



TOLEDO

Dolor Oncológico : novedades y aspectos controvertidos 2004

J Cassinello
Unidad de Oncología Médica
Hospital Universitario de Guadalajara

Toledo 30 de Septiembre 2004

¿Qué significa el dolor para los pacientes?

- Mal pronóstico o muerte cercana
 - particularmente cuando el dolor empeora
- Disminución de la autonomía
 - empeoramiento de la función física y social
- Disminución del bienestar y de la calidad de vida
- Desafío a la dignidad
- Amenaza de incremento del sufrimiento físico

Impacto físico y emocional del dolor oncológico

- Pérdida de apetito
- Alteraciones del sueño
- Alteraciones posturales
- Disminución de la actividad
- Disfunción familiar
- Disminución de la libido
- Alteración del humor
 - depresión
 - ansiedad
- Alteración del estado global de salud

Novedades y Controversias en el Dolor Oncológico

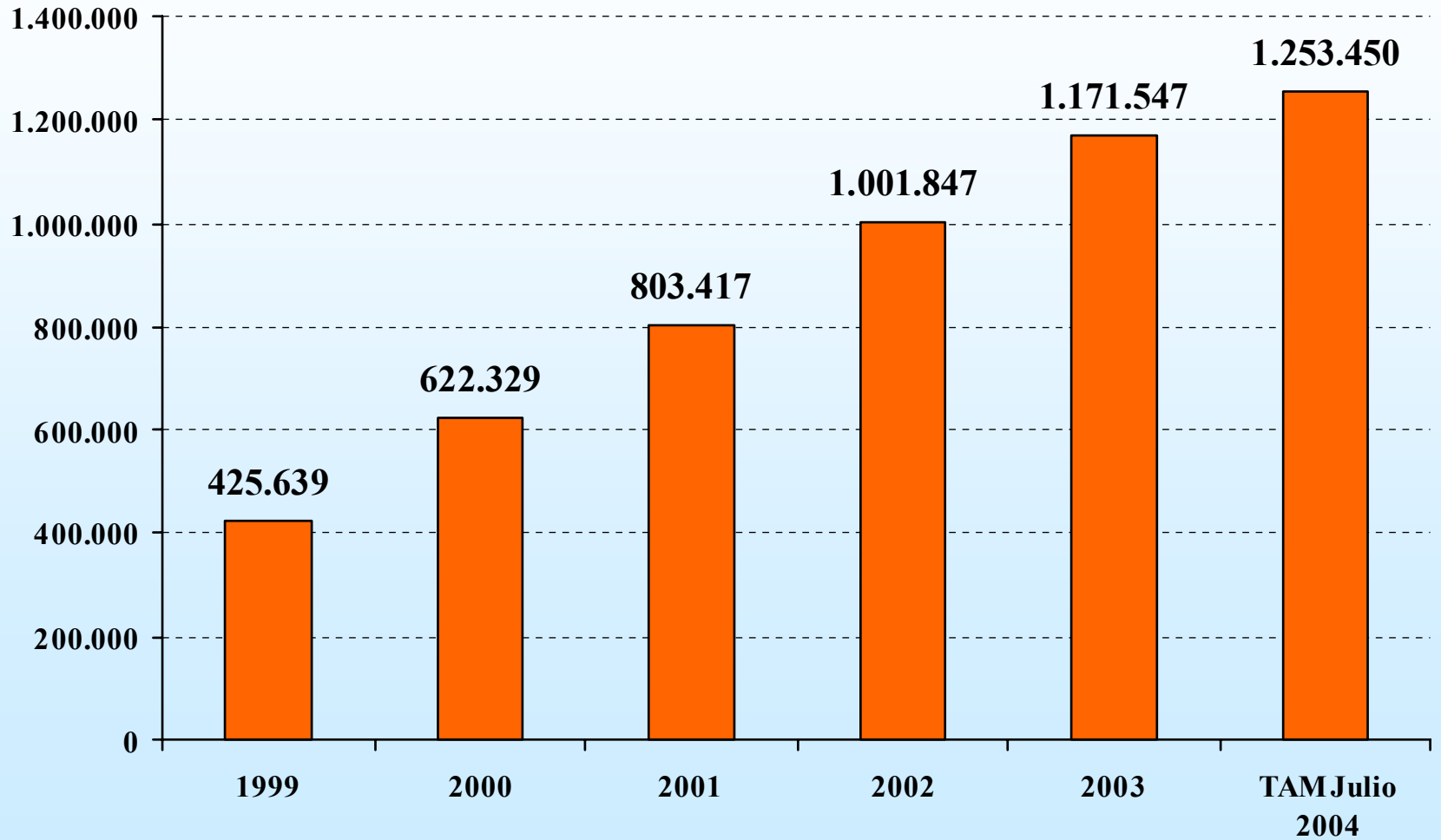
1

¿Tratamos bien el dolor?

Evolución del consumo de opioides
en España

Venta IMS en Unidades

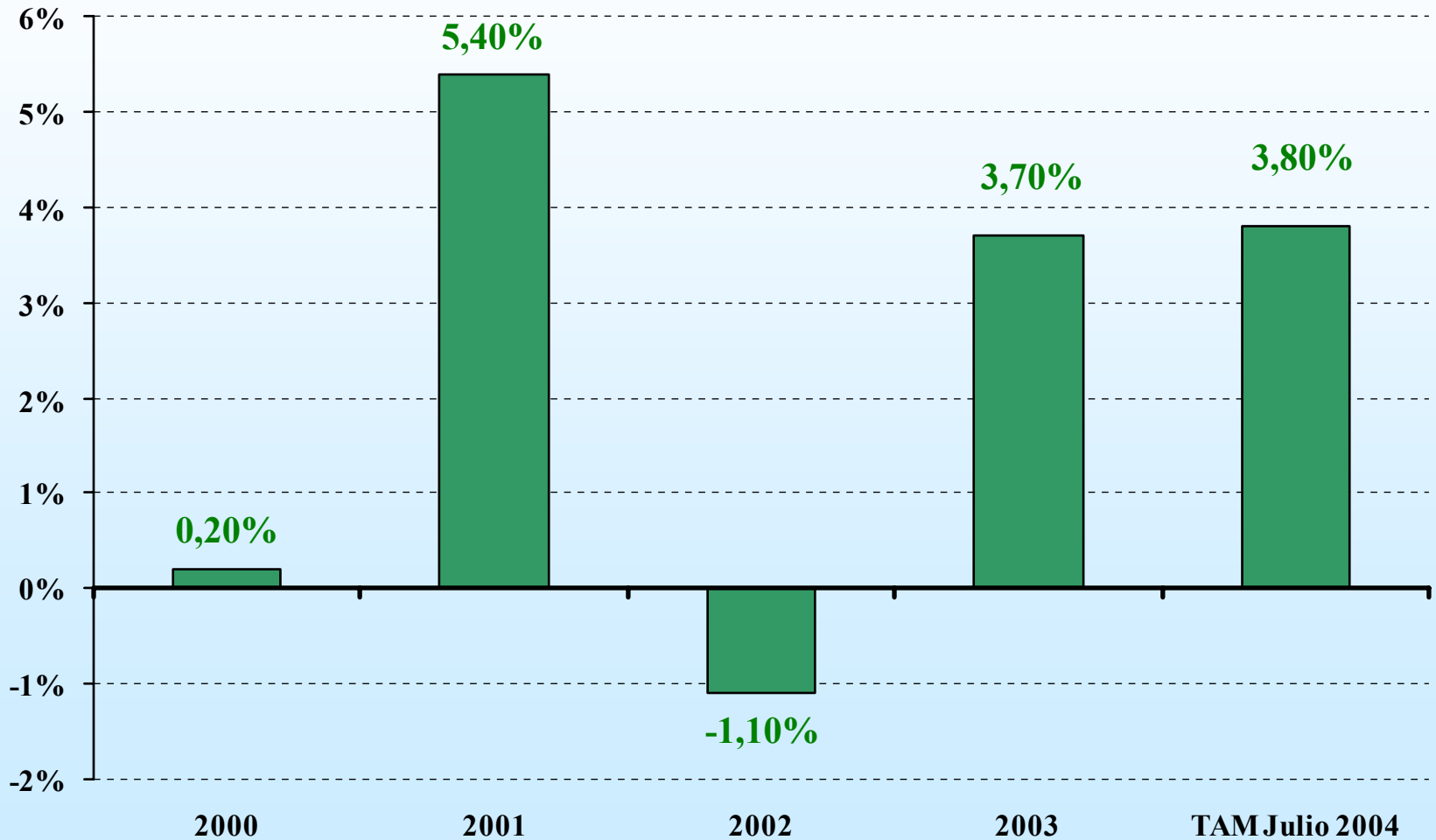
■ N2A0 ANALGESICOS NARCOTICOS



Venta IMS en MGs

Crecimientos

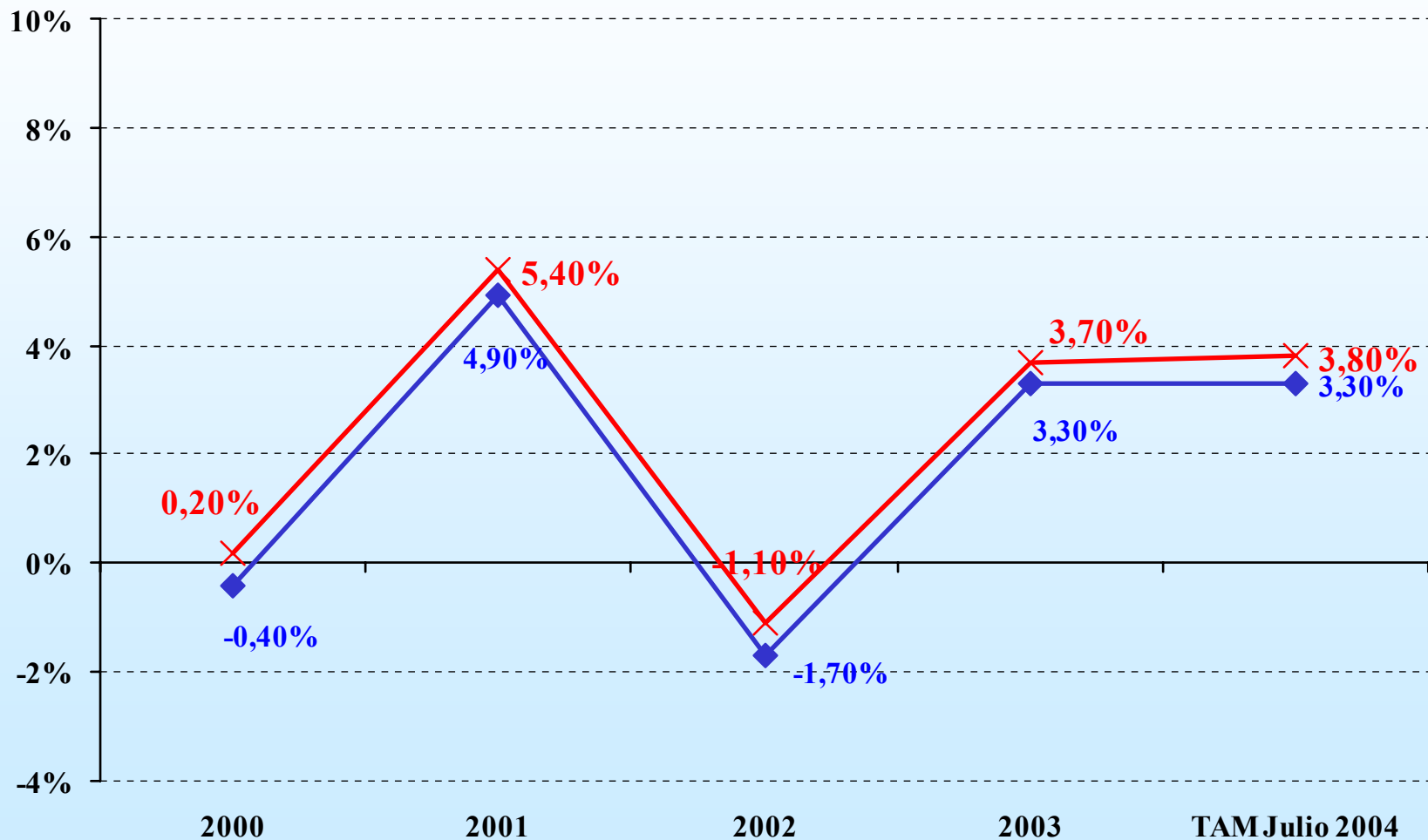
■ N2A0 ANALGESICOS NARCOTICOS



Venta IMS en MGs

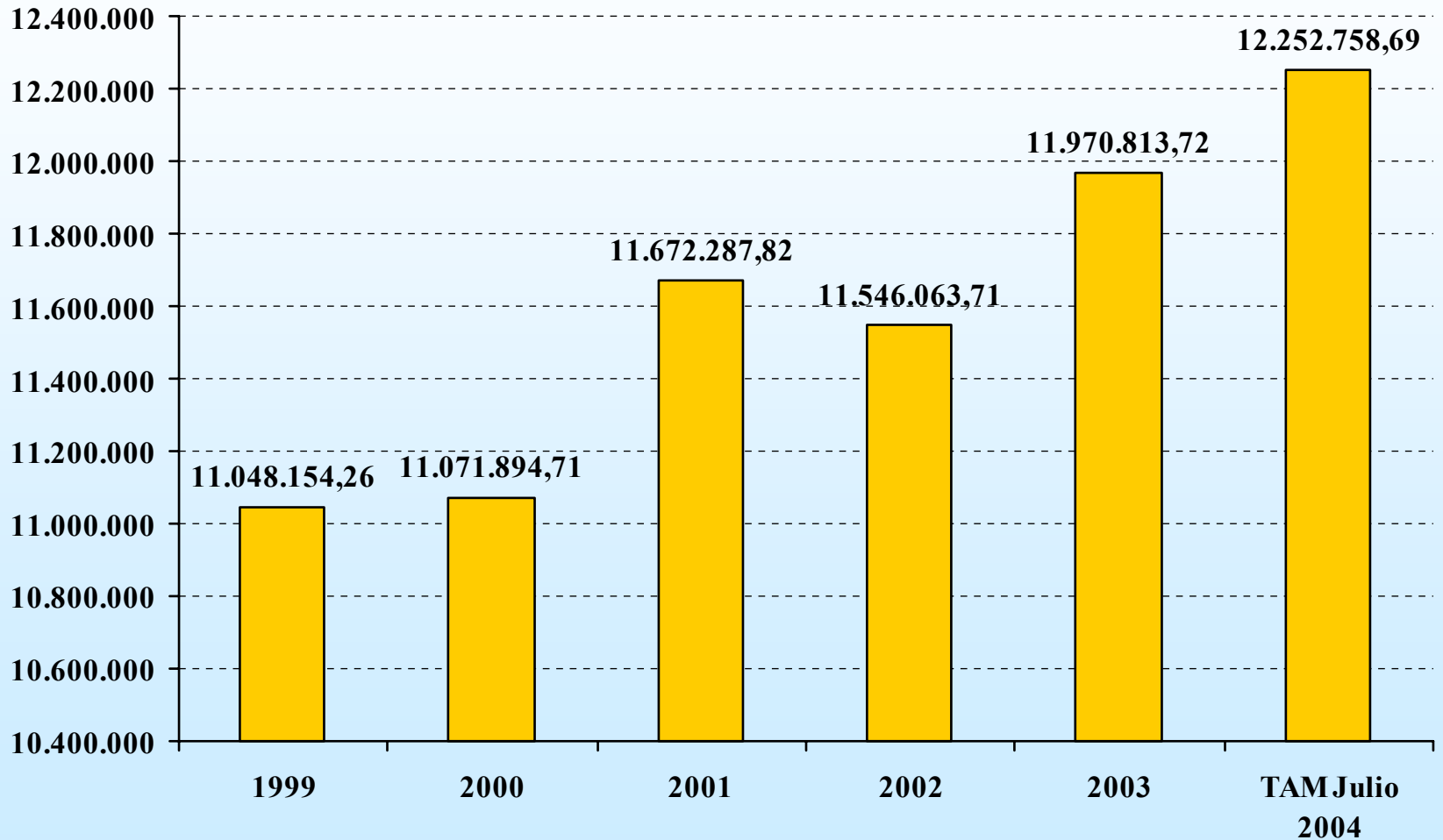
Crecimientos

—x— N2A0 ANALGESICOS NARCOTICOS —◆— TOTAL MORFINAS



Consumo en MGs (por millón de habitantes)

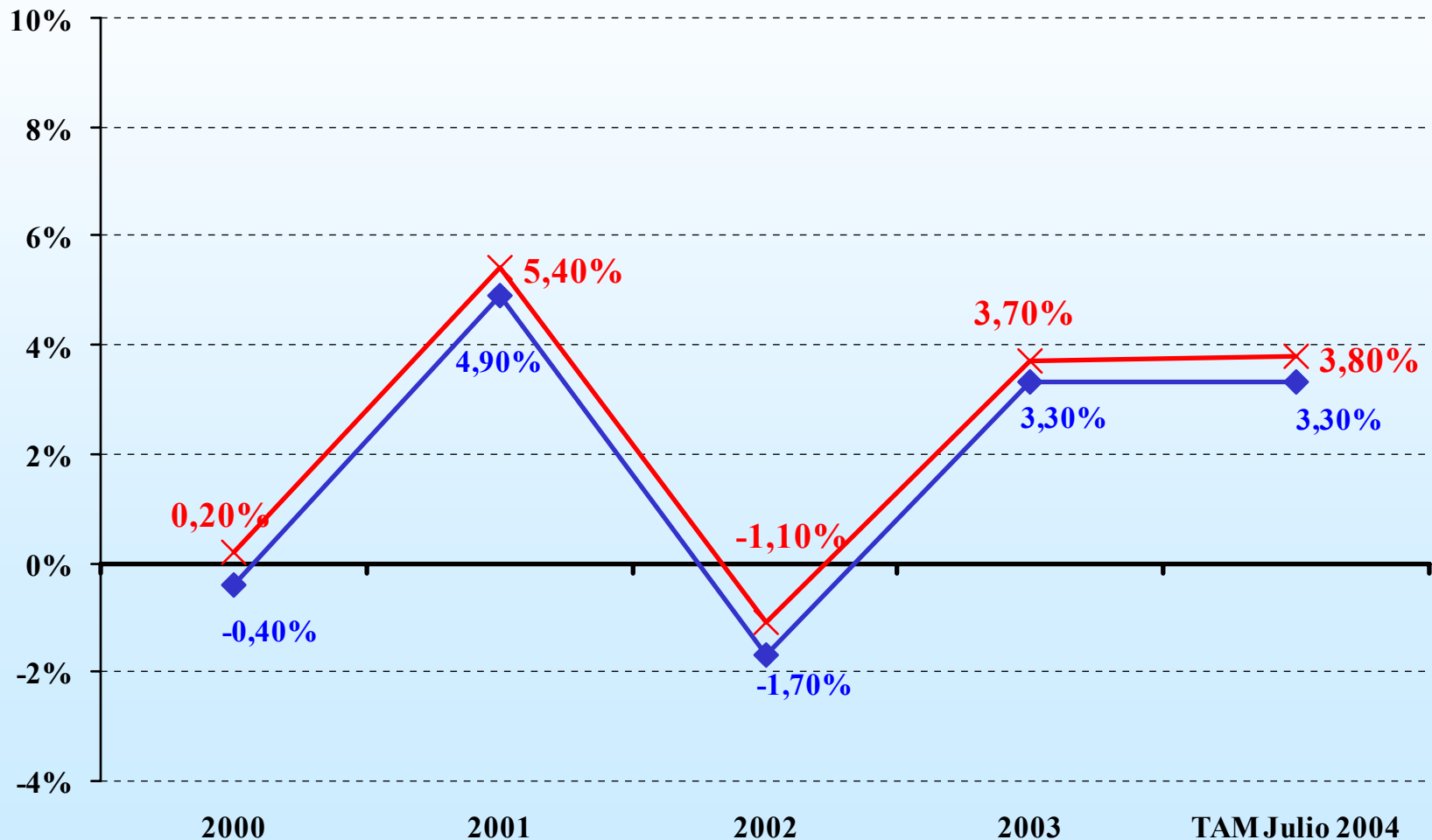
■ N2A0 ANALGESICOS NARCOTICOS



Consumo en MGs (por millón de habitantes)

Crecimientos

—x— N2A0 ANALGESICOS NARCOTICOS —◆— TOTAL MORFINAS

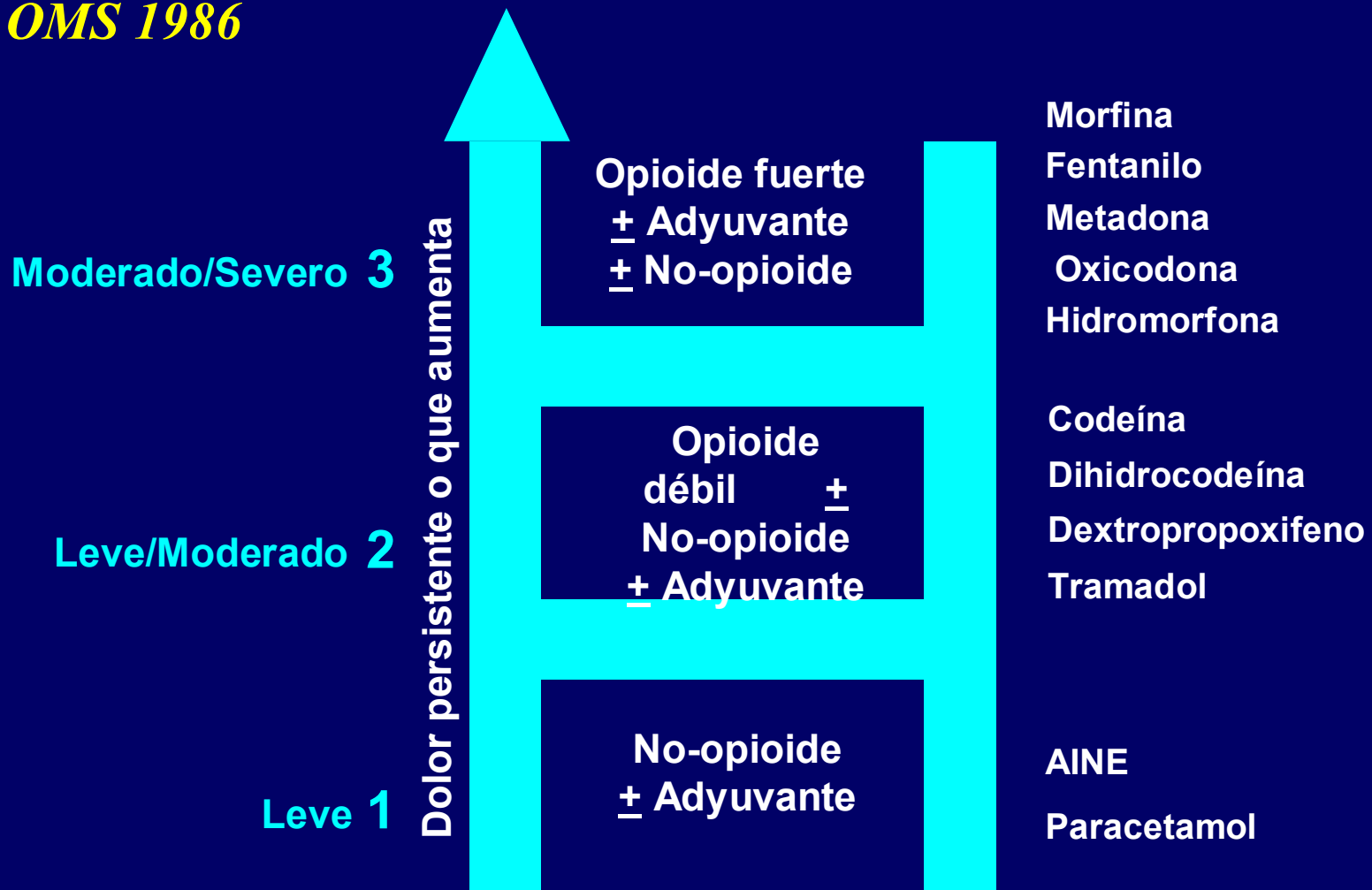


Empleo de opioides en el Dolor Oncológico: CONCLUSIONES

Se precisa todavía una mayor sensibilización para considerar al dolor oncológico como una auténtica **PRIORIDAD MÉDICA**

: Escalera Analgésica de la OMS

OMS 1986



Novedades y Controversias en el Dolor Oncológico

2

Paso directo del primero al tercer escalón en la escalera de la OMS:
evidencia científica

Fentanilo-TTS después de AINE

- **Estudio comparativo no aleatorizado** de paso desde codeína a fentanilo-TTS con el paso desde AINEs a fentanilo-TTS
 - *Los resultados de este estudio (28 pacientes) demostraron que se podía pasar del primer escalón analgésico a fentanilo-TTS sin complicaciones.*
 - *La incidencia de efectos secundarios fue baja.*

Vielvoy-Kerkmeer et al. Transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer pain patients: an open trail using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naïve patients and a group unusing codeine. Journal of Pain and Symptom Managament. Vol. 19, N° 3, March 2000.

Experiencia nacional proyecto ALGOS (I)

- Estudio observacional piloto en el que se testó en **16 pacientes** el paso directo desde AINE a fentanilo-TTS, los resultados de este estudio demostraron un *buen perfil de seguridad*

Cevas Chopitea J. Escudero P. TTS-fentanyl to treatment chronic pain. Supportive Care in Cancer. Vol.9 N° 4 June 2001 page 321.

Experiencia nacional proyecto ALGOS II

- Estudio observacional en 140 pacientes comparando el paso desde AINES a fentanilo-TTS con el paso a tramadol:

Mayor porcentaje de pacientes con dolor controlado (EVA < 3) al tercer día en el caso de fentanilo-TTS.

El grupo en tratamiento con tramadol precisó, más escaladas de dosis durante un mes de seguimiento

Efectos secundarios similares en ambos grupos, (diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la incidencia de náuseas (mayor en el grupo de tramadol) e intolerancia local (mayor en el grupo de fentanilo-TTS)).

Cevas, J et al. Fentanyl TTS in opioid naive patients compared with tramadol for moderate cancer pain. Annals of oncology. Vol 13, 2002 Suppl 5 page 181

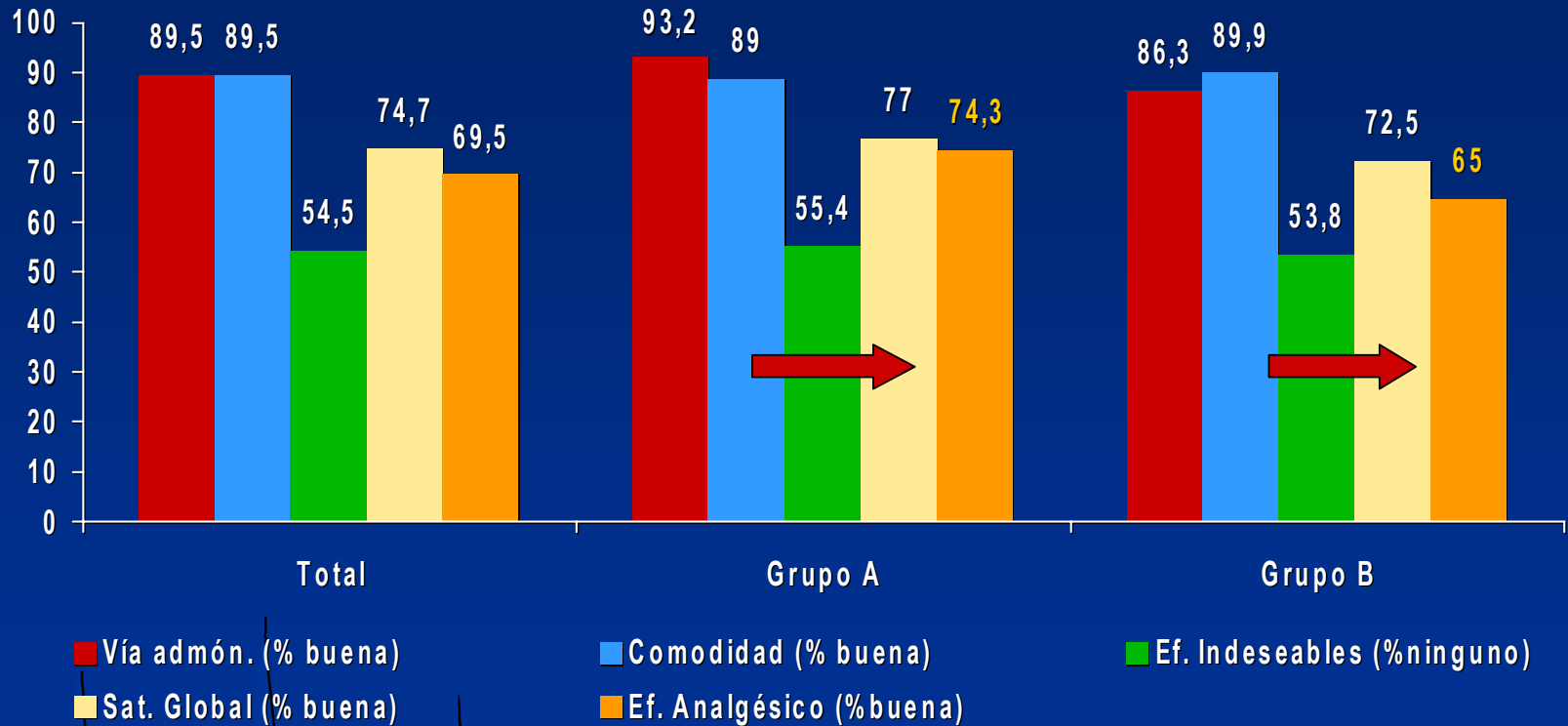
Experiencia nacional proyecto ALGOS III

- Estudio observacional comparando el paso de pacientes en tratamiento con AINES o con fármacos del segundo escalón a fentanilo-TTS (N= 432). Resultados:
 - *No aparecen efectos secundarios diferentes ni aumenta su intensidad*
 - *Mayor satisfacción con el efecto analgésico, menor medicación de rescate, menor consumo de laxantes y antieméticos y menor incrementos de dosis para controlar el dolor .*

Pilar Escudero, Javier Cassinello on behalf of ALGOS. Efficacy and safety of TTS-fentanyl after NSAIDs or weak opioids for the treatment of cancer pain. Annals of oncology. Vol 13, 2002, Suppl 5 page 182

Parámetros de satisfacción

Comparación entre grupos (visita 15)



A pesar de un control de dolor similar, en la visita del **día 15**, los **pacientes del grupo A refirieron más satisfacción con el tratamiento analgésico ($p < 0,03$)** que los del grupo B. No hubo diferencias para el resto de los parámetros.

Ensayo
FEN-ESP-17

**Justificación de la omisión
del segundo escalón de la
O.M.S.**

**Estudio prospectivo multicéntrico
aleatorizado**

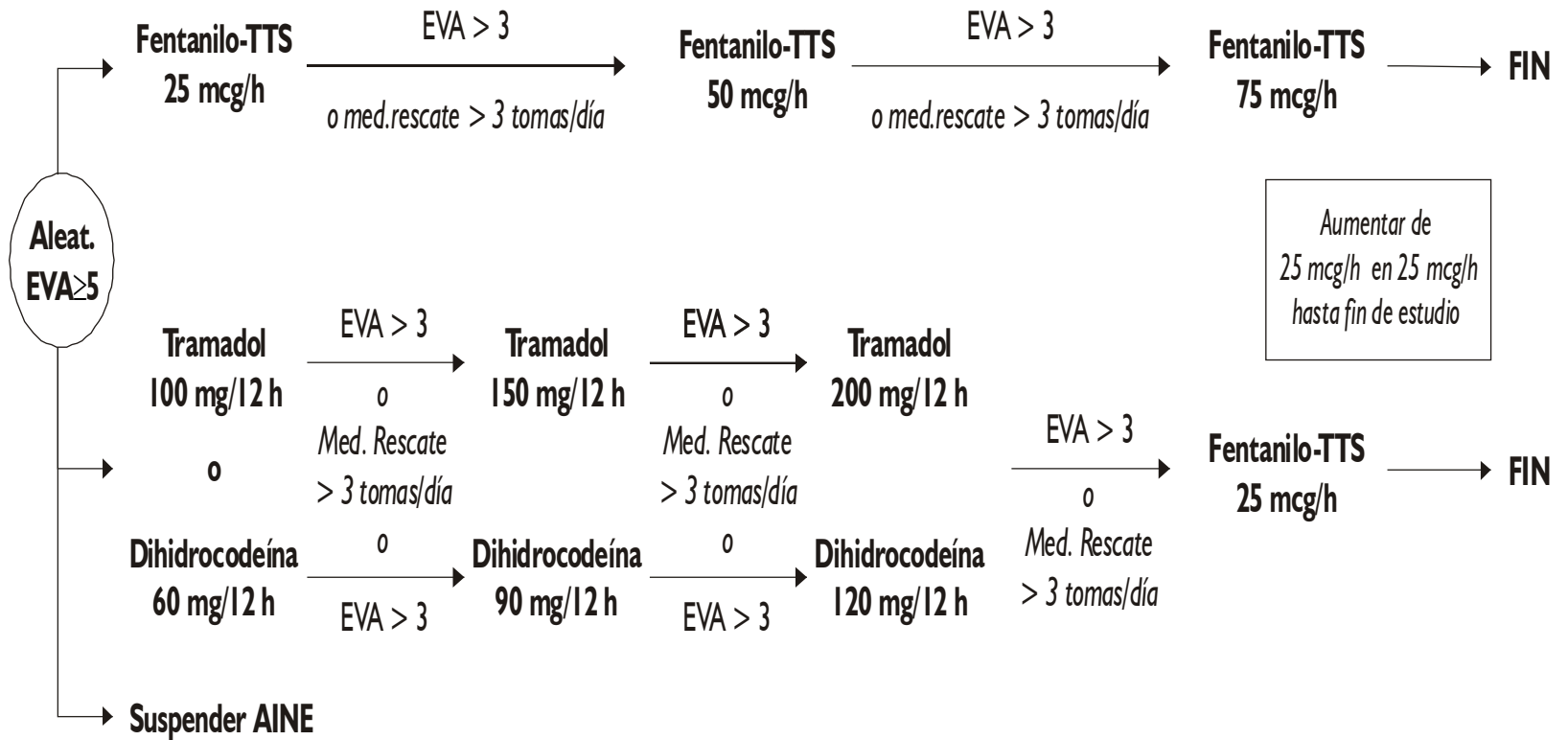
FEN-ESP-17

- Para realizar este ensayo hemos escogido los dos opioides menores más utilizados en la práctica oncológica: **tramadol y dihidrocodeina**, ya que ambos tienen presentaciones retard,.
- **Los objetivos :**
 - **Demostrar que fentanilo-TTS es al menos tan eficaz y seguro como los opioides menores**
 - **El uso de éste sin paso previo por el segundo escalón analgésico de la OMS, conlleva una serie de ventajas para el paciente.**

Diseño

- # Estudio multicéntrico fase IV
 - # Diseño: estudio abierto con **N = 112**
 - # 14 centros participantes (8 pacientes por centro)
-

Esquema de Tratamiento



¿Por qué un ensayo clínico aleatorizado?

- No hay ninguna publicación actual de ensayo clínico aleatorizado que confirme los resultados de nuestros estudios nacionales con fentanilo-TTS.
- Un ensayo clínico aleatorizado otorgará mayor soporte científico a la conveniencia, desde AINES, de emplear directamente fentanilo-TTS sin pasar previamente por opioides menores.

Novedades y Controversias en el Dolor Oncológico

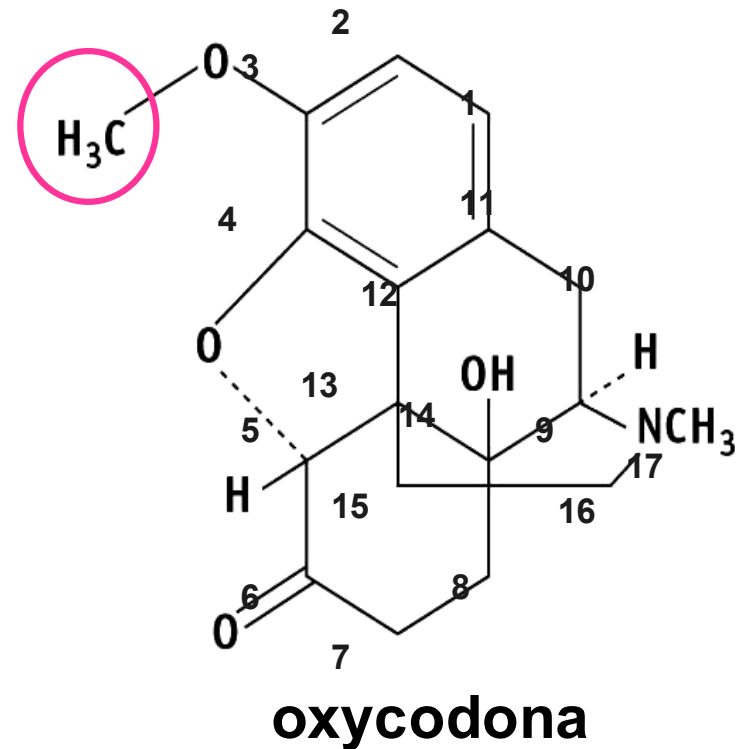
3

Aprobación de la
Oxicodona en España

1ª Presentación oral de oxycodona de liberación prolongada

Clorhidrato de oxycodona

- Derivado semisintético de la tebaína.
- Opioide potente (tercer escalón de la OMS).
- Agonista puro de los receptores de opioides.

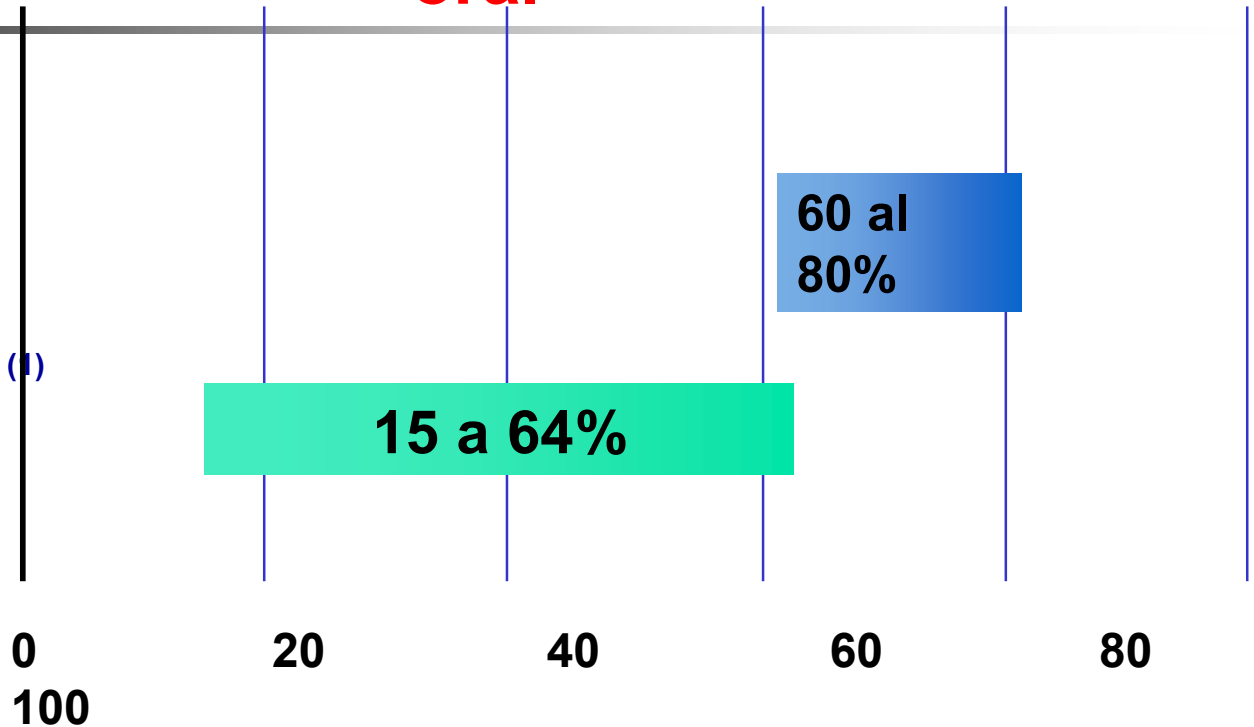


Oxicodona: Propiedades específicas)

1 - Gran biodisponibilidad por vía oral

Oxicodona

Sulfato de morfina (1)



Débil efecto de primer paso hepático presencia de un grupo metilo en posición

(1) Säwe J, et al. *Morphine kinetics in cancer patients*. Clin Pharmacol Ther 1981 ; 30: 629-35.

(2) Pöyhiä R, Vainio A, Kalso E. *A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics and pharmacodynamics*. J Pain Symptom Manage 1993 ; 8: 63-67.

Oxicodona: Propiedades específicas (II)

2 - Metabolitos sin efecto farmacológico notable en clínica

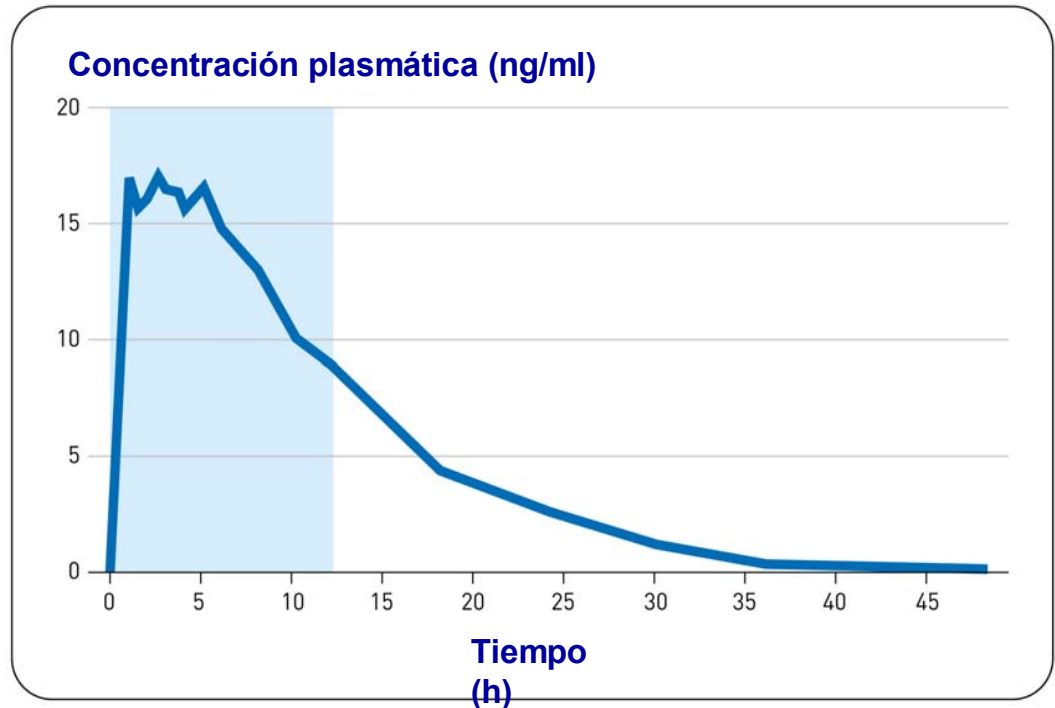
- **Metabolismo hepático**
 - noroxicodona: N-desmetilación
 - oximorfona: O-desmetilación (CYP2D6)
 - derivados glucuroconjugados

- **Eliminación esencialmente renal**

Propiedades específicas (III)

3 - Cinética de liberación en dos fases

- Fase inicial rápida.
- Duración de acción mantenida durante 12 horas.



2 fases de absorción $t_{1/2} 1 : 37 \text{ min (38\%)} - t_{1/2} 2 : 6,7 \text{ h (62\%)}$

Kaiko RF, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of controlled-release oxycodone. Clin Pharmacol Ther 1996 ; 59 (1): 52-61. Etude pharmacologique menée chez 28 volontaires sains après administration unique de 20 mg d'OxyContin® I.P.



OXICODONA frente a morfina de liberación prolongada

Rápido alivio del dolor

Farmacocinética predecible: fácil titulación

Menos efectos secundarios del tipo alucinaciones, mareo, prurito

Puede rescatar a pacientes con resistencia a morfina (rotación de opioides)

OXICODONA frente a fentanilo transdérmico



Rápido alivio del dolor

Vía oral es la vía de elección

No utilizable en pacientes con imposibilidad de deglución

Diferente perfil de efectos secundarios

En la práctica

1- Inicio



De inicio:

- 10 mg/12 horas

- Esquema terapéutico idéntico en todos los pacientes, incluidos los ancianos y las personas con insuficiencia renal leve o moderada*

*** Remitirse a las precauciones de empleo de la AMM.**

En la práctica

2- Adaptación a cada paciente

- **Cada 24 horas si es necesario**
- **Ascensos del 25% al 50% de la dosis**



- **Sin límite de dosis (hasta la obtención de una analgesia satisfactoria y siempre que los efectos adversos estén controlados)**

En la práctica

3- Rotación de opioides

- Como sustitución de la morfina oral
 - Proporción de equianalgesia:
2/1: 20 mg de morfina oral = 10 mg de oxycodona oral
- Como sustitución de otros opioides fuertes

En todos los casos, adaptar las dosis en función de las necesidades del paciente

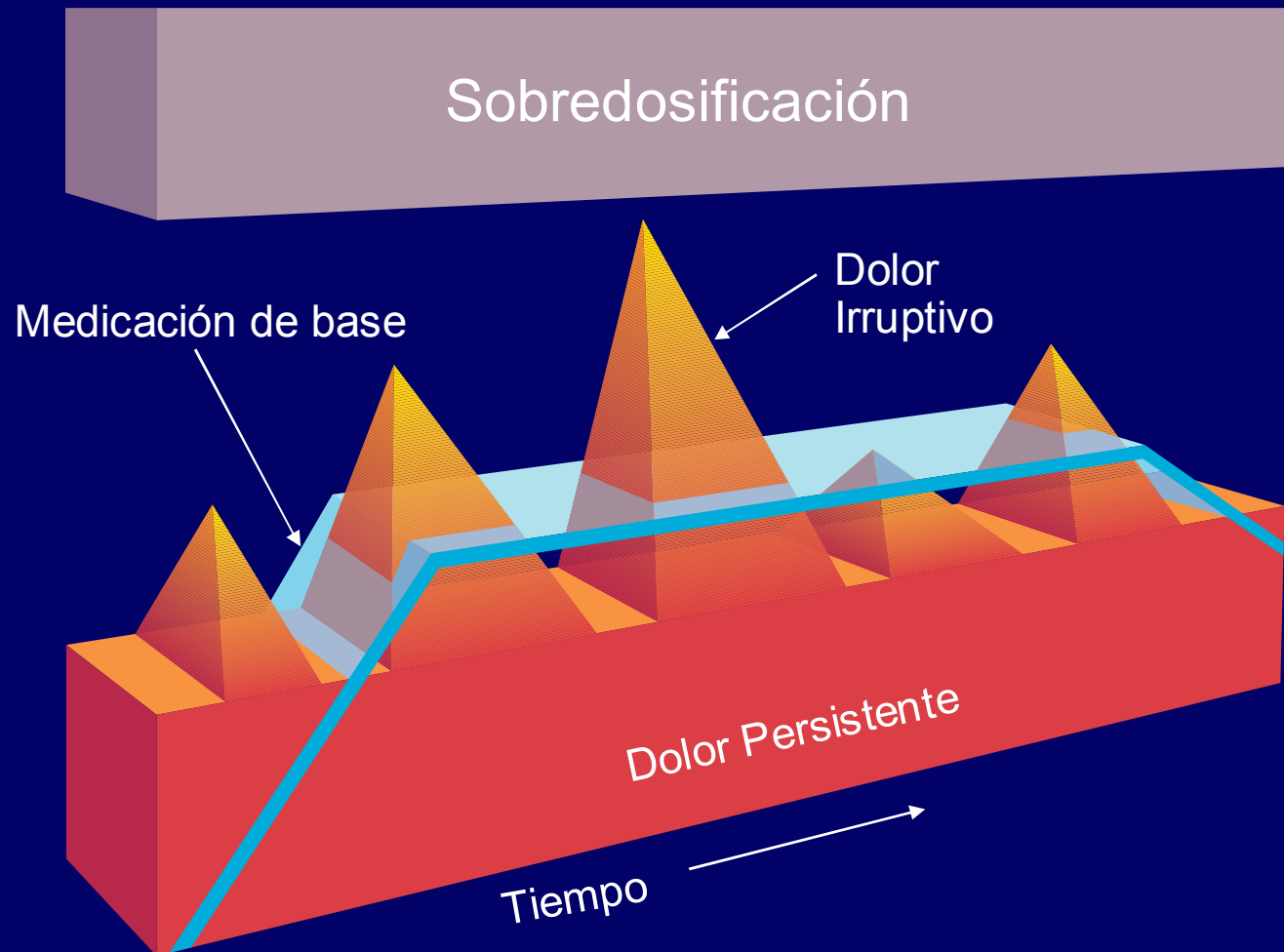
Novedades y Controversias en el Dolor Oncológico

4

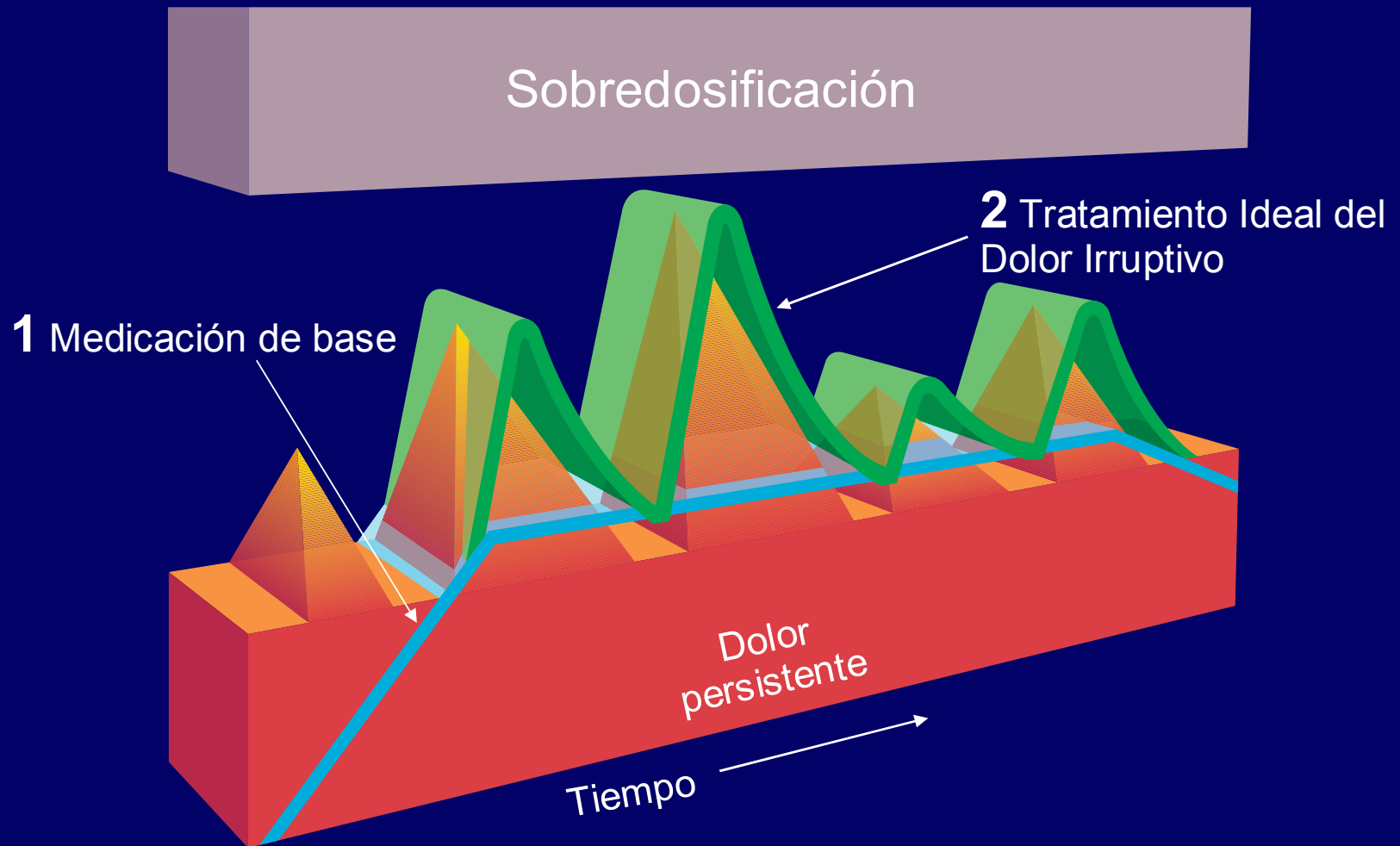
Estudio multicéntrico post-autorización de Citrato de Fentanilo en el Dolor irruptivo:

Estudio *ECODIR*

Dolor irruptivo



Tratamiento Ideal de los dos Componentes del Dolor del Cáncer



Administración transmucosa de opioides

- Ventajas:
 - Evita la absorción gastrointestinal y el metabolismo de primer paso hepático
- Absorción transmucosa oral: **Citrato de fentanilo oral**
- Matriz sólida que se disuelve en la boca (parte se deglute y se absorbe a través del sistema gastrointestinal).
 - El Fentanilo se absorbe directamente de la mucosa oral al plasma sanguíneo, con aparición de efecto rápida (similar a la IV).
 - Único opioide para administración transmucosa oral. La morfina no se absorbe a través de la mucosa bucal o sublingual, y el alivio del dolor obtenido con esta vía se produce, de forma tardía, por la deglución y absorción GI.
- La absorción transmucosa rectal:
 - Se produce rápidamente
 - Se dispone de opioides en supositorios

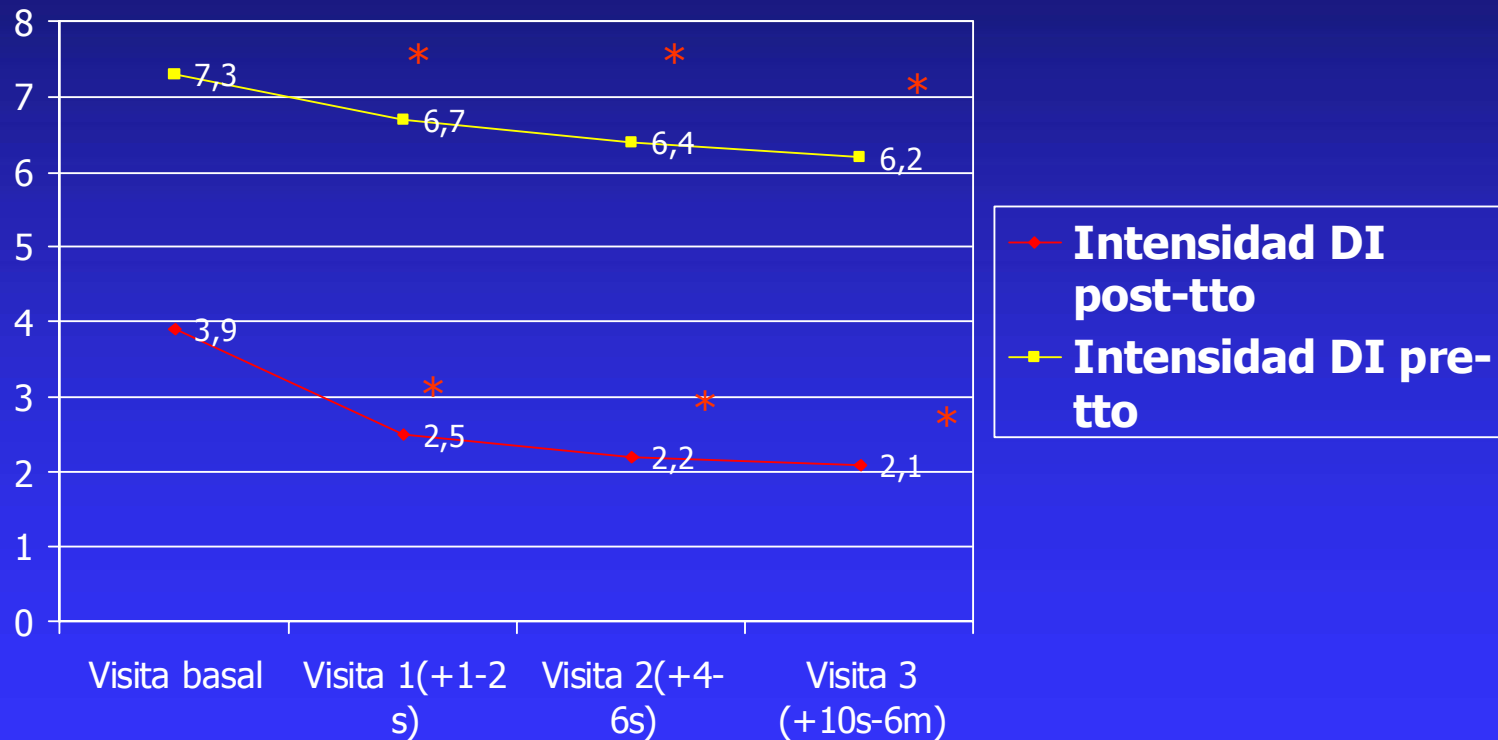
ESTUDIO
ECODIR-5
(FIDM/CFO/02/02)

Estudio **C**linico **O**bservacional
sobre la tolerabilidad y
efectividad de citrato de
fentanilo oral transmucosa en el
Dolor **I**rruptivo

Evolución de la intensidad del DI al inicio y final de la crisis (PE)

N=74

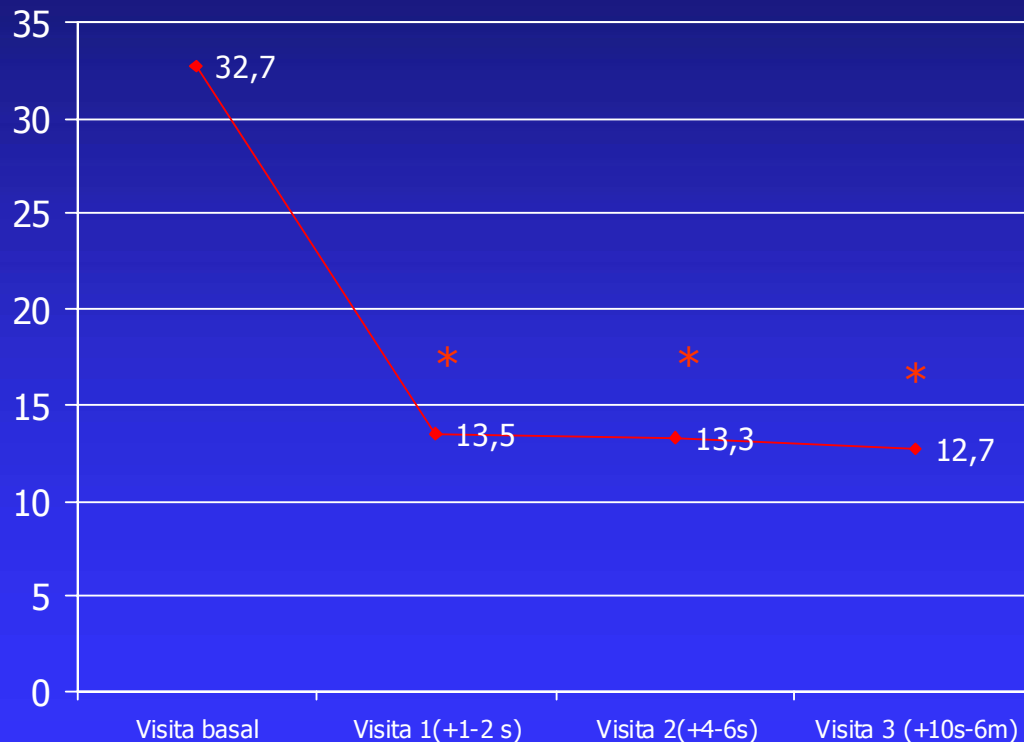
EVA



* Cambio estadísticamente significativo respecto a la visita basal ($p < 0,05$)

Evolución del tiempo hasta el inicio del alivio del DI (PE)

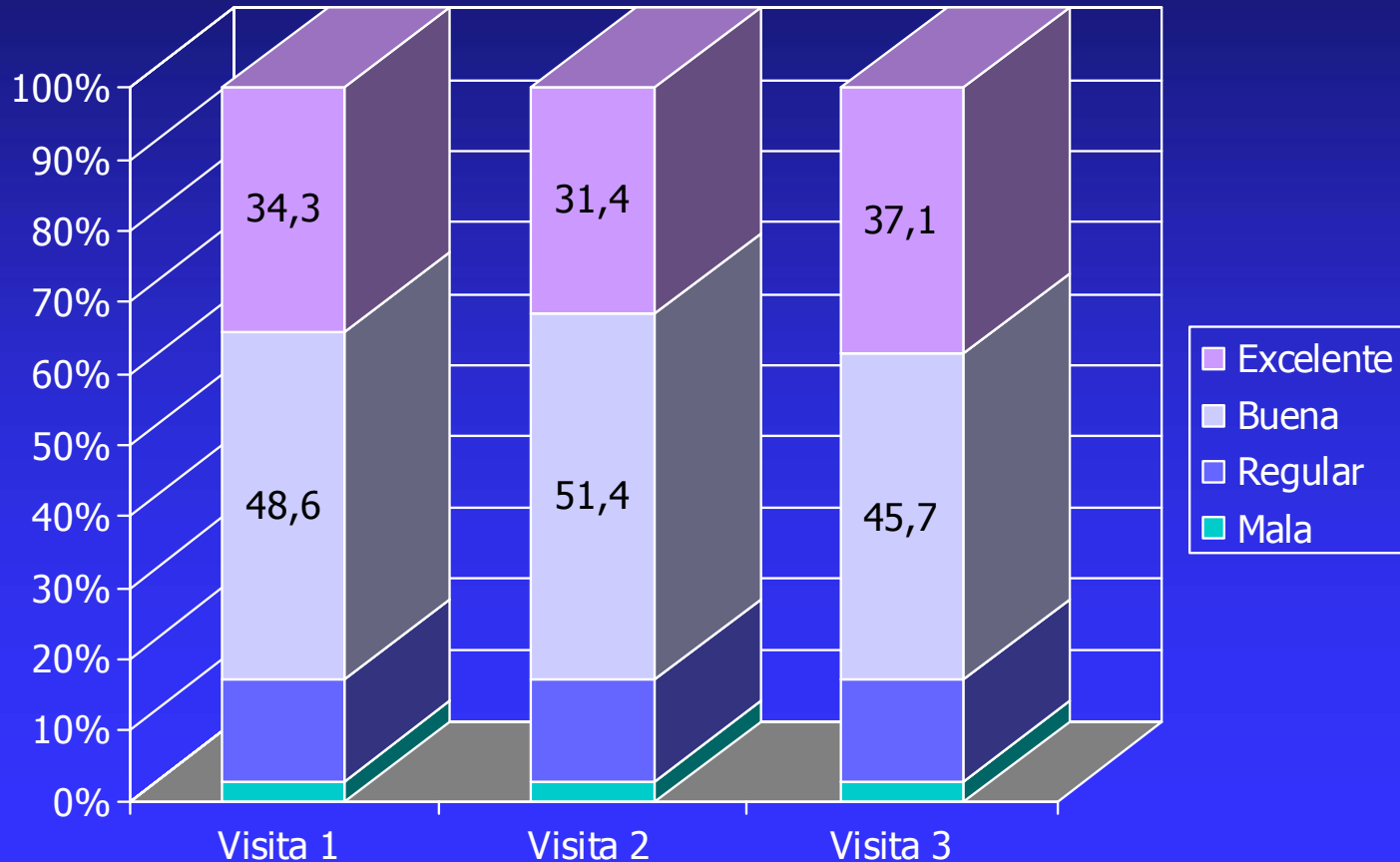
Minutos



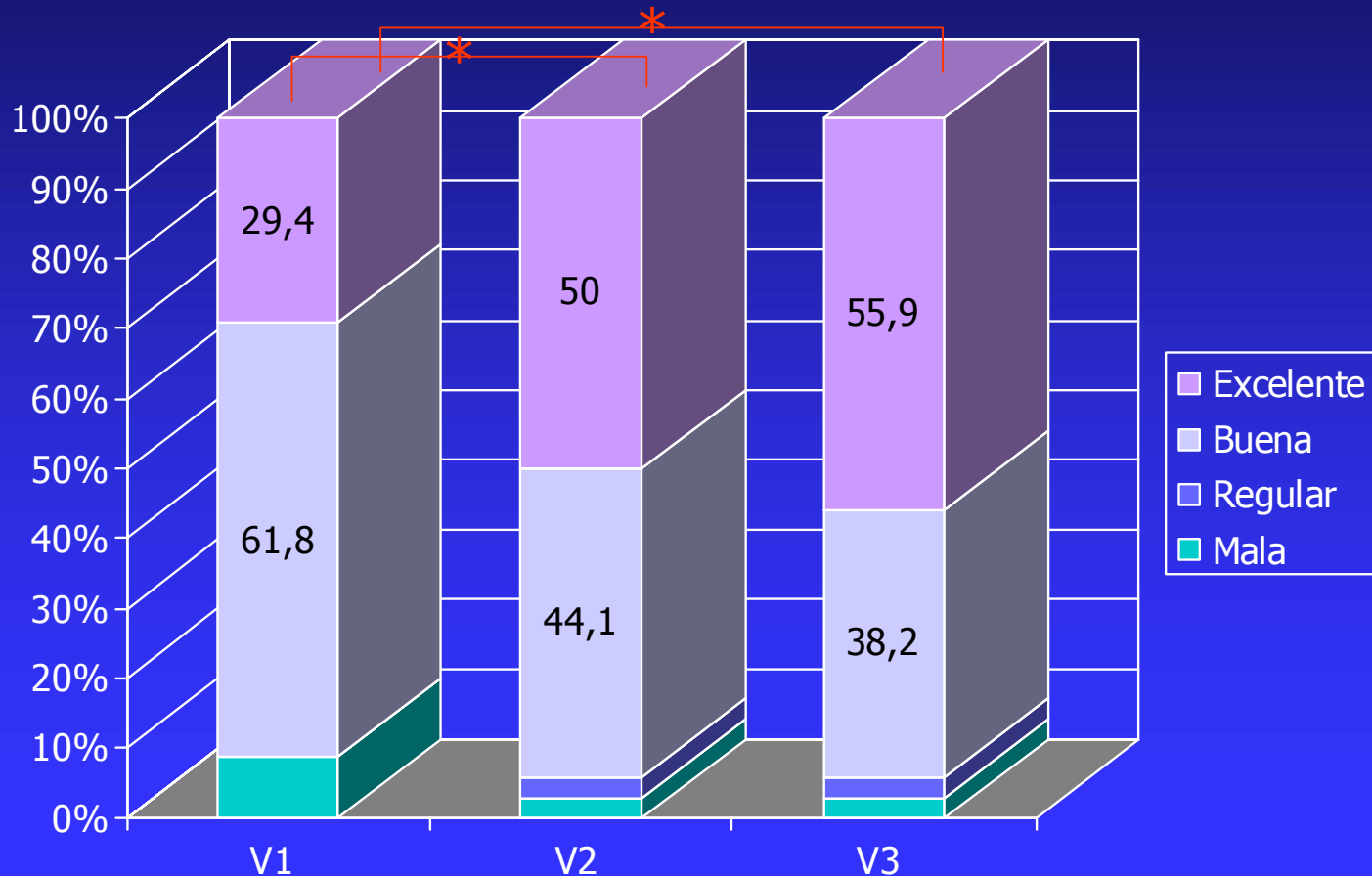
—●— Tiempo hasta el inicio del alivio

*Cambio estadísticamente significativo respecto a la visita basal
($p < 0,001$)

Evaluación de la efectividad según los pacientes (PE)

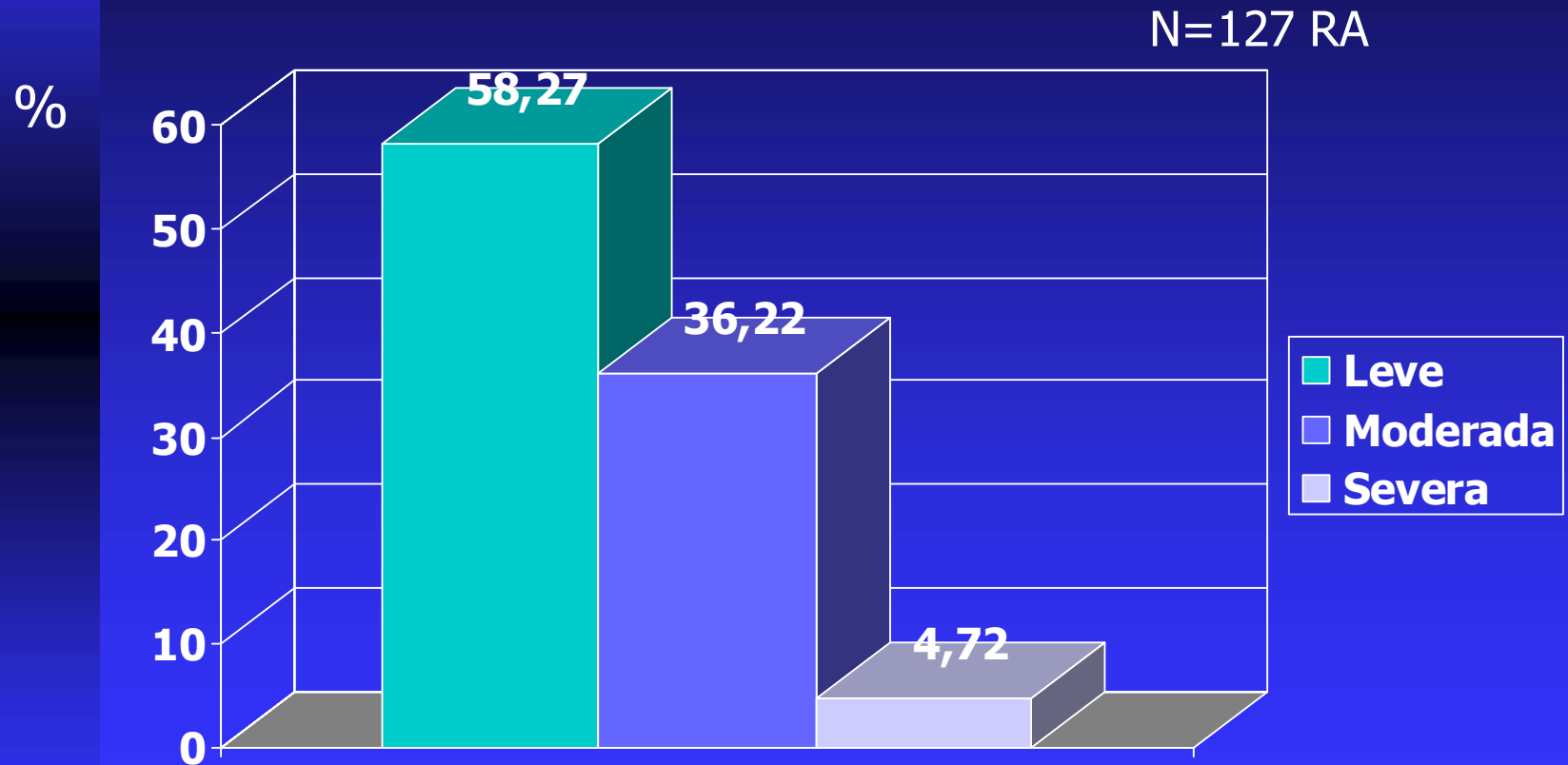


Evaluación de la efectividad según los Investigadores (PE)



* Cambio estadísticamente significativo respecto a visita de +7 días

Intensidad de las RA



Conclusiones: Efectividad

El inicio del alivio fue significativamente más rápido tras el tratamiento con CFOT

La disminución de la intensidad del DI tras el tratamiento con CFOT fue significativamente mayor

Se produjo una disminución significativa del número de episodios de DI/día desde el inicio al final del estudio

Conclusiones: Seguridad

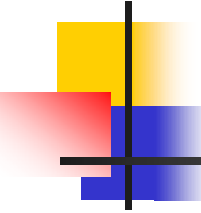
No se produjo ninguna reacción adversa grave durante el estudio

TODOS LOS RESULTADOS CORROBORAN LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO CON CFOT A CORTO Y LARGO PLAZO

Novedades y Controversias en el Dolor Oncológico

5

Tratamiento del dolor oncológico: perspectivas del oncólogo médico (estudio DOME)



Tratamiento del dolor oncológico: perspectivas del oncólogo (estudio DOME)

- Debilidades en
 - Información por escrito a los pacientes
 - Comprobación comprensión del paciente
 - Evaluación sistemática del dolor
 - Indicación de tratamientos no farmacológicos (rehabilitación, relajación, etc.)



Conclusiones

*Se necesita aún una mayor sensibilidad sobre el dolor oncológico para que cale de verdad que se trata de una auténtica **PRIORIDAD MÉDICA***

La investigación en Dolor Oncológico presenta gran dinamismo, es una necesidad y debe continuar en el futuro