

El uso de fentanilo transdérmico por una unidad de atención domiciliaria en pacientes oncológicos en el final de la vida

R. Lastra del Prado, M. C. Pérez-Caballero, R. Andrés Conejero, M. E. Ortega Izquierdo, J. Lambea Sorrosal, E. Aguirre Ortega, D. Isla Casado, J. I. Mayordomo Cámara, A. Sáenz Cusi, P. Escudero Emperador, A. Tres Sánchez

Resumen

• **Propósito:** Se ha realizado un estudio observacional y retrospectivo para evaluar el modo de utilización y los efectos secundarios de fentanilo transdérmico (FTTS) en pacientes oncológicos en situación terminal.

• **Material y métodos:** Se han evaluado estadísticamente pacientes incluidos en un programa de Atención Domiciliaria que recibieron tratamiento con FTTS.

• **Resultados:** 112 pacientes (p) recibieron tratamiento con FTTS. Mediana de edad de 71.5 años (29-88). 102p presentaban dolor y 10 disnea. Tipo de dolor: visceral 55% p, óseo 25% p, neuropático 12.5%, muscular 5% p y otro 2.5% p. EVA inicial: media 5.9. La analgesia previa a la utilización de fentanilo fue: 31% p AINES, 32.2% p tramadol, 5.6% p codeína y 31% p morfina. La dosis mediana inicial de fentanilo fue 50mgr/hora (25-300). La dosis mediana final fue 75 mgr/hora (25-400). EVA final media: 3,3. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44 días (1-372). 35 p (31%) presentaron náuseas G2-3, somnolencia 5 p, agitación y/o delirio 13 p. 81 p (72%) precisaron laxantes. En 10 p fue necesario rotar a otro opioide: 4 p por toxicidad y 6 p por mal control del dolor.

• **Conclusiones:** El FTTS es un analgésico bien tolerado en pacientes terminales y proporciona una analgesia adecuada (91%), a un bajo coste en cuanto a yatrogenia intolerable (4%), tanto con paso previo con opioides como directamente desde primer escalón analgésico OMS.

Palabras clave:

Fentanilo TT-S. Dolor oncológico. Cuidados paliativos.

Oncología, 2005; 28 (10):477-482

Summary

• **Purpose:** An observational and retrospective study was performed in order to evaluate the activity and toxicity of transdermal fentanyl in patients with advanced cancer.

• **Material and methods:** 112 patients treated by a home palliative care unit were studied. The characteristics of patients, analgesic treatments, and opioid rotation were analysed from the beginning of fentanyl administration to the death.

• **Results:** The mean age of the patients (p) was 71.5 years (range, 29-88). The indication for opioid administration was pain in 102 and dyspnea in 10 patients. The type of pain was visceral in 56 p (55%), bony in 25 p (25%), neuropathic in 13 p (12.8%), muscular in 5 p (5%), and others in 3 p (2.1%). The baseline mean value of the pain analogical visual scale (AVS) was 5.9. The analgesics administered before fentanyl were tramadol (32.2%), NSAIDs (31%), morphine (31%) and codeine (5.6%). The median initial dose of fentanyl was 50 µg (range, 25-300). The final mean dose at the time of death was 75 µg (25-400). The final mean AVS was 3.3. The median treatment duration was 44 days (range, 1 to 372). It caused G2-3 nausea in 35 p (31%), somnolence in 13 p, and agitation in 5 p; 81 patients received laxatives. Opioid rotation with morphine was necessary in 10 p because of toxicity, and in 6 p because uncontrolled pain.

• **Conclusions:** Transdermal fentanyl is a well tolerated analgesic in patients with advanced cancer, providing a good analgesia in up to 91% of the patients previously treated with opioids, as well as of the patients proceeding directly from the first or second step of the WHO ladder.

Key words: Transdermal fentanyl. Cancer pain. Palliative care.

Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados, muy cerca ya de alcanzar a las enfermedades cardiovasculares, que todavía suponen la primera causa. Algunos datos indican que entre el 10-15% de los pacientes con tumores sólidos no metastáticos, en torno al 40% de los metastáticos, y un 70-80% de los pacientes en la fase final de la enfermedad, tendrán dolor severo que interferirá con su calidad de vida y su actividad normal¹. Las personas con cáncer pueden presentar dolor como uno de los primeros síntomas de su enfermedad, y más adelante, como síntoma de progresión de la misma². La atención de estos enfermos ha mejorado mucho desde la creación de unidades de atención domiciliaria.

En 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso la escalera analgésica, como forma de universalizar el control del dolor por el colectivo sanitario. Este objetivo en buena medida se ha cumplido, permitiendo controlar el dolor en un 70-90% de los casos³. En el último peldaño de esta escalera se encuentran los analgésicos opioides mayores, co-

mo la morfina, con muchos años de experiencia y múltiples estudios que avalan su efectividad. Estos analgésicos están indicados para dolores moderados-severos, con graduación en la Escala Visual Analógica (EVA) mayor de 7.

En este sentido la incorporación del fentanilo transdérmico (fentanilo TTS) ha supuesto un gran avance en el manejo de los pacientes con dolor severo, dotando a los sanitarios de mayor arsenal terapéutico y nuevas vías de administración, posibilitando nuevas rotaciones⁴, y mejorando el perfil de seguridad⁵.

El fentanilo comenzó a usarse con restricciones en Alemania en 1995⁶, y no fue hasta 1998 cuando su uso se generalizó, comercializándose también en España, con el nombre de "Durogesic"⁷. Inicialmente su principal indicación residía en aquellos pacientes donde no se podía garantizar una vía oral adecuada, especialmente en pacientes con cáncer gastrointestinal o de la esfera otorrinolaringológica⁸. Se diseñó para ofrecer una administración no invasiva y continuada (sistema TTS). Desde entonces hasta ahora, en muy pocos años han aparecido múltiples estudios que demuestran la eficacia del fentanilo en

el tratamiento del dolor de los diversos tipos de cáncer⁹⁻¹¹, así como del dolor provocado por los propios tratamientos antineoplásicos (radioterapia, mucositis, esofagitis...) ¹² y de otros tipo de dolores cronificados^{13, 14}.

Respecto a los efectos adversos, en general se ha ido describiendo un mejor perfil que otros analgésicos opioides en cuanto a efectos clínicamente importantes (depresión respiratoria, estreñimiento, mareos, psicosis...) ¹⁵.

Por sus características farmacocinéticas^{6, 12}, bajo peso molecular y alta lipofilia, se absorbe a través del tejido celular subcutáneo pasando directamente a la circulación sanguínea, evitando el primer paso hepático. Su forma sostenida de difusión mantiene estables las concentraciones séricas de fentanilo. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis más bajo posible (2,5 mg, a un ritmo de difusión de 25 µgr/h.) e ir aumentando progresivamente hasta conseguir el adecuado control del dolor. Desde la primera aplicación existe un periodo de latencia, cuya media es de 13 horas, hasta que se alcanzan los niveles terapéuticos en sangre. Por otra parte, existen tablas de bioequivalencia, que permiten rotar desde morfina a fentanilo y viceversa.

Con estos antecedentes, y de cara a evaluar la utilización del fentanilo en las condiciones clínicas reales hemos diseñado este estudio con los siguientes objetivos: evaluar la efectividad y la tolerancia del fentanilo TTS en pacientes con dolor oncológico crónico atendidos a domicilio por una unidad de cuidados paliativos.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio observacional, retrospectivo en 112 pacientes oncológicos que estaban en seguimiento por una Unidad de Atención Domiciliaria del área de Salud III de la provincia de Zaragoza, y que en algún momento de su evolución recibieron tratamiento con fentanilo-TTS.

Los pacientes eran remitidos por el servicio de de oncología médica del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

No existía límite de edad y debían de cumplir los siguientes criterios:

Haberse desestimado cualquier tipo de tratamiento activo antineoplásico; pacientes no institucionalizados,

que residían en un domicilio; presentar dolor que, bien por insuficiente control con primer o segundo escalón, o bien por necesidad de rotación opioides, fueran a comenzar tratamiento con fentanilo TTS.

La inclusión y el seguimiento se llevó a cabo por un equipo de médico y enfermera que visitaban al enfermo una mediana de 2 veces por semana, y se encargaron de recoger todos los datos.

Hemos analizado mediante métodos estadísticos descriptivos las variables edad, sexo, tipo y localización tumoral, EVA inicial y final, tipo de dolor, analgesia previa, dosis inicial y dosis final de fentanilo, tiempo hasta el primer incremento de dosis, coadyuvancia analgésica, efectos secundarios y en su caso, necesidad de rotación opioides. El adecuado control analgésico se valoró con la estabilización analgésica durante una semana, sin necesidad de aumento de dosis ni de cambio opioide. El grado de satisfacción del paciente se evaluó con el control del dolor (EVA) y mediante la presencia o no de los efectos adversos potencialmente atribuibles al fentanilo.

Resultados

Características de los pacientes

Desde junio de 1999 hasta junio de 2004, han sido analizados un total de 112 pacientes incluidos en el programa de cuidados paliativos domiciliarios en tratamiento con fentanilo TTS.

La mediana de edad fue de 71,5 años con un rango que oscila desde los 29 a los 88 años. De los 112, 46 (41%) fueron mujeres y 66 hombres (59%). El 100% eran pacientes con diagnóstico previo de neoplasia maligna, que tras el diagnóstico inicial o tras tratamiento previo oncológico, se había desechado continuar con tratamiento oncológico activo. Por localización primaria tumoral, en 47 pacientes el origen era gastrointestinal, pulmonar en 25, genitourinario en 14, mamario en 7, otorrinolaringológicos 6, origen desconocido en 6 y otros (cerebral, melanoma...) 7 (Tabla I).

La mediana de duración del tratamiento fue de 44 días con un rango que va desde 1 a 372. En 102 pacientes finalizó el tratamiento con fentanilo por fallecimiento y en 10 por rotación opioides.

TABLA I

Características de los pacientes y del dolor

Características de los pacientes:	
Mujeres	46 (41,07%)
Hombres	66 (59,03 %)
Total	112
Tumor gastrointestinal	47 (42%)
Tumor pulmonar	25 (23%)
Tumor genitourinario	14 (13%)
Tumor mamario	7 (6%)
Tumor ORL	6 (5%)
COD	6 (5%)
Otros	7 (6%)
Características del dolor:	
Visceral	55%
Óseo	25%
Neuropáticas	10%
Muscular	5%

Características del dolor

El motivo de uso de fentanilo fue por dolor moderado-intenso en 102 pacientes (91,07%) y en 10 por disnea de mínimos esfuerzos. En cuanto a las características del dolor, en el 55% de los pacientes se trataba de un dolor de tipo visceral, en el 25% de tipo óseo, en el 10% de características neuropáticas, y en el 5% muscular (Tabla I).

La mediana de la intensidad del dolor, medida mediante EVA (1-10), antes de empezar el tratamiento con fentanilo, fue de 6. (Media 5,97).

Evolución y eficacia del tratamiento con fentanilo

Un 31% de los pacientes de este estudio comenzaron tratamiento con parches de fentanilo directamente desde analgesia del primer escalón de la escala analgésica de la OMS (paracetamol, piroxicán, metamizol, ibuprofeno y aciclofenaco). Un 37,8% pasaron desde analgesia del 2º escalón (32,2% desde tramadol, y 5,6% desde codeína). Y en un 31% el cambio fue desde otro opioide de tercer escalón (morfina). La dosis mediana con la que nuestros pacientes comenzaron con fentanilo fue de 50 µgr/h (rango de 25-300). La mediana de la dosis final fue de 75 µgr/hora (25-400).

En 31 pacientes se utilizaron fármacos coadyu-

TABLA II

Analgesia, seguridad y efectividad

Analgesia previa:	
1º escalón	31%
2º escalón	38%
3º escalón	31%
Perfil de seguridad	
Dosis inicial mediana	50 (gr/h)
Dosis final mediana	75 (gr/h)
Estreñimiento	72%
Nauseas/vómitos	31%
Delirio	7%
Desorientación	4%
Somnolencia	4%
Mareos y cefalea	4%
Insuf. Resp.	2%
Efectividad	
EVA mediana inicial	6
EVA media inicial	5,97
EVA mediana final	3
EVA media final	3,3
Eficacia analgésica	91%
Toxicidad intolerable	4%

vantes: antidepresivos en 7, antiepilépticos en 11, neurolépticos en 3, AINES en 13 y otros en 4 pacientes

La mediana de intensidad de dolor mediante EVA una vez en tratamiento con fentanilo fue de 3 (media 3,3)

De los 112 pacientes, sólo en 10 (8%) hubo que cambiar el tratamiento analgésico: En 6 casos por mal control de dolor, y en 4 por mala tolerancia (Tabla II).

Perfil de seguridad del fentanilo

En sus diferentes grados, el efecto adverso atribuible al fentanilo más frecuente fue el estreñimiento. En la mayoría de los casos, el problema se resolvió con la toma de laxantes durante el tratamiento antiálgico. En 10 pacientes fue necesario recurrir a enemas de limpieza. De los 81 pacientes (72%) que tomaron laxantes, 50 (45%) sólo precisaron uno (lactulosa), 22 (20%) requirieron dos y 9 (8%) tuvieron que combinar tres (senosidos, parafinas...)

Presentaron náuseas y/o vómitos en Grado 2 o 3 de la OMS durante el seguimiento 35 (31%). De éstos, 31 se controlaron con un solo antiemético (mayoritariamente metoclopramina) y 4 tomaron 2 antieméticos.

Otros efectos adversos que se recogieron fueron: delirio en 8 pacientes, agitación y desorientación en 5, somnolencia en 5., mareos y cefaleas en 2., alteraciones respiratorias en 2, mioclonias en 1.

En ningún caso fue necesario cambiar de analgésico por los dos efectos secundarios más frecuentes (estreñimiento y náuseas).

En 4 pacientes fue necesario retirar el fentanilo por intolerancia (delirio, mioclonias y agitación) (Tabla II).

Discusión

El fentanilo ha demostrado ser un fármaco eficaz para el tratamiento del dolor oncológico. Tras 8 años de uso la experiencia es grande, y son ya muchos los estudios que lo avalan respecto al control analgésico, tolerancia, comodidad y seguridad¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo es mucho menor la literatura que existe en cuanto al uso del fentanilo transdérmico en los pacientes con tratamiento paliativo en los últimos días de su vida. Los resultados de este estudio aquí expuestos, a pesar de las grandes limitaciones de su diseño observacional, confirman los resultados de otros trabajos publicados en revistas científicas, en cuanto a los parámetros anteriormente citados¹⁹. El interés de este tipo de estudios, reside en poder extrapolar esa gran eficacia, a situaciones clínicas diarias, cotidianas, de gran complejidad. Los datos recogidos, son menos interpretables, pero por otra parte incluye y valora a determinadas poblaciones, que mayoritariamente no están representadas en los ensayos clínicos. Tal es el caso de los pacientes de nuestra muestra, y de pacientes en programas de cuidados paliativos con un pronóstico vital muy reducido y una importante problemática biopsicosocial acompañante.

La dosis de inicio de fentanilo fue el doble de la recomendada por la mayoría de las guías. Esto puede ser debido a que casi un tercio de los pacientes ya estaban tomando opioides, y por otra parte, el adecuado perfil de seguridad, da margen para en estos pacientes ser más enérgicos en el tratamiento del do-

lor. Así lo demuestra también el hecho de que otro tercio de los pacientes pasarán directamente del primer al tercer escalón de la escalera de OMS²⁰. Por otra parte, en estas personas especialmente frágiles, se consiguió un adecuado control sintomático en la mayoría de los casos sin apenas precisar gran incremento de dosis (mediana de inicio 50 µgr/h y mediana de finalización 75 µgr/h).

Finalmente, resulta interesante comprobar cómo para estos pacientes disponemos de un arma capaz de conseguir un adecuado control analgésico en (91%), a un bajo coste en cuanto a yatrogenia intolerable (4%), y mediante un mecanismo cómodo para el propio enfermo.

Correspondencia:
Dr. R. Lastra del Prado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
C/ Juan Bosco, 15
E-50009 Zaragoza
rodrigolastra@terra.es

Bibliografía

- Gómez M, Ojeda M. Control de síntomas. Cuidados paliativos (4ªed). Las Palmas: 2003.
- González BM, Ordóñez A. Dolor y cáncer. Madrid: Médica Panamericana, 2003.
- World Health Organisation. Cancer pain relief. Geneva: WHO, 1986.
- Mc Namara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. Palliative Medicine 2002; 16: 425-434.
- Kato K, Mizaki T, Yamazaki S et al. A study of transdermal fentanyl in cancer pain at Aichi-Cancer Center. Yaku-gaku Zasshi 2004; 124(5):287-291.
- Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. Palliat Med 2001; 15: 309-321.
- Contreras J, Herruzo I, Villanueva A. Experiencia en la utilización del fentanilo transdérmico en un servicio de oncología radioterápica. Revista de Oncología 2003; 5: 336-340.
- Grond S, Zech D, Lehmann KA. Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain: a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. Pain 1997; 69: 191-198.
- Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. The lancet oncology 2001; 2: 165-172.

10. Nugent M, Davis C, Brooks D. Long-Term observations of patients receiving transdermal fentanyl after a randomised trial. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21 (5): 385-191.
11. Ellershaw JE, Kinder C, Hons BCs. Care of the dying: Is pain control compromised or enhanced by continuation of the fentanyl transdermal patch in the dying phase? *J Pain Symptom Manage* 2002; 24 (4): 398-403.
12. Barutell C, Ribera M^aV, Martínez P. Fentanilo. *Dolor* 2004; 19:98-104.
13. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preferences, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13 (5): 168-175.
14. Megido JA, Velasco L, Rodríguez M. Efectividad del fentanilo transdérmico en el tratamiento del dolor crónico. *Medicina Paliativa* 2000.; 7 (2): 57-61.
15. Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med.* 2003; 6(4):557-63.
16. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin oncol* 1998; 16: 1588-1583.
17. Kongsgaard UE, Poulain P. Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. *Eur J Pain* 1998; 2: 53-62.
18. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain preference, efficacy and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 254-261.
19. Urch CE, Carr S, Minton O. A retrospective review of the use of fentanil in a hospital palliative care setting. *Palliat Med.* 2004;18(6):516-9.
20. McNicol E, Stassels S, Goudas L. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1975-1992.