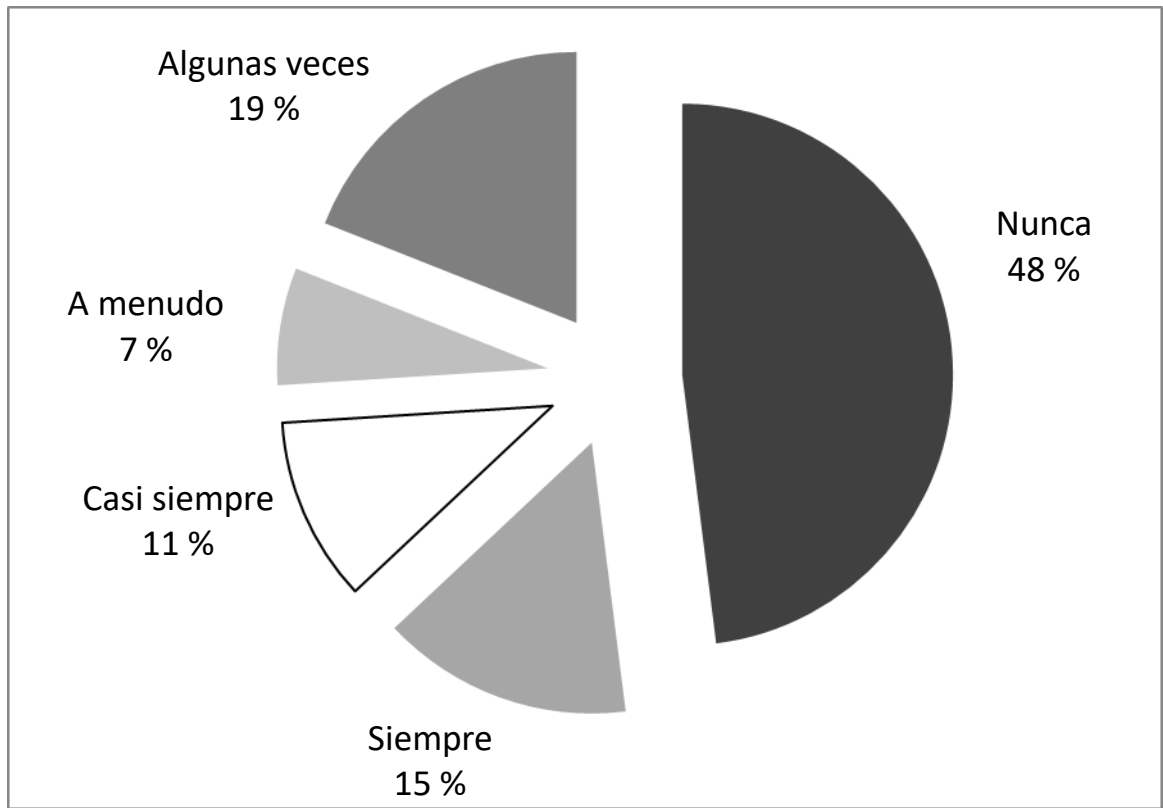
12. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauk F, et al. Episodic (Breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94(3):832-9.
13. Breivick H, Cherny N, Collett B, Conno F, Filbet F, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20(8):1420-33. DOI: 10.1093/annonc/mdp001.
14. Dandrea S, Corli O, Consonni D, Villanyi W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(1):47-76. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015.
15. Gómez-Batiste J, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trelis J, Nabal M, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Manage* 2002;24(1):45-52.
16. Escobar Y, Biete i Sola A, Camba M, Galvez R, Mañas A, Rodríguez CA, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico. Recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dolor* 2013;20(2):61-8.
17. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354(9186):1248-52.
18. Portenoy NK, Bennett DS, Rauk 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(8):583-91.
19. Portenoy NK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer and noncancer pain, part 1: prevalence and characteristics. *J Opioid Manag* 2010;6(2):97-108.
20. Portenoy NK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer and noncancer pain, part 2: impact on function, mood, and quality of life. *J Opioid Manag* 2010;6(2):109-16.
21. 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. DOI: 10.1097/01.j.pain.0000460305.41078.7d.

22. Chou R. 2009 Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in noncancer pain. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(7-8):469-77.
23. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A net-work meta-analysis of the efficacy of opioids analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(4):772-85. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.05.020.
24. Núñez-Olarte JM. Breakthrough cancer pain and rational drug use. *Support Care Cancer* 2017;25(Suppl 1):S11-S17. DOI 10.1007/s00520-017-3636-5
25. 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 managemet strategies. *Eur J Pain* 2011;15(7):756-63. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.12.004.
26. Webster LR. Brekthrough pain in the managemet of chronic persistent pain syndromes. *Am J Manag Care* 2008;14(5):S116-S122.
27. Fisher K, Stiles C, Hagen NA. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Pain Sytmom Manage* 2004;28(6):619-25.
28. Schug SA, Ting S. Fentanyl formulations in the management of pain: An update. *Drugs* 2017;77(7):747-63. DOI: 10.1007/s40265-017-0727-z.
29. Lotsch J, Walter C, Parnham MJ, Oertel BG, Geisslinger G. Pharmacokinetics of Non-Intravenous formulations of Fentanyl. *ClinPharmacokinet* 2013;52(1):23-36. DOI: 10.1007/s40262-012-0016-7.
30. Cortesi PA, D'Angiolella LS, Vellucci S, Allegri M, Casale G, Favaretti c, et al. Cost-effectiveness analysis of oral fentanyl formulations for breakthrough cáncer pain treatment. *PLoS OneNE* 2017;12(6):e0197523. DOI: 10.1371/journal.pone.0179523.
31. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;22(9):805-11.

32. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007;5(7):327-34.
33. Vissers DC, Lenre M, Tolley K, Jakobsson J, Sendersky V, Jansen JP. An economic evaluation of short-acting opioids for treatment of breakthrough pain in patients with cancer. *Value Health* 2011;14(2):274-81. DOI: 10.1016/j.jval.2010.09.007.
34. Kuo KL, Saokaew S, Stenehjem DD. The pharmacoeconomics of breakthrough cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013;27(2):167-75. DOI: 10.3109/15360288.2013.787137.
35. Daenink P, Gagnon B, Gallagher R, Henderson JD, Shir Y, Zimmermann C, et al. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Curr Oncol* 2016;23(2):96-108. DOI: 10.3747/co.23.2865.



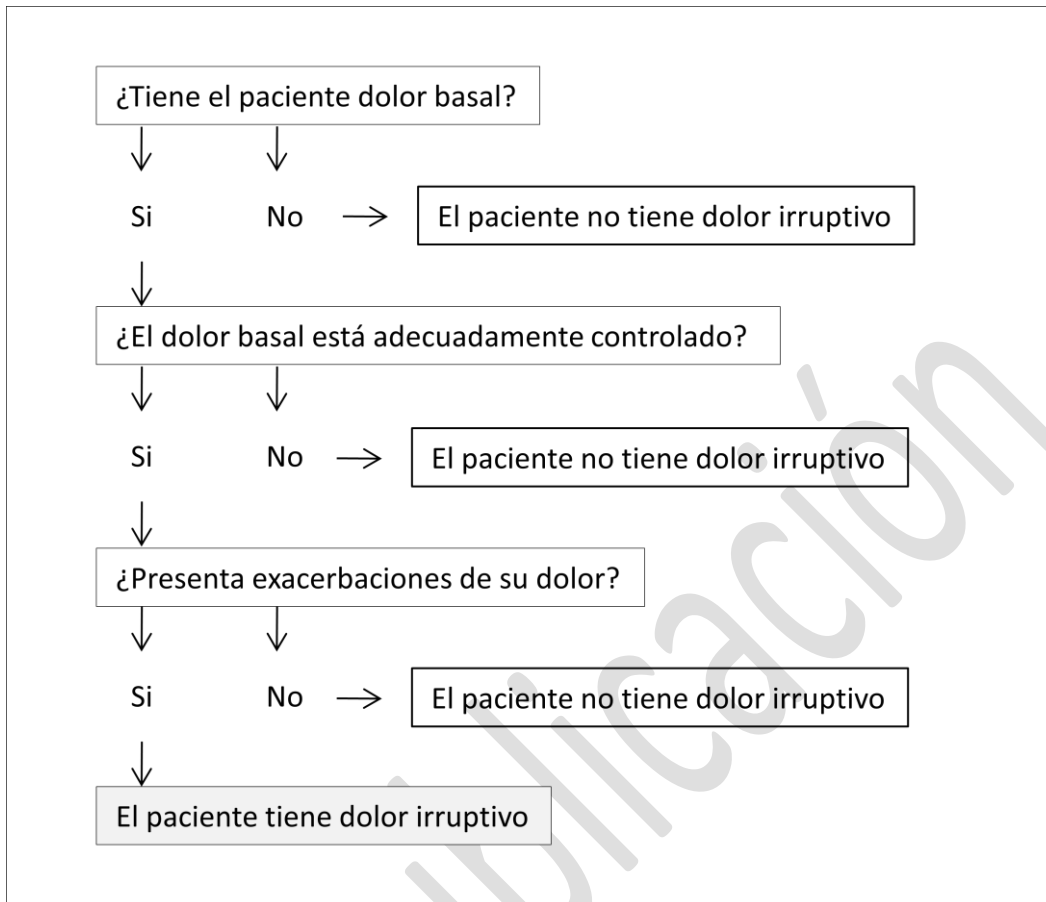
**Figura 1. Predictibilidad del dolor irruptivo en pacientes con cáncer.**



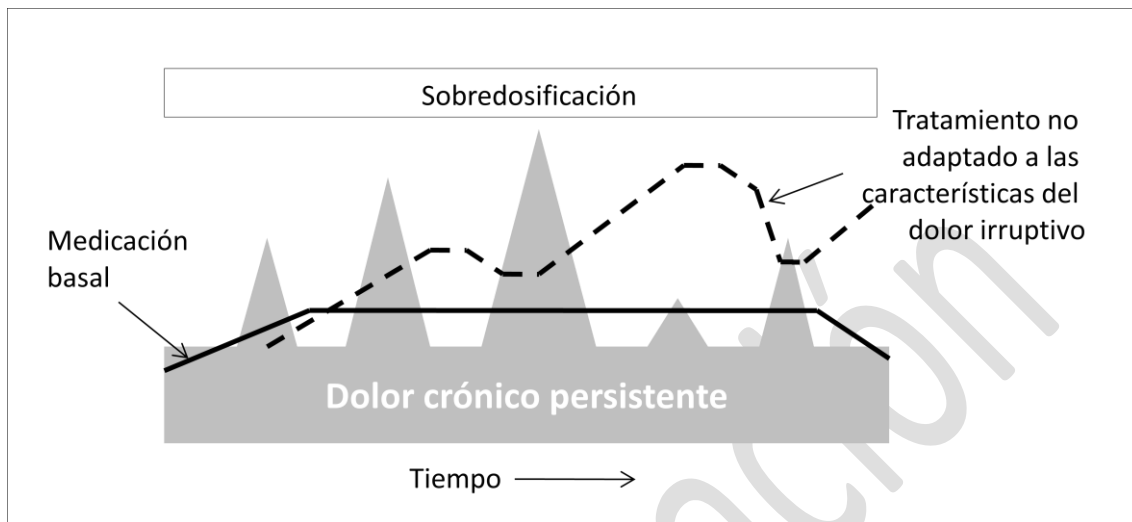
Tomado de Portenoy y cols. (6).

Prepublicación

Figura 2. Algoritmo de Davies para el diagnóstico del dolor irruptivo.



**Figura 3. Tratamiento poco efectivo del dolor irruptivo con opioides orales de liberación rápida (SAO) que no se adaptan a su presentación en el tiempo.**



**Figura 4. Tratamiento ideal del dolor irruptivo con opioides de liberación inmediata (RAO).**

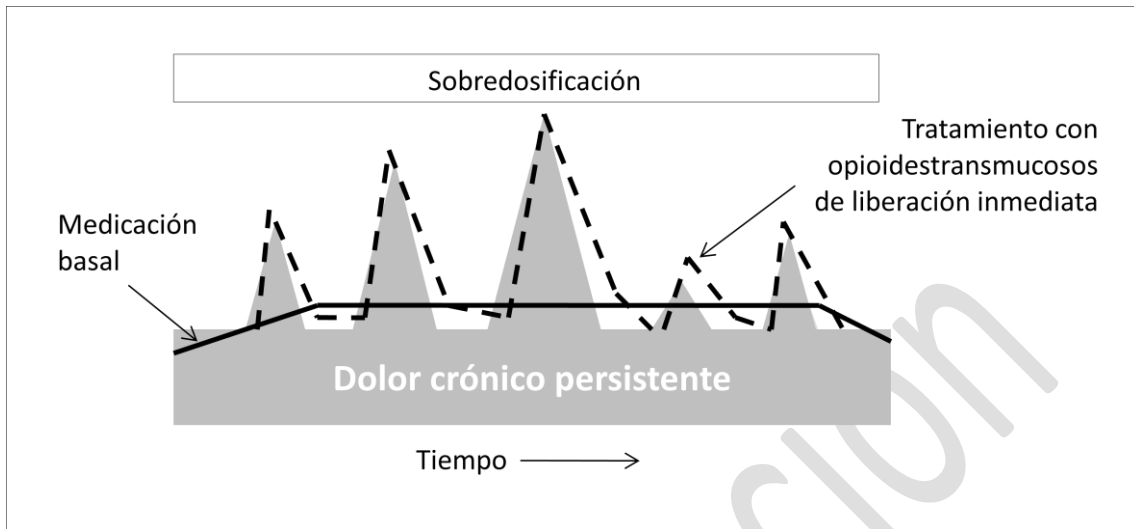
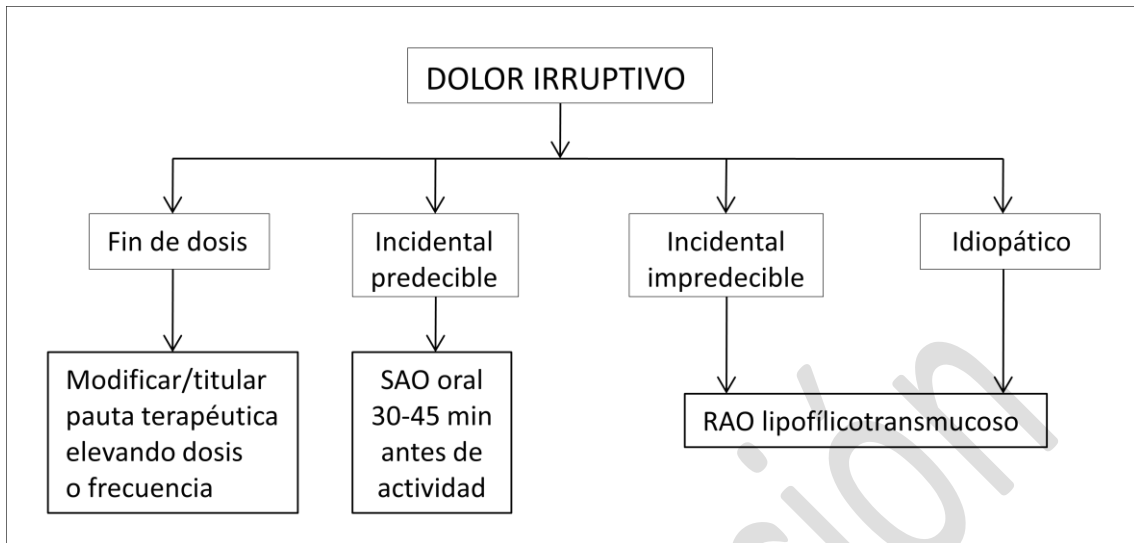


Figura 5. Estrategia terapéutica frente al dolor irruptivo.



SAO: Short Acting Opioids. RAO: Rapid Onset Opioids. Adaptada de McCarberg (1).

**Tabla I. Características generales de los opioides de liberación rápida e inmediata.**

<b>Tipo de opioide</b>	<b>Principio activo</b>	<b>Inicio de analgesia</b>	<b>Duración del efecto</b>	<b>Ventajas (V) y desventajas (D)</b>
SAO	Morfina oral	30-40 min	4 horas	V: disponible en varias presentaciones D: inicio lento, biodisponibilidad variable
	Oxicodona (oral)	30 min	4 horas	Ídem a la morfina
	Hidromorfona (oral)	30 min	4 horas	D: no concentración líquida, no disponible en España
	Metadona (oral)	10-15 min	4-6 horas	D: farmacología compleja D: larga y variable duración del efecto. Riesgo de toxicidad por acumulación
ROO	Fentanilo (transmucoso)	5-10 min	1-2 horas	V: inicio de acción más rápido D: necesidad de titulación

SAO: *Short Acting Opioids*. ROO: *Rapid Onset Opioids*.

**Tabla II. Características de las diferentes presentaciones no parenterales de fentanilo.**

Parámetro	Oral transmucoso					Intranasal		Transdérmico	
	Comprimido con aplicador	Tableta sublingual	Aerosol sublingual	Tableta bucal	Film bucal	Spray nasal	Spray nasal	Parche de liberación sostenida	Sistema iontoforético
<b>Marca y presentaciones (µg)</b>	Actiq® (200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600)	Abstral® (100, 200, 300, 400, 600, 800)	Subsys® (100, 200, 400, 600, 800)	Effentora® (100, 200, 400, 600, 800)	Onsolis® (200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600)	Instanyl® (50, 100, 200)	Pecfent® Lazanda® (100, 400)	Duragesic® (12,5, 25, 50, 75, 100)	Ionsys® (40 µg por dosis liberada en PCA)
<b>Biodisponibilidad</b>	50 %	≈ 70 %	76 %	65 %	71 %	89 %	120 % en relación con Actiq®	92 %	100 % (10 h)
<b>Dosificación y titulación inicial</b>	Dosis inicial: 200 µg Titulación: si no se obtiene analgesia en 15 min, consumir un segundo comp. No más de 2 comp. por episodio	Dosis inicial: 100 µg Titulación: si no se obtiene analgesia en 15-30 min, una segunda tableta. No más de 2 tabletas por episodio	Dosis inicial: 100 µg Titulación: si no se obtiene analgesia en 30 min, una segunda dosis. Si no efectiva incrementar dosis, no antes de las 4 h. No más de dos dosis por episodio	Dosis inicial: 100 µg Titulación: si no se obtiene analgesia en 30 min, una segunda tableta. No más de 2 tabletas por episodio	Dosis inicial: 200 µg Titulación: si no se obtiene analgesia en 15-30 min una segunda lámina. No más de dos láminas por episodio	Dosis inicial: 50 µg Titulación: si no se obtiene analgesia en 10 min, nueva pulverización. Si no se obtiene analgesia, en siguiente episodio considerar utilizar dosificación superior	Dosis inicial de 100 µg Titulación: si no se obtiene analgesia en 30 min, dos nuevas pulverizaciones de 100 µg, una en cada fosa nasal. Si no analgesia, 400 µg 4 h después	No diseñado para dolor irruptivo. En dolor crónico iniciar con dosis de 12,5 µg. Titulación con incrementos de 12,5 o 25 µg	No diseñado para dolor irruptivo
<b>Comienzo de la analgesia</b>	4,2 min para 200 y 800 µg	15 min para 400 µg	5 min	10 min	15 min	2-5 min	10 min	12-24 h	15 min
<b>Duración de la analgesia</b>	145 min (para 200 µg) 215 min (para 800 µg)	60 min para 100-800 µg	Al menos 60 min	Al menos 60 min	Al menos 60 min	120 min (75 µg) 240 min (200 µg)	Al menos 60 min	Más de 1 2h después de retirar el parche	45 min por dosis

Prepublicación