



Manejo del dolor irruptivo oncológico

Paula Peleteiro

Oncología Radioterápica. Hospital
Universitario de Santiago de Compostela.

KYOWA KIRIN



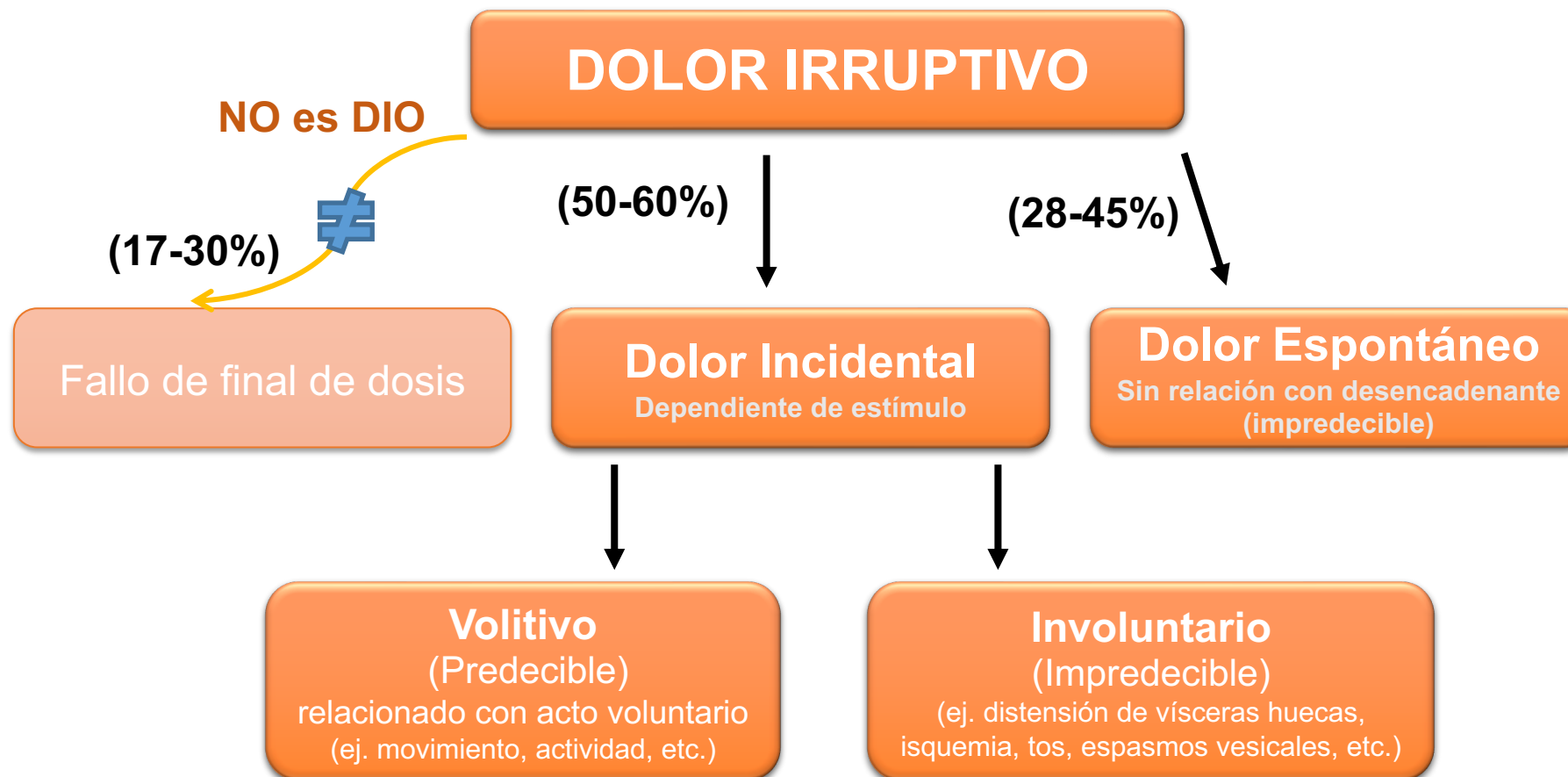
¿Qué conviene
recordar?

¿Qué es el dolor irruptivo oncológico (DIO)?



“Es una exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y de moderada a elevada intensidad, que aparece bien espontáneamente bien relacionada con un detonante predecible o no, que sufre el paciente cuando éste presenta un dolor basal estabilizado y controlado. (...)”

Clasificación del DIO



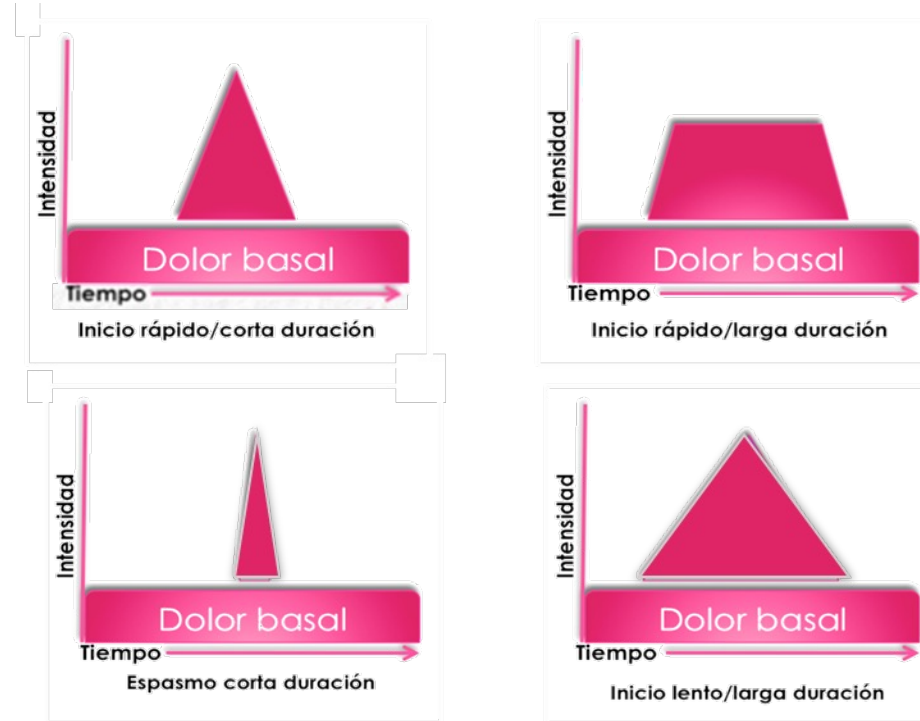
Prevalencia del DIO

- **Prevalencia oscila 19%-89%:**
 - **19%** (pacientes con cáncer avanzado)²
 - **89%** (pacientes ingresados en residencias de cuidados paliativos con pronóstico de ≤6-meses)³
- La prevalencia del DIO varía debido a diferencias en:
 - Definiciones del DI oncológico
 - Métodos de estudio
 - Poblaciones

Características y Tipos de DIO

- ❑ **Localización:** Normalmente igual dolor basal
- ❑ **Inicio:** rápido
 - **Media:** 3´
 - Dolor incidental: 76% inicio paroxístico
 - Dolor espontáneo: 52% inicio paroxístico
- ❑ **Intensidad:** Moderada-severa
 - EVA ≥ 7 (0–10)
- ❑ **Duración:** Duración corta (menos de 1hora)
 - **Media** 30´
 - Causa neuropática: 91% < 30´
 - Causa somática o visceral: 62–69% < 30´
- ❑ **Nº episodios:** 3-4 al día

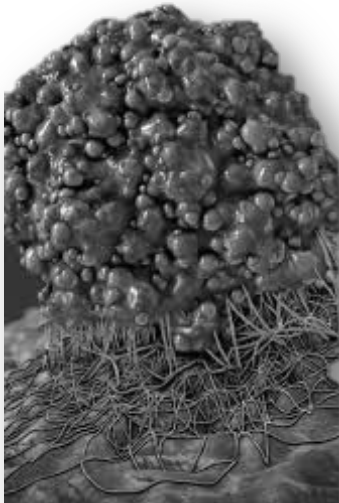
Distintos perfiles de DIO



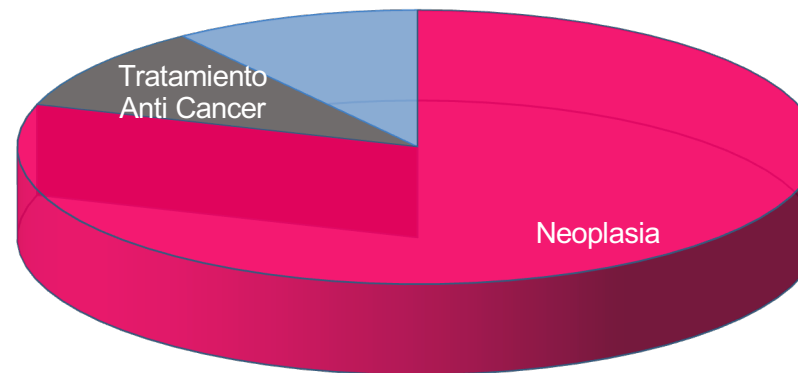
Causas del DIO

Normalmente el DIO es del mismo tipo que el dolor basal, pero en ocasiones puede ser diferente

- El **70-80%** causado por la neoplasia
- **10-20%** Ocasionado por pruebas diagnósticas y ttos antineoplásicos
- **10%** Origen no relacionado con el proceso oncológico
(procesos simultáneos al cáncer, herpes zóster, colecistitis aguda, etc...)



Origen del DIO



Sólo en la mitad de los casos se puede identificar factores desencadenantes

Fisiopatología del Dolor

- Según **mecanismos subyacentes**¹⁻³:

- **Dolor nociceptivo (28%)**: *somático o visceral*
 - Nociceptivos somáticos: Procedentes de heridas en tejidos corporales no viscerales
 - Características: Dolor agudo, lancinante, sordo y continuo
 - Nociceptivos viscerales: Procedentes de heridas en las vísceras (órganos internos del tórax y el abdomen)
 - Características: Dolor difuso, vago, sordo y arrastrante, como una presión
- **Dolor neuropático (10%)**: *originado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso (puede persistir en ausencia de herida)*
 - Características: Dolor hormigueante, quemante o penetrante, como una descarga eléctrica
- **Dolor de etiología mixta (52%)**: *nociceptivo y neuropático*

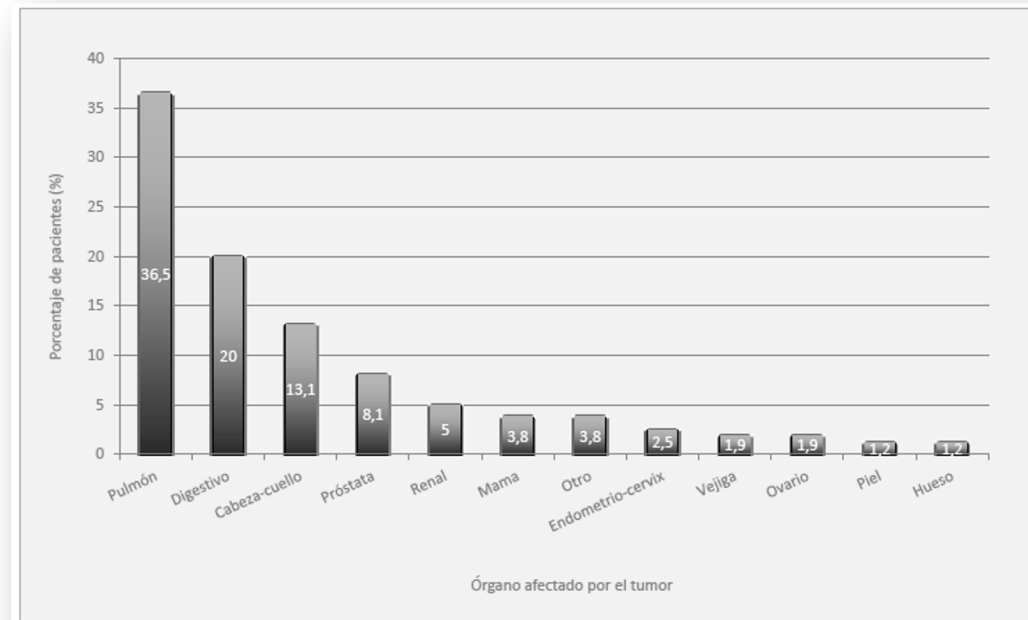
Tipos de dolor irruptivo oncológico

Los pacientes pueden experimentar más de un tipo de DIO al día



El DIO puede presentarse en todos los procesos oncológicos

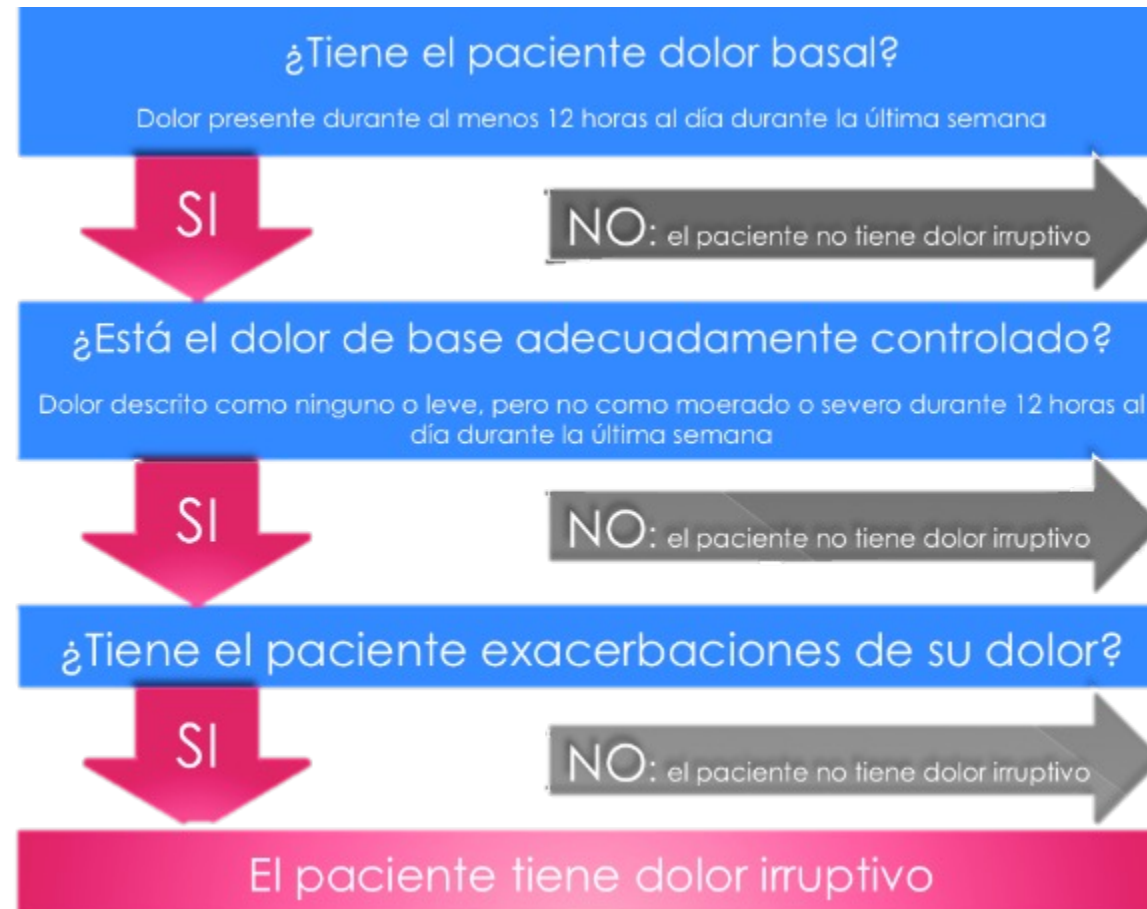
Proporción de pacientes en función de la localización del tumor primario según “estudio TITULAR”



Implicaciones clínicas del DIO

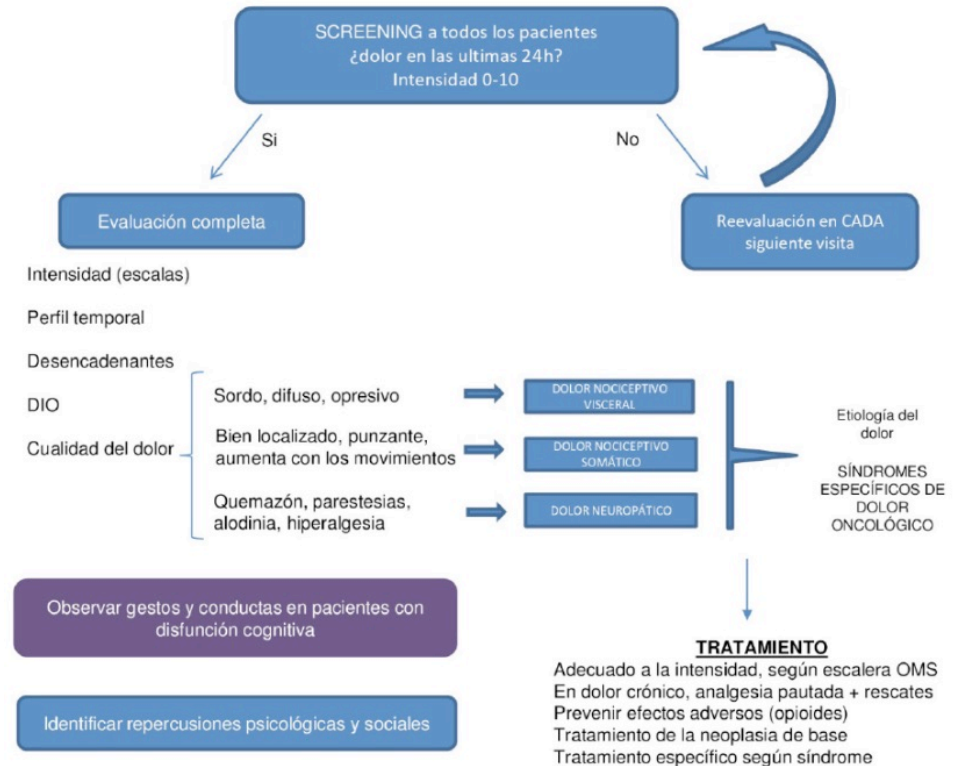


Diagnóstico DIO: Algoritmo Davies



Evaluación DIO

- **Historia clínica:** conocimiento de la enfermedad de base, comorbilidades, situación funcional, expectativa de vida, etc.
- Es importante investigar los antecedentes de trastornos psicológicos o consumo de drogas, incluyendo el riesgo adictivo.
- **Exploración física** con especial atención a la evaluación neurológica.
- **Características del dolor:** localización e irradiación, intensidad (tanto basal como en las exacerbaciones), cualidad (opresivo, punzante, urente, cólico, etc), factores precipitantes o aliviadores, patrón temporal (momento de inicio del dolor, duración, número de crisis diarias, tiempo que tarda en alcanzar la máxima intensidad), signos y síntomas asociados, respuesta al tratamiento analgésico previo y al actual, impacto en el sueño, actividad cotidiana y estado de ánimo.



Tratamiento del DIO

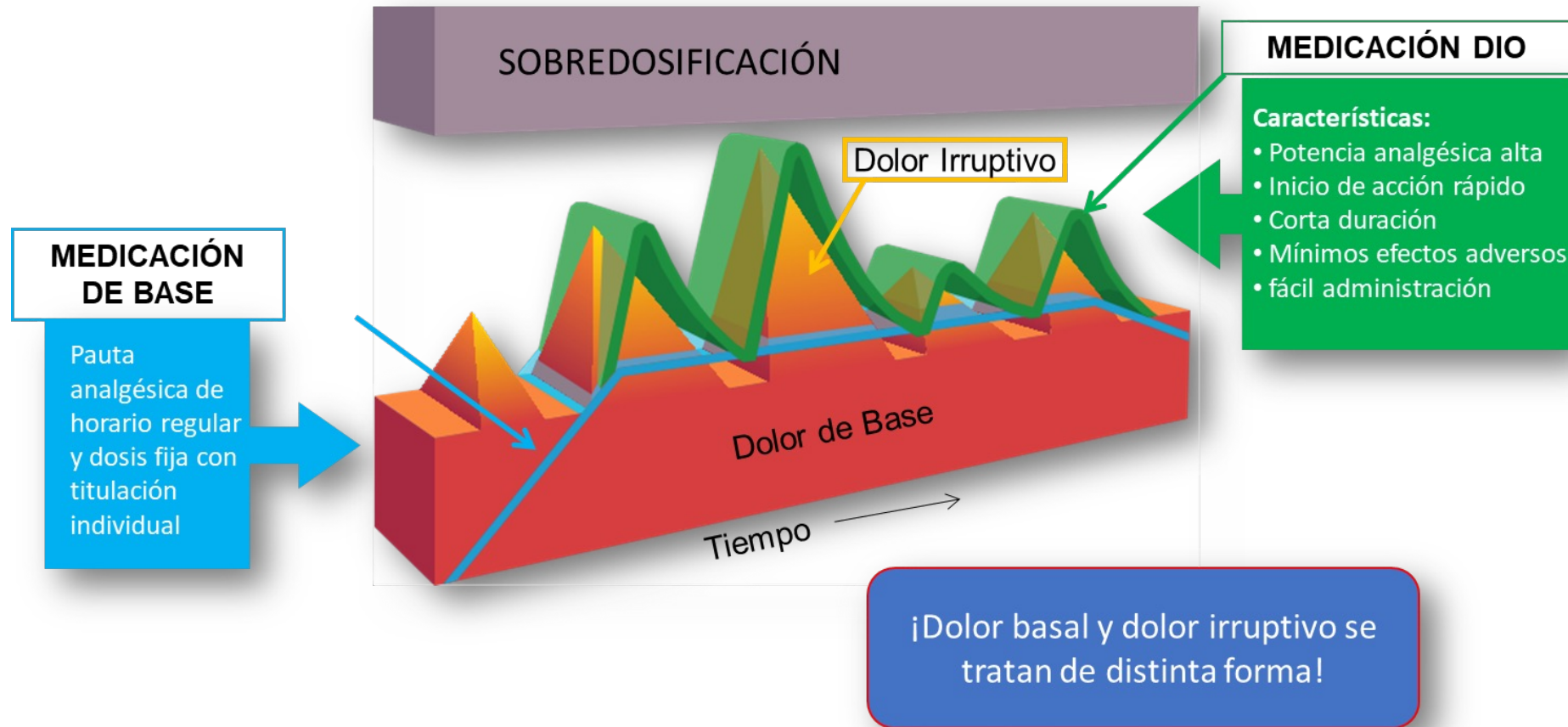
Antes de decidir la estrategia de control del dolor irruptivo debemos considerar si:

1. El tratamiento opioide utilizado en el control del dolor basal es adecuado
2. Los episodios frecuentes de dolor irruptivo indican un tratamiento inadecuado del dolor persistente
3. Cuando un paciente experimenta más de cuatro episodios diarios de dolor irruptivo, es necesario reevaluar de nuevo la causa del dolor
4. También está justificado un nuevo abordaje del tratamiento del dolor de base

Debemos valorar:

1. Riesgo de abuso a opioides
2. El subtipo de dolor irruptivo
3. La farmacología del tratamiento
4. Capacidad clínica para estructurar y monitorizar programas

Tratamiento DIO



Naturaleza lipofílica vs hidrofílica de opioides

- Los opioides de liberación inmediata con naturaleza hidrofílica presentan una farmacocinética sub-óptima:¹
 - No traspasa rápidamente las células de la mucosa oral²
 - Se absorbe principalmente en el tracto gastrointestinal
 - Tienen un lento inicio de acción y susceptibilidad al metabolismo de primer paso³

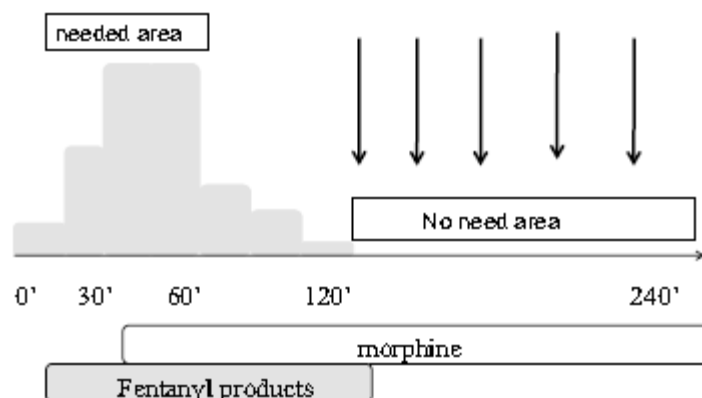
Hidrofílico



Lipofílico

Opioide de liberación inmediata	Inicio analgesia (minutos)	Duración de efectos (horas)	Ventajas (V)/Inconvenientes (I)
Morfina (oral)	30–40	4	V – disponible en múltiples formas de dosificación, concentrado líquido I – lento inicio de la analgesia para el BTP idiopático. Muy astringente
Oxycodona (oral)	30	4	V – mismas que la morfina (mejor aceptada), mejor biodisponibilidad.
Hidromorfona (oral)	30	4	I – no es concentrado líquido, lento inicio de analgesia para el BTP idiopático
Metadona	~10–15	4–6	V – inicio más rápido de la analgesia en un pequeño estudio I – farmacología y farmacocinética complejas
Fentanilo (transmucosa)	~5–10	1–2	– Alta potencia 100 veces superior a la morfina – Es el más lipofílico de los opioides LI clínicamente disponibles – Muy adecuado para administración transmucosa – Atraviesa rápidamente las barreras celulares, incluida la BHE – Amplia distribución en los tejidos – Inicio de la analgesia muy rápido

Guía SEOM 2017: Características tratamiento ideal DIO



Drugs
<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01466-5>

titration, opioid switching) and supplement with rescue medication. Opioids are the drug rescue of choice for BTCP and the ideal medication should meet the following:

High potency analgesia,
rapid onset of action,
short duration of action,
minimal side effects, and
easy administration (self-administration).

Traditionally, immediate-release morphine has been used to treat BTCP, but its mechanism is not suited for this purpose. Rapid-onset opioids (ROOs) have been developed for this purpose; in particular, transmucosal and intranasal fentanyl (level of evidence IV, degree of recommendation C). Table 4 displays the ROOs available in Spain and their characteristics. Fentanyl should be titrated to an appropriate dose for each individual patient, considering its rapid onset and side effects.

Guía ESMO 2018



Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv149–iv176, 2018
doi:10.1093/annonc/mdy132

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

M. Fallon¹, R. Giusti², F. Alelli³, P. Hoskin⁴, R. Rolke⁵, M. Sharma⁶ & C. I. Ripamonti⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

All patients should receive ATC dosing with provision of a rescue or breakthrough dose to manage transient exacerbations of pain. A breakthrough dose is usually equivalent to 10%–15% of the total daily dose. If more than four rescue doses per day are necessary, the baseline opioid treatment with a slow-release formulation must be adapted. Opioids...

morfina (IIB)



Fentanilo transmucoso tratamiento recomendado DIO

Recommendations:

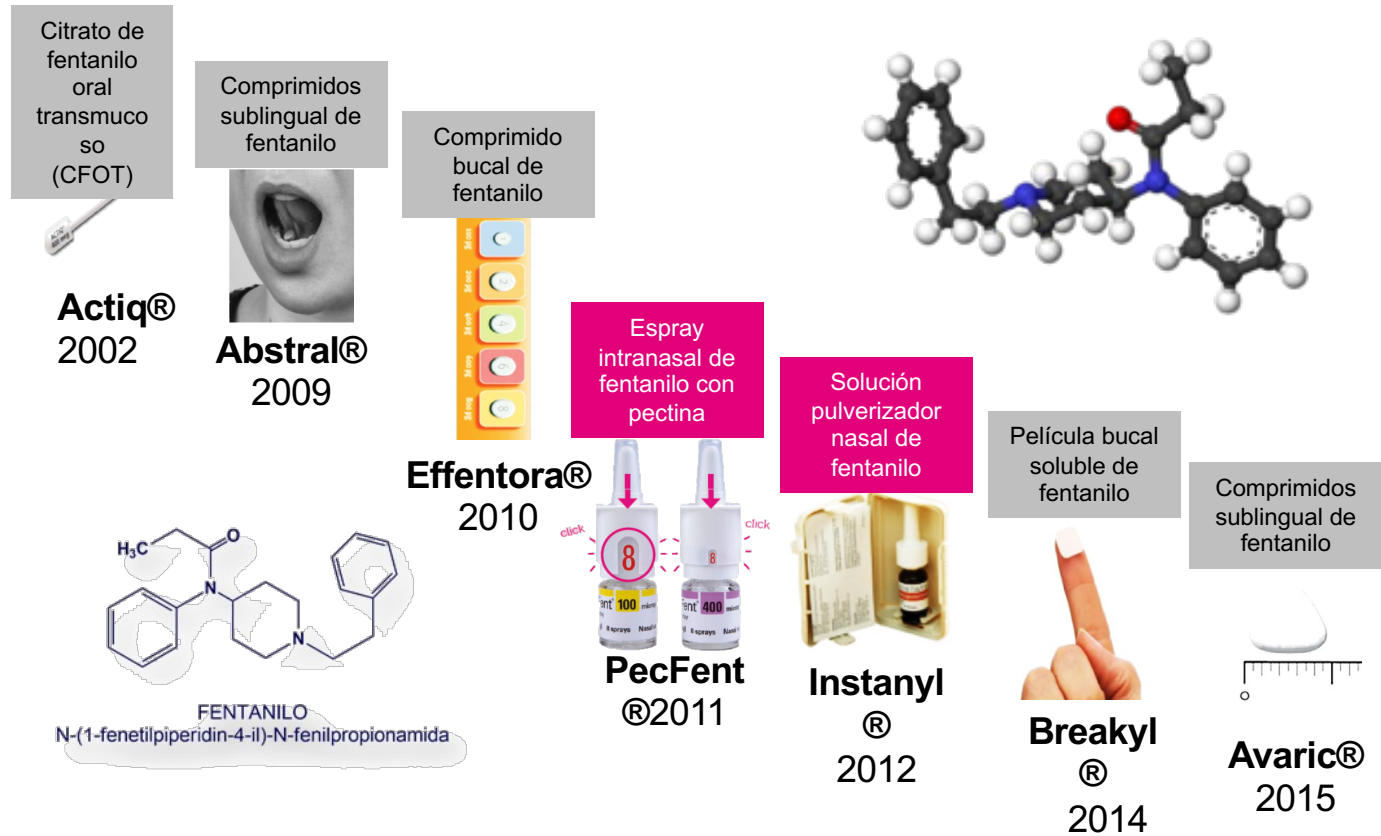
- Immediate-release opioids should be used to treat BTcP that is opioid-responsive and for which background cancer pain management has been optimised [I, A].
- Transmucosal fentanyl formulations (oral, buccal, sublingual and intranasal) have a role in unpredictable and rapid-onset BTcP [I, A].

There are indications for standard normal-release oral opioids (e.g. morphine) that include a slow-onset BTcP or a pre-emptive administration of oral opioids ~30 minutes before a predictable BTcP triggered by known...

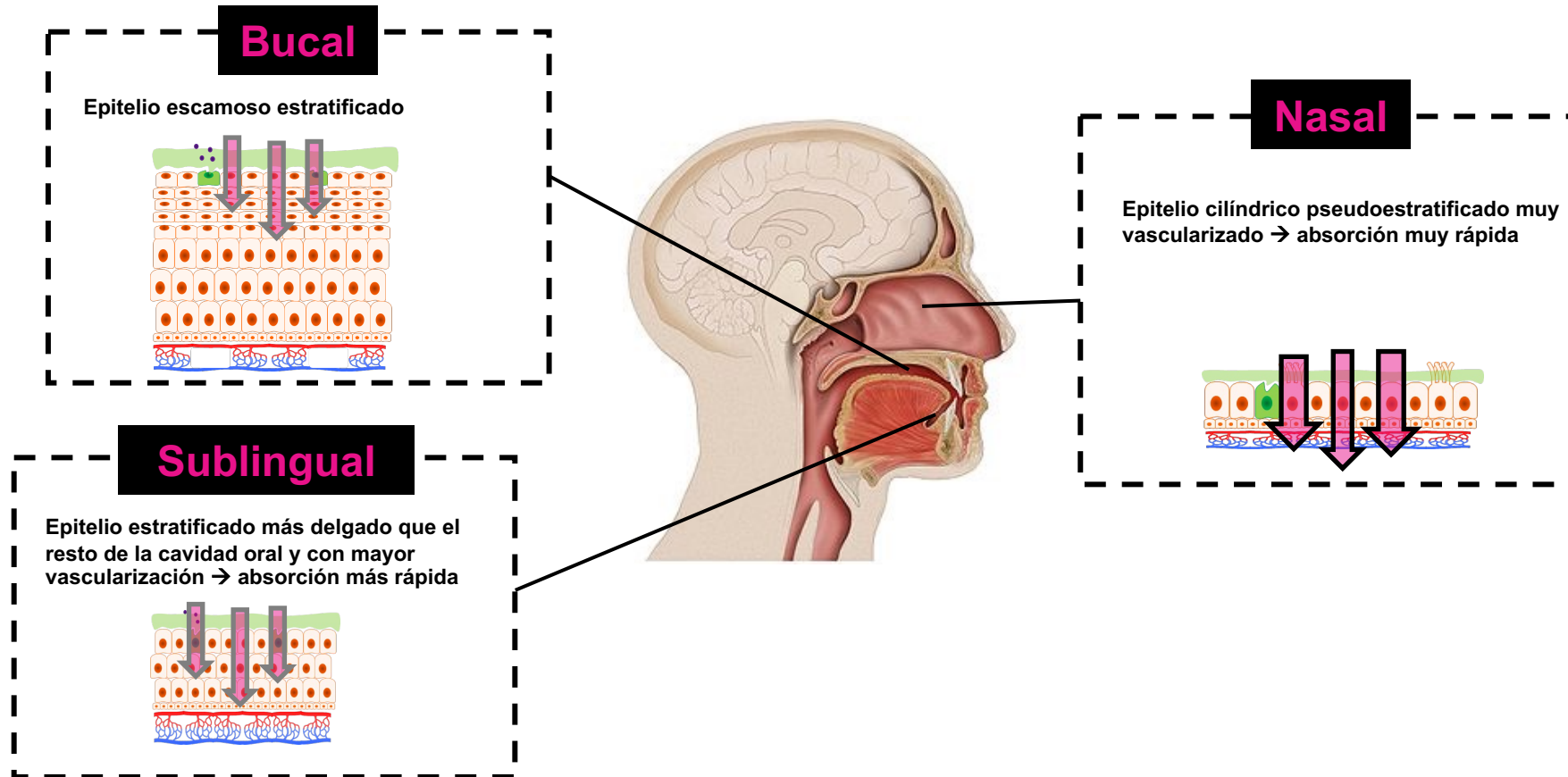


Tratamientos para el DIO

Presentaciones de fentanilo transmucoso. Fecha de comercialización en España



No todas las mucosas son iguales



Ventajas de la administración nasal transmucosa

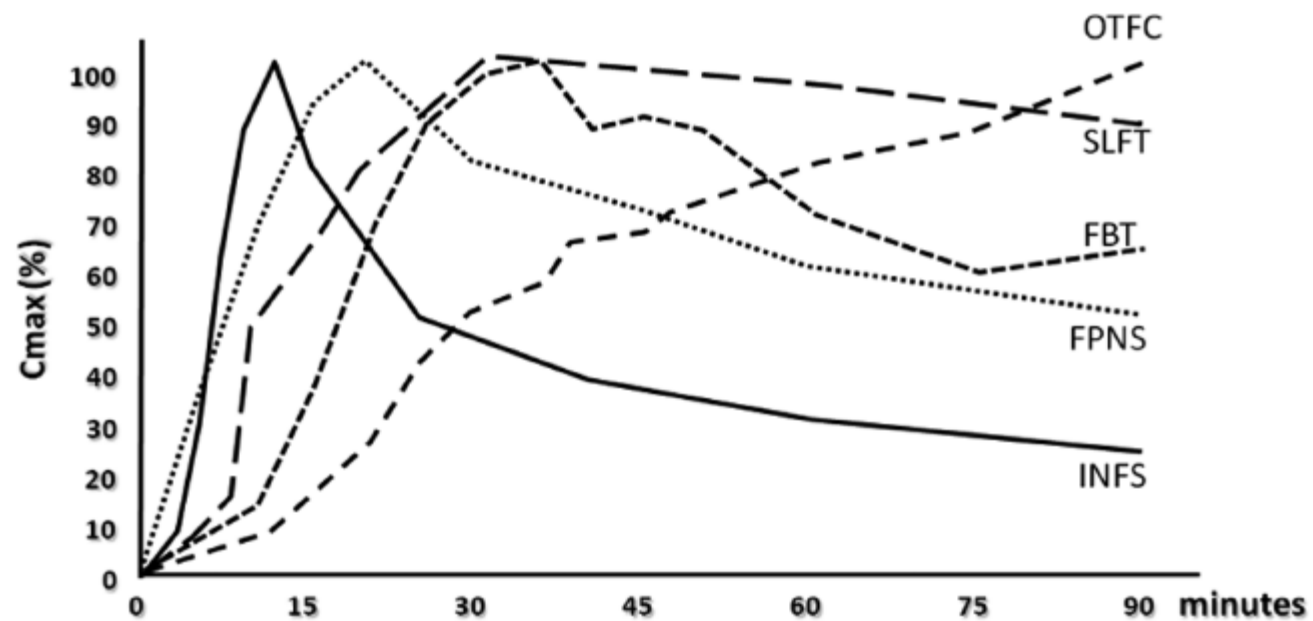
- ❑ Fina capa celular
- ❑ Alta vascularización (arterial>venosa): mejor que otras vías (p.e. transdérmica)
- ❑ Paso directo al SNC: vía respiratoria, olfatoria y trigeminal
- ❑ Alta biodisponibilidad: (nasal=65%-90%)
- ❑ Rápida absorción
- ❑ Menor tiempo de latencia
- ❑ Rápido Inicio de acción y corta duración de la acción
- ❑ Fácil administración
- ❑ No requiere voluntariedad (pacientes no conscientes)
- ❑ Evita efecto de primer paso hepático.

La diferente forma galénica determina las diferencias en la farmacocinética

Pharmacological and clinical differences among transmucosal fentanyl formulations for the treatment of breakthrough cancer pain: a review article

O. CORLI, A. ROBERTO

Behav and Reflexion from Research Unit, DRUGS - Medical School Institute for Pharmaceutical Research, Milan, Italy



OTFC: Transmucosal Fentanyl Citrate, 400 mcg

FBT: Fentanyl Buccal Tablet; 400 mcg; Darwish et al³⁷

SLFT: Fentanyl Sublingual Tablet, 400 mcg; Lennernas B et al⁴¹

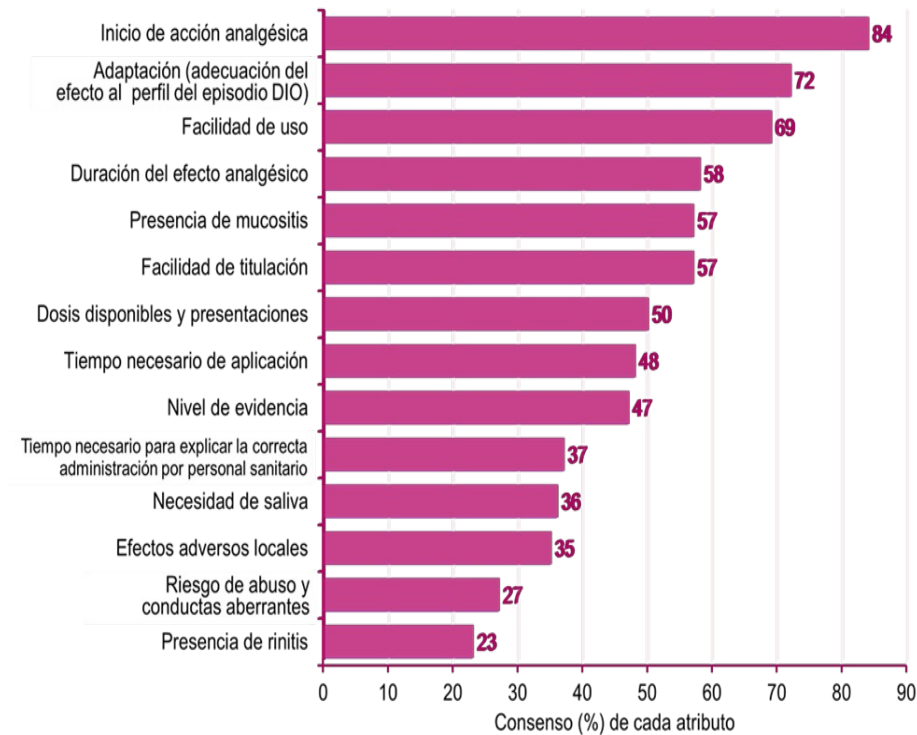
FPNS: Fentanyl Pectin Nasal Spray, 400 mcg

INFS: Intranasal Fentanyl Spray, aqueous solution, 100 mcg; Christrup LL et al⁴⁰

Proyecto ADAPTA



La rapidez de la analgesia, la adecuación al episodio de DIO, y la facilidad de uso son los aspectos más valorados por los oncólogos españoles



Criterios de Valoración de la Eficacia de los ROOs

La Diferencia de la intensidad del dolor a los 10 min (PID₁₀) de los fentanilos nasales oscila entre 2.0-2.6 puntos en la escala EVA, mientras que las formulaciones orales 0.7-1.2

TABLE II.—Clinical efficacy outcomes reported in each study.

	Mean PID						Mean SPID				Mean PR						P12339 (%)					
	5	10	15	30	45	60	0-15	0-30	0-45	0-60	5	10	15	30	45	60	5	10	15	30	45	60
OTFC																						
Farrar 1998 ¹⁹	-	-	1.62	2.41	2.88	3.19	-	-	-	-	-	-	1.42	1.8	2.0	2.14	-	-	-	-	-	-
Coluzzi 2001 ²⁰	-	-	1.86	2.88	3.52	4.02	-	-	-	-	-	-	1.4	1.9	2.1	2.4	-	-	-	-	-	-
Mercadante 2009 ²¹	-	1.08	-	3.39	-	-	0.85	-	-	2.83	-	-	-	-	-	-	6.8	23.6	41	61	-	93
FBT																						
Portenoy 2006 ²²	-	-	0.95	2.05	3.2	3.96	0.95	3.0	6.2	10.2	-	-	0.8	1.4	1.85	2.1	-	-	13	48	71	75
Slatkin 2007 ²³	0.3	0.9	1.5	2.4	3.0	3.5	-	-	-	9.7	0.45	0.81	1.1	1.7	2.1	2.25	-	16	29	51	-	-
Zeppetella 2010 ²⁴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21	50	68	72
FBSF																						
Rauck 2010 ⁸	0.25	0.75	1.4	2.5	3.0	3.25	12.0	47.9	95	141	-	-	-	-	-	-	-	-	26.4	47.3	57.5	64.3
SLFT																						
Rauck 2009 ^{8, 29}	-	1.2	2.1	2.8	-	3.4	-	49.5	-	143	-	0.95	1.45	1.8	-	2.1	-	-	-	-	-	-
INFS																						
Mercadante 2009 ²¹	-	2.27	-	4.15	-	-	1.66	-	-	3.52	-	-	-	-	-	-	25.3	51	72	91	-	93
Kress 2009 ²⁷	-	2.56	-	-	-	4.57	-	-	-	3.63	-	-	-	-	-	-	-	58	-	-	-	87
FPNS																						
Portenoy 2010 ²⁸	0.5	1.3	2.0	2.67	3.3	3.6	3.9	6.57	9.9	13.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Davies ²⁵ and Fallon 2011 ²⁶	1.1	2.0	3.02	4.1	5.0	5.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33.9	55.4	-	-	-

*The SPID was calculated from the area under the curve of PID against time.

Criterios de Valoración de la Eficacia de los ROOs

La reducción del la PI \geq al 33% desde la intensidad inicial,
 distingue a los pacientes en tratamiento entre buenos parciales y no respondedores.

Entre el 34-58% de los pacientes consiguen PI \geq 33% a los 10 minutos con nasales
 frente al 16-24% con fentanilos orales

TABLE 11.—Clinical efficacy outcomes reported in each study.

	Mean PID						Mean SPID			
	5	10	15	30	45	60	0-15	0-30	0-45	0-60
OTFC										
Farrar 1998 ¹⁹	-	-	1.62	2.41	2.88	3.19	-	-	-	-
Coluzzi 2001 ²⁰	-	-	1.86	2.88	3.52	4.02	-	-	-	-
Mercadante 2009 ²¹	-	1.08	-	3.39	-	-	0.85	-	-	2.83
FBT										
Portenoy 2006 ²²	-	-	0.95	2.05	3.2	3.96	0.95	3.0	6.2	10.2
Slatkin 2007 ²³	0.35	0.9	1.5	2.4	3.0	3.5	-	-	-	9.7
Zeppetella 2010 ²⁴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FBSF										
Rauk 2010 ⁸	0.25	0.75	1.4	2.5	3.0	3.25	12.0	47.9	95	141
SLFT										
Rauk 2009 ⁸ 29	-	1.2	2.1	2.8	-	3.4	-	49.5	-	143
INFS										
Mercadante 2009 ²¹	-	2.27	-	4.15	-	-	1.66	-	-	3.52
Kress 2009 ²⁷	-	2.56	-	-	-	4.57	-	-	-	3.63
FPNS										
Portenoy 2010 ²⁸	0.5	1.3	2.0	2.67	3.3	3.6	3.9	6.57	9.9	13.5
Davies ²⁵ and Fallon 2011 ²⁶	1.1	2.0	3.02	4.1	5.0	5.7	-	-	-	-

*The SPID was calculated from the area under the curve of PID against time.

	Mean PR						PI \geq 33% (%)					
	5	10	15	30	45	60	5	10	15	30	45	60
-	-	-	1.42	1.8	2.0	2.14	-	-	-	-	-	-
-	-	-	1.4	1.9	2.1	2.4	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	6.8	23.6	41	61	-	93
-	-	-	0	1.4	1.85	2.1	-	-	13	48	71	75
0.45	0.81	1	1.7	2.1	2.25	-	-	16	29	51	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	21	50	68	72
-	-	-	-	-	-	-	-	-	26.4	47.3	57.5	64.3
-	0.95	1.45	1.8	-	2.1	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	25.3	51	72	91	-	93
-	-	-	-	-	-	-	-	58	-	-	-	87
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	33.9	55.4	-	-	-

Implicaciones Clínicas de la Farmacocinética de los ROOs

En líneas generales,
los fentanilos transmucosos han demostrado
gran eficacia en el DIO, pero
**el inicio, la duración de la analgesia y la
tolerabilidad digestiva,
se adaptan mejor con los fentanilos
transmucosos nasales**
a las necesidades de los pacientes.
La preferencia del paciente debe tenerse en
consideración.

Álamo, C. Et al. Fentanilo: una molécula con una amplia galénica transmucosa para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico (DIO). P 67. XV congreso – Sociedad Española del Dolor. 24-26 de mayo de 2018. Palma de Mallorca

Introducción y objetivos

(...) El ajuste y dosificación de los opioides utilizados para su tratamiento es independiente del ajuste del tratamiento del dolor de base.

En las fichas técnicas de los opioides se facilita información sobre cómo realizar la titulación de cada producto sin embargo, en la práctica clínica, diferentes características del paciente y su dolor, condicionan tanto la dosis inicial que se prescribe, como el escalado de dosis para alcanzar su titulación.

El objetivo del estudio fue evaluar las pautas de titulación de opioides para el tratamiento del DI en pacientes oncológicos, en la práctica clínica habitual.



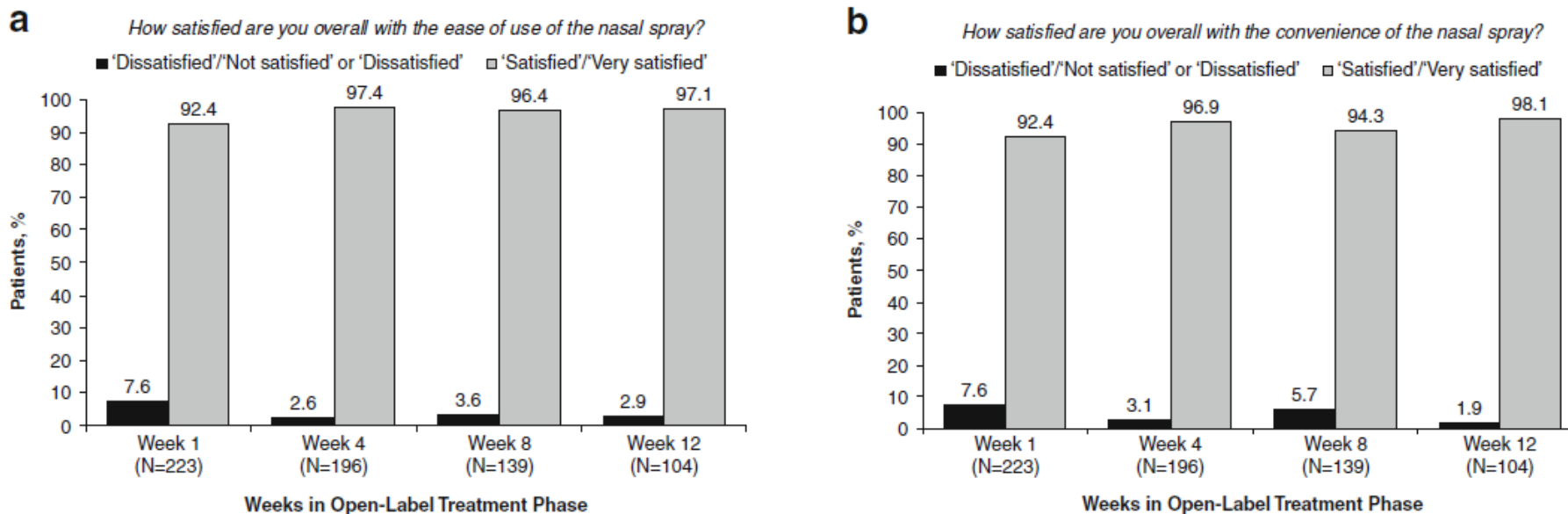
**82,2% (111) de los
pacientes tratados con
PecFent® consiguieron la
dosis de titulación con
100µ**

Table 3: Opioid doses used in titration, and mean dose at which titration was achieved with each commercial product.

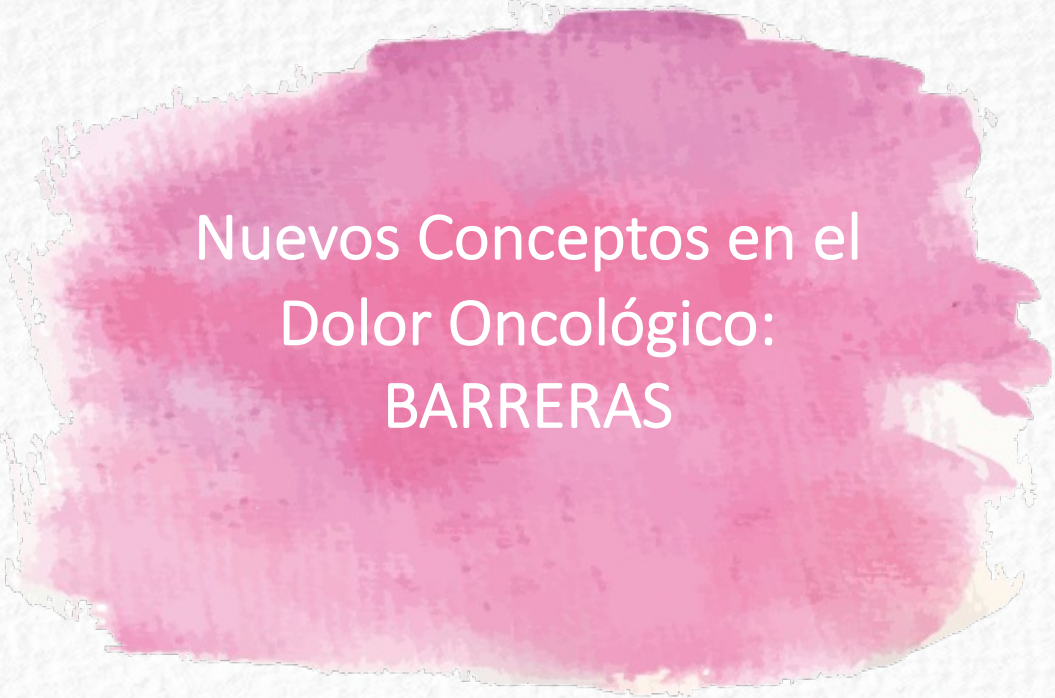
Trade name	Dose	No. of titrations	Mean (SD) dose at which titration was achieved
ABSTRAL®	100 µg	8	128.6 (48.8) µg
	200 µg	2	
AVARIC®	67 µg	1	67 µg
INSTANYL®	100 µg	3	166.7 (57.7) µg
	200 µg	2	
MORPHINE	10 mg	2	23.3 (11.6) mg
	30 mg	2	
OXYNORM®	5 mg	1	7.5 (3.5) mg
	10 mg	3	
PECFENT®	100 µg	135	136.6 (93.8) µg
	200 µg	24	
	400 µg	10	
	800 µg	1	
SEVREDOL®	5 mg	1	11.25 (6.3) mg
	10 mg	2	
	20 mg	1	
TAPENTADOL	200 mg	1	200 mg
TRAMADOL	50 mg	1	50 mg

Long-term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain

Lukas Radbruch · Luis M. Torres · John E. Ellershaw ·
Antonio Gatti · Guillermo Luis Lerzo · Julia Revnic ·
Donald Taylor



**El 97% y 98% de los pacientes están satisfechos
con la facilidad de uso y la comodidad**



Nuevos Conceptos en el Dolor Oncológico: BARRERAS

Barreras en el tratamiento del DIO: Estudio BARDIO



Objetivo #1:

Identificar las principales barreras/deficiencias del proceso asistencial al paciente con DIO (oportunidades de mejora) así como las posibles causas que pueden determinar dichas deficiencias (formativas, clínicas-asistenciales, dotacionales, organizativos, sociales, etc.).

Objetivo #2:

Proponer y consensuar soluciones prácticas para todas aquellas barreras susceptibles de mejorar o actuar de forma concisa sobre ellas.

BARDIO: Identificación de Barreras

Barreras dependientes del PACIENTE

- Omisión del síntoma en el contexto de la compleja consulta de Oncología (...)

Media	5,87
Mediana	7
Porcentaje dentro de la Mediana	56,52

- El paciente tiene dificultad para acceder a la consulta de Oncología para ajustar el tratamiento pautado durante la fase de titulación.

Media	5,96
Mediana	7
Porcentaje dentro de la Mediana	60,87

- Falta de comprensión por parte del paciente del concepto “Dolor Irruptivo Oncológico” (DIO)

Media	5,96
Mediana	7
Porcentaje dentro de la Mediana	52,17



BARDIO: Identificación de Barreras

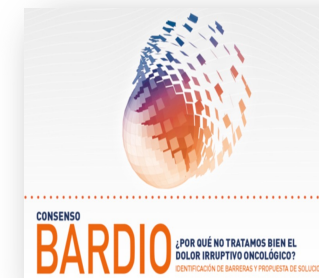
Barreras dependientes del MÉDICO/PERSONAL SANITARIO

- Falta de tiempo en la consulta para abordar el DIO

Media	6,65
Mediana	8
Porcentaje dentro de la Mediana	73,91

- No anamnesis sistemática del DIO en los pacientes con dolor oncológico basal

Media	6,22
Mediana	7
Porcentaje dentro de la Mediana	65,22



BARDIO: Identificación de Barreras

Barreras dependientes de la ORGANIZACIÓN SANITARIA

- Falta de medios para el control de síntomas entre las visitas regladas al oncólogo

Media	7,04
Mediana	7
Porcentaje dentro de la Mediana	78,26

- Falta de contacto y coordinación entre niveles asistenciales
(por ejemplo: entre el Médico de Atención Primaria y el Oncólogo)

Media	6,22
Mediana	7
Porcentaje dentro de la Mediana	65,22

- Falta de formación específica en DIO en Atención Primaria y especialistas ambulatorios

Media	6,96
Mediana	7
Porcentaje dentro de la Mediana	82,61



BARDIO: Propuestas de Mejora

PROPUESTAS DE MEJORA SOBRE BARRERAS DEPENDIENTES DEL PACIENTE

- 1 Desarrollo de programas formativos dirigidos al paciente y a sus cuidadores.
- 2 Presencia de los cuidadores en la consulta
- 3 Desarrollo de una anamnesis de precisión para evitar confusión entre el dolor basal mal controlado y DIO
- 4 Creación de consultas de enfermería oncológica que mejoren la comprensión del paciente
- 5 Cuestionario rellenables en la sala de espera
- 6 Creación de un diario del paciente



BARDIO: Propuestas de Mejora

PROPUESTAS SOBRE BARRERAS DEPENDIENTES DEL MÉDICO/PERSONAL SANITARIO

- 1 Introducir el concepto de dolor como síntoma prioritario del cáncer.
- 2 Creación de consultas específicas de control de síntomas o soporte (presenciales o telefónicas), consultas ambulatorias, consultas multidisciplinares ayudan a mejorar el abordaje del DIO.
- 3 Aumentar la difusión de las Guías Clínicas de tratamiento del dolor
- 4 Anamnesis dirigida al DIO utilizando herramientas sencillas (Algoritmo de Davies)
- 5 Es importante insistir en la formación del médico desde el inicio del período MIR de Oncología para el control de síntomas.
- 6 Reevaluación frecuente de la eficacia y toxicidad del tratamiento
- 7 Colaboración con el personal de enfermería experto en cuidados continuos



BARDIO: Propuestas de Mejora

PROPUESTAS SOBRE BARRERAS DEPENDIENTES DE LA ORGANIZACIÓN SANITARIA

- 1 Mayor sensibilización de la administración sanitaria
- 2 Facilitar la participación de Atención Primaria
- 3 Fomentar reuniones multidisciplinares ente MAP y Oncología
- 4 Fomentar la integración informática entre la atención primaria y hospitalaria
- 5 Acceso más fácil al hospital de día
- 6 Ampliar el tiempo de consulta oncológica
- 7 Disposición en los hospitales de todos los fármacos eficaces para el DIO



BARDIO: Conclusiones



Hay numerosas oportunidades de mejora en el proceso asistencial del paciente con DIO. Las recomendaciones del Estudio BARDIO pueden contribuir a mejorar dicho proceso y con ello el control del dolor.



Conclusiones

Para avanzar en el tratamiento del DIO, es necesario superar las BARRERAS, específicamente:

Las relacionadas con que el DIO no está presente en la consulta de oncología

Con el desconocimiento del DIO por parte del paciente

La falta de los recursos necesarios para manejarlo dentro del propio hospital

Para ello, es necesario adoptar medidas como:

Dotar la consulta oncológica de tiempo para el diagnóstico/seguimiento del DIO,

Es importante el uso de herramientas diagnósticas específicas

Asegurar que el paciente conoce y comprende el DIO

Establecer canales de comunicación y formación entre Oncología y otras especialidades implicadas así como con Atención Primaria

Es necesario individualizar el tratamiento para el DIO, seleccionando de entre las opciones disponibles:

Aquel con inicio de acción mas rápido

Que mejor se adecue y mimetice el patrón del episodio de DIO

Más FACIL de utilizar y titular para el paciente

No todos los fentanilos de acción rápida son iguales:

Sus diferentes formulaciones dan como resultado diferentes farmacocinéticas que los hacen distintos en rapidez,

adecuación al DIO y facilidad de uso.

A large, irregular splash of pink and magenta watercolor paint is centered on the page. The word "GRACIAS" is written in white, bold, sans-serif capital letters across the middle of the splash.

GRACIAS