

TESIS DOCTORAL

FACULTAD DE FARMACIA

***IMPACTO DE UNA
INTERVENCION MULTIFACTORIAL SOBRE LA
UTILIZACIÓN DE FENTANILO TRANSDÉRMICO
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS***



————— Hospitales Universitarios Virgen del Rocío —————

Memoria que presenta ***M^a Victoria Gil Navarro***

Para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Granada, 2008

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

Director UGC Farmacia

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Profa. Dra. María José Faus Dáder

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular.

Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Victoria Gil Navarro
D.L.: Gr. 2594-2008
ISBN: 978-84-691-7890-4

Aspirante al Grado de Doctor en Farmacia

M^a Victoria Gil Navarro

Dra. M^a José Faus Dáder, Profesora Titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de de Granada.

Y Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández, Director de la UGC de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de la Nieves.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “Impacto de una intervención multifactorial sobre la utilización de Fentanilo transdérmico en pacientes hospitalizados”, ha sido realizado por el Licenciado en Farmacia Dña M^a Victoria Gil Navarro bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se halla concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en **Granada a 6 de JUNIO de 2008**.

Dra. M^a José Faus Dáder

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado a que esta tesis fuese realidad:

En primer lugar a mis directores Dr. Miguel Ángel Calleja y Dra. M^a José Faus, por su dedicación y apoyo.

A todas las personas de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío que han participado en algún momento a lo largo de este proyecto: miembros de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, grupo multidisciplinar de elaboración del protocolo, Director Médico, dirección de proyectos, médicos y todo el personal que han estado receptivos para organizar sesiones clínicas en sus Servicios, todos han sido pieza importante para el proyecto.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia, desde Javier Bautista, sin su apoyo no hubiese sido posible. A Bernardo, por su dedicación durante todo el proyecto, a pesar de no haber podido ser oficialmente uno de mis directores, es como si lo hubiese sido. A Pablo, Trini, Mariló, Loli, Rosa, Elena.....gracias por ser algo más que compañeros.

No puedo olvidar agradecer todo a mi familia, a mis padres y hermanos, por su paciencia y apoyo, a mis tres grandes tesoros, Julio, Ana y Miguel, por su cariño, a mis amigos, por su presencia y alegría. Y a mi príncipe, por ser como es. Con ellos todo es más fácil.

Por último, quiero dedicárselo a todos los pacientes que he conocido durante este largo trabajo, ellos me han enseñado a valorar la vida, y espero haberles podido ayudar, que esta tesis haya servido para algo más que conseguir el Grado de Doctor.

Gracias a todos

INDICE DE ABREVIATURAS

AF: Atención farmacéutica

ADM: Administración

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

CADIME: Centro Andaluz de Información de Medicamentos

CFT: Comisión de Farmacia y Terapéutica

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FT: Fentanilo Transdérmico

GPC: Guía de Práctica Clínica

h: Horas

IM: Intramuscular

RNM: Resultados negativos asociados a la medicación

SDMDU: Sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitaria

TTO: Tratamiento

UGC: Unidad de Gestión Clínica

RESUMEN

Existen dos razones principales para la realización de este estudio. La primera de ellas ha sido la utilización de Fentanilo transdérmico (FT) no ajustada a las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica, corroborado por un estudio piloto de 30 pacientes que se realizó previamente en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, en aquellos Servicios Clínicos que tenían Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitarias. Y la segunda, la alerta de seguridad emitida por la FDA, la cuál realizó una serie de recomendaciones de utilización de FT, ya que se habían detectado casos de exitus en pacientes en los que no se había utilizado FT de forma adecuada.

Este estudio se ha desarrollado en tres fases consecutivas, de 6, 10 y 6 meses respectivamente. La primera fase consistió en la evaluación de utilización de FT en el Hospital, incluyendo a 76 pacientes. Como variable principal para evaluar la utilización de FT se ha usado la clasificación de Resultados negativos asociados a la medicación del tercer Consenso de Granada (RNM). Se seleccionaron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con FT durante dicho período y se les realizó un seguimiento de 7 días. Los resultados principales fueron que realmente el FT no se usaba de la forma más correcta y ajustada a las recomendaciones. Los principales problemas detectados fueron: utilizar FT en pacientes naive a opiodes potentes, indicación contraindicada por la FDA por el mayor riesgo de depresión respiratoria y muerte; no utilizar terapia analgésica de rescate junto con FT (RNM 1), situación que imposibilita valorar la necesidad de aumentar dosis de FT, además de sufrir dolor el paciente durante las primeras 24h desde el inicio de FT; otros problemas detectados fueron la selección de una terapia de rescate no adecuada, duplicidad (RNM 2), dosis excesiva de FT (RNM 6), o dosis insuficiente (RNM 4), necesidad de aumentar dosis de FT durante el seguimiento (RNM 3) y reacciones moderadas-graves en pacientes naive a opioides potentes (RNM 5).

Tras analizar los resultados de la primera fase, diseñamos la segunda, cuyo objetivo principal era conseguir que la utilización de FT fuese lo más adecuada posible a las recomendaciones. Realizando fundamentalmente hincapié en su utilización en pacientes no naive. Para ello, se trazó un plan que consistió en 3 etapas. La primera fue realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre FT, la segunda fue elaborar un protocolo de utilización de FT, para ello se presentaron los resultados de la primera fase a la Comisión de Farmacia y Terapéutica y se solicitó su colaboración para la formación

de un equipo multidisciplinar para elaborar el mismo y su posterior aprobación por esta Comisión. Se formó un equipo constituido por 11 profesionales clínicos de diferentes especialidades, tras varias reuniones y reparto de trabajo se elaboró un protocolo de utilización de FT, una guía rápida de consulta del mismo y una hoja de información al paciente. Todos los documentos fueron revisados por la Comisión y se aprobaron por la misma, constandingo en el acta correspondiente. La última etapa de esta segunda fase consistió en la implementación del protocolo en el Hospital. Para conseguirlo se diseñó un plan, en primer lugar se difundió el mismo lo máximo posible, para ello se envió el protocolo por correo electrónico a Dirección Médica y de aquí fue enviado a todos los Jefes de Servicio del Hospital, posteriormente se envió tanto por correo electrónico como por correo interno el protocolo junto con el resto de documentos. El protocolo también fue colgado en la Intranet del Hospital y durante los primeros meses aparecía en la portada de la ésta como noticia y con un link de acceso directo. Una vez terminada la etapa de difusión comenzamos con la etapa de diseminación, se impartieron sesiones clínicas en todos los Servicios Clínicos participantes en el estudio, la sesión clínica era única y contenía la información más importante del protocolo. Fue impartida en cada Servicio Clínico por algún miembro del grupo de trabajo de elaboración del protocolo perteneciente al mismo, en su defecto por el farmacéutico que realizaba Atención Farmacéutica Integral en el mismo, o en su defecto por el autor principal de este estudio. La última etapa fue de implementación del protocolo, la principal actividad de esta etapa fue la evaluación de cada prescripción de FT, y en las situaciones que no se adecuaban al protocolo, se localizaba directamente al prescriptor, haciéndole entrega también de un ejemplar del protocolo. En esta etapa también englobamos la dispensación de la hoja de información al paciente al alta.

La tercera fase ha consistido en realizar el mismo estudio que en la primera fase, con el objetivo de evaluar si la utilización de FT se ajustaba más a las recomendaciones. Se han incluido 65 pacientes, el seguimiento y la medición de variables han sido exactamente iguales que en la primera fase. Hubo diferencias estadísticamente significativas en el menor número de pacientes naive y tasa de RNM. Es decir, se ha conseguido que el FT se utilice mejor. Se han analizado también los factores que más afectan para sufrir un RNM, siendo el ser naive y diagnóstico oncológico. Y los factores que han protegido han sido la edad y la implantación del protocolo. Todo esto nos corrobora que el FT no se debe utilizar en pacientes naive y que hay que tener más

precaución cuando se utiliza en pacientes de más edad y diagnóstico oncológico, por su mayor comorbilidad asociada.

1. INDICE

1.	INDICE	8
1.1.	INDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS	10
2.	INTRODUCCIÓN	13
2.1.	Dolor.....	13
2.2.	Dolor de origen oncológico	14
2.3.	Evaluación del dolor	15
2.4.	Tratamiento del dolor	15
2.5.	Analgésicos no opioides	16
2.6.	Analgésicos opioides débiles.....	16
2.7.	Analgésicos opioides potentes.....	17
2.8.	Tratamiento del dolor irruptivo	18
2.9.	Lugar en terapéutica de Fentanilo transdérmico.....	19
2.10.	Conceptos básicos de Atención Farmacéutica.....	22
2.10.1.	Atención Farmacéutica a Nivel Hospitalario.....	23
2.11.	Métodos de intervención sobre la prescripción	25
2.11.1.	Tipos de medidas	25
2.11.2.	Método para implantación de medidas.....	26
3.	JUSTIFICACIÓN	29
4.	OBJETIVOS	31
5.	METODOLOGÍA	32
5.1.	Diseño del estudio	32
5.1.1.	Fases del estudio (Figura 1).....	32
	<u>Primera fase: Evaluación de la adecuación del uso de Fentanilo transdérmico en el hospital</u>	33
5.1.2.	Población de estudio	33
5.1.3.	Diseño metodológico.....	35
5.1.4.	Recogida de datos.....	36
5.1.5.	Seguimiento de los pacientes.....	37
5.1.6.	VARIABLES.....	43
5.1.7.	Análisis de los resultados	48
	<u>Segunda fase: Diseño de un protocolo de utilización de Fentanilo transdérmico</u>	49
a)	Búsqueda bibliográfica sobre Fentanilo transdérmico	49
b)	Elaboración del protocolo de Fentanilo transdérmico (protocolo principal, guía rápida de consulta y hoja de información al paciente)	49
c)	Difusión, diseminación e implementación del protocolo.....	50
	<u>Tercera fase: Impacto de la intervención multifactorial sobre la adecuación y utilización de Fentanilo transdérmico</u>	53
	Análisis de los resultados	53
6.	RESULTADOS	55
6.1.	RESULTADOS PRIMERA FASE	55
6.1.1.	VARIABLES DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN INCLUIDA.....	55
6.1.2.	VARIABLES CLÍNICAS.....	55
6.1.2.1.	Estancia hospitalaria y duración de tratamiento	55
6.1.3.	VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS.....	56
6.1.3.1.	Incidencia de RNM global y distribuidos por días de seguimiento.....	56

6.1.3.2. Tipos de RNM detectados en global y distribuidos por días de seguimiento.....	58
TIPOS DE RNM EN GLOBAL	58
DESGLOSE DE RNM GLOBALES EN FUNCIÓN DEL DÍA DETECTADO	59
• RNM 1 (ausencia de analgesia de rescate)	59
• RNM 2 (analgesia de rescate no adecuada o duplicidad).....	60
• RNM 3 (inefectividad)	61
• RNM 4 (dosis insuficiente)	62
• RNM 5 (reacción adversa).....	63
• RNM 6 (dosis excesiva)	64
TIPOS DE RNM DISTRIBUÍDOS POR DÍAS DE SEGUIMIENTO	65
• PRIMER DÍA DE SEGUIMIENTO	65
• SEGUNDO DÍA DE SEGUIMIENTO	65
• TERCER DÍA DE SEGUIMIENTO	66
• CUARTO DÍA DE SEGUIMIENTO	66
• SÉPTIMO DÍA DE SEGUIMIENTO	67
6.1.3.3. Análisis de incidencia de RNM por varios factores	67
6.1.3.3.1. Diagnóstico no oncológico	67
6.1.3.3.2. Naive a opioides potentes	68
6.1.3.3.3. Servicios Clínicos	68
6.1.3.4. Intervenciones, aceptación y resolución.....	69
RESULTADOS GLOBALES	69
ACEPTACIÓN ENTRE INTERVENCIONES ESCRITAS Y ORALES	70
RESOLUCIÓN ENTRE INTERVENCIONES ACEPTADAS Y NO ACEPTADAS..	70
RESULTADOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	71
6.2. RESULTADOS SEGUNDA FASE	71
a) Búsqueda bibliográfica.....	71
b) Elaboración del protocolo, hoja de información al paciente y guía rápida de consulta	74
c) Difusión, diseminación e implementación del protocolo de Fentanilo transdérmico	75
6.3. RESULTADOS TERCERA FASE	83
6.3.1. Variables demográficas de la población estudiada.....	83
6.3.1.1. Comparación de variables basales entre la población de la primera y tercera fase	84
6.3.1.2. Comparación de variables clínicas y farmacoterapéuticas entre la población de la primera y tercera fase.....	86
6.3.1.3. Comparación de otras variables.....	88
6.3.1.3.1. Consumo de Fentanilo	88
6.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE RNM	89
7. DISCUSIÓN	92
8. CONCLUSIONES	98
9. ANEXOS	99
9.1. Hoja de recogida de datos.....	99-101
9.2. Tablas de equivalencia analgésica.....	102
9.2.1. Conversión a dosis equivalente de morfina oral.....	102
9.2.2. Equivalencia entre dosis de Fentanilo transdérmico y morfina oral	102
9.2.3. Analgesia de rescate recomendada el primer día de inicio del tratamiento con Fentanilo transdérmico	102
9.3. Protocolo de utilización de Fentanilo transdérmico	103-117

9.4.	Guía rápida de consulta del protocolo de Fentanilo transdérmico	118-120
9.5.	Hoja de información al paciente.....	121-124
9.6.	Carta de presentación del protocolo de Fentanilo transdérmico enviada por correo interno junto con un ejemplar del protocolo principal, de la guía rápida de consulta y de la hoja de información al paciente (Diciembre de 2006)	125
9.7.	Sesión divulgativa del protocolo de Fentanilo transdérmico.....	126-131
10.	BIBLIOGRAFÍA	132

1.1. INDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS

TABLAS

Tabla 1.- Número y porcentaje de pacientes incluidos en el estudio por Servicio clínico	55
Tabla 2.- RNM por paciente por Servicio Clínico.....	68
Tabla 3.- Diferencias de aceptación entre intervenciones escritas y orales.....	70
Tabla 4.- Diferencias de resolución entre intervenciones aceptadas y no aceptadas; análisis por día de seguimiento y en global.....	70
Tabla 5.- Estrategia de búsqueda bibliográfica; orden de búsqueda bibliográfica, objetivo, palabras clave utilizadas y número de registros localizados en cada búsqueda	72-73
Tabla 6.- Intervenciones realizadas en cada etapa de difusión, diseminación e implementación del protocolo de Fentanilo transdérmico. Orden de realización, mecanismo y fecha correspondiente.....	77
Tabla 7.- Intervenciones farmacéuticas realizadas sobre las prescripciones de Fentanilo transdérmico en el período de intervención. Servicio Clínico, fecha, tipo de intervención (sugerencia o cambio), motivo de intervención (acuerdo CFT, posología o equivalencia) y observaciones escritas en la hoja de prescripción médica.....	79
Tabla 8.- Intervenciones farmacéuticas sobre las prescripciones de morfina en el período de intervención. Servicio Clínico, fecha, tipo de intervención (sugerencia o cambio), motivo de intervención (acuerdo CFT, posología, equivalencia, farmacocinética, vía de administración, calidad y duplicidad) y observaciones escritas en la hoja de prescripción médica.....	80-82
Tabla 9.- Número y porcentaje de pacientes incluidos en la fase 3 del estudio por cada Servicio clínico	83
Tabla 10.- Comparación de variables demográficas basales de la población de la primera y tercera fase (edad, sexo, diagnóstico oncológico, naive a opioides potentes). Análisis estadístico de significación estadística.	84
Tabla 11.- Comparación de la variable Servicio Clínico entre los pacientes de la primera y tercera fase. Análisis de significación estadística	85
Tabla 12.- Comparación del número de RNM por paciente global y por día de seguimiento entre la población de la fase 1 y 3. Análisis de significación estadística... ..	86
Tabla 13.- Comparación del número de RNM por cada tipo (1, 2, 3, 4, 5 y 6) entre ambas fases. Análisis de significación estadística.....	87
Tabla 14.- Comparación de RNM por paciente detectado en cada Servicio Clínico entre ambas fases. Cálculo de la reducción de esta variable entre la fase 1 y 3. Análisis de significación estadística de la reducción total.	88

FIGURAS

Figura 1.- Fases del estudio (primera, segunda y tercera), duración y breve resumen de los objetivos de cada una de las fases.....	32
Figura 2.- Programa informático de localización diaria de pacientes en tratamiento con FT.....	36
Figura 3.- Ejemplo de intervención farmacéutica	40
Figura 4.- Intervenciones farmacéuticas más frecuentes sobre Fentanilo transdérmico estandarizadas.....	41
Figura 5.- Esquema del método a seguir en el seguimiento de cada paciente en tratamiento con Fentanilo transdérmico. Desde día 1º hasta 7º.....	42
Figura 6.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectado en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM tipo 1 (ausencia de analgesia de rescate) por el día detectado	59
Figura 7.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 2 (analgesia de rescate no adecuada o duplicidad) por el día detectado.....	60
Figura 8.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 3 (inefectividad) por el día detectado.....	61
Figura 9.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 4 (dosis insuficiente) por el día detectado.....	62
Figura 10.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 5 (reacción adversa) por el día detectado.....	63
Figura 11.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 6 (dosis excesiva) por el día detectado.....	64
Figura 12.- Tipos de intervenciones realizadas; totales, de forma escrita y oral con sus respectivos porcentajes de aceptación y resolución.....	69
Figura 13.- Acceso directo al Protocolo de utilización de FT a través de la Intranet del Hospital.....	78
Figura 14.- Comparación del consumo de Fentanilo en el Hospital entre los años 2006 y 2007.....	88

GRÁFICOS

Gráfico 1.- Resultado de número de RNM detectados, distribuidos por días de seguimiento (día 1º, 2º, 3º, 4º y 7º).....	56
Gráfico 2.- Resultado de la tasa de RNM por paciente, distribuidos por días de seguimiento (día 1º, 2º, 3º, 4º y 7º).....	57
Gráfico 3.- Porcentaje de cada tipo de RNM detectado.....	58
Gráfico 4.- Número de RNM detectados el día 1 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)	65
Gráfico 5.- Número de RNM detectados el día 2 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)	65
Gráfico 6.- Número de RNM detectados el día 3 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)	66
Gráfico 7.- Número de RNM detectados el día 4 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)	66
Gráfico 8.- Número de RNM detectados el día 7 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)	67
Gráfico 9.- Número de pacientes incluidos en la fase 3 del estudio por cada Servicio Clínico	83
Gráfico 10.- Resultado de número de RNM detectados, distribuidos por días de seguimiento (día 1º, 2º, 3º, 4º y 7º). Fase 3 del estudio.....	87
Gráfico 11.- Interpretación gráfica del impacto de la implantación del protocolo. Se reduce la aparición de RNM en el tiempo	91

2. INTRODUCCIÓN

Este estudio abarca varias materias importantes y bastante amplias; el dolor, su tratamiento, intervención farmacéutica y estudios de intervención sobre la prescripción. Por lo que, en este apartado hablaremos del dolor en todo su contexto, centrándonos en el dolor crónico y de origen oncológico. Su evaluación, tratamiento y seguimiento, centrándonos en el grupo farmacológico de los opioides, y profundizando aún más en el Fentanilo transdérmico (FT), fármaco sobre el que realizamos el estudio. Conceptos de atención farmacéutica. Y en último lugar, tipos de estudios de intervención sobre prescripción médica (métodos persuasivos y restrictivos).

2.1. Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable vinculada con daños reales o potenciales a los tejidos, o descrita en términos de dichos daños¹.

El dolor tiene su utilidad como signo de alarma de que algo funciona mal en el organismo y como orientación de la localización de la enfermedad. La intensidad del dolor no va unida necesariamente a la gravedad del proceso, ya que existen muchas diferencias en su percepción y en la tolerancia al sufrimiento entre distintas personas^{2,3}.

El dolor es la razón más frecuente de consulta en los centros de atención primaria. Existen estudios que demuestran que un 22% de los pacientes acuden a consultas por problemas relacionados con dolor persistente o no controlado⁴. Aproximadamente la mitad de la población sufre, al menos una vez al año, una crisis de dolor y además, un tercio de la población sufre dolor crónico^{5,6}.

Un estudio en el que se evaluaron 4400 pacientes mostró que alrededor de la mitad padecía dolor crónico y que para aproximadamente la mitad de ellos el dolor era severo. Gran parte del dolor era escasamente tratado y existía una gran demanda de más y mejores servicios para el alivio del mismo⁷. Estos datos demuestran que los pacientes con dolor crónico raramente consiguen un alivio a largo plazo y una mejora de su calidad de vida con una sola modalidad de terapia; varios autores recomiendan realizar

un enfoque multidisciplinario en el tratamiento analgésico para aportar mayores beneficios^{8,9,10,11}.

2.2. Dolor de origen oncológico

Diariamente 9 millones de personas padecen dolor oncológico, de los cuales el 90% es por el tumor y efectos secundarios del tratamiento. Y el restante 10% es por síndromes paraneoplásicos y otras causas¹². La prevalencia de dolor en pacientes oncológicos es del 80%, pudiéndose tratar de forma eficaz en un 80% de estos casos si se utiliza una terapéutica adecuada^{13,14}. Sin embargo el dolor oncológico continúa tratándose inadecuadamente.

La incidencia del dolor oncológico depende del tipo de tumor, localización y estadio de la enfermedad. Tumores como el de próstata y esófago generan más dolor que otros como los hematológicos¹⁵.

Las causas que producen dolor en estos pacientes son múltiples. Se pueden clasificar según variables como localización y cronología, intensidad, severidad y cualidad, tipo y estadiaje del tumor, fisiopatología, mecanismo de producción y el origen del dolor¹⁶.

La clasificación más utilizada es la que atiende a las diferentes causas que pueden producir el dolor:

- Dolor que se produce directa o indirectamente por causa del tumor: puede ser consecuencia de la invasión del hueso, infiltración o compresión del sistema nervioso, vísceras o vasos sanguíneos o bien la afectación de los tejidos superficiales. El tumor es la causa de dolor directa o indirectamente en más del 65% de los casos.
- Dolor que es producido por la terapia empleada en los pacientes oncológicos: Ocurre en el 10-25% de los pacientes. Diversos fármacos antineoplásicos como los derivados de la vinca y el taxol a dosis terapéuticas producen neuropatías periféricas; el empleo de los esteroides de forma crónica puede provocar necrosis ósea. La mucositis puede ser originada por distintas terapias antitumorales, bien sea por quimioterápicos o tras radioterapia. También son frecuentes los casos de dolor en miembro fantasma o muñón doloroso en los pacientes que precisan ser amputados.

2.3. Evaluación del dolor

Para tratar adecuadamente el dolor hay que realizar una historia clínica y exploración física completas. Los pacientes con dolor crónico han de ser evaluados de modo continuo y sus quejas siempre han de tenerse en cuenta, abarcando aspectos físicos, psicológicos y sociales.

Por lo que es necesario realizar una evaluación del dolor antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, ya que el dolor no es continuo, y debe realizarse de una manera multidisciplinar¹⁷.

Debido a la subjetividad que conlleva la evaluación del dolor existen herramientas para evaluarlo¹⁸, lo más habitual es utilizar la escala visual analógica (EVA), en la que mediante una entrevista clínica el paciente nos valora la intensidad del dolor en una escala del 0 al 10, de menos a más¹⁹.

2.4. Tratamiento del dolor

La estrategia terapéutica se basa en una serie de principios; por un lado el tratamiento de la posible causa del dolor, prontitud en el tratamiento para evitar sufrimiento y evaluar las diferentes posibilidades terapéuticas existentes. Para conseguir el control más adecuado del dolor, los analgésicos a utilizar vienen determinados fundamentalmente por la intensidad del dolor y la vía de administración será la que mejor se adapte a las necesidades del paciente. Los analgésicos se pautarán a intervalos de horarios de modo regular.

Según la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ésta consta de 3 escalones, el primero es para tratar el dolor leve, y consiste en la utilización de Paracetamol o un analgésico no esteroideo (AINE) con o sin adyuvantes. El segundo escalón, que ya es para tratamiento de dolor moderado, consiste en las asociaciones de Paracetamol con codeína o Tramadol (AINE con opiáceo débil). Y el tercer y último escalón para tratar el dolor severo es la asociación de opioides potentes (morfina o fentanilo más adyuvantes)^{20,21}.

En los últimos años, han surgido alternativas más actuales a los clásicos tres escalones de la propuesta original de la OMS, ya que se disponen de nuevos principios activos analgésicos que constituirían escalones intermedios y se habla frecuentemente

de la vía espinal o de otras técnicas, como un cuarto escalón²². Otros autores proponen el ascensor analgésico, que consiste en el empleo inicial del nivel analgésico necesario en función de la intensidad inicial del mismo, sin necesidad de pasar por los primeros escalones²³. La utilización de la escala analgésica de la OMS no está sustentada en ensayos clínicos controlados, sin embargo su extensa utilización y los estudios observacionales realizados a más de 7.000 pacientes permite utilizarla como referencia en el abordaje y control del dolor²⁴.

Para iniciar el tratamiento, se debe obtener una detallada historia de los medicamentos previos y actuales que se hayan administrado o se estén administrando. Así se evalúa en qué escalón de la escalera analgésica se encuentra el paciente, y si presenta dolor, saber que es necesario incrementar dosis, asociar otros fármacos analgésicos o saltar a un escalón superior.

2.5. Analgésicos no opioides

Constituyen un grupo amplio de medicamentos, químicamente heterogéneos, con diversos grados de actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Tienen techo terapéutico, es decir, una dosis máxima diaria por encima de la cual no se consigue un mayor efecto analgésico. No existe una evidencia clara que demuestre eficacia superior de un AINE respecto a otro²⁵.

Se deben utilizar ante un dolor de intensidad leve o moderada, como primer escalón de la OMS. O asociado a opioides en dolor moderado intenso, disminuyendo la dosis necesaria de éstos²⁶.

2.6. Analgésicos opioides débiles²⁷

Los más utilizados son Tramadol, Codeína y dihidrocodeína. Al igual que el grupo anterior poseen techo analgésico. Se pueden asociar a otros analgésicos como los AINEs, pero nunca a opioides potentes. Ya que antagonizan la acción de éstos.

2.7. Analgésicos opioides potentes²⁸

Dentro de este grupo se encuentran la morfina, fentanilo, metadona, oxicodona e hidromorfona.

Morfina

La morfina, a pesar de ser el opioide más antiguo, continúa siendo el de elección en el dolor oncológico intenso. Recomendación que realizan las principales guías de práctica clínica, basándose en su gran eficacia, disponibilidad de gran variedad de presentaciones y dosis y su bajo coste^{19,29,30}.

No tiene techo analgésico. Siempre que sea posible, se utilizará por vía oral, porque es igual de eficaz que otras vías.

Existen comprimidos de acción rápida, los cuales se administran cada cuatro horas, o presentaciones de liberación retardada, que se administran cada 12 ó 24 horas. No existe diferencia en la potencia analgésica entre las diferentes presentaciones.

Es recomendable iniciar el tratamiento con Morfina oral rápida ya que las dosis analgésicas se pueden ajustar con mayor rapidez. Dosis inicial: 5- 10 mg cada 4 horas .

La Morfina subcutánea se utiliza cuando no es posible usar la vía oral. La Morfina por vía rectal, intramuscular o intravenosa no tiene ninguna ventaja respecto a la forma oral o subcutánea.

Aunque la primera elección cuando es necesario utilizar un opioide potente, es la morfina, existe un porcentaje de pacientes que no van a responder a ésta, bien por falta de eficacia o por efectos secundarios. La necesidad de cambio de terapia tiene una incidencia baja, entorno al 10% según algunos estudios²⁴. No hay un criterio definido para elegir el tratamiento de segunda elección, pero sí está claro que es necesario realizar los cálculos de dosis equivalentes entre la dosis total de morfina que se estaba administrando el paciente y la dosis del nuevo opioide a utilizar³¹.

Fentanilo Transdérmico (FT)

Cuando el fentanilo se administra de forma transdérmica por primera vez a un paciente, las concentraciones séricas aumentan gradualmente a lo largo de un período de 12 a 24 horas, por lo que es necesario administrar durante las primeras 24 horas una terapia analgésica suplementaria, habitualmente con morfina de liberación rápida. A partir del segundo día desde la aplicación inicial del parche, las concentraciones séricas

de fentanilo permanecen relativamente constantes durante el resto de las 72 horas hasta la sustitución del mismo. Durante este último período, al paciente se le debe administrar analgesia de rescate sólo si presenta dolor. Si el paciente, durante el tratamiento con FT, recibe más de 4 dosis de rescate al día, es necesario incrementar la dosis de fentanilo o disminuir la frecuencia de administración³². Al retirar el parche e interrumpir su uso, las concentraciones séricas de Fentanilo disminuyen gradualmente a la mitad al cabo de 17 horas (rango 13-22 horas) debido a la absorción del depósito que se formó en la piel.

Hay que tener especial precaución en pacientes ancianos, caquéticos o febriles. Y no se debe utilizar en pacientes cuyo dolor no ha sido controlado con morfina, pacientes con dolor agudo postoperatorio, niños menores de 12 años, ya que en estas situaciones se puede producir depresión respiratoria^{33,34}.

Si se va a suspender el tratamiento, debe realizarse de modo gradual, disminuyendo la dosis previa de Fentanilo en 25 µg/h o retirar el parche de Fentanilo y administrar la dosis correspondiente de morfina. Posteriormente, si el paciente tiene mal controlado el dolor se incrementará las dosis de morfina del modo ya comentado³⁵.

Produce menos estreñimiento, sedación y deterioro cognitivo que la morfina. Sin embargo, las náuseas son ligeramente más frecuentes con Fentanilo que con morfina. El resto de los efectos secundarios son similares. En la piel puede producir eritema y prurito.

2.8. Tratamiento del dolor irruptivo

El dolor irruptivo se define por un aumento transitorio de la intensidad del dolor de fondo³⁶. La prevalencia varía de 19% a 95% según algunos estudios³⁷.

Las características de este dolor son la aparición rápida, intensidad grave y generalmente autolimitante, con una duración promedio de 30 minutos. Existen tres subtipos diferentes: dolor incidente (precipitado por factores como el movimiento), dolor espontáneo (sin relación con actividades específicas) y el del fallo del final de la dosis (que es el resultado de una dosis analgésica inadecuada o un intervalo demasiado prolongado entre las administraciones)³⁸.

El enfoque actual del tratamiento del dolor intermitente es administrar fármacos de rescate. El fármaco de elección es la morfina, la recomendación actual de la

Asociación Europea de cuidados paliativos (EAPC) es usar la misma dosis de morfina de liberación normal que la empleada cada cuatro horas (aproximadamente 16% de la dosis diaria) cuando sea necesario³⁰.

El mejor momento para administrar el fármaco de rescate es antes o inmediatamente después del comienzo del dolor.

La vía de elección es la oral, pero si no es posible existen otras alternativas como parenteral, rectal o transmucosa.

2.9. Lugar en terapéutica de Fentanilo transdérmico

El Fentanilo es un fármaco que lleva décadas en el mercado español e internacional, constituyendo un arsenal terapéutico más dentro de los opioides potentes, la forma intravenosa es la única que existía al principio, utilizada fundamentalmente en el tratamiento del dolor postoperatorio. Sin embargo, la administración por vía transdérmica lleva menos tiempo, siendo de las últimas formas de administración comercializadas³³. Debido a que el fentanilo se utilizaba en el dolor postoperatorio, los primeros estudios de FT fueron en este ámbito. En concreto a finales de la década de los 80 comenzaron a realizarse algunos estudios³⁹. Eran estudios con pocos pacientes, por lo que no se llegaban a conclusiones a favor o en contra de FT en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo, ya existían indicios del riesgo de depresión respiratoria, por ejemplo en el estudio de Caplan RA y cols⁴⁰ compararon FT frente a placebo asociado ambos a morfina en perfusión continua, se detectó una disminución de la función respiratoria en el grupo de FT, a pesar de que utilizaron menor dosis de morfina.

En el año 1994 Sandler AN y cols⁴¹, en su estudio doble ciego de FT frente a placebo en histerectomía demostraron que a pesar de disminuir la dosis de morfina administrada en el grupo de FT, la depresión fue mayor en estos grupos, incluso requirieron administración de oxigenoterapia la mayoría, retirada de FT un 11% y administración de Naloxona un 8%. Por lo que estudios posteriores fueron corroborando que a pesar de conseguir disminuir necesidades de morfina postoperatoria, la administración de FT preoperatorio o postoperatorio iba asociada a un mayor riesgo de depresión respiratoria^{42,43,44}.

Por los resultados de los estudios comentados anteriormente, a mediados de la década de los 90 comienzan a realizarse estudios de FT en el tratamiento del dolor de

origen oncológico, población dónde a partir de ese momento y hasta la fecha de hoy es dónde más se utiliza este fármaco. En bibliografía, las principales revisiones y metaanálisis de FT están realizados en dicha población⁴⁵.

Como conclusiones, tras revisar la bibliografía publicada de FT en el tratamiento del dolor de origen oncológico podemos decir que la administración transdérmica de fentanilo representa un gran avance en comodidad y sencillez para la administración de opioides. Tras la demostración de la equivalencia de eficacia con morfina oral⁴⁶, su uso clínico es especialmente útil en pacientes con dificultad o imposibilidad para ingerir morfina oral, intolerancia a los efectos secundarios de la morfina, imposibilidad para realizar correctamente la pauta de administración de morfina distribuida a lo largo del día, en cuadro clínico compatible con obstrucción intestinal parcial, obstrucción del conducto biliar y en insuficiencia renal^{47,48,49}.

Sin embargo, es un método engorroso y de difícil manejo para controlar el dolor agudo o el dolor inestable^{32,50}. Además, existen algunas desventajas de este fármaco⁵¹, una es la mayor variabilidad interindividual entre pacientes con respecto a la respuesta y toxicidad del fentanilo, cuya principal causa es su perfil farmacocinético: la absorción transdérmica no es uniforme, varía en función del tipo y estado de la piel, y con la presencia de fiebre. El fentanilo se metaboliza mediante el citocromo P-450, por lo que la metabolización del fármaco depende de la función hepática. Además, el FT puede interactuar con fármacos inductores o inhibidores de este citocromo, así como con depresores del sistema nervioso central⁵². Otras es que los efectos secundarios pueden persistir varias horas tras la retirada del parche debido a la farmacocinética del FT^{53,54}. El coste es muy superior al tratamiento estándar (morfina).

Además, no podemos olvidar la toxicidad de FT, ya que desde la comercialización de este medicamento se ha producido una utilización masiva y a veces poco ajustada a las evidencias disponibles. Y a pesar de los resultados favorables de seguridad demostrados en algunos estudios^{55,56,57} su uso masivo e injustificado ha conducido a la aparición de acontecimientos adversos que han motivado alertas de las agencias reguladoras como la FDA de los EEUU y la EMEA (Agencia Europea del Medicamento)⁵⁸. El principal de estos efectos adversos ha sido la depresión respiratoria grave, con algún caso de desenlace fatal, especialmente en pacientes con EPOC u otros procesos con afectación pulmonar, pacientes naive, ancianos o muy debilitados

Por este motivo la FDA realiza una serie de recomendaciones, precauciones y contraindicaciones para iniciar el tratamiento con FT, recomendando comenzar el tratamiento en aquellos pacientes que ya estén en tratamiento con opioides a dosis equivalentes de 60 mg de morfina y que sean tolerantes a éstos y contraindicándolo en pacientes naïve, EPOC, dolor agudo, postoperatorio, leve-medio o dolor intermitente.

No podemos olvidar su uso en dolor de origen no oncológico, dolor crónico de diferentes causas. A pesar de que existen menos estudios realizados en este tipo de población, el FT tiene su lugar al igual que en el tratamiento del dolor de origen oncológico, en pacientes que necesitan tratamiento con opioides potentes, dificultad de deglución y las descritas anteriormente⁵⁹.

Algunos estudios en esta población son en artritis reumatoide, los cuales demuestran la utilidad de FT en pacientes que no responden a opiodes débiles junto con AINEs, como es el caso del estudio de Langford R y cols, aleatorizan a 399 pacientes a recibir FT o placebo, lógicamente los resultados son favorables a FT, cabe de esperar resultados similares si se hubiese utilizado morfina⁶⁰.

Otros estudios utilizan FT en dolor secundario a osteoporosis, con resultados favorables en algunos pacientes, fundamentalmente aquellos con dolor severo que no responden a otros opioides potentes, sin embargo no es comparativo con ningún otro tratamiento⁶¹.

Allan L y cols, sí realizan un ensayo comparativo de FT frente a morfina en dolor lumbar. Los resultados de eficacia son similares entre ambos grupos, obteniéndose menor incidencia de estreñimiento en el grupo de FT, en este estudio recomiendan el uso de FT en pacientes naïve, sin embargo es anterior a la alerta de la FDA, por lo que hay que tener cautela a las recomendaciones existentes en bibliografía anteriores o próximas a Junio de 2006⁶².

Por todas las razones anteriormente descritas, antes de iniciar un tratamiento con FT, es necesario realizar una valoración global de los riesgos y beneficios que dicho tratamiento va a suponer para cada paciente⁶³.

2.10. Conceptos básicos de Atención Farmacéutica

La Atención Farmacéutica (AF) es el seguimiento del tratamiento farmacológico del paciente con el objetivo de prevenir, detectar y resolver Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)⁶⁴.

Los RNM son resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de los medicamentos.

La última modificación realizada fue en el Tercer Consenso de Granada, quedando establecida la siguiente clasificación:

Necesidad:

RNM 1: Problema de salud no tratado.

El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir un medicamento que necesita.

RNM 2: Efecto de medicamento innecesario.

El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

Efectividad:

RNM 3: Inefectividad no cuantitativa.

El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

RNM 4: Inefectividad cuantitativa.

El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

Seguridad:

RNM 5: Inseguridad no cuantitativa.

El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

RNM 6: Inseguridad cuantitativa.

El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Evaluación de la seguridad

El diagnóstico etiológico del origen medicamentoso de una reacción adversa no dispone de pruebas específicas; por ello, en general, suele realizarse por exclusión y no pasa del carácter de sospecha. La única certidumbre a este respecto la da la reexposición del paciente y la reaparición del cuadro (positive rechallenge). Esta información, por diversas razones (fundamentalmente éticas) sólo está disponible en un número limitado de casos⁶⁵.

Con la finalidad de analizar la fuerza de la relación causal entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa, y a la vez conseguir la mayor concordancia posible entre diferentes evaluadores, se han publicado diferentes algoritmos. Un algoritmo es, en síntesis, un conjunto de preguntas que pretenden “calificar” cada sospecha de relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad. Hay publicados hasta 20 diferentes, si bien esta abundancia, en la práctica, no constituye un problema ya que cada país utiliza uno sólo⁶⁶.

Para realizar la imputabilidad (relación de causalidad fármaco-reacción adversa) el SEFV utiliza cinco criterios:

1. Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.
2. Criterio bibliográfico (efecto indeseable conocido o no).
3. Evolución tras la retirada del medicamento.
4. Efecto de la readministración.
5. Existencia de causa alternativa, explicación no medicamentosa.

2.10.1. Atención Farmacéutica a Nivel Hospitalario

A nivel hospitalario la AF también está en crecimiento y cada vez se están realizando más estudios, en los que se analizan los RNM^{67,68}. Muchos de estos estudios se han realizado utilizando el Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU). Ya que este sistema de distribución ayuda a la localización de la farmacoterapia de los pacientes.

En el SDMDU, en primer lugar el facultativo realiza la prescripción médica. Posteriormente el Servicio de Farmacia recibe una copia de la prescripción, que el farmacéutico realiza la transcripción y validación de la misma. En este último paso es dónde se pueden detectar RNM y realizar las recomendaciones oportunas sobre indicación, posología, interacciones, reacciones adversas, intercambios terapéuticos, etc. El último paso del circuito consiste en enviar la medicación y nuevas prescripciones de tratamiento a los distintos servicios clínicos^{69,70}.

En el año 2004, se crea un Foro de AF, con el objetivo de crear y difundir estrategias de realización de la misma, en el que participan una serie de entidades, entre ellas la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Siendo la primera vez que los farmacéuticos de hospital se integran en un grupo reconocido para la realización de esta labor, que en la práctica clínica se venía realizando desde años atrás. El documento de consenso de dicho foro se publica el 15 de Febrero de 2008. Los puntos más importantes de consenso son: participación del farmacéutico en la dispensación, indicación y seguimiento farmacoterapéutico; desarrollo de AF en todos los ámbitos (Farmacia comunitaria, atención primaria y farmacia hospitalaria); aplicación universal de esta para favorecer la equidad; conseguir máximo beneficio y menor riesgo asociado; el farmacéutico es el personal sanitario idóneo para desarrollar esta labor; utilizar herramientas comunes y consensuadas; realizar formación antes de comenzar; implicación de todos para conseguir el máximo desarrollo de la misma⁷¹.

El grado de aceptación de las recomendaciones realizadas por farmacéuticos cuando se realiza AF es alto. Los resultados de estudios en bibliografía son variados, desde un 97% de aceptación, cuando se realiza AF sobre la prescripción de medicamentos biopeligrosos⁷², en el que gran parte de las intervenciones eran sobre errores de prescripción, recomendaciones cuya aceptación esperada es alta. Del 49% en intervenciones realizadas sobre cualquier medicamento prescrito en el SDMDU, en el que el tipo de intervención es muy amplio, desde sustituciones de medicamentos, ajuste de dosis, vía de administración, etc⁷³.

2.11. Métodos de intervención sobre la prescripción

Muchos medicamentos poseen escasa información sobre su eficacia y seguridad, bien por llevar poco tiempo en el mercado o por ser demasiado antiguos. Esto puede dar lugar a un aumento de la prescripción en situaciones inadecuadas. En el caso de los fármacos de reciente comercialización, la prescripción puede aumentar por el marketing de la industria, al ser novedades terapéuticas se puede llegar a pensar que son fármacos más eficaces que los existentes sin evaluar los estudios antes de utilizarlos. En fármacos muy antiguos, como es el caso del fentanilo, en el que la eficacia está totalmente corroborada, no se tienen en cuenta las reacciones adversas y contraindicaciones que posee, y menos aún las posibles alertas de seguridad que han podido surgir desde su comercialización o las nuevas formas de administración.

2.11.1. Tipos de medidas

Para la utilización adecuada de los medicamentos se han descrito varias medidas, pero la efectividad de dichas estrategias es desconocida. Sin embargo, la realización de intervenciones formativas realizadas dentro del centro de trabajo, dirigidas a superar las barreras detectadas en la prescripción de un determinado fármaco mejora la calidad de la práctica clínica.

En un estudio realizado para evaluar la eficacia de sesiones educativas para modificar la prescripción de fármacos nuevos, la prescripción de los mismos fue menor estadísticamente significativo en el grupo de médicos en los que se realizó la intervención con respecto a los que no se realizó⁷⁴.

En otros estudios parecidos se obtienen diferentes resultados. En uno de ellos que evalúa la eficacia de la educación sanitaria en la prescripción de beta-bloqueantes en pacientes con infarto de miocardio, no se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo intervención y grupo control. Esto nos demuestra que la realización de sesiones educativas efectivas es realmente complicado, ya que la utilización de beta-bloqueantes en pacientes con infarto de miocardio es ampliamente recomendada en bibliografía (guías de práctica clínica y artículos) ya que se ha demostrado su eficacia clínica. Sin embargo en este estudio no hubo repercusión en la realización de la intervención educativa, aunque la tendencia fue de una mayor prescripción de estos en el grupo intervención⁷⁵.

En un estudio multicéntrico en el que se evalúa la adecuación del tratamiento antibiótico de infecciones respiratorias antes y después de realizar un período de formación a los clínicos mediante sesiones educativas, los resultados concluyen una mejor utilización de los antibióticos tras el período de intervención. Dichos resultados son estadísticamente significativos⁷⁶.

En un estudio de revisión sobre la eficacia de las intervenciones educativas, demuestra que las que se realizan de forma activa (sesiones clínicas, entrevista con clínico) son más eficaces que las de forma pasiva (boletines). Obteniéndose mejores resultados si se combinan ambas estrategias⁷⁷.

También existen estrategias restrictivas, mediante impresos de prescripción con indicaciones concretas, antes de la dispensación o la restricción de medicamentos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) o Comisión de Infecciones⁷⁸.

Aunque no existe una evidencia definitiva sobre qué estrategias son las más efectivas, los autores recomiendan realizar una intervención multifactorial, es decir, intervenciones educativas y restrictivas.

2.11.2. Método para implantación de medidas

Cuando se quieren implantar medidas de intervención en la prescripción de algún medicamento, antes hay que realizar un estudio de utilización del mismo, así obtenemos una descripción del uso y de sus consecuencias, factores implicados y los posibles problemas relacionados con su uso y posteriormente desarrollar intervenciones para intentar resolver estos problemas. Y tras las intervenciones, debemos medir los resultados de las mismas en condiciones de la práctica clínica habitual.

Existen diversas clasificaciones de los estudios de utilización de medicamentos⁷⁹. Los más utilizados en el ámbito hospitalario son los estudios de prescripción-indicación (describen y analizan las indicaciones en las que se utiliza un fármaco o grupo de fármacos), los de indicación-prescripción (analizan qué tratamientos farmacológicos se prescriben o no se prescriben a los pacientes en una indicación clínica específica), estudios de pautas terapéuticas (describen las dosis, las pautas y la duración de los tratamientos en la práctica clínica real), estudios de factores condicionantes de la prescripción (describen la relación entre los hábitos de prescripción y los factores que podrían determinar el uso de los medicamentos), estudios de

consecuencias prácticas (analizan los efectos sanitarios, económicos o sociales de las diferentes intervenciones terapéuticas) y los estudios de intervención (son útiles para evaluar la influencia de un determinado programa de intervención sobre la utilización de medicamentos en la práctica clínica).

Si se elabora una GPC o un protocolo como medida de intervención para su implementación en la práctica clínica diaria existen diferentes estrategias^{80,81,82,83,84}:

- **Distribución de material educativo:** guías en formato papel, publicaciones electrónicas, materiales audiovisuales, o publicaciones en revistas científicas. Es un método de coste relativamente bajo. Sin embargo, es difícil conseguir el cambio en el comportamiento de los clínicos únicamente con la distribución del material educativo.

- **Formación médica continuada:** los contenidos del protocolo se presentan en distintas actividades formativas mediante sesiones clínicas.

- **Procesos de consenso local:** hacer partícipe en la elaboración de la GPC o protocolo clínico a los diferentes profesionales clínicos a los que va dirigida la GPC. Esto es útil para identificar las dificultades o barreras y la forma en que pueden superarse.

- **Visitas educativas individualizadas en el centro de trabajo.** Distintas personas del entorno sanitario que conozcan bien la materia realizan visitas individualizadas y personalizadas con los clínicos en el propio lugar de trabajo. Explicando la guía y el contenido más importante.

- **Líderes locales de opinión:** Son profesionales encargados de transmitir los contenidos de la GPC. Se trata de profesionales de referencia a nivel local, considerados clínicamente competentes y con habilidades de comunicación.

- **Información a los pacientes:** La finalidad es cambiar el comportamiento de los clínicos con las intervenciones de los pacientes, cuando éstos conocen las recomendaciones de la GPC.

- **Auditoría y feed-back:** consiste en conocer cómo se está desarrollando la actuación clínica en determinados procesos sanitarios, en un periodo de tiempo concreto.

- **Sistemas de recuerdo:** Consiste en avisar al profesional sanitario para que realice una actividad clínica determinada.

- Intervenciones a medida. Son actividades desarrolladas por determinados profesionales, que mediante entrevistas personales o discusiones en grupo, pretenden identificar cuáles son las barreras que se han encontrado para llevar a cabo las directrices de la GPC y diseñar un plan para superarlas.
- Intervenciones con múltiples estrategias. Consisten en utilizar diferentes combinaciones de los métodos citados previamente, con el objetivo de aumentar la eficacia en los cambios que han de producirse entre los profesionales y pacientes a los que va dirigida la GPC.

3. JUSTIFICACIÓN

La comercialización de la nueva forma de administración transdérmica de fentanilo representa un gran avance en comodidad y sencillez para la administración de opioides en aquellos pacientes con dolor crónico estable. Sin embargo, es un método engorroso, de difícil manejo para controlar el dolor agudo o el dolor inestable y no exento de riesgos.

En primer lugar existen problemas farmacocinéticos, ya que la administración transdérmica está sujeta a una mayor variabilidad interindividual respecto a otras formas de administración cuyos efectos son más reproducibles entre los individuos (como la oral, y por supuesto la parenteral). La suspensión del fármaco en caso de acontecimientos adversos supone una lenta reversibilidad del efecto, pudiendo llegar a durar días, por lo que ante un efecto adverso grave es necesario utilizar antagonistas de opioides. Esta medida de actuación es poco conocida, siendo utilizada en menos ocasiones de las debidas.

Por otro lado, desde la comercialización de este medicamento se ha producido una utilización masiva y a veces poco ajustada a las evidencias disponibles. Lo que ha conducido a la aparición de acontecimientos adversos que han motivado alertas de las agencias reguladoras como la FDA de los EEUU y la EMEA (Agencia Europea del Medicamento). El principal de estos efectos adversos ha sido la depresión respiratoria grave, con algún caso de desenlace fatal, especialmente en los siguientes tipos de pacientes: con EPOC, insuficiencia cardiaca y otros procesos con afectación pulmonar, pacientes naïve en los que no se pudo demostrar una intolerancia a opioides con formas de efecto más rápidamente reversible, pacientes para los que la hipercapnia representa un peligro (traumatismo craneoencefálico, hipertensión intracraneal, tumores cerebrales), pacientes ancianos o muy debilitados, pacientes en tratamiento con otros fármacos con los que el fentanilo interacciona, pacientes con errores de medicación, tales como errores en el cálculo de la dosis equivalente o en la frecuencia de administración, pacientes a los que se expuso el parche a altas temperaturas, etc.

También hay que tener en cuenta que éste fármaco tiene un alto coste en comparación con la alternativa de elección (morfina vía oral).

Por último, hay que recordar por un lado que el dolor no es un síntoma de características homogéneas en todos los pacientes. Puede ser agudo o crónico, somático o visceral y nociceptivo, neuropático o idiopático. Además es un síntoma subjetivo que no se puede valorar mediante ninguna técnica específica cuali-cuantitativa, sino que requiere una comunicación y seguimiento directo del paciente e incluso a veces de familiares cercanos. Cada paciente requiere un abordaje terapéutico específico al inicio y durante el tratamiento del dolor, siguiendo la escala del dolor de la OMS y valorando la respuesta, ya que cada paciente requiere una asociación de analgésicos, pauta y dosis específicas en función del tipo de dolor inicial y del aumento, disminución o resolución del mismo a lo largo del tiempo. Los analgésicos son fármacos que tienen un riesgo de provocar reacciones adversas e interacciones con otros fármacos, incluso con otros analgésicos en terapias adyuvantes, por lo que es importante analizar signos y síntomas que aparezcan durante el tratamiento que puedan estar relacionados con efectos secundarios de la propia terapia analgésica.

Y por otro lado, es importante una adecuada instauración del tratamiento en el ámbito hospitalario, puesto que al producirse el alta de los pacientes, éstos continuarán con el tratamiento analgésico y el seguimiento y control de la eficacia y seguridad no es tan estrecho como durante el ingreso hospitalario.

Por todo lo anterior, para conseguir la máxima eficacia y seguridad de este fármaco, se requiere la utilización adecuada y consensuada en función de las recomendaciones basadas en la evidencia científica. Valorando si el tratamiento de inicio es el adecuado y realizando un seguimiento del paciente hasta conseguir la resolución del dolor, evitando y anticipándose a posibles reacciones adversas.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Medir el cambio en la adecuación del uso de Fentanilo transdérmico en pacientes ingresados en el hospital, tras la implantación de un protocolo y la realización de las intervenciones educativas y restrictivas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la adecuación del uso de Fentanilo transdérmico en el hospital.
- Elaborar un protocolo de utilización de Fentanilo transdérmico, aprobado y consensuado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, basado en la evidencia científica. Diseñar un plan educativo y de divulgación de dicho protocolo en todo el ámbito hospitalario.
- Analizar qué tipo de población tiene más riesgo de sufrir RNM.
- Evaluar la efectividad del seguimiento farmacéutico de Fentanilo transdérmico en función de las intervenciones realizadas, aceptación y resolución de las mismas.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo de 22 meses de duración constituido por tres fases consecutivas.

5.1.1. Fases del estudio (Figura 1)

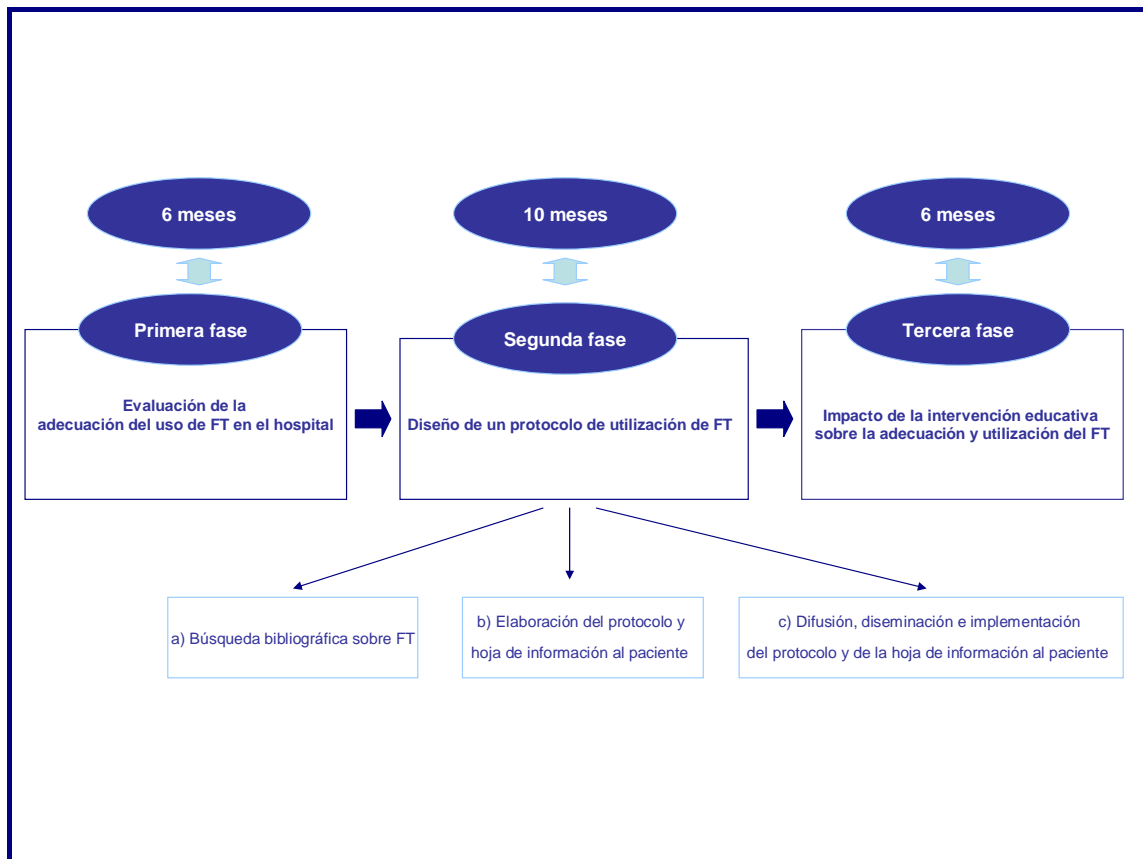


Figura 1.- Fases del estudio (primera, segunda y tercera), duración y breve resumen de los objetivos de cada una de las fases.

Primera fase: Evaluación de la adecuación del uso de Fentanilo transdérmico en el hospital

Estudio prospectivo cuasiexperimental del perfil de utilización de FT en el hospital.

Evaluar la utilización y su adecuación a las recomendaciones actuales de uso de FT.

El tiempo de evaluación de esta primera fase ha sido de seis meses.

5.1.2. Población de estudio

La población diana de este estudio está constituida por todos aquellos pacientes mayores de 18 años que iniciaron tratamiento con FT, en dolor oncológico y no oncológico, que estaban ingresados en alguno de los servicios clínicos con SDMDU y que no se encontraban en estado de inconsciencia.

Cálculo de la muestra poblacional

Se ha realizado una estimación del tamaño de muestra necesario para obtener una diferencia en el grupo de estudio con respecto al grupo de intervención de 0.7 RNM por paciente (Número de RNM por paciente promedio en el grupo de intervención de 1 RNM/paciente).

Considerando un nivel de confianza (error α unilateral) de 0.025 y un poder estadístico (valor riesgo $1-\alpha$) de 0.9, el tamaño muestral calculado es de aproximadamente 50 pacientes por grupo (en total 100 pacientes).

Los valores de referencia de la media y la desviación estándar empleados para este cálculo se obtuvieron de un estudio piloto realizado sobre 30 pacientes⁸⁵.

A) Criterios de inclusión

Todos los pacientes ingresados en algún servicio clínico con SDMDU durante el período de 6 meses (Enero-Junio de 2005) y que iniciaron tratamiento con FT durante el período de estudio. Los Servicios clínicos con SDMDU eran: hematología, medicina

interna, colagenosis (pertenece a medicina interna), digestivo, oncología, urología, infecciosos, respiratorio, cirugía de tórax, reumatología, endocrinología, otorrinolaringología y oftalmología.

Características de los Servicios Clínicos con SDMDU

El servicio de **hematología** posee 29 camas para pacientes de hospitalización, con 9560 estancias por año y con una estancia media de 13,8 días por ingreso. La mortalidad en el año 2005 fue de un 11%. El GRD más frecuente es paciente en tratamiento con quimioterapia.

El Servicio de **medicina interna**, en el que se encuentra adscrito también el Servicio de colagenosis, posee 170 camas de hospitalización distribuidas en tres plantas diferentes, al año se producen unas 48.000 estancias con una media de 8,21 días por estancia. La mortalidad es del 7,6%. Los GRD más frecuentes son los trastornos respiratorios y la insuficiencia cardíaca.

El servicio de **digestivo** posee 39 camas para pacientes de hospitalización, con 13.700 estancias por año y 7,5 días de estancia media. Posee una tasa de mortalidad del 3,2%. El GRD más frecuente son los trastornos de hígado, excepto neoplasia maligna, cirrosis y hepatitis alcohólica.

El servicio de **oncología** posee 42 camas de hospitalización, con 13.900 estancias al año y 14,6 días de estancia media. La mortalidad es del 34,5% y el GRD más frecuente es el tratamiento con quimioterapia.

El servicio de **urología** posee 27 camas de hospitalización, con 8.500 estancias al año y 6,4 días de estancia media. El porcentaje de mortalidad es del 1%. El GRD más frecuente son los procedimientos transuretrales sin complicaciones.

El servicio de **enfermedades infecciosas** posee 25 camas de hospitalización, con un total de 7.900 estancias al año, siendo la estancia media de 13 días. El porcentaje de mortalidad es del 7,7%. El GRD más frecuente es VIH.

El servicio de **enfermedades respiratorias** posee 30 camas de hospitalización, con un total de 10.200 estancias al año, una estancia media de 6,6 días. La mortalidad es del 4,6%, y el GRD más frecuente son los trastornos del tracto respiratorio.

El servicio de **cirugía torácica** posee 9 camas de hospitalización, con 4.000 estancias al año y 5,6 días de hospitalización media.

El servicio de **reumatología** posee 5 camas de hospitalización, con 1.330 estancias al año y con 10,5 días de estancia media. La mortalidad es del 1,8%. El GRD más frecuente son los trastornos del tejido conectivo.

El servicio de **endocrinología** posee 7 camas de hospitalización, con un total de 1.500 estancias al año, con una estancia media de 6,5 días por paciente e ingreso, el porcentaje de mortalidad es del 2,4% y el GRD más frecuente es diabetes.

El servicio de **otorrinolaringología** posee 16 camas de hospitalización, 4.860 estancias al año y 4,7 días de estancia media. La tasa de mortalidad es del 0,39%. El GRD más frecuente son los procedimientos misceláneos sobre oído, nariz, boca y garganta.

El servicio de **oftalmología** posee 5 camas de hospitalización, con un total de 1.000 estancias al año, con una estancia media de 4,1 días por paciente e ingreso, el porcentaje de mortalidad es del 1% y el GRD más frecuente son los procedimientos intraoculares excepto retina, iris y cristalino.

B) Criterios de exclusión

Aquellos pacientes cuyo nivel de consciencia les imposibilitaba para expresar el nivel del dolor, los que no pudieron ser evaluados el día de ingreso y aquellos pacientes menores de 18 años.

5.1.3. Diseño metodológico

Se seleccionaban diariamente los pacientes que habían iniciado tratamiento con FT durante el período de estudio. Mediante una base de datos de Microsoft Access®, la cuál tiene conexión directa con el programa informático de prescripción de tratamientos del SDMDU, se localizaban todos los pacientes que estaban en tratamiento con FT. En el informe que se muestra aparece el número de cama, número de historia clínico, Servicio Clínico, dosis de FT, pauta, fecha de inicio del tratamiento y días de rotación de cambio de FT (Figura 2).

Parches de fentanilo de 100-75-50-25

<i>cama</i>	<i>NHC</i>	<i>servicio</i>	<i>dosis</i>	<i>pauta</i>	<i>finicio</i>	<i>nota enfermería</i>
616-2		INF	100	AL	21/02/2007	Cambiar cada 2 días:21-23-25-27...
113-1		HEM	50	72	25/02/2007	Cambiar cada 3 días: 25,28...
516-2		ONC	50	72	13/02/2007	Cambiar cada 3 días: 13-16-19-22-25...
502-2		ONC	25	72	16/02/2007	Cambiar cada 3 días: 16,19,22,25,
532-1		ONC	75	72	15/02/2007	Cambiar cada 3 días: 18-21-24-27...
105-2		HEM	50	72	14/02/2007	Cambiar cada 3 días: 23,26,29...
113-1		HEM	25	72	25/02/2007	Cambiar cada 3 días: 25,28...
502-2		ONC	100	72	16/02/2007	Cambiar cada 3 días:16,19,22,25
607-1		RES	50	72	22/02/2007	Cambiar cada 3 días:22,25,28...
813-2		M8S	25	72	23/02/2007	Cambiar cada 3 días:23,26,1 ...
230-2		M2N	25	72	26/02/2007	Cambiar cada 3 días:26-01-04-07-10-13...
504-1		ONC	25	72	24/02/2007	Cambiar cada 3 días:27,2,5,8,11,14,17

Figura 2.-Programa informático de localización diaria de pacientes en tratamiento con Fentanilo transdérmico

5.1.4. Recogida de datos

De cada paciente se recogieron variables demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas, usando una hoja específica ([Anexo 9.1](#)).

A) *Día de inclusión en el estudio*

Variables:

Demográficas: nombre, número de historia, servicio clínico, edad, sexo.

Clínicas: diagnóstico, diagnóstico de origen oncológico, naive a opioides, dosis de inicio de FT, fármaco de rescate, dosis y pauta de fármaco de rescate, opioides anteriormente administrados, dosis de opioides anteriormente administrados, tiempo de administración de opioides anteriormente administrados, dosis equivalente de morfina de opioides anteriormente administrados, adecuación de dosis inicial de fentanilo con dosis equivalente de morfina de opioides anteriormente administrados y tiempo. Presencia de otras patologías: EPOC, depresión respiratoria, insuficiencia renal.

Administración conjunta de fármacos inhibidores citocromo P450 3 A 4. Situación del paciente: postoperatorio, debilitado.

B) Todos los días de seguimiento:

Puntuación de la escala EVA, presencia de RNM, tipo de RNM si existe, recomendación, vía de comunicación con el médico, aceptación de recomendaciones anteriores y resolución de RNM anteriores.

C) Datos recogidos con posterioridad

Días de hospitalización y días de tratamiento con FT.

5.1.5. Seguimiento de los pacientes

Los pacientes fueron evaluados el 1º, 2º, 3º y 4º día desde el inicio de tratamiento con FT, si el dolor estaba controlado se vuelve a valorar el 7º día, mientras que los que no estaba controlado se les realizó seguimiento hasta control del mismo, volviéndose a valorar a los 7 días. Después del 7º día se termina el seguimiento estrecho por parte del farmacéutico si el paciente está controlado y no existe ningún RNM.

Todos los días se revisó el tratamiento y se analizó si los fármacos, dosis y pautas eran correctos, valorando si existía algún RNM. A su vez contactamos con la enfermera para ver si ha tenido dolor y el número de administraciones de analgésico de rescate. También realizamos una entrevista clínica con el paciente y se mide el nivel de dolor utilizando la escala EVA (Escala visual analógica). Si era necesario se entrevistaba también a la familia y/o cuidadores.

En el Anexo 9.2 se encuentran las tablas de equivalencia analgésica entre los distintos opioides utilizados.

En todos los casos se comprobó en primer lugar que el paciente tenía más de 12 años, y si era mayor de 18 años tenía un peso mayor de 50 Kg. Si no cumplía estos requisitos contactábamos con el médico para intentar no instaurar el tratamiento y buscar una alternativa.

- **Día 1º:**

Podían ocurrir dos situaciones:

1.- Paciente naive a tratamiento con opioides

A) Dosis FT: Debía ser de 25µg/h. Si la dosis era mayor existía inadecuación al protocolo.

B) Morfina de rescate: El mismo día que se instaura el tratamiento con FT, debe pautarse morfina de liberación rápida 10mg/4h durante las primeras 24h. Ya que es el tiempo necesario para que el fentanilo alcance los niveles plasmáticos estables. Si no estaba pautada la morfina existía inadecuación.

La morfina de liberación rápida era la forma oral de elección si el paciente tenía vía oral disponible o la subcutánea como alternativa.

2.- Pacientes no naive a tratamiento con opioides

A) Dosis de FT: Era calculada la dosis (mg) diaria total equianalgésica de opiáceo utilizado en las últimas 24 h y se calculaba la dosis equivalente de FT. Utilizando las tablas adjuntas. Si la dosis de FT inicial era mayor o menor a la calculada según dosis de opioide existía inadecuación.

B) Morfina de rescate: junto al primer parche, al paciente se le debe administrar la última dosis de morfina retardada o si recibía morfina rápida oral o subcutánea se le debe administrar las tres dosis siguientes tras colocar el primer parche. Si el paciente no tenía morfina prescrita o la dosis/pauta era incorrecta existía inadecuación.

- **Día 2º**

TODOS LOS PACIENTES

Entrevistamos al paciente y enfermera para detectar si ha existido dolor durante las primeras 24 horas. Recogemos de la historia clínica si se le ha administrado algún otro analgésico.

Durante el 2º día de seguimiento, podían ocurrir dos situaciones:

Paciente sin dolor

A) Dosis FT: debía continuar con la misma

B) Morfina de rescate: debía cambiar a terapia de rescate en vez de morfina pautada (administrar máximo c/4h, anotando el número de dosis administradas)

Paciente con dolor

A) Dosis FT: Si se le ha administrado la morfina de liberación rápida cada 4h, existía inadecuación, se valoraba la necesidad de una dosis de FT mayor. Aumentar un 50% de la dosis inicial que tenía. Si comprobamos que había tenido dolor pero era porque no se le había administrado morfina cada 4 horas, no se debía de aumentar dosis de FT, continuar igual, ya que los niveles de fentanilo alcanzados eran terapéuticos y estables.

B) Morfina de rescate: Si se ha aumentado dosis de FT pautar las 1ª 24h la dosis de morfina equivalentes según tablas, cada 4 horas. Si no se ha modificado dosis, continuar con la misma dosis de morfina rápida pero condicional, sólo si dolor.

- **Día 3º**

Se visita al paciente y se realiza el mismo método:

- Paciente sin dolor y no ha superado 4 administraciones de morfina de rescate: continuar igual.

- Paciente con dolor y ha superado 4 administraciones de morfina rápida, existe inadecuación: aumentar 50% de la dosis de FT. Y pautar morfina rápida cada 4 horas el primer día.

- **Día 4º**

Se visita al paciente y se realiza el mismo método:

- Paciente sin dolor y sin superar dosis de morfina de rescate: seguir igual.

- Paciente que ha tenido dolor el día 3 y ha superado dosis morfina rescate, existe inadecuación: Cambiar pauta de FT de 72 h a 48 h.

En aquellos pacientes que se haya controlado el dolor, se valora de nuevo al 7º día para detectar posible RNM, como tolerancia y necesidad de aumentar dosis de FT en 25 µg/h (figura 5).

Cuando se detecta alguna inadecuación o RNM, las intervenciones se hacen vía oral con el médico o escrita a través de la hoja de prescripción médica del SDMDU (Figura 3). Esta hoja de prescripción contiene todo el tratamiento que el paciente tiene, incluyendo dosis y pautas. El circuito de SDMDU consiste en que todos los días se envían informes nuevos con los cambios de tratamiento. En el mismo se pueden escribir recomendaciones al médico y/o enfermería, en el que el médico acepta las mismas o no. Existe un documento interno en el cuál se han estandarizado las intervenciones farmacéuticas más frecuentes, con el objetivo de unificar criterios entre todos los farmacéuticos de la UGC de Farmacia (Figura 4).

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO Sevilla
 Servicio de Farmacia
 SISTEMA DE GESTIÓN DE FARMACIA - Dossier Unitaria -
 ORDENES DE TRATAMIENTO
 Casa: 203-1 Unidad: N25 Servicio: N25 F. Ingreso: 29/03/2005
 Paciente: RUC: 1162307 ICI: 70304459
 Principio Activo // Nombre Comercial Vía Pauta de Administración Ini. // Fin. Días
 #Observaciones#

Principio Activo // Nombre Comercial	Vía	Pauta de Administración	Ini. // Fin.	Días
BIDOCONECTOR	CONFIRMAR: SI NO	1 . según pauta CAMBIOS:	30/03//	6
NETAMIZOL NOLOTIL 2 o INY	CONFIRMAR: SI NO	INFUSION CORTA 2 o cada 8 horas CAMBIOS:	30/03//	6
FETIDINA DOLANTINA AMP 100 mg *si precisa*	CONFIRMAR: SI NO	INFUSION CORTA 100 mg cada 8 horas CAMBIOS:	02/04//	3
EMIZAPARINA CLIFANE 40 mg JGA *no omir el lunes*	CONFIRMAR: SI NO	SUBCUTANEA 40 mg cada 24 horas CAMBIOS:	29/03//	7
PARACETAMOL Y CODEINA ANALCIPUS 500 + 30 MG	CONFIRMAR: SI NO	ORAL 1000 mg alternando con netamizol CAMBIOS:	05/04//	0
ONEPRALZO CFPRANDAL 20 mg CAPS	CONFIRMAR: SI NO	ORAL 20 mg en el desayuno CAMBIOS:	29/03//	7
NETOCIOPRANTOL PRIMPRAZOL 10 mg COMP *de si necesario*	CONFIRMAR: SI NO	ORAL 10 mg si vomitos CAMBIOS:	29/03//	7
CLONAZEPATO TRANKILUM 0,5 mg TAB	CONFIRMAR: SI NO	ORAL 10 mg al acostarse (23h) CAMBIOS:	31/03//	5
LACTEON ENFORTAL 10 mg SOBRES	CONFIRMAR: SI NO	ORAL 10 mg si precisa CAMBIOS:	05/04//	0
FENTANILO DUROGESIC-75 PARCHES * Recomendación pauta rescate * *Cambiar cada 3 días: 5-8-11-14*	CONFIRMAR: SI NO	TRANSDERMICA 75 mcg cada 72 horas CAMBIOS:	05/04//	0
DIETA (VFR OBSERVACION) *SI BASAL ADULTO*	CONFIRMAR: SI NO	1 . según pauta CAMBIOS:	30/03//	6

OBSERVACIONES AL TRATAMIENTO
 Se recomienda pausar morfina 10 mg las 18h 24h del inicio de Durogesic. Tiempo necesario para que se alcancen concentraciones terapéuticas. Dejándolo posteriormente solo si dolor.
 Dra. Gil (S. Farmacia)

Figura 3.- En la imagen superior se muestra una hoja de prescripción médica, en la cuál aparece todo el tratamiento actualizado del paciente. En esta hoja el médico va añadiendo o suspendiendo todos los días los fármacos oportunos. En este ejemplo, el paciente estaba en tratamiento con FT (círculo rojo), pero no tenía pautada la analgesia de rescate, por lo que se realizó una intervención escrita (flecha roja), se le

recomendó añadir morfina de liberación rápida (sevredol®). El médico aceptó y al día siguiente al devolver la hoja de prescripción médica añadió la morfina al tratamiento (al final de la hoja escrito a mano: “sevredol® 1 comprimido/6h).

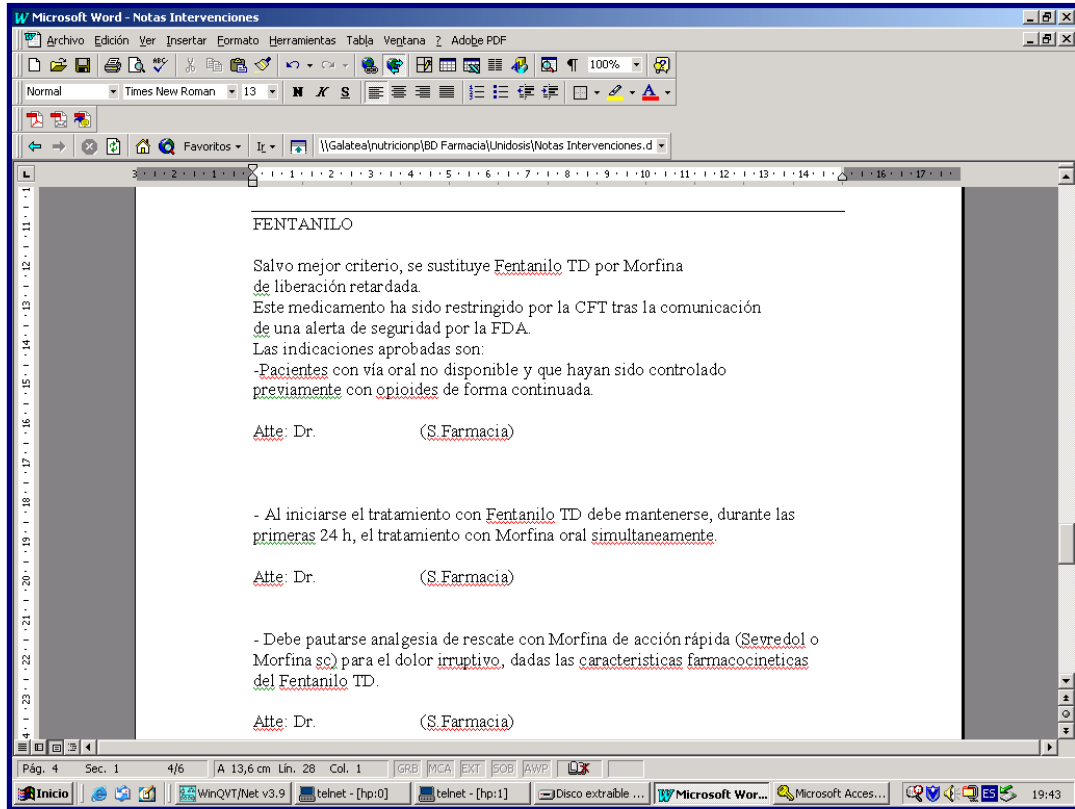


Figura 4.- Intervenciones farmacéuticas más frecuentes sobre Fentanilo transdérmico estandarizadas.

Cuando se valoraba el tratamiento también se tuvieron en cuenta posibles RNM debido a reacciones adversas de la terapia analgésica: sedación, náuseas, vómitos y constipación. En el lugar de administración del FT se puede producir eritema y prurito.

Sólo se registraron aquellas reacciones adversas moderadas-graves, ya que las de carácter leve como náuseas y estreñimiento ocurren en más del 90% de los pacientes, datos que podían afectar a nuestros resultados.

También se informó al personal de enfermería para la correcta administración de FT:

- La zona de aplicación no debe estar erosionada ni ser vellosa y no debe haber sido lavada con alcohol, ni soluciones jabonosas o cremas hidratantes, pues se podría comprometer la absorción del fármaco.
- El parche no se debe manipular, y debe ser colocado inmediatamente después de sacarlo del envoltorio, pues el fármaco se evapora con cierta facilidad.
- Tras 72 horas, el nuevo parche debe de aplicarse en un lugar diferente de la piel después de haber retirado el anterior parche. Deben de pasar varios días antes de colocar un nuevo parche en la misma área de la piel.

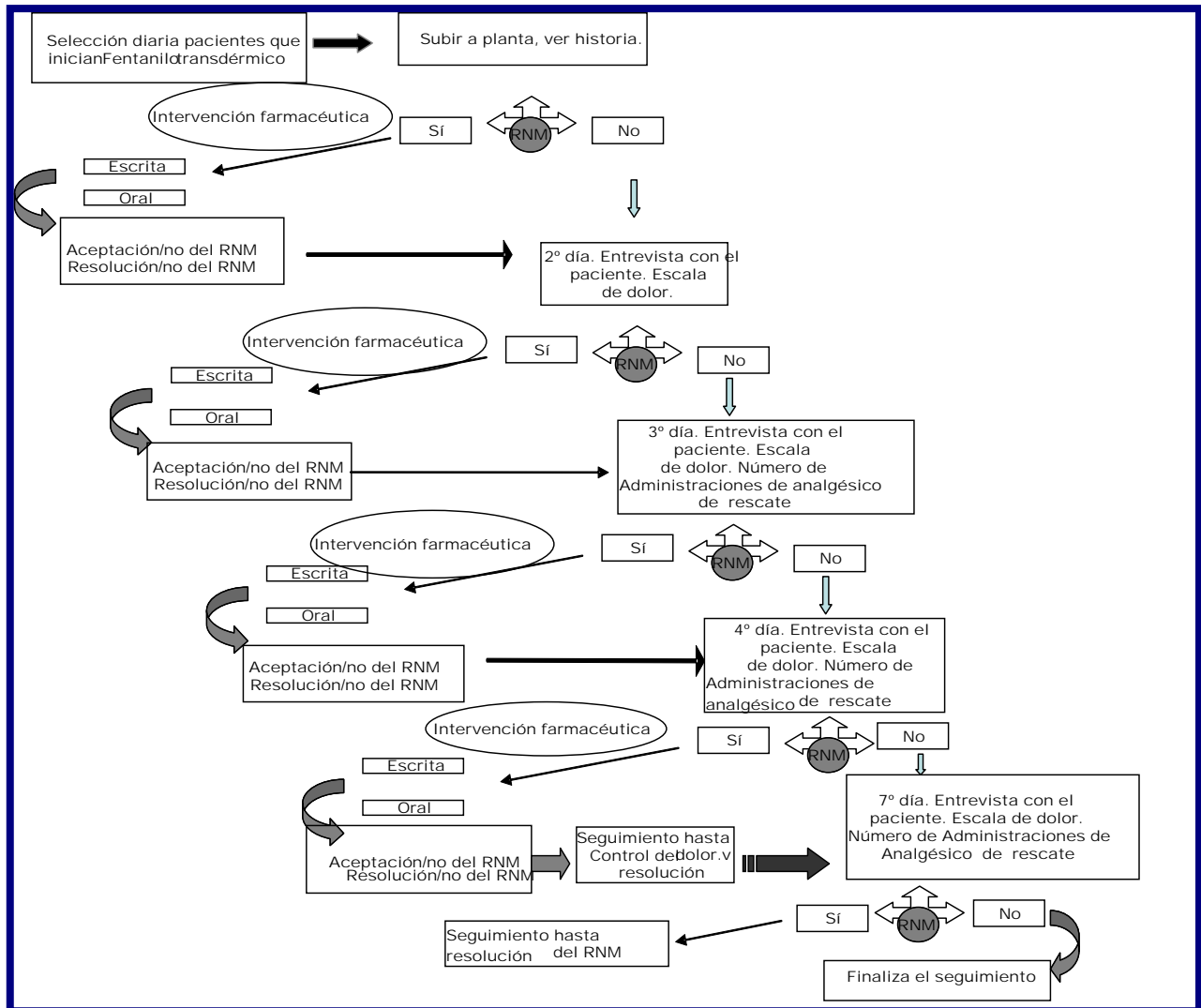


Figura 5.- Esquema del método a seguir en el seguimiento de cada paciente en tratamiento con Fentanilo transdérmico. Desde día 1º hasta 7º.

5.1.6. Variables

Las variables analizadas en este estudio han sido variables demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas:

Variables demográficas

- Edad: Variable cuantitativa continua expresada en años.
- Sexo: Variable cualitativa nominal, hombre o mujer
- Servicio clínico

Variables clínicas

- Diagnóstico: se recoge el diagnóstico principal que viene registrado en la historia clínica.
- Dolor de origen oncológico: categórica dicotómica (sí o no).
- Pacientes naive o no a opioides: categórica dicotómica (sí o no).
- Adecuación de dosis inicial de fentanilo con dosis equivalente de morfina de opioides anteriormente administrados y tiempo: categórica dicotómica (sí o no).
- EPOC: categórica dicotómica (sí o no). (FASE 3)
- Patología que curse con depresión respiratoria: categórica dicotómica (sí o no). (FASE 3)
- Insuficiencia renal: categórica dicotómica (sí o no).
- Fármacos inhibidores citocromo P450 3 A 4: categórica dicotómica (sí o no).
- Postoperatorio: categórica dicotómica (sí o no). (FASE 3)
- Debilitado: categórica dicotómica (sí o no).
- Días hospitalizados: Variable cuantitativa valor continuo.
- Días de tratamiento con FT: Variable cuantitativa valor continuo.

Proceso para registrar cada variable

- Diagnóstico: Se registra el diagnóstico principal por el que se utiliza como tratamiento FT. Se realiza utilizando el código de la CIE-9-MC.
- Dolor de origen oncológico: Se evalúa en función del diagnóstico. En aquellos casos en los que no existe una patología diagnosticada y relacionada con el tratamiento del dolor se considera no oncológico.
- Pacientes naive o no a opioides: se revisa la historia clínica para evaluar si ha recibido anteriormente opioides potentes, en las situaciones en las que no se especifique nada, se realiza una entrevista clínica al paciente o a la familia o cuidadores.
- Adecuación de dosis inicial de fentanilo con dosis equivalente de morfina de opioides anteriormente administrados y tiempo: mediante las tablas adjuntadas en el Anexo 9.2.
- EPOC: Se consulta la historia clínica para evaluar si el paciente presenta EPOC como patología de base y si en el momento de inclusión en el estudio está descompensada. Esta variable se recogió sólo en la fase 3.
- Patología que curse con depresión respiratoria, cirugía de cabeza, presión intracraneal alta, neoplasia cerebral: mediante revisión de la historia clínica. Esta variable se recogió sólo en la fase 3.
- Insuficiencia renal: Consultar los últimos valores de creatinina y urea. Se calcula el aclaramiento de creatinina mediante la ecuación de Cocroft-Gault para pacientes <65 años y MRD para >65 años.
- Fármacos inhibidores citocromo P450 3 A 4: Revisión de todo el tratamiento farmacológico que se está administrando concomitantemente y evaluar si existe algún fármaco con inhiba dicho citocromo.
- Postoperatorio: Consultar la historia clínica. Esta variable se recogió sólo en la fase 3.
- Debilitado: Consultar la historia clínica y tras entrevista clínica.
- Días hospitalizados y días de tratamiento con FT: Consultar en el programa informático de la UGC de Farmacia.

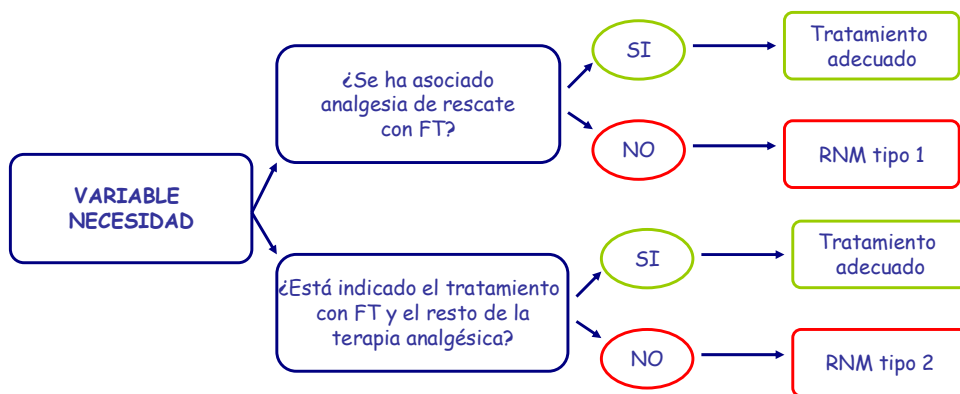
Variables farmacoterapéuticas:

- **Necesidad**

Se analiza si el paciente necesita alguna medicación que no tiene instaurada; asociado al tratamiento con FT debe instaurarse el tratamiento de rescate para el dolor irruptivo (morfina). En las situaciones en las que no tenía la terapia analgésica de rescate se consideró RNM tipo 1.

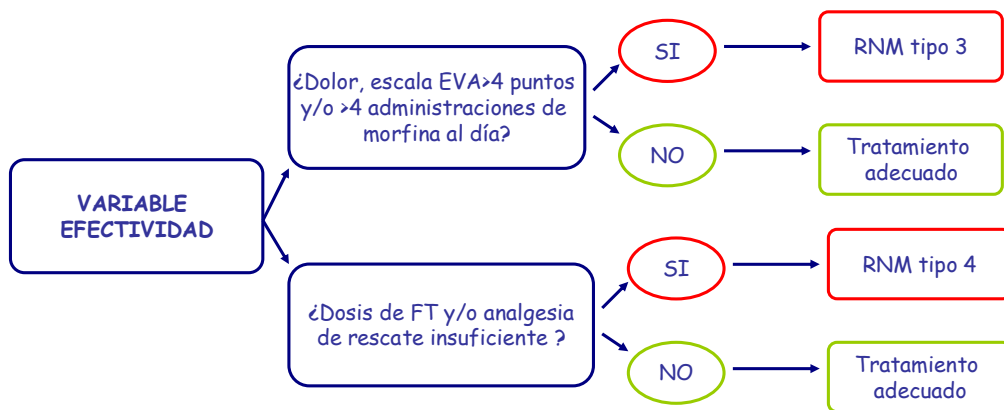
Se analiza si el paciente necesita realmente FT y el resto de medicación analgésica. Se considera que FT está indicado en el tratamiento del dolor crónico de origen oncológico y en el tratamiento del dolor de origen no oncológico que se haya tratado anteriormente con AINES, opioides débiles y opioides potentes, según la escala analgésica de la OMS. En el resto de casos no está indicado ese tratamiento, ya que existen alternativas más eficaces y seguras. Nos encontramos ante un RNM tipo 2.

Para evaluar la variable necesidad correctamente hemos utilizado el siguiente algoritmo:



- **Efectividad**

Para valorar si el paciente está respondiendo al tratamiento hemos utilizado el siguiente algoritmo:

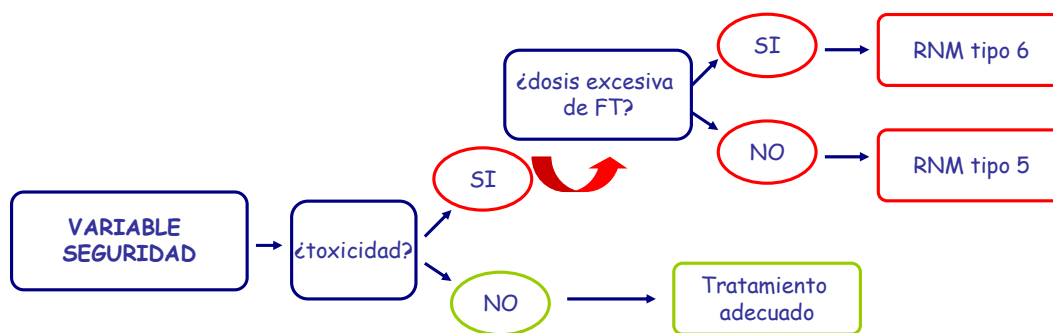


Nos hemos encontrado dos situaciones, necesidad de aumentar dosis de FT por un aumento del dolor (si escala EVA > 4 puntos y/o necesidad de administrar más de 4 dosis de morfina de rescate), situación que hemos considerado RNM tipo 3.

Y en segundo lugar, si las dosis de FT y/o terapia analgésica de rescate eran bajas, RNM tipo 4. Se recomendó aumentar las dosis.

- **Seguridad**

Para evaluar la seguridad del medicamento hemos analizado si el paciente tenía alguna reacción adversa debida al mismo (RNM tipo 5), o estaba recibiendo una dosis demasiado alta (RNM tipo 6) siguiendo el siguiente algoritmo:



- **Intervenciones farmacéuticas**

- Número de intervenciones: hemos registrado el número total de intervenciones farmacéuticas realizadas durante el seguimiento. Se ha considerado intervención farmacéutica aquella acción en la que se recomendó algún cambio en el tratamiento de FT asociado a analgesia de rescate.

- Tipos: escrita u oral. Se ha registrado si la intervención realizada ha sido de forma escrita, mediante la hoja de prescripción médica del SDMDU, o de forma oral, comunicándole al médico directamente la recomendación relacionada con el tratamiento.

- **Aceptación de las intervenciones**

Se ha registrado de cada intervención, la decisión final por parte del médico de aceptación o rechazo de la misma.

- **Resolución de los RNM**

Se ha registrado de cada RNM, su resolución o no. Se ha considerado resolución cuando desapareció el RNM.

5.1.7. Análisis de los resultados

Mediante el programa SPSS versión 15.0 se realiza una descripción estadística de los resultados y un análisis de Chi cuadrado o de la varianza para detectar diferencias entre los resultados de diversos estratos o subgrupos. En todo análisis se considera un nivel de significación estadística del 95%.

Se analizan de forma descriptiva las siguientes variables:

- Variables demográficas: edad, sexo y distribución de pacientes por Servicios Clínicos.
- Variables clínicas: diagnóstico de origen oncológico, pacientes naive a opioides potentes, estancia hospitalaria media y duración media de tratamiento con FT.
- Variables farmacoterapéuticas: incidencia de RNM global y distribuidos por días de seguimiento; tipos de RNM global y distribuidos por días de seguimiento; incidencia de RNM por varios factores (diagnóstico de origen oncológico, naive a opioides potentes y Servicios Clínicos); número de intervenciones farmacéuticas, tipos, aceptación de las mismas y resolución de los RNM.

Segunda fase: Diseño de un protocolo de utilización de Fentanilo transdérmico

La segunda fase se divide a su vez en tres fases:

a) Búsqueda bibliográfica sobre Fentanilo transdérmico

b) Elaboración del protocolo de Fentanilo transdérmico (protocolo principal, guía rápida de consulta y hoja de información al paciente)

c) Difusión, diseminación e implementación del protocolo

a) Búsqueda bibliográfica sobre Fentanilo transdérmico

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre la eficacia y seguridad de FT. La búsqueda se realiza en MedLine, Excerpta Médica, Cinhal y otras bases que se consideraron idóneas. Tiene como objeto identificar trabajos clínicos en los que se haya ensayado este fármaco en el tratamiento de dolor de tipo oncológico, no oncológico, evaluando en qué patologías en concreto ha demostrado beneficio. También se realizó una búsqueda centrada en reacciones adversas moderadas-graves, pacientes con mayor riesgo de toxicidad, ajuste de dosis, interacciones, etc.

Para la búsqueda bibliográfica se solicitó ayuda de expertos documentalistas del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME).

b) Elaboración del protocolo de Fentanilo transdérmico (protocolo principal, guía rápida de consulta y hoja de información al paciente)

Una vez que se recopiló toda la información bibliográfica, ésta se distribuyó a todos los miembros del grupo de trabajo de la comisión de farmacia y terapéutica (CFT). Se especificaron una serie de criterios para seleccionar la bibliografía más adecuada.

Cada miembro del grupo analizó los artículos y se seleccionaron los adecuados en función de los criterios seleccionados. En caso de no coincidir se discutieron en grupos.

Después de una serie de reuniones y discusiones se elaboró el protocolo de utilización de FT para los profesionales clínicos en función de la bibliografía finalmente incluida. Dicho protocolo contenía 4 grandes apartados:

- Indicaciones en las que el FT se puede utilizar, especificando las patologías en las que existen evidencias de su eficacia.
- Posología adecuada en función de cada caso
- Reacciones adversas, precauciones, interacciones y ajustes.
- Seguimiento del dolor, como se debe evaluar el nivel del dolor en función del día de tratamiento de FT y analgésicos que deben ir asociados al tratamiento con FT para evitar dolor irruptivo.

Elaboración de la hoja informativa para el paciente. El contenido incluía:

- Breve descripción del medicamento y para qué se utiliza.
- Cómo se administra.
- Dosis y pautas
- Precauciones en su manipulación.
- Reacciones adversas más frecuentes.
- Calendario de ayuda para el paciente. Anotación de los días de administración y fármacos de rescate administrados.

En la segunda fase, se presentó este protocolo y la hoja informativa a la CFT, para su discusión y estudio, se realizaron las modificaciones oportunas con vistas a su aprobación final.

Para el diseño final del formato se solicitó ayuda a la Dirección de Proyectos del Hospital, la cual se encargó también de la impresión posterior de los ejemplares a distribuir.

c) Difusión, diseminación e implementación del protocolo⁸⁶.

Tras la aprobación del protocolo por la CFT, se elaboró un procedimiento para llevar a cabo la difusión, diseminación e implementación de dicho protocolo en los servicios clínicos con SDMDU. Este procedimiento tenía como objetivo principal

conseguir la máxima divulgación, conocimiento y cumplimiento de dicho protocolo.

En esta fase se realizó una intervención multifactorial. Aunque hay estudios que demuestran una eficacia no superior cuando se comparan estrategias multifactoriales frente a unifactoriales, hay pocos estudios que midan la eficacia de la implementación de una GPC o protocolo clínico, y existen sesgos con respecto a la influencia de otros factores en la prescripción, los estudios existentes señalan una tendencia en conseguir una mayor eficacia con las intervenciones multifactoriales. Por este motivo se decide realizar este tipo de intervención⁸⁷.

Esta fase se divide en tres etapas:

Etapas de difusión: consistió en distribuir el protocolo a todos los clínicos sobre los que se quería modificar el perfil de prescripción. En esta etapa se realizaron tres estrategias. La primera consistió en el envío de un correo electrónico por parte del Jefe de Servicio de Farmacia a la Dirección Médica del Hospital, presentando el protocolo de utilización del FT aprobado por la CFT y pidiendo su máxima divulgación por parte de esta dirección. El director médico envió un correo electrónico a cada jefe de servicio o unidad del hospital.

Una semana después se realizó una estrategia basada en mailing. Enviando un correo electrónico personalizado a cada profesional clínico perteneciente a alguno de los Servicios clínicos del estudio. En este correo electrónico se adjuntaba el protocolo principal de utilización de FT, la guía rápida de consulta y la hoja de información al paciente, junto con una carta de presentación personalizada. (Anexos 9.3, 9.4, 9.5 y 9.6 respectivamente).

Una semana posterior a la finalización de la estrategia anterior, se enviaron a los mismos clínicos la misma documentación pero en formato papel por correo interno.

Etapas de diseminación: Es la comunicación al clínico de la información que contiene el protocolo para mejorar sus conocimientos o habilidades.

Esta etapa es más activa que la anterior y consistió en la realización de estrategias basadas en la comunicación oral, sesiones y entrevistas.

La primera estrategia utilizada fue la realización de sesiones clínicas sobre el protocolo en los distintos servicios clínicos incluidos en el estudio. Se elaboró una

presentación en power-point cuyo contenido recoge los aspectos sobre la utilización de FT más importantes y con mayores barreras que se detectaron en la primera fase del estudio (Anexo 9.7). Siendo la indicación, contraindicaciones, dosis y analgésico de rescate los puntos donde se realizó mayor hincapié.

Se ha impartido la misma sesión en todos los servicios, la selección de la persona encargada de su impartición se realizó según las recomendaciones existentes en bibliografía. Existe evidencia de la mayor eficacia en los resultados de la implementación de una Guía de práctica clínica cuando la divulgación de la misma la realiza un líder del área^{88, 89, 90}. Por lo que se decidió que en cada servicio clínico la sesión la impartiera algún clínico perteneciente al mismo y que hubiera participado en el grupo de trabajo de la elaboración del protocolo de FT o que perteneciera a la CFT. En su defecto, la persona encargada es el farmacéutico que realizaba Atención Farmacéutica Integral en dicho Servicio clínico. Y en último lugar, si no se cumplían ninguno de los criterios anteriores la impartición la realizó la persona que ha llevado a cabo este estudio.

Etapas de implementación: Trasladar el protocolo a la práctica clínica diaria. Implica estrategias de comunicación efectiva e identificar y superar las dificultades o barreras del entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones que propone.

En esta fase se ha realizado la estrategia de una comunicación directa con el profesional clínico de forma individualizada mediante entrevista clínica. El algoritmo de decisión para seleccionar aquellos clínicos a los que se les realizó la entrevista fué el siguiente:

Cada vez que se detectó alguna inadecuación en la utilización del FT, se localizó al médico prescriptor y se les hizo entrega del protocolo explicándole el problema detectado y la recomendación a seguir. Además se realizaba una intervención farmacéutica a través de la hoja de prescripción del SDMDU.

Aquellos casos en los que no se detectó ningún problema no se realizó intervención.

Otra estrategia que se ha realizado en esta etapa de implementación es la colaboración de algún profesional clínico líder en cada servicio clínico. En aquellas situaciones en las que se detectó una inadecuación reiterativa en algún servicio clínico

en concreto, se contactó con el líder correspondiente, el cuál se comunicaba con los distintos profesionales implicados. Intentando de esta forma superar las distintas barreras presentadas.

La última etapa de esta fase es la información al paciente. Se considera que el hecho de informar al paciente sobre la adecuada utilización de un medicamento mejora la implementación. Esta estrategia se ha realizado entregando al paciente la hoja de información sobre FT elaborada, se le hizo entrega cuando el paciente se iba de alta. También se le explicó su contenido y el contenido más importante. Esta fase la han realizado los Farmacéuticos que realizaban atención Farmacéutica integral en cada servicio.

Habitualmente cuando se habla de implementación se refiere al conjunto de todas las técnicas de las tres fases.

Tercera fase: Impacto de la intervención multifactorial sobre la adecuación y utilización de Fentanilo transdérmico

Se ha realizado el mismo estudio de campo que en la primera fase, en los mismos servicios, mismo número de pacientes y en situaciones similares. El período de estudio es de 6 meses, Enero a Junio de 2007.

Una vez recogidas las mismas variables que en la primera fase, se ha realizado un análisis para ver si existen diferencias significativas con respecto a las variables demográficas: edad, sexo, distribución en servicios clínicos; y también algunas variables clínicas: diagnóstico de origen oncológico y pacientes naive a opioides potentes.

Se ha analizado si ha existido modificación en cuanto a la adecuación y utilización de FT en el hospital.

Análisis de los resultados

Mediante el programa SPSS versión 15.0 se ha realizado una descripción estadística de los resultados y un análisis de Chi cuadrado o de la varianza para detectar diferencias entre los resultados de diversos estratos o subgrupos. En todo análisis se ha considerado un nivel de significación estadística del 95%.

Se han comparado las siguientes variables entre la población de la fase 1 y 3:

- Variables demográficas: edad, sexo y distribución de pacientes por Servicios Clínicos.

- Variables clínicas: diagnóstico de origen oncológico, pacientes naive a opioides potentes, estancia hospitalaria media y duración media de tratamiento con FT.

- Variables farmacoterapéuticas: incidencia de RNM global y distribuidos por días de seguimiento; tipos de RNM global y distribuidos por días de seguimiento; incidencia de RNM por varios factores (diagnóstico de origen oncológico, naive a opioides potentes y Servicios Clínicos); número de intervenciones farmacéuticas, tipos, aceptación de las mismas y resolución de los RNM.

- Otras variables:

Comparación del consumo total de Fentanilo en el Hospital, entre el período intervención y el mismo período del año anterior.

- Factores relacionados con la aparición de RNM:

Para evaluar la independencia de nuestra intervención la hemos analizado mediante una regresión de Cox, en la que hemos introducido las siguientes variables independientes: Edad, sexo, paciente oncológico, paciente naive, implantación del protocolo.

Para detectar colinearidad entre variables hemos aplicado el test de Pearson. Como período de seguimiento el período de estancia hospitalaria.

Como variable dependiente hemos utilizado la aparición o no de RNM.

El modelo se ha realizado paso a paso hacia atrás ajustado por el estadístico de Wald. La significación menor de 0,05 se consideró significativa.

6. RESULTADOS

6.1. RESULTADOS PRIMERA FASE

6.1.1. Variables demográficas de la población incluida

La población estudiada durante la primera fase constituye un total de 76 pacientes, 43 hombres y 33 mujeres, cuyo porcentaje constituye un 56,6% y 43,4% respectivamente. La edad media de los pacientes es 61,5 años (29-85).

Los servicios clínicos a los que pertenecían se muestran en la Tabla 1. Más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio ingresaron en Medicina Interna, Oncología o Hematología.

Tabla 1.- Número y porcentaje de pacientes incluidos en el estudio por Servicio clínico

Código	Servicio Clínico	Número de pacientes (%)
MIN	Medicina Interna	18 (23,7%)
ONC	Oncología	13 (17,1%)
HEM	Hematología	10 (13,2%)
URO	Urología	7 (9,2%)
RES	Respiratorio	7 (9,2%)
CTO	Cirugía de Tórax	6 (7,9%)
DIG	Digestivo	6 (7,9%)
INF	Infecciosos	4 (5,3%)
END	Endocrinología	2 (2,6%)
REU	Reumatología	2 (2,6%)
ORL	otorrinolaringología	1 (1,3%)

6.1.2. Variables clínicas

6.1.2.1. Estancia hospitalaria y duración de tratamiento

La estancia media hospitalaria fue de 22,88 (2-180) días, siendo la duración de tratamiento con FT de 10,61 (1-78) días.

6.1.3. Variables farmacoterapéuticas

6.1.3.1. Incidencia de RNM global y distribuidos por días de seguimiento

Se detectaron un total de 102 RNM durante todo el seguimiento y distribuidos entre los 76 pacientes incluidos en esta fase (1,34 RNM por paciente). El primer día de seguimiento es cuando se detectaron más de la mitad de los RNM (67%), siendo menor el resto del período del seguimiento (gráfico 1).

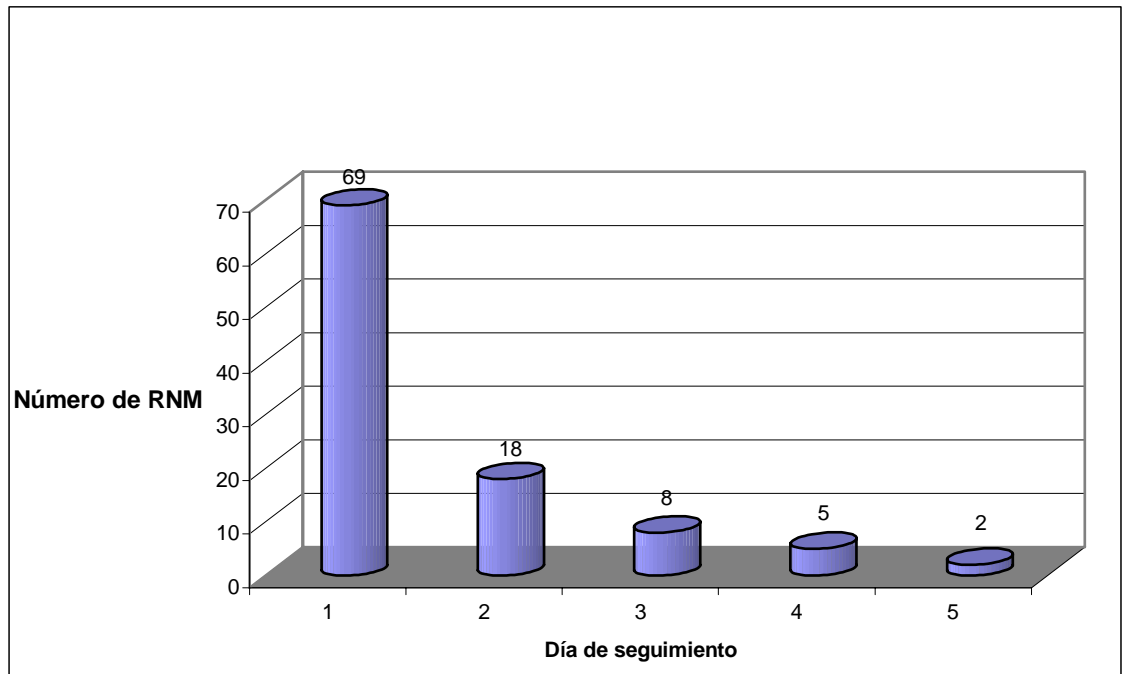


Gráfico 1.- Resultado de número de RNM detectados, distribuidos por días de seguimiento (día 1º, 2º, 3º, 4º y 7º). El día 5 de la gráfica corresponde al 7º día.

También hay que tener en consideración que el número de pacientes a lo largo del seguimiento va disminuyendo debido fundamentalmente al alta, suspensión de FT o exitus. Sin embargo si analizamos el número de RNM ajustados por los pacientes que continuaban en el estudio (RNM por paciente) esta variable continúa siendo mayor el día 1 y va disminuyendo a lo largo del estudio (gráfico 2).

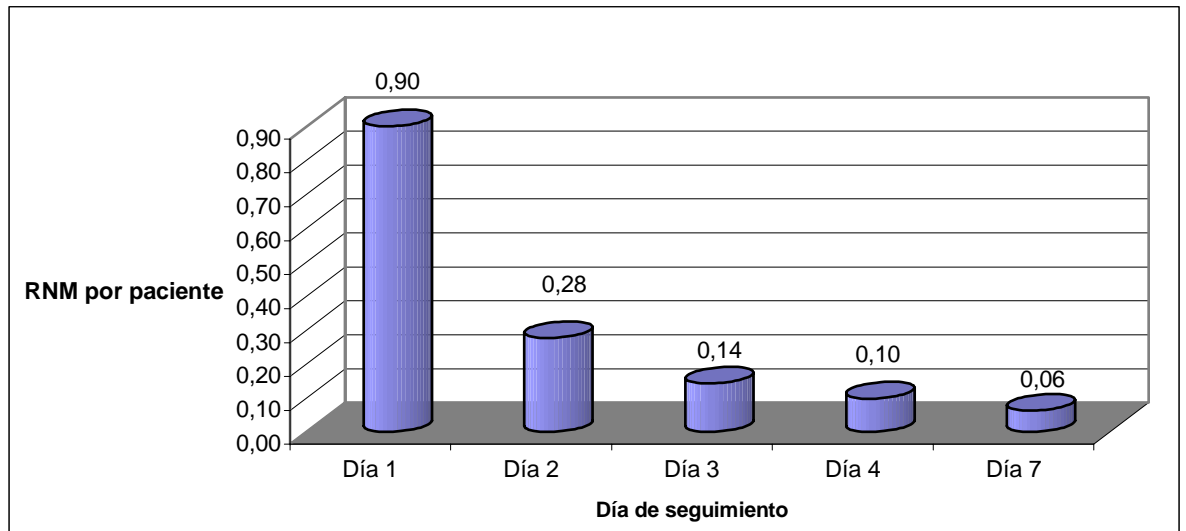


Gráfico 2.- Resultado de la tasa de RNM por paciente, distribuidos por días de seguimiento (día 1º, 2º, 3º, 4º y 7º)

6.1.3.2. Tipos de RNM detectados en global y distribuidos por días de seguimiento

TIPOS DE RNM EN GLOBAL

El RNM detectado con mayor incidencia es el tipo 1 (50%), debido fundamentalmente a la ausencia de analgesia de rescate asociado al FT. Seguido del RNM 4 (15%), cuya causa era tener una dosis demasiado baja de FT o de analgesia de rescate.

El siguiente RNM de mayor incidencia fue el tipo 3 (14%), cuya causa principal eran pacientes con necesidad de aumentar dosis de FT o disminuir su frecuencia de administración, ya que presentaban dolor (valor de la escala EVA >4 y/o más de 4 administraciones de morfina de rescate al día).

La incidencia de prescribir una dosis demasiado alta de FT fue de un 10% (RNM 6).

Los RNM detectados en menor incidencia fueron el RNM 2 y 5, con una incidencia del 5% cada uno. Las causas eran la prescripción de una analgesia de rescate no adecuada (AINEs y/o paracetamol) o presencia de duplicidad y la aparición de reacciones adversas moderadas-graves, respectivamente (Gráfico 3).

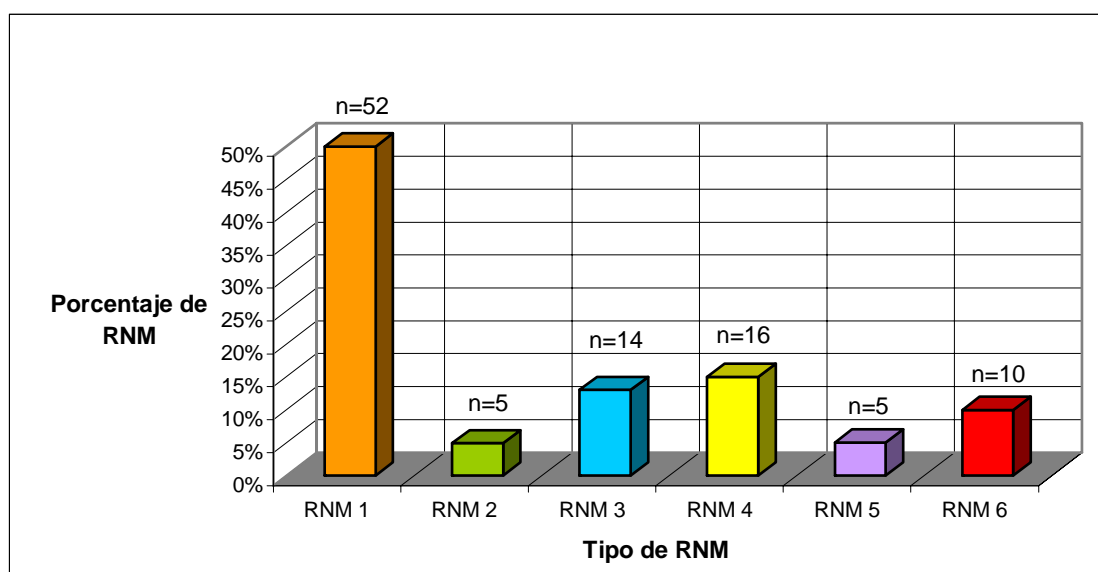


Gráfico 3.- Porcentaje de cada tipo de RNM detectado

DESGLOSE DE RNM GLOBALES EN FUNCIÓN DEL DÍA DETECTADO

- **RNM 1 (ausencia de analgesia de rescate)**

De los 52 RNM tipo 1 detectados, 40 (77%) fueron en el primer día de seguimiento, ya que se prescribía FT sin la analgesia de rescate. Sin embargo, la incidencia disminuye a lo largo del seguimiento, siendo de 6 (11%), 5 (10%), 1 (2%) y 0 en los días 2, 3, 4 y 7 respectivamente. Esto es debido a que se aceptaba la recomendación de añadir la analgesia de rescate en la mayoría de casos, sin embargo se detectaron casos en los que el clínico le suspendía esta terapia durante el tratamiento con FT, de ahí que aunque la incidencia es menor a medida que avanza el seguimiento sigue existiendo la presencia en algunos casos de este RNM (figura 6).

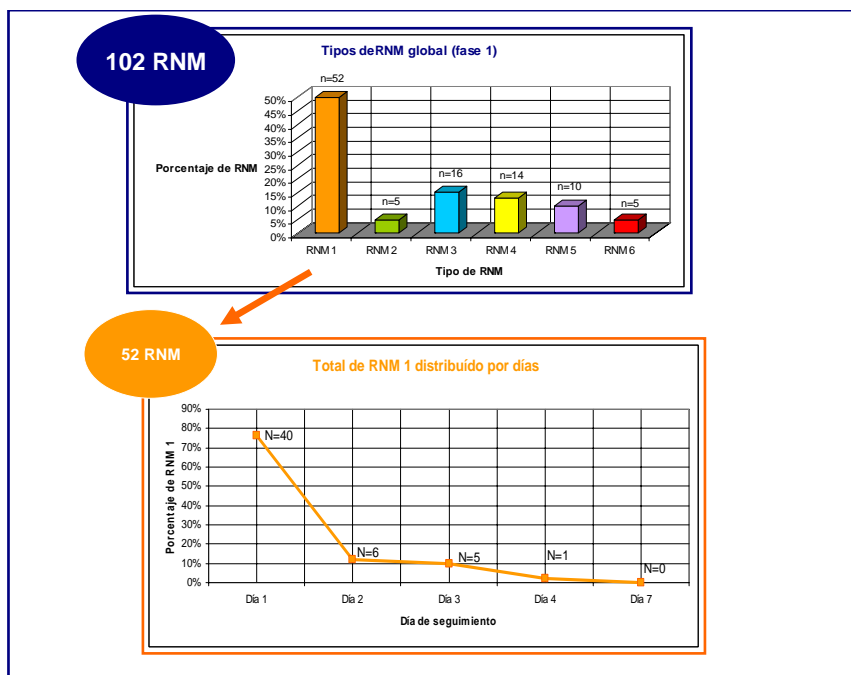


Figura 6.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectado en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM tipo 1 (ausencia de analgesia de rescate) por el día detectado

- **RNM 2 (analgesia de rescate no adecuada o duplicidad)**

Sólo se detectaron 5 RNM tipo 2 en total, debido a la prescripción de analgesia de rescate no adecuada o presencia de duplicidad. De esos 5 casos, 3 se detectaron el día 1 y los otros 2 el día 2. El resto de días no hubo ningún caso, esto es debido a que aceptaron nuestra recomendación y se suspendió la analgesia de rescate no adecuada o se mantuvo pero pautada en horarios fijos (AINEs y/o paracetamol cada 6 u 8 horas). Y en las situaciones que había una duplicidad se suspendió alguno de los fármacos implicados, fue común la prescripción de morfina en perfusión continua y FT, combinación que potencia el riesgo de depresión respiratoria (Figura 7).

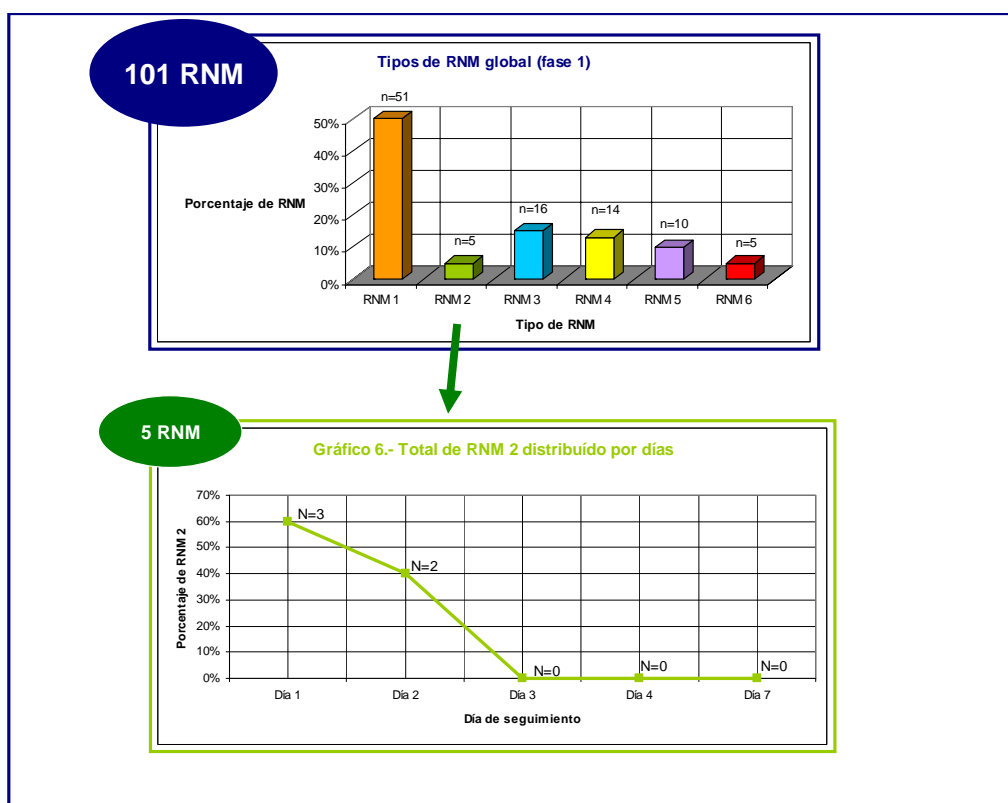


Figura 7.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 2 (analgesia de rescate no adecuada o duplicidad) por el día detectado

- **RNM 3 (inefectividad)**

Se detectaron un total de 14 RNM tipo 3. La distribución en días es muy heterogénea. El primer día se detectaron 4 casos (29%), estos casos fueron debidos a presencia de dolor el primer día a pesar de estar en tratamiento con FT y analgesia de rescate pautada cada 4h. En principio las dosis y pautas de ambos fármacos eran correctas, sin embargo estaba siendo ineficaz el tratamiento. Si era un inicio de tratamiento, se recomendó titular con morfina de liberación rápida y posteriormente prescribir FT o morfina de liberación retardada en función de la titulación previa. Si era continuación de tratamiento se recomendó aumentar la dosis de FT en 25 mcg/h.

El resto de RNM tipo 3 se detectaron un 7% (1 caso) el día 2, el 21% (3 casos) el día 3, el 29% (4 casos) el día 4 y el 14% (2 casos) el día 7. Todos fueron debido a necesidad de aumentar dosis de FT o disminuir su frecuencia de administración, ya que presentaban dolor (valor de la escala EVA>4 y/o más de 4 administraciones de morfina de rescate al día), situación habitual durante el tratamiento con opioides potentes debido a la aparición de tolerancia (figura 8).

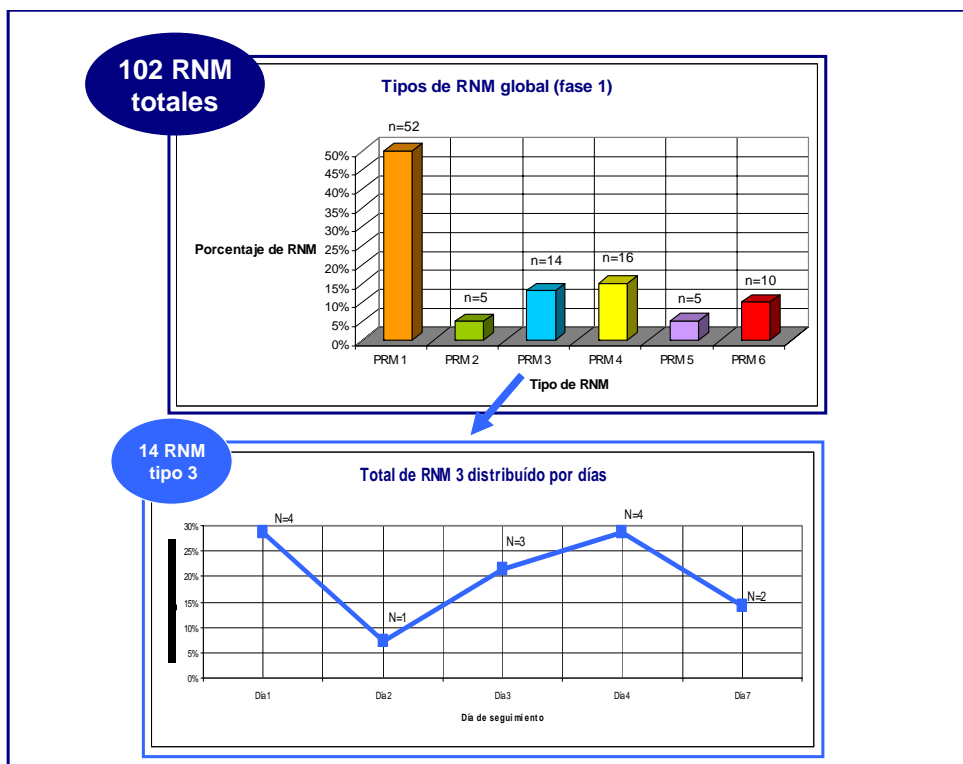


Figura 8.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 3 (inefectividad) por el día detectado

- **RNM 4 (dosis insuficiente)**

De los 16 casos de RNM tipo 3 detectados, el 81% (13 casos) se detectaron el primer día de seguimiento. El resto (3 casos) el segundo día. No hubo ninguno el resto de días. La causa era tener una dosis demasiado baja de analgesia de rescate, ya que no se detectó ningún caso de dosis baja de FT. Se detectaron los primeros días de seguimiento y se aceptaron las recomendaciones (figura 9).

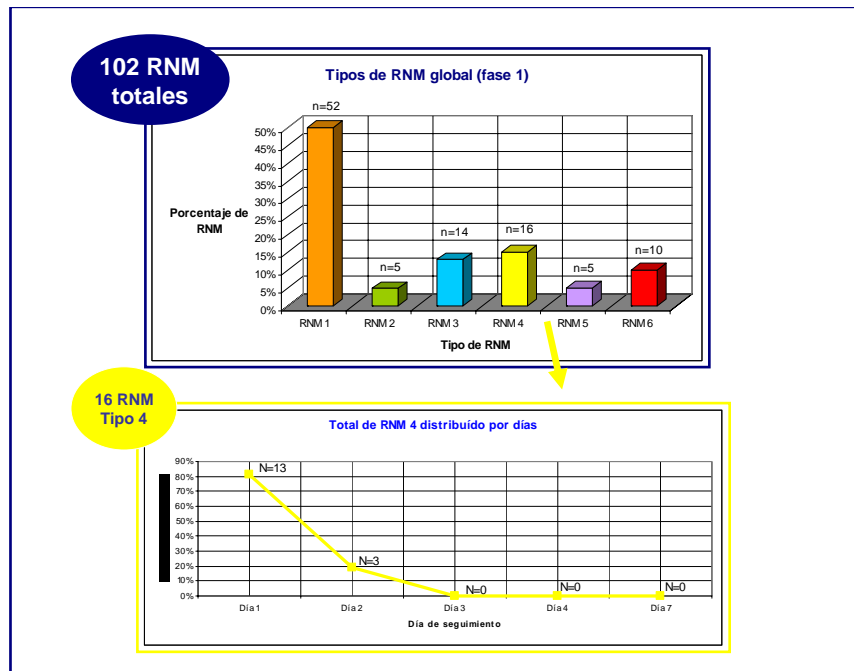


Figura 9.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 4 (dosis insuficiente) por el día detectado

- **RNM 5 (reacción adversa)**

Los 5 RNM tipo 5 se detectaron el segundo día de seguimiento. Fueron debido a la aparición de reacción adversa moderada-grave. Hubo 3 casos de depresión respiratoria grave y 2 casos de somnolencia moderada. Todos eran pacientes naive a opiodes potentes, en todos los casos se suspendió el tratamiento con FT.

El resto de días no se detectaron ninguna reacción adversa (figura 10).

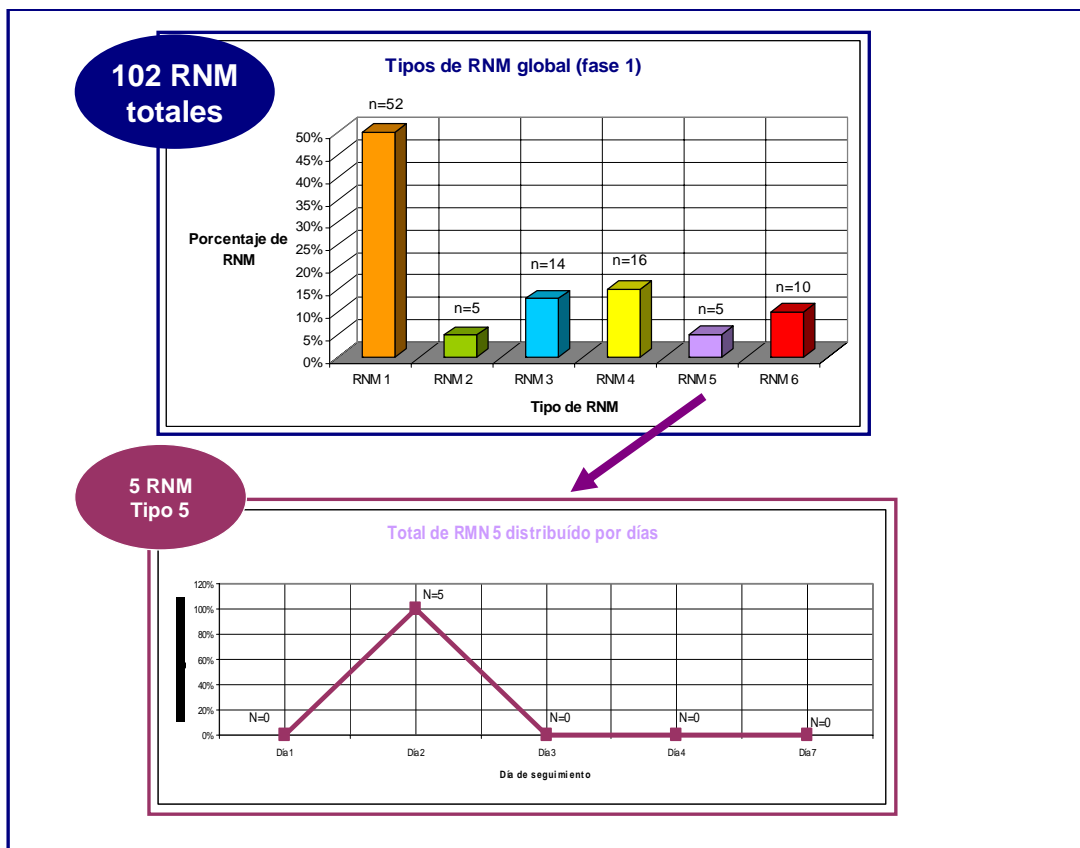


Figura 10.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 5 (reacción adversa) por el día detectado

- **RNM 6 (dosis excesiva)**

Se detectaron 10 RNM tipo 6, por dosis excesiva de FT. Se detectaron el 90% el primer día de seguimiento, fundamentalmente por iniciar con dosis superiores a 25 mcg/h de FT en pacientes naive. Se detectó sólo un caso el segundo día, debido a un aumento de dosis no adecuado, ya que se aumentó en 50 mcg/h, siendo la recomendación aumentos de 25 en 25 mcg/h (Figura 11).

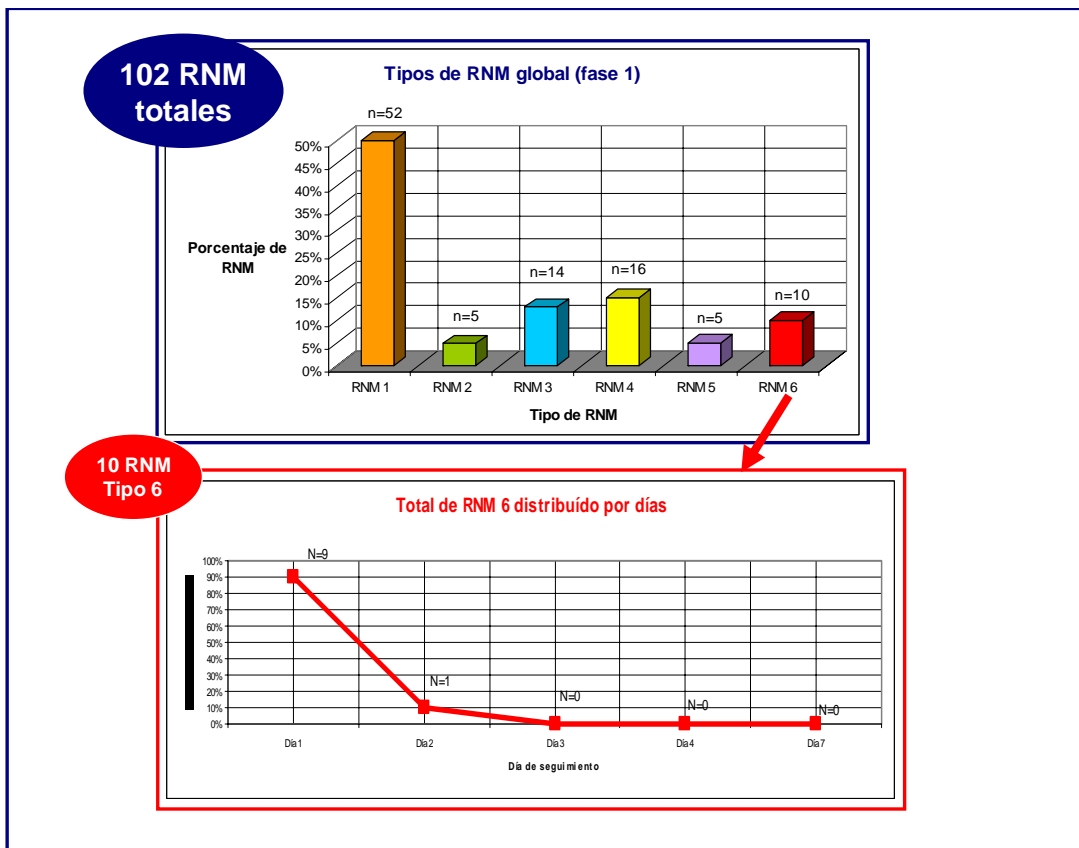


Figura 11.- Gráfico superior: Porcentaje de cada tipo de RNM detectados en todo el estudio; Gráfico inferior: Desglose del total de RNM 6 (dosis excesiva) por el día detectado

TIPOS DE RNM DISTRIBUIDOS POR DÍAS DE SEGUIMIENTO

• PRIMER DÍA DE SEGUIMIENTO

Durante el primer día de seguimiento, los RNM más frecuentes fueron el tipo 1, 4 y 6; debidos a la ausencia de analgesia de rescate, dosis insuficiente de FT o de analgesia de rescate y dosis excesiva de FT, respectivamente (gráfico 4).

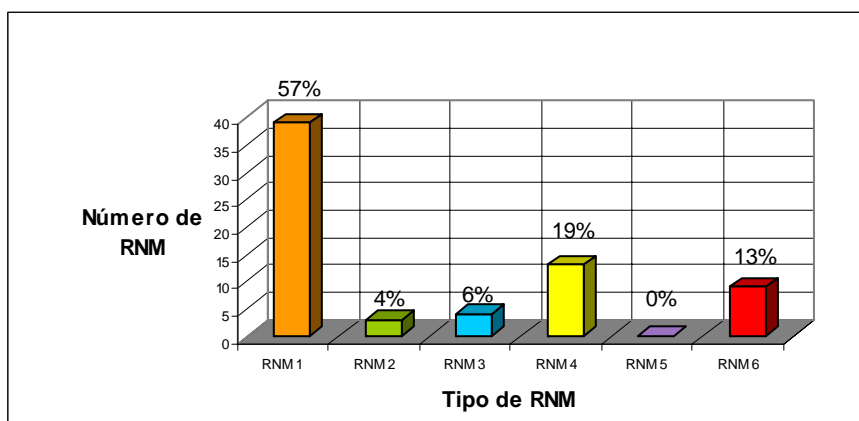


Gráfico 4.- Número de RNM detectados el día 1 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)

• SEGUNDO DÍA DE SEGUIMIENTO

Durante el segundo día de seguimiento se detectaron al menos un caso de cada tipo posible de RNM. Sin embargo, los más frecuentes fueron el tipo 1, 5 y 4; cuyas causas principales fueron la falta de analgesia de rescate, aparición de reacción adversa moderada-grave y dosis baja de FT, de analgesia de rescate o de coadyuvantes.

También hubo algún caso de RNM 2, 3 y 6; por una analgesia de rescate no adecuada, inefectividad o dosis excesiva de FT, respectivamente (gráfico 5).

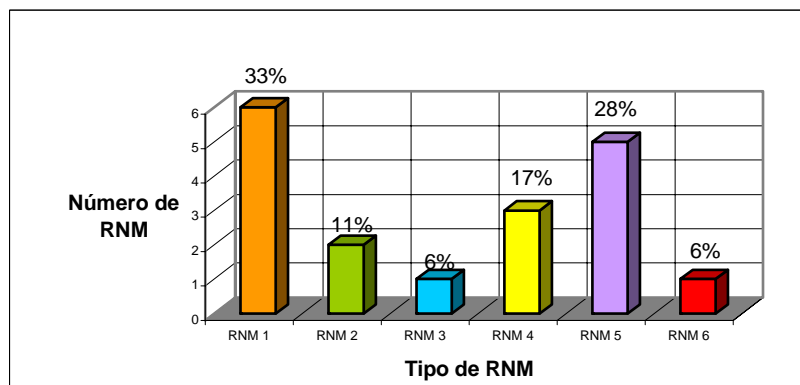


Gráfico 5.- Número de RNM detectados el día 2 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)

- **TERCER DÍA DE SEGUIMIENTO**

El tercer día de seguimiento sólo se detectaron 2 tipos de RNM, el 1 y 3; el primero de ellos es debido a la suspensión de la analgesia de rescate que estaba prescrita, y el tipo 3 inefectividad del tratamiento (gráfico 6).

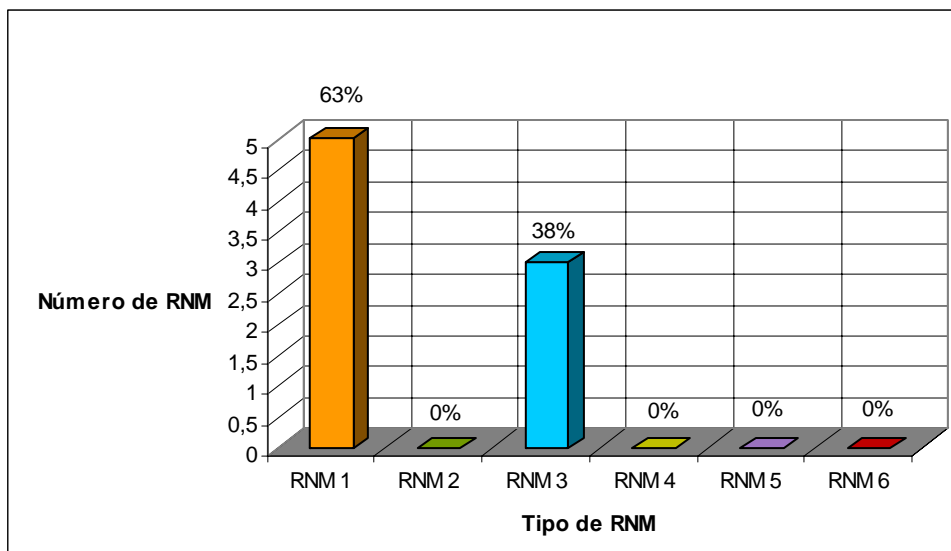


Gráfico 6.- Número de RNM detectados el día 3 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)

- **CUARTO DÍA DE SEGUIMIENTO**

El cuarto día de seguimiento, sólo se detectaron 2 tipos de RNM, tipo 1 y tipo 3; debido a la suspensión de la analgesia de rescate y a la inefectividad del tratamiento (gráfico 7).

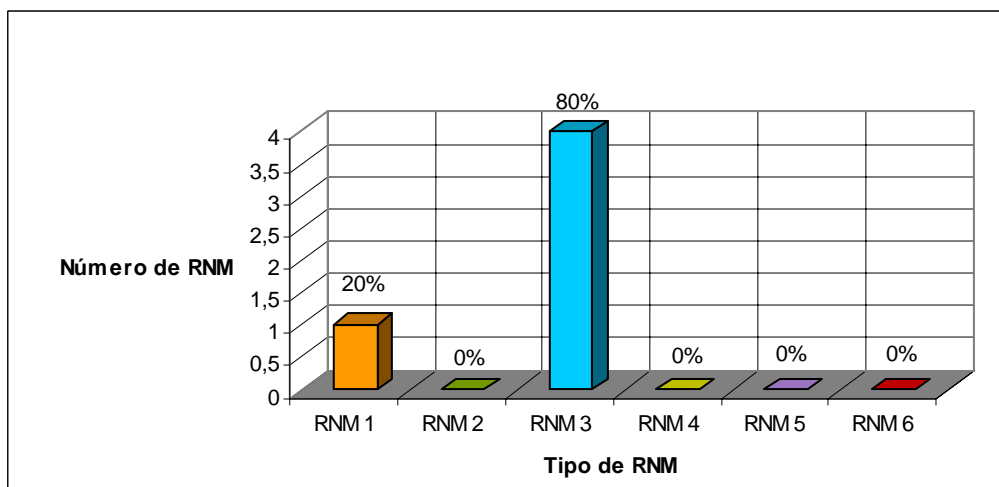


Gráfico 7.- Número de RNM detectados el día 4 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)

- **SÉPTIMO DÍA DE SEGUIMIENTO**

El último día de seguimiento, todos los RNM pertenecían al tipo 3; por ineffectividad y necesidad de aumentar dosis de FT o disminuir su frecuencia de administración, ya que presentaban dolor (valor de la escala EVA>4 y/o más de 4 administraciones de morfina de rescate al día) gráfico 8.

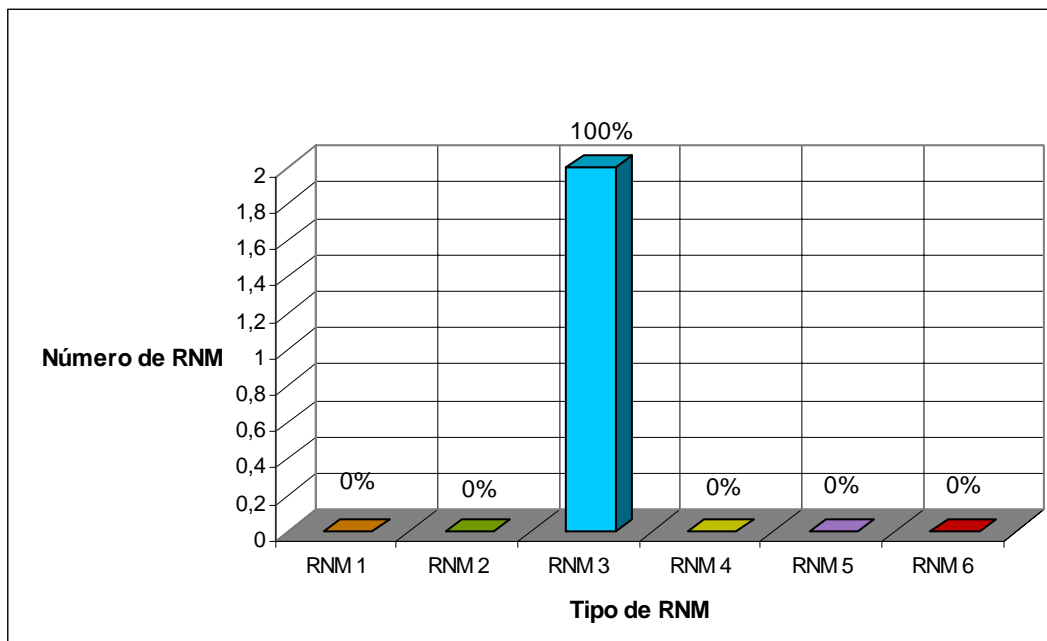


Gráfico 8.- Número de RNM detectados el día 7 de seguimiento distribuidos por tipos de RNM (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6)

6.1.3.3. Análisis de incidencia de RNM por varios factores

6.1.3.3.1. Diagnóstico no oncológico

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el número de RNM detectados entre el grupo de pacientes cuyo diagnóstico es oncológico y los que no ($p=0,146$).

Dato que nos corrobora que el FT se puede utilizar de forma segura tanto en pacientes oncológicos como el resto, siempre que se cumplan las recomendaciones para iniciar este fármaco (titulación previa con morfina).

6.1.3.3.2. Naive a opioides potentes

Al aplicar la prueba de Mann-Whitney para analizar si la incidencia de RNM es mayor en aquellos pacientes que son naive a opioides potentes, nos encontramos que realmente existen diferencias estadísticamente diferentes ($p= 0,014$), el riesgo de sufrir RNM es mayor en los pacientes que son naive a opioides potentes, resultado que nos apoya aún más las recomendaciones que la FDA emitió posteriormente de no utilizar el FT en este tipo de población.

6.1.3.3.3. Servicios Clínicos

En la tabla 2 observamos la tasa de RNM por paciente en cada Servicio Clínico, ya que el riesgo de RNM no sólo puede estar influido por las características demográficas y clínicas del paciente sino también por la práctica clínica de cada médico.

La tasa más baja, es decir, el Servicio Clínico que mejor utiliza el FT es Oncología, siendo la tasa de RNM por paciente estadísticamente menor que en el resto de Servicios ($p=0,004$).

El Servicio que obtuvo una tasa mayor fue Urología, 2,57 RNM por paciente ($p=0,01$).

En el resto de Servicios las diferencias no son estadísticamente diferentes.

Tabla 2.- RNM por paciente por Servicio Clínico

Servicio Clínico	RNM por paciente	Diferencia estadística (p)
Medicina Interna	1,17	0,613
Oncología	0,69	0,004
Hematología	1,60	0,206
Urología	2,57	0,01
Respiratorio	1,57	0,647
Cirugía de Tórax	1,33	0,992
Digestivo	1,50	0,532
Infeciosos	1,00	0,489
Endocrino	1,50	0,654
Reumatología	1,50	0,654
Otorrinolaringología	0,00	-

6.1.3.4. Intervenciones, aceptación y resolución

RESULTADOS GLOBALES

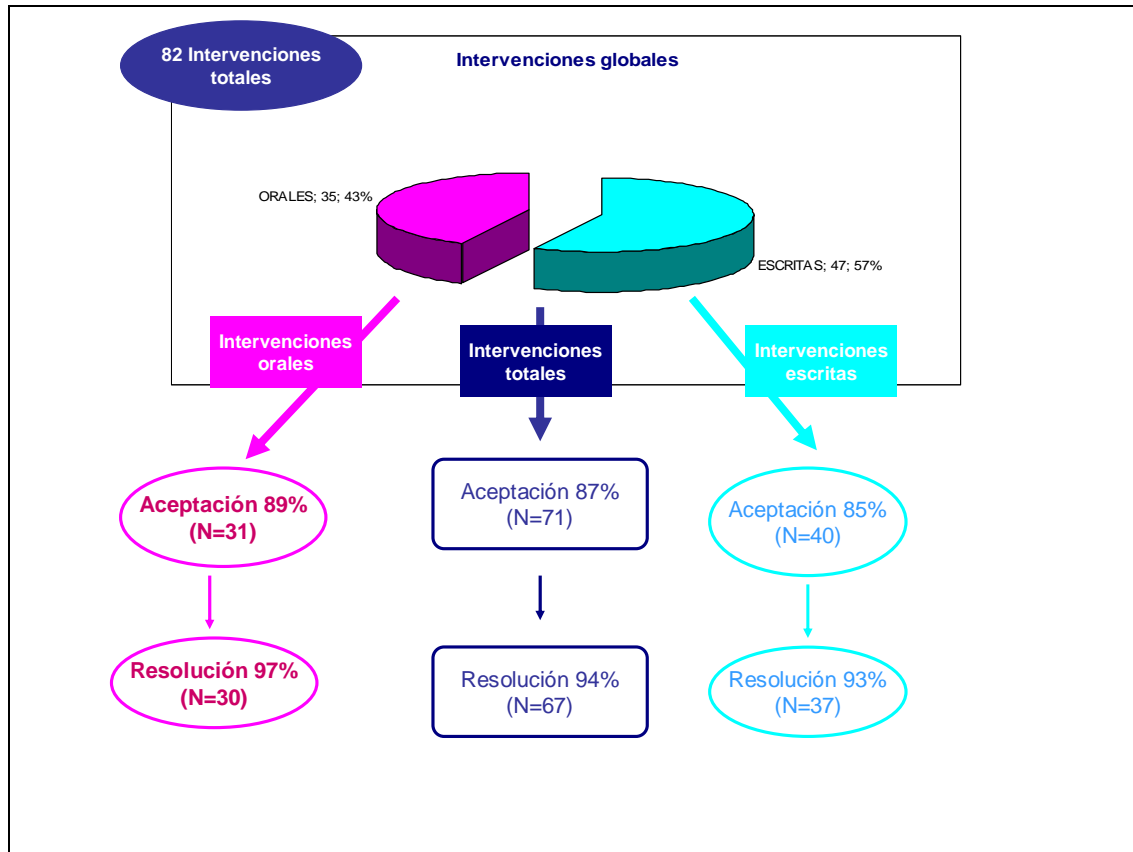


Figura 12.- Tipos de intervenciones realizadas; totales, de forma escrita y oral con sus respectivos porcentajes de aceptación y resolución

Se realizan un total de 82 intervenciones durante todo el seguimiento. Más de la mitad, 47 (57%) fueron escritas, mientras que el resto fueron directamente con el médico de forma oral. La aceptación y resolución fue mayor del 85% y del 90% respectivamente en los distintos grupos (figura 12).

ACEPTACIÓN ENTRE INTERVENCIONES ESCRITAS Y ORALES

La aceptación por parte del médico de las intervenciones escritas y orales son similares, de hecho, no existen diferencias estadísticamente significativas (tabla 3), tanto al analizar las diferencias día a día durante el seguimiento o al analizarlas de forma global.

Tabla 3.- Diferencias de aceptación entre intervenciones escritas y orales

Día de seguimiento	Intervenciones orales (aceptadas)	Intervenciones escritas (aceptadas)	Diferencia estadística (p)
Día 1 (N=55)	15 (13)	40 (34)	0,624
Día 2 (N=15)	10 (9)	5 (5)	0,667
Día 3 (N =6)	4 (3)	2 (1)	0,6
Día 4 (N= 4)	4 (4)	-	-
Día 7 (N = 2)	2 (2)	-	-
TOTAL	35 (31)	47 (40)	0,454

RESOLUCIÓN ENTRE INTERVENCIONES ACEPTADAS Y NO ACEPTADAS

La resolución de los RNM detectados es mayor cuando el médico acepta nuestra recomendación ($p < 0,001$). Cuando analizamos día a día durante el seguimiento, existen diferencias significativas sólo el primer día, ya que el resto de días el número de intervenciones es mucho menor (tabla 4).

Estos resultados nos demuestran que nuestra intervención consigue resolver los problemas detectados.

Tabla 4.- Diferencias de resolución entre intervenciones aceptadas y no aceptadas; análisis por día de seguimiento y en global

Día de seguimiento	Intervenciones aceptadas (resueltas)	Intervenciones no aceptadas (resueltas)	Diferencia estadística (p)
Día 1 (N=55)	46 (44)	8 (2)	<0,001
Día 2 (N=15)	14 (13)	1 (0)	0,133
Día 3 (N =6)	4 (4)	2 (0)	0,067
Día 4 (N= 4)	4 (4)	-	-
Día 7 (N = 2)	2 (2)	-	-
TOTAL	70 (67)	11 (2)	<0,001

RESULTADOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

El primer día de seguimiento más de la mitad de las intervenciones que se realizaron fueron de forma escrita (73%), ya que a veces era más complicado localizar al médico el primer día de inclusión del paciente en el estudio, sin embargo el resto de días los porcentajes de intervenciones se invierten y más de la mitad fueron de forma oral, un 67%, 67%, 100% y 100% los días 2º, 3º, 4º y 7º respectivamente. Las razones no sólo fueron la facilidad o no de localización del clínico, sino también la complejidad de los RNM, ya que ésta fue mayor los días posteriores al día de inclusión, lo que conlleva a una necesidad de hablar directamente con el médico para poder conseguir una aceptación y resolución satisfactoria.

6.2. RESULTADOS SEGUNDA FASE

a) Búsqueda bibliográfica

Se realiza una búsqueda bibliográfica en MedLine, Excerpta Médica y Cinhal. Se solicita ayuda de expertos documentalistas del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME).

Los criterios de búsqueda que se siguieron son los siguientes:

1) **Objetivo:** Localización de ensayos clínicos y otros estudios en los que se evalúe la eficacia o seguridad del FT como tratamiento del dolor oncológico o no oncológico.

Localización de guías de práctica clínica y ensayos del tratamiento del dolor crónico oncológico o no oncológico.

Localización de ensayos clínicos o estudios sobre la terapia de rescate utilizada en pacientes en tratamiento con opioides.

Ensayos clínicos y revisiones en estrategias de educación sanitaria para modificar perfiles de prescripción.

2) **Estrategia de búsqueda (tabla 5):**

Tabla 5.- Estrategia de búsqueda bibliográfica; orden de búsqueda bibliográfica, objetivo, palabras clave utilizadas y número de registros localizados en cada búsqueda. Los registros con fondo azul fueron los seleccionados inicialmente.

ORDEN BÚSQUEDA	CRITERIO	REGISTROS
<i>Eficacia y seguridad de Fentanilo transdérmico</i>		
1	"fentanyl transdermal"	39
2	"fentanyl transdermal" (limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial)	6
3	"fentanyl transdermal" (limits: Meta-Analysis, Review)	2
<i>Tratamiento con opioides del dolor oncológico y no oncológico</i>		
4	"opioids chronic pain"	2979
5	"opioids chronic pain" (Limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial)	412
6	"Opioids oncologic pain"	64
7	"Opioids" Limits: Practice Guideline	57
8	"opioids chronic pain" Meta-Analysis	13
<i>Intervenciones educativas</i>		
9	"educational intervention"	1443
10	"impact educational intervention"	1008
11	"educational intervention" (Limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial)	473
12	"impact educational intervention prescription practices"	19
13	"educational intervention" Meta-Analysis	6
<i>Dolor irruptivo</i>		
14	"Breakthrough pain"	253

Tabla 5.- Estrategia de búsqueda bibliográfica; orden de búsqueda bibliográfica, objetivo, palabras clave utilizadas y número de registros localizados en cada búsqueda. Los registros con fondo azul fueron los seleccionados inicialmente.

ORDEN BÚSQUEDA	CRITERIO	REGISTROS
15	"Breakthrough pain" (Limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial)	90
16	"Breakthrough pain" (Limits: Meta-Analysis, Review)	66
17	"Breakthrough pain" (Limits: Practice Guideline)	1

3) **Período incluido en la búsqueda:** No hubo restricción de fechas debido a la escasez de estudios y a la antigüedad del fármaco.

4) **Resultados:** Ver tabla 5.

5) **Depuración:** Se establecieron unos criterios de inclusión/exclusión para la selección de los artículos más relevantes en función del objetivo establecido.

Criterios de inclusión:

- a) Artículos en los que el fármaco ensayado sea FT
- b) Artículos o guías en la que los pacientes sean mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- a) Ensayos en pacientes menores de 18 años.
- b) Artículos en el que el fármaco ensayado sea Fentanilo pero en otra forma de administración (intravenosa)

En la búsqueda global se encontraron 6324 citas, de las cuales, al restringir la búsqueda por metaanálisis, revisiones, ensayos clínicos, se seleccionaron 639.

Los abstract de los 639 artículos seleccionados, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión se redujeron a 104. Los cuales fueron revisados por 2 investigadores de manera individual para establecer el cumplimiento de los criterios establecidos. Las referencias en las que la decisión de los dos no fue la misma fueron revisadas posteriormente de manera conjunta.

b) Elaboración del protocolo, hoja de información al paciente y guía rápida de consulta

El grupo de trabajo que participó en la elaboración del protocolo y hoja de información estaba constituido por un equipo multidisciplinar, diez profesionales clínicos: dos farmacéuticos hospitalarios, 1 farmacéutico de atención primaria y ocho médicos especialistas: 2 farmacología clínica, 1 medicina interna, 1 respiratorio, 1 hospitalización domiciliaria, 1 clínica del dolor y 1 urgencias. La selección de estos profesionales se basa en un representante de cada servicio clínico en el que el FT constituye un fármaco de alto consumo y utilización. Se incluyen también a 2 farmacólogos clínicos con objeto de una mayor rigurosidad en el estudio y notificación de reacciones adversas.

Desde la selección de la bibliografía adecuada se realizaron 4 reuniones: Marzo, Abril, Mayo y Junio de 2006. Estas reuniones tuvieron lugar en el Servicio de Farmacia del hospital, en ellas se repartió el trabajo por grupos y se discutió en reuniones sucesivas. El 27 de Septiembre se realizó una última reunión para revisar el protocolo y hoja de información ya terminado. Ambos se aprobaron el 4 de Octubre de 2006 por la CFT. El protocolo, la guía de consulta rápida y la hoja de información al paciente se muestran en los Anexos 9.3, 9.4 y 9.5, respectivamente.

La información contenida en el protocolo principal (Anexo 9.3) es muy completa, con respecto a qué pacientes son candidatos a recibir FT, cómo, con qué dosis, interacciones, contraindicaciones, precauciones y efectos secundarios, así como realizar un seguimiento adecuado del dolor (aplicando la escala visual analógica EVA). Como indicación para utilizar FT en el Hospital, la CFT acordó que debían ser pacientes no naive, que hubiesen llegado al tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS, que no tuvieran vía oral disponible o que el tratamiento con FT fuese domiciliario. A su vez se contraindicó en dolor postoperatorio y dolor agudo.

En la guía rápida de consulta se incluyen las indicaciones, contraindicaciones de FT y las tablas de equivalencia entre los distintos opioides (Anexo 9.4).

En la hoja de información al paciente (Anexo 9.5) se añade la información necesaria para que un paciente sepa qué medicamento se está administrando, cómo debe de hacerlo de forma correcta y las respuestas a las dudas más comunes.

c) Difusión, diseminación e implementación del protocolo de Fentanilo transdérmico

Las estrategias que se siguieron para esta fase se muestran en la Tabla 6:

Etapa de difusión

En primer lugar, el Jefe de Servicio de la UGC de Farmacia envió un correo electrónico a Dirección Médica para presentar el protocolo de FT y con objeto de que esta Dirección a su vez enviase otro correo a todos los Jefes de Servicio de los distintos Servicios y Unidades Clínicas del Hospital con el protocolo adjunto.

Un mes después se envió un correo electrónico a todos los clínicos pertenecientes a los Servicios Clínicos en los que se realizó el estudio, adjuntando el protocolo. Posteriormente se realizó un envío por correo interno, con una carta de presentación (Anexo 9.6), un ejemplar del protocolo de FT otro de la hoja de información al paciente y de la guía rápida de consulta.

Se enviaron aproximadamente, 200 correos electrónicos y 200 cartas.

El protocolo se puso disponible a todos los profesionales del Hospital a través de la Intranet® del mismo (figura 13).

Etapa de diseminación

Esta etapa se basó en la impartición de sesiones clínicas divulgativas en los Servicios Clínicos y UGC incluidos en el estudio.

Se elaboró una sesión en power point® común (Anexo 9.7). La sesión contenía datos sobre cómo se estaba utilizando el FT en el hospital y cómo se debiera utilizar de forma adecuada. Se realizó énfasis en indicaciones, contraindicaciones, reacciones adversas, dosis y pautas, fármacos analgésicos de rescate.

Los responsables de impartirlas fueron distintos en función del Servicio Clínico en cuestión, aunque siempre estaba acompañado por el autor de este estudio. Se les hizo entrega a todos los asistentes en cada sesión de ejemplares del protocolo, hoja de información al paciente y de la guía rápida de bolsillo.

La primera sesión fue impartida por el autor principal de este estudio en la CFT, con objeto de presentación del protocolo y su aprobación.

La siguiente sesión impartida, también por el autor de este estudio, fue en la UGC de Farmacia, con el objeto de que cada farmacéutico conociese perfectamente el protocolo y pudiera intervenir en cada prescripción de FT no adecuada.

Etapa de implementación

Esta etapa comenzó cuando se aprobó el protocolo por la CFT, realizándose al mismo tiempo que la difusión y diseminación.

Consistió fundamentalmente en el seguimiento de cada prescripción de FT. Cada vez que se prescribía un FT, el farmacéutico encargado de transcribir dicho tratamiento realizaba una evaluación de la indicación: asegurándose que el paciente no era naive a opioides potentes y que no tenía vía oral disponible, en las situaciones que no cumplía dichas indicaciones se recomendó titular con morfina de liberación rápida o tratamiento con morfina de liberación retardada, respectivamente.

Durante dicho período se realizaron 133 intervenciones: realizadas por 10 farmacéuticos diferentes, la mayoría fueron intervenciones sobre acuerdo CFT (añadir morfina como analgesia de rescate, equivalencia entre opioides y restricción de inicio de FT) Tablas 7 y 8. Por ejemplo, hubo 33 pacientes a los que se les prescribió FT y se sustituyó por morfina, ya que eran naive a opioides potentes (tabla 8).

En situaciones en las que el médico no aceptaba la recomendación, el farmacéutico responsable se lo comunicaba al autor de este estudio, el cuál hablaba con el médico responsable del paciente o se lo comunicaba al miembro de la CFT perteneciente a dicho Servicio Clínico para que hiciese de intermediario.

En esta etapa también se comenzó a dispensar la hoja de información al paciente a todos aquellos que al alta se les realizaba alguna receta de FT. Se dispensaron 500 hojas de información durante dicho período.

Tabla 6.- Intervenciones realizadas en cada etapa de difusión, diseminación e implementación del protocolo de Fentanilo transdérmico. Orden de realización, mecanismo y fecha correspondiente

INTERVENCIÓN	MECANISMO	FECHA	ETAPA
0.- Correo a Dirección Médica	Envío a Dirección médica del protocolo.	Octubre de 2006	<i>Difusión</i>
1.- Mailing	1.- Mailing del director médico a todos los jefes de servicios del Hospital	Octubre de 2006	
	2.- Mailing a todos los clínicos del Hospital	Noviembre de 2006	
2.- Correo interno	Envío por correo del protocolo, guía rápida y hoja de información	Diciembre de 2006	
3.- Protocolo en Intranet (Figura 13)	Acceso directo al Protocolo desde la página Web Intranet del Hospital	Diciembre de 2006 (continúa actualmente)	
4.- Sesiones	CFT	Octubre de 2006	<i>Diseminación</i>
	UGC Farmacia	Octubre de 2006	
	M. Interna	Noviembre de 2006	
	Digestivo	Noviembre de 2006	
	Oncología	Noviembre de 2006	
	Urología	Noviembre de 2006	
	Respiratorio y CTO	Diciembre de 2006	
	Farmacología	Diciembre de 2006	
	Colagenosis	Diciembre de 2006	
	Hematología	Enero de 2007	
	Reumatología	Enero de 2007	
5.- Información directa	Localización del clínico tras cada prescripción no adecuada	A partir de Octubre de 2006	<i>Implementación</i>
6.- Colaboración con algún miembro CFT o grupo de trabajo del protocolo	Si conflicto entre clínico y farmacéutico en prescripción-validación	A partir de Octubre de 2006	
7.- Información al paciente	Al alta	A partir de Diciembre de 2006	



Figura 13.- Acceso directo al Protocolo de utilización de FT a través de la Intranet del Hospital.

Tabla 7.- Intervenciones farmacéuticas realizadas sobre las prescripciones de Fentanilo transdérmico en el período de intervención. Servicio Clínico, fecha, tipo de intervención (sugerencia o cambio), motivo de intervención (acuerdo CFT, posología o equivalencia) y observaciones escritas en la hoja de prescripción médica

Servicio	Fecha	Tipo	Intervención	Observaciones
CIRUGIA TORAX	11/05/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Se recomienda morfina (sevredol) de rescate para dolor irruptivo
DIGESTIVO UD	07/06/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Se pauta rescate analgésico. Ver texto al médico
ENFERMEDADES INFECCIOSAS INGR	15/03/2007	Acción	Posología	_Cambiar cada 3 días:15,18,21....Por 50mcg (hablado con Dr.Alarcon)
ENFERMEDADES INFECCIOSAS INGR	17/04/2007	Acción	Equivalente	_Cambiar cada 3 días:17,20,23 ...Por Buprenorfina parche (equivalente)
MEDICINA INT.7~PLANTA NORTE	18/01/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Se sugiere revisar pauta analgesica segun protocolo CFT.(Ver texto)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	06/04/2007	Acción	Equivalente	_Cambiar cada 3 días:7,10,13. Por Trasntec 35 (buprenorfina)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	09/04/2007	Sugerencia	Posología	_300 mcg/min equivale a 5 mcg/h. Revisar posología
MEDICINA INTERNA HDI	03/01/2007	Acción	Equivalente	sustituye a Transtec 35 mcg/h (parche Buprenorfina).
MEDICINA INTERNA HDI	19/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SUSTITUYE a Skenan 10 mg. Cambiar cada 3 días: 19-22-25-28...
NEUROCIRUGIA (HRT)	22/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Revisar tratamiento Cambiar cada 3 días: 25,28,1,4,7,10,13,16
ONCO-HEMATOLOGIA	07/02/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Ver texto al médico.
ONCOLOGIA	21/01/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Se recomienda reservar fentanilo a pacientes con V.oral comprometida
ONCOLOGIA	13/03/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Recomendacion de morfina de rescate
ONCOLOGIA	02/04/2007	Acción	Equivalente	_Sustituye a Buprenorfina(eq.terapeutico).Cambiar c/3 días:6,9,12...
ONCOLOGIA	02/04/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Salvo mejor criterio se pauta rescate analgésico con morfina!!!
ONCOLOGIA	13/06/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Se recomienda iniciar con dosis min. para evitar ef adv. (25mcg/72h)
RESPIRATORIO	22/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Ver nota
REUMATOLOGIA	17/03/2007	Acción	Equivalente	_Sustituye a Transtec 70(equival terapéutico). Cambiar:L y J

Tabla 8.- Intervenciones farmacéuticas sobre las prescripciones de morfina en el período de intervención. Servicio Clínico, fecha, tipo de intervención (sugerencia o cambio), motivo de intervención (acuerdo CFT, posología, equivalencia, farmacocinética, vía de administración, calidad y duplicidad) y observaciones escritas en la hoja de prescripción médica

Servicio	Fecha	Tipo	Intervención	Observaciones
CIR.GENERAL C.EST.(HDI)	15/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a Fentanilo 25 (consultado con Dra. Tamayo !!)
CIRUGIA TORAX	16/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Adolonta. SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas
CIRUGIA TORAX	22/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas.Rescate con morfina (acuerdo CFT)
CIRUGIA TORAX	30/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas.Rescate con morfina (acuerdo CFT)
CIRUGIA TORAX	31/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Rescate con morfina (acuerdo CFT)
CIRUGIA TORAX	12/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Rescate morfina (acuerdo CFT)
CIRUGIA TORAX	09/03/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a Durogesic 50mcg/72h. (Acuerdo CFT)
CIRUGIA TORAX	14/05/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor.Máximo: cada 4 horas. Acuerdo CFT
CIRUGIA TORAX	14/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Durogesic 25 mg
CIRUGIA TORAX	30/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor (pautada como rescate,dolor irruptivo) Máximo: cada 4 horas
CIRUGIA TORAX	25/01/2007	Acción	Equivalente	_A 7.2 ml/h (0.72 mg/h). Equivale a dosis prescrita
CIRUGIA TORAX	02/03/2007	Acción	Equivalente	_A 8 ml/h (0.8 mg/h). equivale a mezcla prescrita
CIRUGIA TORAX	16/06/2007	Acción	Equivalente	_Por Peticidina. Máximo: cada 4 horas
CIRUGIA TORAX	06/02/2007	Acción	Farmacocinética	_Por 10mg c/6h (farmacocineticamente mejor)
CIRUGIA TORAX	16/06/2007	Acción	Posología	_Posología recomendada cada 12 h
CUIDADOS PALIATIVOS	02/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Máximo cada 4h. Morfina de rescate (acuerdo CFT)
CUIDADOS PALIATIVOS	03/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor a pesar del Fentanilo.Maximo c/4h (rescate, acuerdo CFT)
CUIDADOS PALIATIVOS	11/01/2007	Acción	Posología	_posologia MORFINA LIBERACION RETARDADA => cada 12 horas
CUIDADOS PALIATIVOS	15/01/2007	Acción	Posología	_dosis adecuada (en vez de 2 mg) para picos de dolor;
DIGESTIVO UD	08/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Salvo mejor criterio, por Fentanilo transdermico.(texto).
DIGESTIVO UD	22/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Morfina de rescate (acuerdo CFT)
DIGESTIVO UD	12/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Rescate con morfina (acuerdo CFT)
DIGESTIVO UD	06/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por fentanilo transdermico, segun acuerdo de CFT (texto al medico)
DIGESTIVO UD	22/05/2007	Acción	Calidad	_Ver observaciones
DIGESTIVO UD	20/04/2007	Acción	Equivalente	_A 6 ml/h (0.6mg/h), equivale a pauta prescrita
ENDOCRINOLOGIA	09/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a durogesic 50 mcg (CFYT)
ENDOCRINOLOGIA	26/03/2007	Acción	VIA admón	_Se modifica via de administracion. ADM SI DOLOR !!!!
ENFERMEDADES INFECCIOSAS INGR	22/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Durogesic (acuerdo CFT)
ENFERMEDADES INFECCIOSAS INGR	15/03/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Hablado con Dr.Alarcon (morfina c/4h durante 24h),posteriori si dolor
ENFERMEDADES INFECCIOSAS INGR	30/04/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Salvo mejor criterio, si dolor a pesar fentanilo Anotar nº de dosis.
ENFERMEDADES INFECCIOSAS INGR	18/05/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor a pesar de fentanilo transdér. Anotar nº dosis
ENFERMEDADES INFECCIOSAS INGR	06/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Fentanilo Transdermico
ENFERMEDADES INFECCIOSAS INGR	01/02/2007	Acción	Posología	_Se modifica pauta. Debido a su cinetica se recomienda adm cada 12h
HEMATOLOGIA AGUDOS	15/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Acuerdo CFT
HEMATOLOGIA AGUDOS	15/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Durogesic (acuerdo de la CFT)
HEMATOLOGIA AGUDOS	23/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Durogesic (acuerdo CFT)
HEMATOLOGIA AGUDOS	05/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Por c/6h.
HEMATOLOGIA AGUDOS	18/06/2007	Sugerencia	Duplicidad	_se suspende Sevredol (duplicidad)

Continuación de Tabla 8

MEDICINA INT.2-PLANTA SUR UD	18/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas.Acuerdo CFT, morfina de rescate
MEDICINA INT.2-PLANTA SUR UD	23/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Durogesic (acuerdo CFT)
MEDICINA INT.2-PLANTA SUR UD	13/03/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR.Máximo: cada 4 horas. Se ajusta pauta a acuerdo CFT
MEDICINA INT.2-PLANTA SUR UD	19/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Se añade pauta cada 4h para cubrir las primeras 24 h del parche
MEDICINA INT.2-PLANTA SUR UD	01/06/2007	Acción	Equivalente	_A 32 ml/h (3.2 mg/h), equivale a mezcla prescrita.
MEDICINA INT.2-PLANTA SUR UD	20/06/2007	Acción	Equivalente	_Sustituye a Durogesic (Fentanilo transd),(equivalente) Ver nota abajo
MEDICINA INT.7-PLANTA NORTE	22/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Morfina de rescate (acuerdo CFT)
MEDICINA INT.7-PLANTA NORTE	28/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas.Rescate con morfina (acuerdo CFT)
MEDICINA INT.7-PLANTA NORTE	22/04/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Fentilino transdérmico
MEDICINA INT.7-PLANTA NORTE	27/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Adm si dolor (máximo cada 4 horas), hasta efecto pleno fentanilo
MEDICINA INT.8-PLANTA SUR	16/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por durogesic de 12.5mg (CFyT).Ver texto por favor
MEDICINA INT.8-PLANTA SUR	22/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor a pesar de Fentanilo (acuerdo CFT)
MEDICINA INT.8-PLANTA SUR	05/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Rescate con morfina (acuerdo CFT)
MEDICINA INT.8-PLANTA SUR	23/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Rescate con morfina (acuerdo CFT)
MEDICINA INT.8-PLANTA SUR	18/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por durogesic de 12.5mg (CFyT)
MEDICINA INT.8-PLANTA SUR	01/01/2007	Acción	Duplicidad	_A 20 ml/h (2 mg/h). Se suspende Dolantina si dolor (duplicidad)
MEDICINA INT.8-PLANTA SUR	10/02/2007	Acción	Equivalente	_A 10 ml/h (1 mg/h). Equivale a dosis prescrita.
MEDICINA INT.8-PLANTA SUR	20/02/2007	Acción	Posología	_A 16 ml/h (1,6 mg/h). Equivale a dosis prescrita
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	24/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Durogesic (acuerdo CFT)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	24/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Durogesic 25mcg (acuerdo CFT)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	24/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Morfina de rescate (acuerdo CFT)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	30/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a Durogesic 25mcg,CFyT
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	07/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a FENTANILO PARCHES (Acuerdo CFT): ver nota
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	12/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a TRAMADOL RETARD 100 mg C/12h (Acuerdo CFT)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	11/04/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a ADOLONTA RETARD 100 mg C/24h (Acuerdo CFT)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	13/04/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a Durogesic 25 (consultado con el médico)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	02/05/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Rescate con morfina (acuerdo CFT)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	18/05/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor a pesar de fentanilo transdér. Anotar nº dosis
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	08/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Durogesic 25mcg(CFyT)
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	14/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Fentanilo 12.5
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	25/03/2007	Acción	Equivalente	_A 16 ml/h (1,6 mg/h).Equivale a dosis prescrita. Subir a demanda
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	07/03/2007	Acción	Posología	_Por cada 8 h
MEDICINA INTERNA 2ª NORTE	26/03/2007	Acción	Posología	_Se modifica posología. ADM SI DISNEA O DOLOR !!!
MEDICINA INTERNA HDI	12/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Ver nota Máximo: cada 4 horas
MEDICINA INTERNA HDI	12/06/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Se ajusta dosis empírica de rescate según dosis de fentanilo TD
MEDICINA INTERNA HDI	16/02/2007	Acción	Calidad	_tto aconsejable; de rescate si dolor a pesar Fentanilo TTS
MEDICINA INTERNA HDI	19/02/2007	Acción	Cambio Formulación	_sustituye a Sevredol: Adm. si dolor a pesar de fentanilo hasta c/4h..

Continuación de Tabla 8

ONCO-HEMATOLOGIA	21/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por fentanilo transdérmico (Acuerdo CFT). Ver texto al médico
ONCO-HEMATOLOGIA	15/03/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Máximo: cada 4 horas. Rescate analgesico (recomendable)
ONCO-HEMATOLOGIA	21/03/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustitue a Durogesic. (CFyT)
ONCO-HEMATOLOGIA	24/03/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor!! Sustituye a tramadol 25mg/8h (Acuerdo CFT)
ONCO-HEMATOLOGIA	27/03/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a fentanilo parche. Vía oral disponible.
ONCO-HEMATOLOGIA	08/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor a pesar de fentanilo trsd.Max. c/4 h. Anotar nº de dosis
ONCO-HEMATOLOGIA	18/03/2007	Acción	Calidad	_Rescate analgesico (tto. aconsejable). Max. c/4 h. Anotar
ONCO-HEMATOLOGIA	28/03/2007	Acción	Duplicidad	_Adm si PRECISA !!! . Se suspende por duplicidad Morfina oral
ONCOLOGIA	08/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas.Morfina de rescate (acuerdo CFT)
ONCOLOGIA	16/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a Durogesic 25 (Acuerdo CFT)
ONCOLOGIA	22/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por parche de fentanilo (CFyT). Ver texto*
ONCOLOGIA	07/02/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a fentanilo 50 mcg. (CFyT)
ONCOLOGIA	25/04/2007	Sugerencia	Acuerdo Comisión	_Salvo mejor criterio,se pauta morfina para tto de dolor irruptivo.
ONCOLOGIA	02/05/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas.Rescate con morfina (acuerdo CFT)
ONCOLOGIA	18/05/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor a pesar de fentanilo transdér. Anotar nº dosis
ONCOLOGIA	18/05/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor a pesar de fentanilo transdér. Anotar nº dosis
ONCOLOGIA	13/06/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Por Durogesic 25 (acuerdo CFT)
ONCOLOGIA	19/03/2007	Acción	Calidad	_Rescate analgesico (tto. aconsejable). Max c/4 h. Anotar
ONCOLOGIA	21/03/2007	Acción	Calidad	_Rescate analgesico (tto. aconsejable)
ONCOLOGIA	04/05/2007	Acción	Cambio Formulación	_Cambio a vía SC tras consulta de enfermería. Máximo cada 4 h
ONCOLOGIA	27/04/2007	Acción	Equivalente	_Sustituye a MST 30. Ver texto al médico
ONCOLOGIA	29/04/2007	Acción	Equivalente	_Sustituye a Oxycontin (R) (oxicodona) (NO incluido en GFT)
ONCOLOGIA	20/03/2007	Acción	Posologia	_Por Skenan 70 mg (presentacion no existe)
ONCOLOGIA	19/04/2007	Sugerencia	Posologia	_La pauta recomendada es cada 12h
OTORRINOLARINGOLOGIA	22/01/2007	Acción	Equivalente	_a 8 ml/h (0.8 mg/h). Equivale a pauta prescrita.
OTORRINOLARINGOLOGIA	21/02/2007	Acción	Equivalente	_A 10 ml/h (1 mg/h). Equivale a dosis prescrita
OTORRINOLARINGOLOGIA	18/04/2007	Acción	Posologia	_Se cambia posologia. Debe ser cada 12h.
RESPIRATORIO	18/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a FENTANILO PARCHE (Acuerdo CFT)
RESPIRATORIO	18/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Rescate analgesico (Acuerdo CFT). Maximo c/4 h
RESPIRATORIO	22/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor a pesar de Fentanilo (acuerdo CFT)
RESPIRATORIO	11/01/2007	Acción	Posologia	_Dosis ajustada (confirmar:3mg=0.3 ml)
RESPIRATORIO	29/06/2007	Sugerencia	Posologia	_Revisar dosis (+1 mg?)
REUMATOLOGIA	15/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a FENTANILO PARCHE TRANSDERMICO. (Acuerdo CFT)
REUMATOLOGIA	15/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a Durogesic 25 mcg (CFyT)
REUMATOLOGIA	27/03/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Acuerdo CFT (rescate con morfina)
U. CIRUG-A DE URGENCIAS (HG)	14/05/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Si dolor. Max c/4h . Acuerdo CFT.
UNIDAD ESTABILIZACION CLINICA	02/01/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Morfina de rescate (acuerdo CFT)
UNIDAD ESTABILIZACION CLINICA	19/04/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas. Rescate morfina (acuerdo CFT)
UNIDAD ESTABILIZACION CLINICA	22/05/2007	Acción	Acuerdo Comisión	_Sustituye a fentanilo transdérmico. (CFyT)
UROLOGIA	02/05/2007	Acción	Eficiencia	_Preferible mantener como rescate. SI DOLOR. Máximo: cada 4 horas

6.3. RESULTADOS TERCERA FASE

6.3.1. Variables demográficas de la población estudiada

La población estudiada durante la tercera fase constituye un total de 64 pacientes, 34 hombres y 30 mujeres, cuyo porcentaje constituye un 53,1% y 46,9% respectivamente. La edad media de los pacientes es 59,85 años (38-80).

Los servicios clínicos a los que pertenecían se muestran en el gráfico 9 y Tabla 9. Al igual que los pacientes de la primera fase, más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio ingresaron en Oncología, Medicina Interna o Hematología.

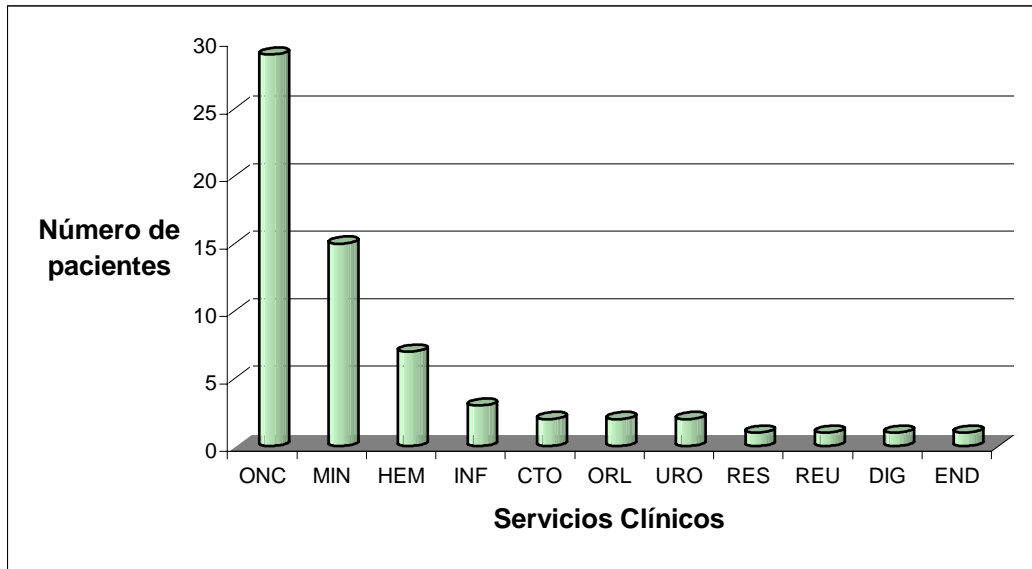


Gráfico 9.- Número de pacientes incluidos en la fase 3 del estudio por cada Servicio Clínico

Tabla 9.- Número y porcentaje de pacientes incluidos en la fase 3 del estudio por cada Servicio clínico

Código	Servicio Clínico	Número de pacientes (%)
ONC	Oncología	29 (45,3%)
MIN	Medicina Interna	15 (23,4%)
HEM	Hematología	7 (10,9%)
INF	Infeciosos	3 (4,7%)
CTO	Cirugía de Tórax	2 (3,1%)
ORL	otorrinolaringología	2 (3,1%)
URO	Urología	2 (3,1%)
RES	Respiratorio	1 (1,6%)
REU	Reumatología	1 (1,6%)
DIG	Digestivo	1 (1,6%)
END	Endocrino	1 (1,6%)

6.3.1.1. Comparación de variables basales entre la población de la primera y tercera fase

En la Tabla 10 se muestran las variables sobre las características basales de los pacientes de las distintas fases que se van a comparar.

Tabla 10.- Comparación de variables demográficas basales de la población de la primera y tercera fase (edad, sexo, diagnóstico oncológico, naive a opioides potentes). Análisis estadístico de significación estadística.

Variable	Población fase 1	Población fase 3	Significación Estadística (p)
Edad media (años)	61,59	59,85	0,418
Hombre (número de pacientes)	43	34	0,811
Mujer (número de pacientes)	33	30	0,811
Diagnóstico oncológico (número de pacientes)	78,9% (60)	79,6% (51)	1
Naive a opioides (número de pacientes)	44,7% (34)	7,8% (5)	<0,001*

* Diferencias estadísticamente significativas

Edad: al analizar las varianzas entre ambos grupos y ser iguales, se aplica la prueba T. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad media de la población de la primera fase (61,59 años) frente a la de la tercera fase (59,85 años), $p=0,418$.

Sexo: Se aplica prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas, no existen diferencias de sexo entre ambos grupos, $p=0,811$.

Servicio Clínico: Se aplica la prueba estadístico exacto de Fisher. Sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre el número de pacientes pertenecientes al Servicio de Oncología entre ambas fases, el número de pacientes es mayor en la fase 3, esto es debido a la restricción de uso de FT que se realizó durante la fase 2 de intervención, al restringir su uso exclusivamente a pacientes no naive, con vía oral no

disponible o que tuviese FT como tratamiento domiciliario hizo que la gran parte de pacientes que cumplieran esta condición fuera el Servicio de Oncología (tabla 11).

Tabla 11.- Comparación de la variable Servicio Clínico entre los pacientes de la primera y tercera fase. Análisis de significación estadística

Código	Servicio Clínico	Número de pacientes fase 1 (%)	Número de pacientes fase 3 (%)	Significación Estadística (p)
ONC	Oncología	13 (17,1%)	29 (45,3%)	P<0,001*
MIN	Medicina Interna	18 (23,7%)	15 (23,4%)	P=0,973
HEM	Hematología	10 (13,2%)	7 (10,9%)	P=0,689
INF	Infeciosos	4 (5,3%)	3 (4,7%)	P=0,595
CTO	Cirugía de Tórax	6 (7,9%)	2 (3,1%)	P=0,201
ORL	otorrinolaringología	1 (1,3%)	2 (3,1%)	P=0,435
URO	Urología	7 (9,2%)	2 (3,1%)	P=0,053
RES	Respiratorio	7 (9,2%)	1 (1,6%)	P=0,053
REU	Reumatología	2 (2,6%)	1 (1,6%)	P=0,565
DIG	Digestivo	6 (7,9%)	1 (1,6%)	P=0,090
END	Endocrinología	2 (2,6%)	1 (1,6%)	P=0,565

6.3.1.2. Comparación de variables clínicas y farmacoterapéuticas entre la población de la primera y tercera fase

Estancia media: Aplicando la prueba de Mann-Whitney no existen diferencias estadísticamente significativas entre la estancia hospitalaria media entre ambos grupos, 22,88 días para la población de la fase 1 y 31,57 días en la población de la fase 2 (p=0,240).

Duración de tratamiento: Aplicando la prueba de Mann-Whitney la duración media de tratamiento con FT es mayor en el grupo de pacientes de la tercera fase, 10,61 vs 26,87 días, existiendo diferencias estadísticamente significativas (p<0,001).

Esta diferencia puede ser debida a que los pacientes que iniciaban tratamiento con FT en la fase 3 eran pacientes que realmente estaba indicado FT, no eran naive a opioides, no tenían vía oral disponible o era tratamiento domiciliario, por lo que la tolerancia fue mejor, así como la efectividad. Mientras que en la primera fase hubo muchos pacientes a los que se les suspendió el tratamiento por intolerancia o inefectividad, ya que éste fármaco no estaba realmente indicado.

RNM por paciente: Se detectan un total de 25 RNM durante el seguimiento de los 65 pacientes incluidos. La tasa global de RNM por paciente es 0,39, estadísticamente inferior a la tasa obtenida en la primera fase (P<0,001).

Cuando se analizan los RNM por paciente cada día de seguimiento se obtienen diferencias estadísticamente significativas el primer y segundo día. Sin embargo no se obtienen diferencias el resto de días, pudiendo ser debido al menor número de pacientes que continuaban en tratamiento con FT esos días (tabla 12).

Tabla 12.- Comparación del número de RNM por paciente global y por día de seguimiento entre la población de la fase 1 y 3. Análisis de significación estadística

VARIABLE	FASE 1	FASE 3	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (p)
RNM por paciente global	1,34	0,39	<0,001*
RNM por paciente día 1	0,90	0,3	<0,001*
RNM por paciente día 2	0,28	0,02	<0,001*
RNM por paciente día 3	0,14	0,05	0,320
RNM por paciente día 4	0,10	0,02	0,058
RNM por paciente día 7	0,06	0,02	0,556

*Diferencias estadísticamente significativas

Al igual que en la fase 1, el día que mayor número de RNM se obtienen es el primero, cuya causa principal es la ausencia de analgesia de rescate, sin embargo el número de RNM ajustados al número de pacientes incluidos es mucho menor en la fase 3 ($p < 0,001$). Gráfico 10.

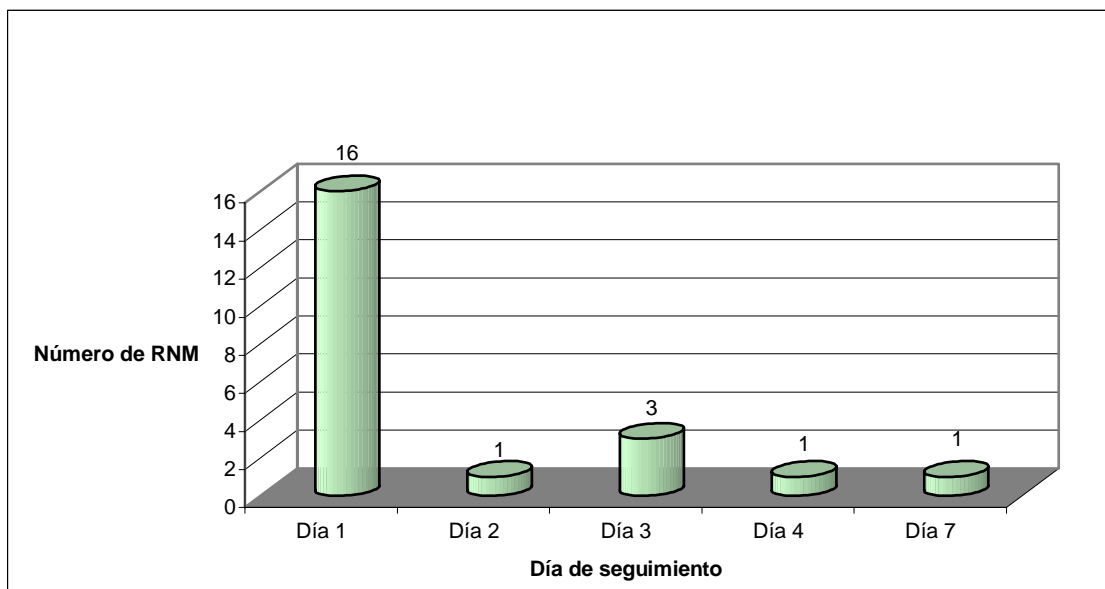


Gráfico 10- Resultado de número de RNM detectados, distribuidos por días de seguimiento (día 1º, 2º, 3º, 4º y 7º). Fase 3 del estudio.

Tipos de RNM: No existen diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de RNM detectados (tabla 13).

Tabla 13-Comparación del número de RNM por cada tipo (1, 2, 3, 4, 5 y 6) entre ambas fases. Análisis de significación estadística.

VARIABLE	FASE 1	FASE 3	Significación estadística (p)
RNM tipo 1	52	12	0.789
RNM tipo 2	5	0	0.328
RNM tipo 3	16	5	0.398
RNM tipo 4	14	4	0.492
RNM tipo 5	10	0	0,112
RNM tipo 6	5	4	0.074

RNM por Servicio: En la fase 3 se produce una reducción de la tasa de RNM por paciente en todos los Servicios Clínicos excepto en el de Enfermedades Infecciosas (tabla 14, al ser valores tan pequeños no es posible el cálculo para analizar si existen diferencias estadísticamente significativas. Pero cuando se analiza el valor global sí que existen diferencias, $p < 0,001$).

Tabla 14-Comparación de RNM por paciente detectado en cada Servicio Clínico entre ambas fases. Cálculo de la reducción de esta variable entre la fase 1 y 3. Análisis de significación estadística de la reducción total.

Servicio Clínico	RNM por paciente Fase 1	RNM por paciente Fase 3	Reducción
Medicina Interna	1,17	0,4	0,77
Oncología	0,69	0,21	0,48
Hematología	1,6	0,43	1,17
Urología	2,57	0,5	2,07
Respiratorio	1,57	0	1,57
Cirugía de Tórax	1,33	0,5	0,83
Digestivo	1,5	0	1,5
Infecciosos	1	1	0
Endocrino	1,5	0	1,5
Reumatología	1,5	1	0,5
otorrinolaringología	0	0	0
TOTAL	14,43	4,04	10,39*

*Estadísticamente significativo (U Mann-Whitney p<0,001)

6.3.1.3. Comparación de otras variables

6.3.1.3.1. Consumo de Fentanilo

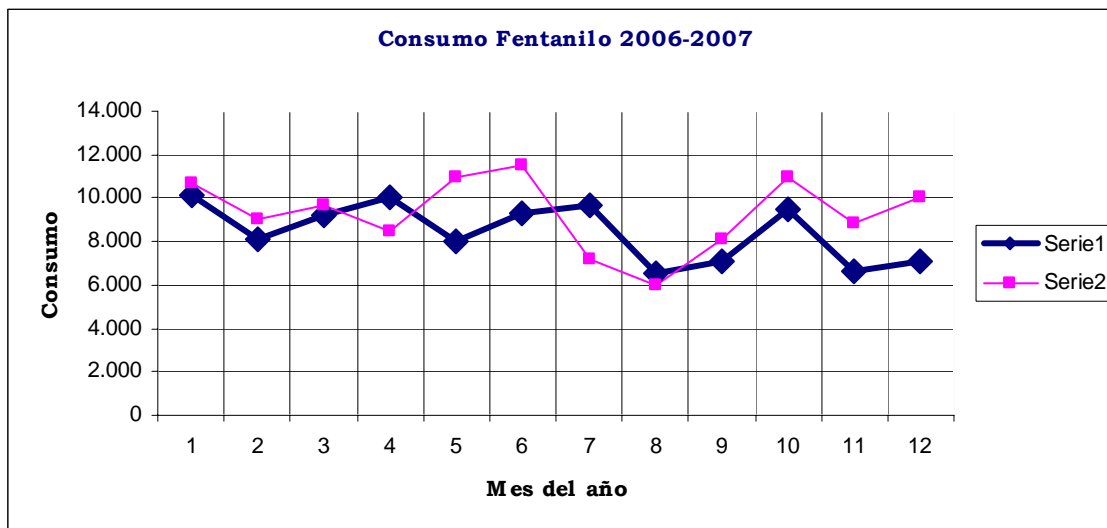


Figura 14.- Comparación del consumo de Fentanilo en el Hospital entre los años 2006 y 2007

Serie 1: Año 2007; Serie 2: Año 2006.

El consumo total de fentanilo se redujo un 9% a nivel de todo el Hospital el Año 2007 en comparación con el Año 2006.

6.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE RNM

Método

Para evaluar la independencia de nuestra intervención la analizamos mediante una regresión de Cox, en la que introducimos las siguientes variables independientes:

- Edad
- Sexo
- Paciente oncológico (si/no)
- Paciente naïve (si/no)
- Implantación del protocolo (si/no)

Para detectar colinearidad entre variables hemos aplicado el test de Pearson. Como período de seguimiento el periodo de estancia hospitalaria.

Como variable dependiente utilizamos la aparición o no de RNM.

El modelo se ha realizado paso a paso hacia atrás ajustado por el estadístico de Wald. La significación menor de 0,05 se consideró significativa.

Resultados

Variables en la ecuación:

Variab les	HR	IC (95%)	Sig.
Edad	0,412	(0,993 – 1,028)	0,238
Sexo	1,007	(0,620 – 1,636)	0,979
Diagnostico Oncológico	1,595	(0,960 – 2,652)	0,720
Naive	1.393	(0.822-2.364)	0,217
Implantación del Protocolo	0,287	(0,157 – 0, 527)	<0,001

Al analizar las variables anteriores nos encontramos que hay 2 que protegen para la aparición de RNM: edad y la implantación del protocolo; es decir, a menor edad, menor riesgo de aparición de RNM y si está implantado el protocolo (fase post-intervención) se reduce aún más este riesgo.

La variable Sexo no afecta, mientras que el diagnóstico oncológico y ser naive conlleva a un mayor riesgo.

Tras 5 pasos, la variable del modelo que más afecta es la implantación del Protocolo:

Variables	HR	IC (95%)	Sig.
Implantación del Protocolo	0,240	(0,140 – 0,412)	<0,001

Interpretación del modelo

Al final del modelo nos quedamos que la función de riesgo aparición de RNM (h) durante el tiempo de estancia hospitalaria (t) nos quedaría:

$$h(t| \text{ implantación de protocolo}) = h_0(t) \cdot \exp(b1 \text{ implantación protocolo})$$

$$h(t| \text{ implantación de protocolo}) = h_0(t) \cdot \exp(-1.427 * \text{ implantación protocolo})$$

Al tener un coeficiente negativo, al implantar el protocolo de actuación, enlentece el tiempo para la aparición del evento (aparición de RNM).

Es decir, si aplicamos este coeficiente, utilizando el ratio de medianas, podemos decir que la implantación del protocolo reduce la aparición de RNM en un 400%

$$\text{RatiodeMedianas} = \frac{100}{HR} = \frac{100}{0,24} = 416(242 - 727)IC95\%$$

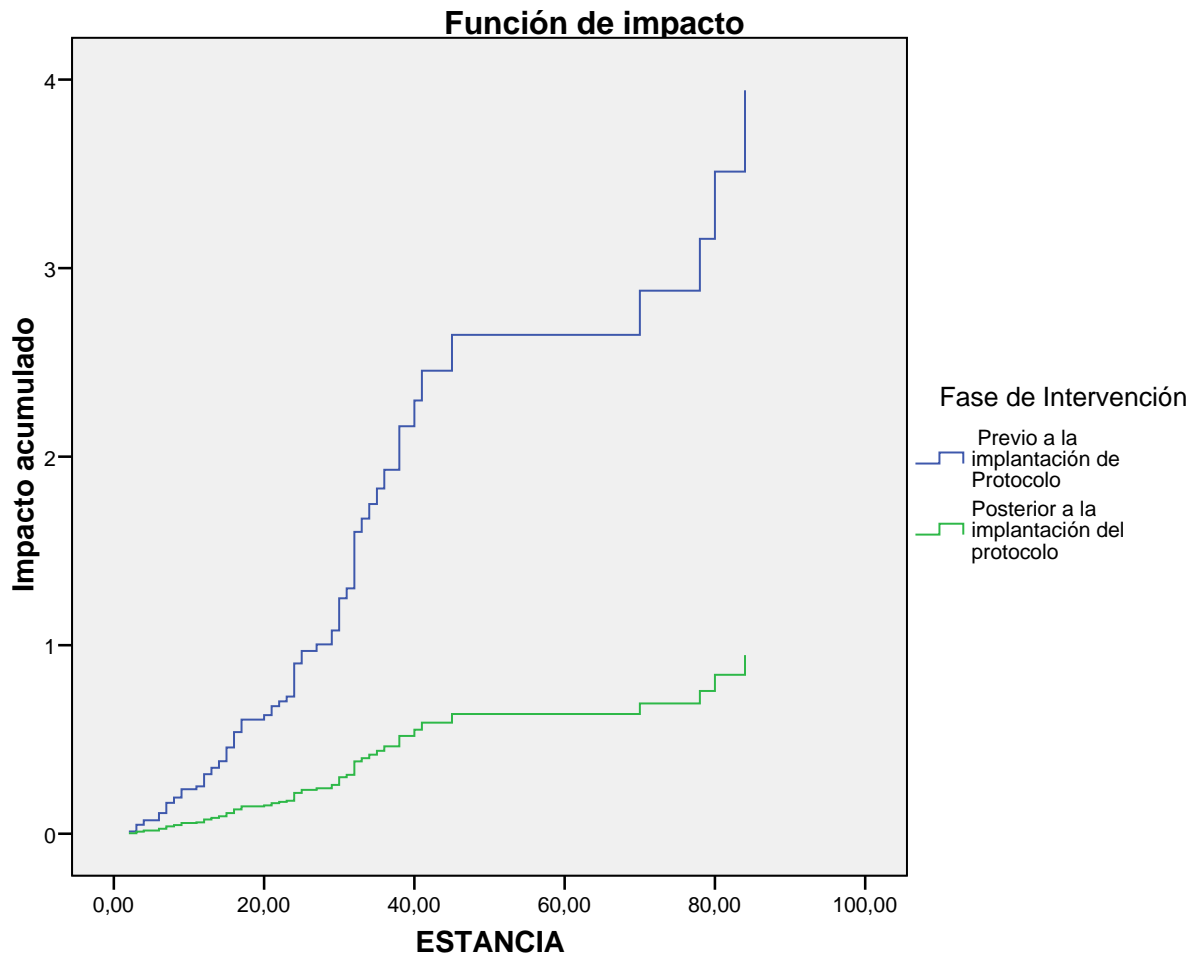


Gráfico 11.- Interpretación gráfica del impacto de la implantación del protocolo. Se reduce la aparición de RNM en el tiempo

7. DISCUSIÓN

Actualmente existe un amplio arsenal terapéutico para tratar el dolor de un paciente. Comenzando desde los analgésicos menos potentes, como son los AINEs, opioides débiles, hasta los opioides moderados y los más potentes.

Según la OMS todo tratamiento del dolor debe iniciarse siempre según la escalera analgésica, en el que el primer escalón es el tratamiento con analgésicos débiles (AINEs), y si el dolor no cede pasar al segundo escalón que es un opioide débil asociado o no a un AINE y en caso de que no ceda el dolor habría que tratar al paciente con opioides potentes asociado o no a AINEs²¹.

Por lo tanto, la elección de un fármaco opioide se reserva fundamentalmente al tratamiento del dolor crónico, fundamentalmente de origen oncológico u osteoarticular, siendo la primera indicación la más consensuada. Ya que el dolor oncológico en pocas ocasiones se resuelve con el tratamiento exclusivo con AINEs, pudiéndose resolver al inicio de la enfermedad, pero que por la propia patología oncológica como por el aumento del tamaño del tumor hace que el dolor se vaya incrementando conforme avanza la enfermedad y al final se llegue al último escalón de tratamiento de la escalera analgésica de la OMS.

Dentro del grupo de opioides potentes, el de elección por su amplia experiencia, comodidad y coste es la morfina oral. Sin embargo, el FT tiene su lugar en terapéutica en diversas situaciones como imposibilidad de deglución, intolerancia o imposibilidad para administrar morfina, en cuadro clínico compatible con obstrucción intestinal parcial, obstrucción del conducto biliar y en insuficiencia renal. Además, después de las alertas de seguridad emitidas por la FDA, éste fármaco no debe administrarse a pacientes naive a opioides, patología que curse con depresión respiratoria, dolor agudo, postoperatorio o en dolor leve-moderado⁹¹.

Una vez iniciado un tratamiento para el dolor, la respuesta del mismo no va a ser uniforme en todos los pacientes, ya que no todos los pacientes responden igual y a medida que la enfermedad avanza, disminuye o se estabiliza el paciente requiere distintos analgésicos, dosis o pautas. En este aspecto no existe uniformidad de criterios, ya que hay clínicos que creen más importante la elección del analgésico que el seguimiento. Y ambas cosas son fundamentales para conseguir una terapéutica eficiente.

Se puede seleccionar correctamente la terapia analgésica inicial pero posteriormente el paciente necesita un cambio por su patología o por la propia tolerancia a los analgésicos, y si no se realiza seguimiento el paciente va a tener dolor, sufrimiento y estrés asociados al mismo.

Para realizar el seguimiento se debe utilizar siempre la misma técnica para disminuir el grado de subjetividad y evitar sesgos. De forma que si la entrevista la realizan dos personas diferentes los resultados sean los mismos. También es importante hablar con su familia y/o enfermera/o ya que son los que están todo el día con el paciente y saben cuando tiene más, menos o igual dolor, posibles reacciones adversas desde el inicio del tratamiento, dificultades o problemas en la administración del mismo.

La primera pregunta a realizar antes de comenzar este estudio es si se utiliza de forma adecuada el FT. Las alertas de seguridad emitidas por la Agencia Reguladora Americana nos dan indicios de que la utilización no es correcta⁵⁸, en nuestro ámbito hay estudios de utilización con resultados similares, tal es el estudio de Torres LM y cols. que realizaron un análisis de utilización de FT durante 3 años en distintas clínicas del dolor de diferentes hospitales españoles⁹². De un total de 4.597 pacientes, el 62% tenían dolor oncológico, resultado algo inferior al nuestro (78,9% en la primera fase), pudiendo ser debido a que nuestro estudio engloba sólo a pacientes hospitalizados, siendo mayor el riesgo de hospitalización de la población oncológica que otra que padezca dolor crónico no oncológico.

El porcentaje de pacientes naive a opioides que iniciaron FT fue de un 50%, dato similar al nuestro (44,7%), situación que contraindica la propia FDA, así como su uso en dolor postoperatorio, indicación para la cuál se usó FT en pacientes del mismo estudio.

Un 7,6% abandonó el tratamiento por efectos secundarios durante los 15 primeros días, resultado similar al nuestro (6,5%), pero el seguimiento es mucho menor en nuestro estudio, y la aparición de los efectos secundarios moderados-graves fueron el segundo día en todos los pacientes.

Este estudio de utilización de FT justifica el uso de este fármaco en un 15% de los pacientes por miedo a utilizar morfina, datos que aparecen en otras publicaciones

sobre la infra-prescripción de morfina en nuestro País⁹³. Un miedo equivocado, puesto que FT también es un opioide potente al igual que la morfina, e incluso con más riesgo asociado si aparece una reacción adversa, ya que la reversibilidad de la misma es más lenta que ésta por su administración transdérmica³².

Junto con FT, se utilizó morfina de rescate sólo en un 32% de los pacientes, igual resultado que en nuestro estudio (31,5%). Lo cuál nos corrobora la falta de información del clínico sobre la necesidad de utilizar terapia de rescate para una adecuada valoración del dolor durante todo el tratamiento.

En todos los pacientes que continuaron tratamiento con FT al menos durante 3 meses, hubo que aumentar de dosis, alcanzando algunos incluso dosis máxima. En nuestro estudio al ser sólo de 7 días de seguimiento, no todos los pacientes necesitaron un aumento de dosis, pero sí un 21% durante dicho período. Resultados que nos indican la necesidad de realizar seguimiento durante el tratamiento con FT.

Realizando una revisión bibliográfica, existen trabajos más parecidos al nuestro. Tal es el caso del estudio publicado por Marsha A. Lynn y cols. sobre intervenciones farmacéuticas en el control del dolor^{25,94}. En este estudio se evaluaron a 22 pacientes durante 10 meses, las intervenciones más frecuentes realizadas por los farmacéuticos fue la de recomendar añadir otro analgésico coadyuvante a la terapia analgésica (45%). Coincidiendo estos resultados con los nuestros, ya que la incidencia de RNM 1 en nuestro estudio ha sido de 51%, en la que los pacientes necesitaban un analgésico adyuvante, igual que en el estudio anterior. Sin embargo, nuestra incidencia de RNM relacionada con una necesidad de aumentar o disminuir dosis de analgésicos ha sido mayor que en el estudio de A. Lynn. Y la de recomendar suspender algún fármaco (por duplicidad o por ser un rescate no adecuado) ha sido menor. Estos resultados diferentes pueden ser debido a que el seguimiento es mucho mayor en este estudio que en el nuestro, y lógicamente se van a detectar más RNM.

Al igual que el estudio anteriormente citado, hay otros realizados en España, como el de Minguez Marti A y cols. sobre la efectividad de una unidad de atención farmacéutica en el control del dolor crónico. En el estudio se realizó el seguimiento de 150 pacientes, en los que se consiguió un control del dolor en el 75% de ellos gracias a las intervenciones farmacéuticas realizadas en la unidad⁹⁵.

En nuestro estudio, la incidencia de RNM detectados ha sido alta, de 1,34 RNM por paciente en la primera fase. Problemas que gracias a la intervención se resolvieron en más del 80% de los casos.

Tras comparar los resultados del estudio de utilización de FT en nuestro hospital con los estudios comentados anteriormente y junto con la alerta de seguridad de la FDA llegamos a la conclusión de la utilización no adecuada de FT en nuestro ámbito y que el seguimiento del tratamiento por parte del farmacéutico puede ser efectiva, sin embargo, el arsenal terapéutico para las distintas patologías es tan amplio, que es inviable el seguimiento de todos los fármacos a nivel hospitalario, por lo que es necesario modificar el perfil de prescripción médica.

Para poder cambiar el hábito de prescripción, la literatura nos recomiendan varias técnicas, como sesiones educativas⁹⁶, información directa al médico⁹⁷ así como métodos restrictivos de prescripción de un determinado fármaco, muy utilizado en terapia antimicrobiana⁷⁸. En nuestro estudio, la fase intervención consistió en una intervención multifactorial, ya que por un lado se elaboró un protocolo de utilización de FT, con una primera función educativa, incluyendo las recomendaciones más importantes para una correcta utilización de FT y una segunda función restrictiva, ya que dicho protocolo se consensúa y aprueba por la CFT del hospital, restringiendo su uso a las indicaciones que considera oportunas. A su vez se programa una fase de intervención educativa que consiste en el envío por correo electrónico y correo ordinario el protocolo y el resto de documentos e impartición de sesiones clínicas en cada Servicio Clínico incluido en el estudio. La fase restrictiva consiste en que cada prescripción inadecuada detectada en el SDMDU el farmacéutico realiza una intervención en base al acuerdo de la CFT, si la intervención no es aceptada, se realiza una visita al médico prescriptor para informarle de la existencia del protocolo y de las restricciones realizadas por la CFT.

Los resultados obtenidos de estudios cuyo objetivo es la modificación de la prescripción médica son muy heterogéneos⁹⁸. La mayoría se han realizado en el ámbito de Atención primaria.

En nuestro estudio, tras la fase de intervención y realizar el mismo tipo de estudio de utilización de FT que en la primera fase, los resultados han sido satisfactorios. Reduciéndose significativamente la tasa de RNM por paciente a más de la mitad. La reducción es significativa el primer y segundo día de la intervención, fundamentalmente porque los primeros días era cuando más RNM se detectaban, sobre todo porque no se conseguía la elección adecuada del fármaco, dosis, asociación de morfina de rescate y no aparición de reacción adversa moderada-grave.

No hubo diferencias en cuanto a edad, sexo y diagnóstico oncológico entre las poblaciones de ambas fases. Sin embargo sí hubo un menor número de pacientes naive en la fase 3, debido al impacto de la intervención, ya que una de las restricciones de uso de FT por parte de la CFT fue su utilización en pacientes no naive, era necesaria una titulación previa con morfina. Durante la fase intervención, hubo 33 pacientes a los que se les prescribió FT y se sustituyó por morfina, aceptándose dicha intervención.

La intervención no afectó a la estancia hospitalaria, pero sí a la duración de tratamiento con FT, siendo mayor en la fase post-intervención, ya que en esta fase los pacientes tratados con FT eran pacientes que cumplían las recomendaciones de utilización al mismo, no eran naive a opioides potentes, por lo que las suspensiones de tratamiento por intolerancia fueron menores.

La distribución de pacientes por servicios clínicos fue homogénea excepto en el Servicio de Oncología, hubo más pacientes en la fase post-intervención, siendo debido también a las restricciones de uso de FT a pacientes con dificultad de deglución o cuyo tratamiento fura domiciliario.

La tasa de RNM fue mucho menor en el Servicio de Oncología, lógicamente es un fármaco más utilizado en la población que ingresa en dicho servicio, y dónde más RNM se detectaron fue en el Servicio de Urología, ya que lo usaban en la primera fase en dolor post-operatorio, por lo que la tasa de RNM disminuyó en la fase post-intervención.

Cuando analizamos los factores que más afectan a la aparición de RNM en este tipo de población nos encontramos que uno de ellos es ser naive a opioides potentes, al igual que aparece en otros estudios. Sin embargo también nos aparece el hecho de tener

dolor de origen oncológico, factor que puede ser debido a que la comorbilidad de este tipo de pacientes es mayor que el resto.

Como factores protectores encontramos la edad, a menor edad menos riesgo de RNM, así como la intervención realizada, siendo este el factor que más afecta reduciendo el riesgo de RNM en un 400%.

A pesar de los buenos resultados obtenidos en el estudio, hay que tener en consideración ciertas limitaciones del mismo. En primer lugar, las entrevistas clínicas con los pacientes fueron realizadas por un único evaluador, pudiendo estar sujeta a la subjetividad. La forma más adecuada hubiese sido formar un grupo evaluador de varios miembros que realizaran cada entrevista de forma independiente y unificar posteriormente los resultados. Sin embargo no fue posible realizarlo así por falta de medios.

Por otro lado, los buenos resultados obtenidos en la fase 3, además de poder estar afectados por contener esta fase menor número de pacientes naive, también hubo menor número de pacientes con EPOC, depresión respiratoria, dolor post-operatorio, agudo o leve. Ya que todas estas indicaciones fueron restringidas en el protocolo por la CFT. Por lo que aquellos pacientes que iniciaban tratamiento con FT y tenían alguna de las características clínicas anteriormente citadas, se localizaba al médico y en más del 90% de las situaciones se suspendió el tratamiento. Estas diferencias de variables clínicas entre ambas fases fueron debidas a que la alerta de la FDA y la emisión de restricciones por parte de la misma fueron posteriores a la realización del estudio de la fase 1. Sin embargo, el menor número de pacientes con alguna contraindicación incluidos en la fase 3, fue debido al impacto de nuestra intervención, por lo que en cierto modo, los resultados de una menor incidencia de RNM en esta última fase se obtienen gracias a dicha intervención.

8. CONCLUSIONES

- La utilización de FT antes de la intervención, no se ajusta a las recomendaciones de utilización del mismo de las principales Guías de práctica clínica y estudios publicados, a nivel hospitalario.

- La elaboración de un protocolo de utilización de FT mediante un equipo multidisciplinar ha sido efectiva. Al igual que su implementación mediante diferentes técnicas; mailing, correo y sesiones clínicas.

- La población con más riesgo de padecer RNM por FT son aquellas con más edad, diagnóstico oncológico y naive a opioides.

- La intervención para mejorar la utilización de FT ha reducido drásticamente el riesgo de padecer RNM por el mismo en el ámbito dónde se ha implantado el protocolo.

- El seguimiento del tratamiento con FT por un farmacéutico es efectiva, mejorando la utilización del mismo y resolviendo los problemas asociados a dicho tratamiento; estos resultados se podrían extrapolar al seguimiento de cualquier otro medicamento.

9. ANEXOS

9.1. Hoja de recogida de datos

NOMBRE, APELLIDOS		NHC					
SEXO	SERVICIO						
EDAD	DIAGNÓSTICO						
PATOLOGÍA ONCOLOGICA si // no							
<ul style="list-style-type: none"> • Opioides anteriormente administrados • Dosis de opioides anteriormente administrados • Tiempo de administración de opioides anteriormente administrados • Dosis equivalente de morfina de opioides anteriormente administrados • Adecuación de dosis inicial de fentanilo con dosis equivalente de morfina de opioides anteriormente administrados y tiempo: sí o no • EPOC: sí o no • Patología que curse con depresión respiratoria: sí o no • Insuficiencia renal: sí o no • Fármacos inhibidores citocromo P450 3 A 4: sí o no • Postoperatorio: sí o no • Debilitado: sí o no 							
VARIABLES DÍA INICIO FT (día 1)							
NAIVE	SI		NO*				
<ul style="list-style-type: none"> • *Días tto FT/dosis • *Días tto opiáceos/dosis 							
DOSIS FT inicial							
RNM	SI*		NO				
*CLASE DE RNM	1	2	3	4	5	6	
Intervenciones RNM							
Resolución	SI		NO*				
*CAUSA							
MORFINA RESCATE							
RNM	SI*		NO				
*CLASE DE RNM	1	2	3	4	5	6	
Intervenciones RNM							
Resolución	SI		NO*				
*CAUSA							
DÍA 2							

¿Dolor?	SI *	NO
*Escala del dolor	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
RNM		
INTERVENCIÓN		
ACEPTACIÓN	SI	NO*
RESOLUCIÓN	SI	NO*
*CAUSA		
DÍA 3		
¿Dolor?	SI *	NO
*Escala del dolor	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Nº de adm de rescate (día anterior)	1 2 3 4 >4	
RNM		
INTERVENCIÓN		
ACEPTACIÓN	SI	NO*
RESOLUCIÓN	SI	NO*
*CAUSA		
DÍA 4		
¿Dolor?	SI *	NO
*Escala del dolor	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Nº de adm de rescate (día anterior)	1 2 3 4 >4	
RNM		
INTERVENCIÓN		
ACEPTACIÓN	SI	NO*
RESOLUCIÓN	SI	NO*
*CAUSA		

DÍA 7		
¿Dolor?	SI *	NO
*Escala del dolor	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Nº de adm de rescate (día anterior)	1 2 3 4 >4	
RNM		
INTERVENCIÓN		
RESOLUCIÓN	SI	NO*
*CAUSA		

9.2. Tablas de equivalencia analgésica

9.2.1. Conversión a dosis equivalente de morfina oral

Principio activo	DOSIS EQUIVALENTE EN MORFINA	
	Dosis total cada 24h	Morfina Oral/ 24h
Morfina IM	10 mg	30 mg
Metadona IM Metadona oral	10 mg	30 mg
	20 mg	30 mg
	40 mg	60 mg
	80 mg	120 mg
Petidina	75 (25 mg/8h)	30 mg
	150 (50 mg/8h)	60 mg
	300 (100 mg/8h)	120 mg
Codeína oral	90 mg (30 mg/8h)	20 mg
	120 mg (30 mg/6h)	30 mg
	180 mg (60mg/8h)	45 mg
Tramadol IV/IM/oral	150 mg (50/8h)	90 mg
	200 mg (50/6h)	120 mg
	300 mg(100/8h)	180 mg
	400 mg(100/6h)	240 mg

9.2.2. Equivalencia entre dosis de Fentanilo transdérmico y morfina oral

Morfina oral 24 horas (mg/día)	Dosis de fentanilo (µg/h)
<60	25
60-120	50
120-180	75
180-240	100
240-300	125
300-360	150
360-420	175
420-480	200

9.2.3. Analgesia de rescate recomendada el primer día de inicio del tratamiento con Fentanilo transdérmico

Morfina oral (mg cada 4 horas)	Fentanilo transdérmico (µg/h)
10	25
20	50
30	75
40	100

9.3. Protocolo de utilización de Fentanilo transdérmico



Comisión de Farmacia y Terapéutica

RECOMENDACIONES DE UTILIZACIÓN DE FENTANILO TRANSDÉRMICO

Octubre 2006

Autores:

Barrot Cortés, Emilia	Respiratorio
Duque Granado, Antonio	Hospitalización Domiciliaria
Gil Navarro, María Victoria	Farmacia Hospitalaria
Herrera Mateos, Julia	Urgencias
Martínez Calderón, Francisco	Clínica del Dolor
Molina López, Teresa	Farmacia. Distrito Sevilla
Núñez Vázquez, Ramiro	Hematología
Rangel Sousa, Diego	Farmacología clínica
Santos Ramos, Bernardo	Farmacia Hospitalaria
Torelló Iserte, Jaime	Farmacología Clínica
Varela Aguilar, José Manuel	Medicina Interna

Revisores externos: Comisión de Farmacia y Terapéutica

INTRODUCCION

La administración transdérmica de Fentanilo representa un gran avance para la administración de opiáceos en aquellos pacientes con dolor crónico estable y compromiso de la vía oral. Sin embargo, es un método ineficaz para el control del dolor agudo o inestable y sigue siendo un método de segunda elección frente a las formas retardadas de administración oral.^{1,2}

Por otro lado, esta forma de administración presenta algunas desventajas adicionales³:

- Está sujeta a una mayor variabilidad interindividual respecto a otras formas de administración cuyos efectos son más reproducibles entre los individuos (como la oral, y por supuesto la parenteral).
- La suspensión del fármaco en caso de acontecimientos adversos supone una lenta reversibilidad del efecto.
- Tiene un alto coste

Desde la comercialización de este medicamento se ha producido una utilización masiva y a veces poco ajustada a las evidencias disponibles que ha conducido a la aparición de acontecimientos adversos y que, a su vez, ha motivado alertas de las agencias reguladoras como la FDA (Food and Drugs Administration) de los EEUU y la europea EMEA (Agencia Europea del

Medicamento)⁴. El principal de estos efectos adversos ha sido la **depresión respiratoria grave**, con algún caso de desenlace fatal, especialmente en los siguientes tipos de pacientes:

- con EPOC, insuficiencia cardíaca y otros procesos con afectación pulmonar
- pacientes no tratados previamente con opiáceos (naive) en los que no se pudo demostrar una intolerancia a opiáceos con formas de efecto más rápidamente reversible
- pacientes para los que la hipercapnia representa un peligro como aquellos con traumatismo craneoencefálico, hipertensión intracraneal, tumores cerebrales, etc.
- Pacientes ancianos o muy debilitados
- Pacientes en tratamiento con otros fármacos con los que el Fentanilo interacciona
- Pacientes con errores de medicación, tales como errores en el cálculo de la dosis equivalente o en la frecuencia de administración, pacientes a los que se expuso el parche a altas temperaturas, etc.

Con objeto de conocer la utilización de este fármaco en nuestro hospital, el servicio de farmacia realizó un estudio descriptivo durante 4 meses en los servicios con dispensación de medicamentos mediante dosis unitarias⁵. Se evaluaron los pacientes que iniciaban tratamiento con Fentanilo transdérmico entre los meses de Febrero y Mayo de 2005. De un total de 44 pacientes incluidos, los principales problemas de inadecuación fueron: ausencia de prescripción de morfina de rescate (47%), tratamiento con un fármaco de rescate no adecuado (17%), dosis alta (11%), duplicidad (8%). Estos problemas se tradujeron en resultados en salud inadecuados por falta de efectividad en un 14%. Se detectaron un 5% de reacciones adversas moderadas-graves. De ellas la más frecuente fue la aparición de depresión respiratoria (2 casos), estas reacciones adversas se asociaron con una indicación inadecuada. En un 45% de los casos no estaba indicado el fármaco al tratarse de pacientes naive a opioides. En un 20% de los pacientes el dolor era de origen no oncológico. Se observó una mayor incidencia de problemas el primer día de tratamiento, debido fundamentalmente a la falta de prescripción de morfina de rescate y a la no indicación del fármaco.

Este protocolo, aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío, adapta las directrices de las agencias reguladoras a nuestro medio. Contiene unas recomendaciones de indicación, posología y seguimiento que pretenden un uso seguro y efectivo de Fentanilo transdérmico en nuestros pacientes.

METODO DE TRABAJO

La elaboración de este protocolo fue una iniciativa de la Comisión de Farmacia y Terapéutica ante los resultados del estudio antes aludido. La comisión nombró en Mayo de 2006 un grupo de trabajo compuesto por las personas que figuran como autores. Fueron seleccionadas personas pertenecientes a servicios especialmente comprometidos con el tratamiento del dolor crónico y miembros de la propia comisión. El grupo de trabajo redactó un

documento que fue revisado por el pleno de la Comisión de Farmacia y aprobado en la sesión del 4 de octubre de 2006.

El grupo de trabajo reunió las evidencias bibliográficas disponibles. Además de artículos de revistas, se consideraron los documentos de registro y las alertas emitidas por las agencias reguladoras.

INDICACIONES

Dolor severo persistente, que no cede con AINEs y que haya sido controlado previamente con opioides de forma continuada.⁴

Se recomienda su utilización exclusivamente en pacientes que tengan comprometida la vía oral.⁶ Para los pacientes con vía oral disponible se recomienda la utilización de formas orales de morfina con liberación retardada, por su más fácil manejo, su mejor aceptación por muchos pacientes y su menor coste.

- **Dolor persistente** es aquel para el que se prevé de una duración prolongada debido a su origen (neoplásico, artrítico....)
- **Dolor severo** es aquel que obtiene un valor igual o mayor de 7 en la escala EVA.
- **Dolor que no cede a AINEs** es aquel que persiste después de administrar dosis plenas de uno o más AINEs
- **Dolor controlado con opioides de forma continuada** es aquel que ha sido titulado con dosis repetidas de formas de liberación rápida por un período de al menos una semana.
- **Pacientes que tengan comprometida la vía oral** son aquellos en los que no es factible la administración de formas orales de liberación sostenida de morfina para el tratamiento crónico. Las causas pueden ser una imposibilidad práctica de la administración oral por problemas de deglución, cirugía de cabeza y cuello, vómitos, etc. O bien un compromiso de la absorción del medicamento por intestino corto, malabsorción u otras causas.

Se recuerda que **NO** son indicaciones del Fentanilo transdérmico por su ineficacia las siguientes:

- Dolor agudo
- Dolor postoperatorio
- Dolor leve-moderado
- Dolor intermitente

CONTRAINDICACIONES^{4,7}

- Niños menores de doce años o menores de dieciocho años con un peso inferior a 50 Kg.
- Hipersensibilidad
- Depresión respiratoria grave
- Reagudización de EPOC, EPOC moderada-grave o que haya sufrido reagudizaciones recientes. En todo caso valorar la relación beneficio

riesgo de la analgesia considerando: 1) el pronóstico del paciente, 2) si se ha realizado una titulación cuidadosa 3) el beneficio de la disminución de la sensación subjetiva de disnea 4) la factibilidad de no llegar a una analgesia absoluta puesto que este factor minimiza la posibilidad de depresión respiratoria.

- **Pacientes naïve a opioides⁸.**- la titulación o individualización de la dosis de opiáceos se debe hacer con formas de liberación rápida. La contraindicación del Fentanilo transdérmico en pacientes que no han sido tratados previamente con otros opioides se sustenta en las siguientes razones:
 1. Por diferencias farmacogenéticas en las vías de eliminación de los opioides existe un porcentaje de la población que se puede considerar “intolerante” a los mismos. Es necesario detectar a estos sujetos en un proceso de titulación con formas de liberación rápida fácilmente reversibles en caso de toxicidad.
 2. Las dosis de opioide necesarias para un determinado paciente y un determinado umbral de dolor deben ser individualizadas con sistemas más manejables de titulación que permitan cambios de dosis y valoración del efecto en el transcurso de pocas horas⁹
 3. Siempre es necesario identificar los efectos secundarios leves-moderados que se autolimitan a los pocos días de tratamiento como las náuseas o la euforia y que pueden depender de la dosis y la posibilidad de tratar efectos más severos como los vómitos o el estreñimiento. Para estas estrategias es fundamental tratar en estas fases iniciales con formas de liberación rápida.

PRECAUCIONES^{4,7}

- Pacientes con EPOC leve, cor pulmonale, depresión respiratoria leve (en estos casos se debe valorar beneficio-riesgo e intentar utilizar un análogo no opioide como alternativa)
- Pacientes con aumento de la presión intracraneal, pérdida de conciencia o coma. Cirugía de cabeza.
- Tumores cerebrales.
- Bradiarritmias: Fentanilo puede producir bradicardia
- Pacientes ancianos o debilitados: pueden requerir dosis menores
- Insuficiencia renal: Si FG:10-50 ml/h → 75% de la dosis; Si FG<10 ml/h→ 50% de la dosis
- Pacientes o cuidadoras en los que no se prevea un manejo seguro del parche.

1.- TRATAMIENTO INICIAL

❖ Selección de pacientes¹⁰

Tal como se establece en las indicaciones, sólo se debe iniciar el tratamiento con Fentanilo transdérmico en pacientes que:

Presenten un dolor severo persistente

Y

Que no haya cedido a un tratamiento previo con AINEs

Y

Que hayan sido titulados previamente con otros opiáceos de liberación rápida hasta llegar a un control estable del dolor de al menos una semana

Y

Que tengan una imposibilidad real de utilizar la vía oral

❖ Dosis de Fentanilo

Se debe calcular la dosis de Fentanilo transdérmico en base a la dosis de morfina oral equivalente total diaria.^{7,16}

Tabla 1. Dosis equivalente morfina/Fentanilo

Morfina oral equivalente 24-horas (mg/día)	Dosis de Fentanilo Transdérmico c/ 72 h (microgramos/hora)
< 60	No indicado
60-135	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Si el tratamiento previo no era con morfina oral, es posible calcular la dosis de morfina oral equivalente con la siguiente tabla ^{7,16}:

Tabla 2. Dosis equivalente entre diferentes formas farmacéuticas de morfina

Nombre del principio activo	Dosis /24h	Dosis equivalente Morfina Oral /24h
Morfina IM/IV	10 mg	30 mg
	20 mg	60 mg
Morfina sc	10 mg	20 mg
	20 mg	40 mg
Metadona IM	10 mg	30 mg
Metadona oral	20 mg	30 mg
	40 mg	60 mg
	80 mg	120 mg
Petidina	75mg (25 mg/8h)	30 mg
	150 mg (50 mg/8h)	60 mg
	300 mg (100 mg/8h)	120 mg
Oxicodona oral	10 mg	20 mg
Oxicodona IM	5 mg	20 mg
Codeína oral	90 mg (30 mg/8h)	20 mg
	120 mg (30 mg/6h)	30 mg
	180 mg (60mg/8h)	45 mg
Tramadol IV/IM/oral	150 mg (50/8h)	90 mg
	200 mg (50/6h)	120 mg
	300 mg(100/8h)	180 mg
	400 mg(100/6h)	240 mg

❖ **Morfina durante las primeras 24 horas**

Debido a que al administrar por primera vez Fentanilo transdérmico no se alcanzan concentraciones terapéuticas hasta pasadas 24h aproximadamente, se debe administrar al paciente conjuntamente con el parche una pauta analgésica, siendo para el parche de Fentanilo de 25 mcg/h → 10 mg de morfina de liberación rápida (sevredol®) oral cada 4 horas, o la dosis equivalente de morfina por vía subcutánea.¹¹

❖ **Morfina de rescate**

Tras las primeras 24 horas se debe mantener una pauta de rescate con morfina oral o subcutánea, dependiendo de la viabilidad del tracto digestivo. Esta pauta de rescate, además de estar indicada para el dolor irruptivo, es vital para el seguimiento de la analgesia, la detección de pacientes con duración óptima de 48h (en vez de 72h) y para la detección de tolerancia.¹²

La dosis inicial de rescate es empírica y se debe basar en la siguiente tabla. Sin embargo la intensidad del dolor irruptivo puede ser tal que pacientes individuales necesiten dosis muy variadas de rescate. Es decir, la dosis de rescate se debe individualizar.

Tabla 3. Dosis inicial (empírica) de rescate.

Fentanilo transdérmico ($\mu\text{g/h}$)	Morfina oral liberación rápida (mg/4 horas)
25	10
50	20
75	30
100	40

Si el paciente al ingresar está en tratamiento domiciliario con parche de Buprenorfina las dosis equivalentes son las siguientes:

Buprenorfina parche ($\mu\text{g/h}$)	Fentanilo transdérmico ($\mu\text{g/h}$)
35	25
70	50
2 x 70	100

❖ **Analgesia adyuvante**

Junto con el tratamiento de Fentanilo y en función del tipo de dolor y de su intensidad se pueden asociar otros analgésicos (AINEs, amitriptilina, gabapentina...), estos fármacos deben ser pautados en horarios fijos.

Los opioides débiles (codeína) no deben asociarse al tratamiento, ya que pueden actuar como antagonistas del Fentanilo y morfina, antagonizando el efecto analgésico de los opioides potentes y provocando más reacciones adversas de éstos. En el caso de utilizar codeína como antitusivo, ésta se puede sustituir por dextrometorfano.

2.- SEGUIMIENTO ^{13,14}

Durante EL PRIMER PERIODO DE 72 HORAS existe un mayor riesgo de que el paciente padezca hipoventilación e hipotensión.

Los pacientes con más riesgo de padecer estos síntomas son: pacientes naive, ancianos y aquellos que tengan asociados fármacos depresores del SNC.

Se valorará la analgesia DIARIAMENTE durante los 3 primeros días.

- Si la analgesia no está bien controlada o las dosis de rescate han alcanzado las 4 administraciones tanto el 2º como 3º día → es necesario cambiar a un parche con una dosis suplementaria de 25 mcg/h
- Si la analgesia está bien controlada el segundo día sin necesidad de medicación de rescate, pero la necesidad de dosis de rescate el tercer día llegan a 4, puede considerarse el cambio del parche cada 48h.
-

A partir del tercer día se valorará el dolor PERIODICAMENTE

- Una vez que se haya controlado el dolor. Se valorará la aparición de tolerancia por la necesidad creciente de medicación de rescate, aumentando la dosis de Fentanilo de 25 en 25 mcg/h por cada 60 mg/24h de morfina de rescate. En el caso de que el rescate se esté realizando con otro fármaco se calculará la dosis equivalente de morfina oral.
- Cuando la dosis de Fentanilo supera los 300 µg/h, se precisan métodos adicionales o alternativos.

Discontinuación de Fentanilo transdérmico:

En caso de que se produzca alguna reacción adversa hay que retirar el parche de Fentanilo, teniendo en cuenta que al retirarlo el fármaco continúa absorbiéndose durante 17 horas más¹⁵. Por lo que será necesaria una vigilancia del paciente durante ese período.

Continuidad asistencial:

En caso de que se produzca el alta o tras la atención del enfermo en urgencias, hospital de día o consulta, se debe garantizar la continuidad asistencial, informando a los médicos y enfermeras de atención primaria y teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Es necesario identificar correctamente en el informe de alta la dosis prescrita, la medicación de rescate y las medidas de seguimiento.
- Es necesario garantizar al paciente la disponibilidad del medicamento mediante la extensión de las correspondientes recetas oficiales del SAS y la de estupefacientes.
- Es necesario informar al paciente del manejo de este medicamento para lo que se ha diseñado una hoja especial de información que figura como anexo a este protocolo.

3.- REACCIONES ADVERSAS, TOXICIDAD^{16,17}

Se debe realizar un seguimiento de las más frecuentes:

- Somnolencia, confusión, depresión, anorexia, ansiedad, alucinación, dolor de cabeza, vértigos.
- Prurito y diaforesis
- **Estreñimiento:** es la reacción adversa que ocurre con mayor incidencia, como prevención la dieta debe ser rica en residuos, aporte de abundante líquido, profilaxis con un laxante osmótico (lactulosa/lactitol). En los casos en los que se produzca estreñimiento severo se recomienda la administración de un enema.
- **Vómitos, náuseas:**
 - valorar profilaxis con metoclopramida
 - en caso náuseas y/o vómitos ya instaurados iniciar tratamiento lo antes posible con metoclopramida oral 10 mg/8h si no hay contraindicación.
 - Si persisten , añadir al tratamiento haloperidol oral 2 mg/ 8h
 - Si persisten, sustituir el tratamiento anterior por ondansetron 4 mg oral/8h

Las menos frecuentes, pero más graves incluyen: depresión respiratoria, disnea, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, parestesia, retención urinaria.

Hay situaciones habituales en la práctica clínica en las que se pueden potenciar algunas reacciones adversas del Fentanilo al asociarlo a otros fármacos. Tal es el caso de la retención urinaria y de las convulsiones, en las que se debería realizar un seguimiento más estrecho de la posible aparición de las mismas al asociarlo a fármacos que producen retención urinaria (anticolinérgicos y otros fármacos con actividad anticolinérgica, antidepresivos, antipsicóticos...) y fármacos que disminuyen el umbral de convulsiones (antidepresivos, antipsicóticos, teofilina, esteroides, antimaláricos, tramadol).

Interacciones

Considerar bien las siguientes y en todo caso consultar con el Servicio de Farmacia (Tfno.82095) o de Farmacología Clínica (Tlfn.83176)

- **Fármacos que inhiben el citocromo P450 3 A 4:**

El Fentanilo se metaboliza mediante el citocromo P450 3 A 4, por lo que la administración concomitante de fármacos que inhiban este citocromo reduce la metabolización del Fentanilo y puede aumentar los niveles plasmáticos del mismo.

FÁRMACOS	SEVERIDAD y REPERCUSIÓN	ACTITUD
Antirretrovirales Inhibidores de proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tripanavir)	<ul style="list-style-type: none"> • Moderada • Incrementa el riesgo de toxicidad por Fentanilo (depresión respiratoria y del SNC) 	Monitorizar signos de depresión respiratoria y del SNC. Reducir dosis si es necesario, realizando posteriormente un seguimiento del dolor y de signos de toxicidad.
Antibióticos macrólidos (azitromicina, eritromicina, claritromicina)		
Antifúngicos azoles (fluconazol, itraconazol)		

- **Fármacos inductores del citocromo P450 3 A 4**

Estos fármacos aumentan la metabolización del Fentanilo, obteniéndose concentraciones plasmáticas más bajas a las esperadas.

FÁRMACO	SEVERIDAD Y REPERCUSIÓN	ACTITUD
Carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> • Moderada. • Disminución de niveles plasmáticos de Fentanilo, aparición de dolor 	Seguimiento del dolor, pudiendo requerir dosis mayores de Fentanilo
Nevirapina		
Fenitoína		
Rifampicina		

- **Fármacos depresores del SNC**

FÁRMACOS	SEVERIDAD Y REPERCUSIÓN	ACTITUD
Benzodiacepinas	Moderada-grave Potenciación de la depresión respiratoria y del SNC (sedación, hipotensión, coma...)	Comenzar con dosis menores de benzodiazepinas o Fentanilo, seguimiento estrecho del paciente, valorando signos de depresión respiratoria, hipotensión, sedación, requiriendo ajuste de dosis durante el tratamiento

SOBREDOSIFICACIÓN ^{7,18}

Como medida inmediata para el tratamiento de la depresión respiratoria se **RETIRARÁ EL PARCHÉ DE FENTANILO** y se provocará la estimulación física y verbal del paciente. Estas acciones pueden seguirse de la administración de un antagonista específico de los opioides, como la **NALOXONA**.

La depresión respiratoria secundaria a una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista administrado, sobre todo si se hace en forma de bolo intravenoso. Tras la retirada del parche, las concentraciones séricas de Fentanilo disminuyen gradualmente, disminuyendo un 50 % en unas 17 horas mientras que la semivida de eliminación de la naloxona por vía intravenosa es de 1-3h en adultos, por lo que el intervalo entre las dosis IV del antagonista de los opioides debe elegirse cuidadosamente a causa de la posibilidad de re-narcotización tras la retirada del parche, por lo que puede ser necesaria la administración repetida de naloxona o su uso en infusión continua.

Debemos tener en cuenta que la inversión del efecto narcótico puede producir la aparición de dolor agudo y de otras manifestaciones sistémicas en relación con la liberación de catecolaminas.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA Y DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON FENTANILO EN PARCHES TRANSDERMICOS ^{7,18}

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia de los opioides (náuseas, vómitos, diarreas, ansiedad y temblores) tras la conversión de sus tratamientos previos con otros analgésicos opioides a parches de Fentanilo, o bien, si se interrumpe el tratamiento con Fentanilo repentinamente. Una modificación gradual lenta de la dosis puede disminuir la severidad de los síntomas de abstinencia.

Si es necesario discontinuar el tratamiento con Fentanilo en parches, la sustitución por otros opioides debe ser gradual, empezando con una dosis baja y aumentando lentamente. Esto es debido a que el nivel de Fentanilo decae gradualmente al retirarlo, y son precisas 17 horas o más para que la concentración sérica de Fentanilo disminuya al 50 %.

En general, la discontinuación de la analgesia por opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia.

SEGUIMIENTO DEL DOLOR

La enfermera responsable del paciente debe anotar las dosis de rescate como mejor valoración del dolor.

Si el paciente avisa a enfermería por dolor, se le debe administrar la morfina de rescate prescrita y no un AINE, metamizol, paracetamol... ya que no son fármacos de rescate adecuados. Sólo se les debe administrar estos si están prescritos pautados.

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN ⁷

- Los parches deben ser cambiados **a la misma hora**. Existe un pequeño porcentaje de pacientes en los que se pautará cada 48 h.
- La zona de aplicación no debe estar erosionada ni ser vellosa y no debe haber sido lavada con alcohol, ni soluciones jabonosas o cremas hidratantes, pues se podría comprometer la absorción del fármaco.
- La antigua presentación de Fentanilo transdérmico impedía que se pudiese cortar, sin embargo con los nuevos parches matriciales sí se puede. Debe ser colocado inmediatamente después de sacarlo del envoltorio, pues el fármaco se evapora con cierta facilidad.
- Tras 72 horas, el nuevo parche debe de aplicarse en un lugar diferente de la piel después de haber retirado el anterior parche. Deben de pasar varios días antes de colocar un nuevo parche en la misma área de la piel.
- Como desechar el parche: los parches usados deben de ser doblados de manera que el lado adhesivo del sistema se pegue sobre sí mismo, y deben de ser desechados de forma segura.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Clark A J et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1419-30. (In: Proquest Health & Medical Complete®).
- ² Van Seventer R. Et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Current Medical Research and opinión*. Vol 19, Nº 6, 2003, 457-469.
- ³ Solassol I et al. Inter- and intraindividual variabilities in pharmacokinetics of fentanyl after repeated 72-hour transdermal applications in cancer pain patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 27(4): 491-8.
- ⁴ FDA Alert for healthcare professionals. Drug Labeling Safety Information -- Duragesic (fentanyl transdermal system) (June 2005) <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Duragesic>.
- ⁵ Gil-Navarro MV et al. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados en tratamiento con Fentanilo transdérmico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2006;13:en prensa.
- ⁶ Payne R et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1588-93.
- ⁷ Ficha técnica de DUROGESIC MATRIX® (Janssen-Cilag, S.A.) Ministerio de Sanidad y consumo (consulta 12/01/2006). <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>
- ⁸ Tawfik MO et al. Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(3): 259-67. (In: Proquest Health & Medical Complete®).
- ⁹ Korte W et al. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11(3): 139-46. (361.692)
- ¹⁰ Silva César M et al. Manejo del dolor oncológico. *Guías clínicas* 2005;5(11). http://www.fisterra.com/guias2/dolor_oncologico.asp
- ¹¹ Nacional Comprehensive Cancer Network. Clinic Practice Guidelines in Oncology. Adult Cancer Pain. Versión 2.2005
- ¹² Daniel Bennett, MD et al. Consensus Panel Recommendations for the Assessment and management of Breakthrough Pain. *P&T®* • June 2005 • Vol. 30 No. 6
- ¹³ Curtiss CP. Assessment of pain and pain relief: key to successful pain control. *J Pharm Care in Pain Symptom MGT* 1997;5:33-45.

¹⁴ Welsh J et al. Control of pain in patients with cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2000. 61 p. (SIGN publication; no. 44). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/>

¹⁵ Torres L.M. et al. Fentanilo transdérmico (Durogesic): características farmacológicas y aplicación clínica. *R e v. Soc. Esp. Dolor* 1999;6:121-131.

¹⁶ Fentanyl. Drugdex Drug Evaluations. Micromedex® Healthcare Series Vol. 129. 1974-2006

¹⁷ Milligan K et al. Evaluation of Long-term Efficacy and Safety of Transdermal Fentanyl in the treatment of Chronic Noncancer Pain. *The journal of Pain*, Vol 2, N° 4 (August),2001: 197-204.

¹⁸ Clarke S et al. Discharge of patients who have taken an overdose of opioids. *Emerg. Med. J.* 2002;19;250-251

ANEXOS

ANEXO I.- ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

Debe señalar un número del 0 al 10 en función del dolor que ha tenido. El número 0 significa que no ha tenido **NADA** de dolor y a medida que aumenta la numeración es que ha tenido más dolor, el nivel máximo es 10, el cuál significa **DOLOR INSOPORTABLE**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin Dolor Dolor
insoporable

9.4. Guía rápida de consulta del protocolo de Fentanilo transdérmico

PORTADA



PÁGINA 1

FENTANILO TRANSDÉRMICO (DUROGESIC®)
<u>INDICACIONES</u>
Dolor severo persistente, que no cede con AINEs y que haya sido controlado previamente con opioides de forma continuada. Utilización exclusivamente en pacientes que tengan comprometida la vía oral.
NO son indicaciones:
<ul style="list-style-type: none">• Dolor agudo• Dolor postoperatorio• Dolor leve-moderado• Dolor intermitente
<u>CONTRAINDICACIONES</u>
<ul style="list-style-type: none">• Niños menores de 12 años o menores de 18 años con un peso inferior a 50 Kg.• Hipersensibilidad• Depresión respiratoria grave• Reagudización de EPOC, EPOC moderada-grave o que haya sufrido reagudizaciones recientes.• Pacientes que no hayan recibido previamente opioides.
<i>Antes de iniciar el tratamiento con Fentanilo transdérmico deben haberse titulado los requerimientos analgésicos con un opiáceo de acción rápida (preferentemente morfina) hasta conseguir un control estable del dolor de al menos 1 semana (Tabla 1). Dado que con Fentanilo transdérmico no se alcanzan concentraciones terapéuticas hasta pasadas 24h, se debe iniciar el tratamiento del parche conjuntamente con morfina de acción rápida; oral o subcutánea; pautada cada 4h (Tabla 3).</i>
Dejándola prescrita posteriormente si dolor, anotando número de dosis administradas al día para poder valorar la necesidad de incrementar dosis de Fentanilo cuando sea necesario.

PÁGINA 2

Tabla 1. Dosis equivalente morfina/Fentanilo

Morfina oral equivalente 24 horas (mg/día)	Dosis de Fentanilo Transdérmico c/ 72 h (microgramos/hora)
< 60	No indicado
60-135	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300


Tabla 2. Dosis de morfina equivalentes de diferentes opioides

Nombre del principio activo	Dosis /24h	Dosis equivalente Morfina Oral /24h
Morfina IM/IV	10 mg	30 mg
	20 mg	60 mg
Morfina sc	10 mg	20 mg
	20 mg	40 mg
Metadona IM	10 mg	30 mg
Metadona oral	20 mg	30 mg
	40 mg	60 mg
	80 mg	120 mg
Petidina	75mg (25 mg/8h)	30 mg
	150 mg (50 mg/8h)	60 mg
	300 mg (100 mg/8h)	120 mg
Doxicodona oral	10 mg	20 mg
Doxicodona IM	5 mg	20 mg
Codeína oral	30 mg (30 mg/8h)	20 mg
	120 mg (30 mg/6h)	80 mg
	180 mg (60mg/8h)	45 mg
Tramadol IM/Oral	150 mg (50/8h)	90 mg
	200 mg (50/6h)	120 mg
	300 mg (100/6h)	180 mg
	400 mg (100/6h)	240 mg

PÁGINA 3

Tabla 3. Dosis inicial (empírica) de rescate.

Fentanilo transdérmico (µg/h)	Morfina oral liberación rápida (mg/4 horas)
25	10
50	20
75	30
100	40



Hospitales Universitarios Virgen del Rocío

PÁGINA 4



9.5. Hoja de información al paciente

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío
Comisión de Farmacia y Terapéutica

**FENTANILO
PARCHE
TRANSDÉRMICO**



¿Qué es y cómo se coloca?
¿Cada cuánto tiempo me cambio el parche?
¿Qué debo hacer con el parche que me quito?
¿Siempre voy a estar con la misma dosis?
¿Qué reacciones adversas puedo sufrir?

Advertencias Generales

FENTANILO TRANSDÉRMICO

¿Qué es y cómo se coloca?

El Fentanilo es un medicamento para tratar el dolor. se administra en forma de "parches". Antes de colocarse el parche debe seguir las siguientes instrucciones:

1. La zona de aplicación debe ser una piel sin heridas, vellos y no debe haber sido lavada con alcohol, con soluciones jabonosas o crema hidratante.
2. Después de sacar el parche del envoltorio debe colocarse inmediatamente, pues el fármaco se evapora con cierta facilidad.
3. No debe tocar la zona del parche que se coloca en la piel (dónde se encuentra el fentanilo)

¿Cada cuánto me cambio el parche?

Normalmente los parches deben ser cambiados cada 72 horas (3 días), aunque su médico podrá cambiárselo a cada 48 horas de forma excepcional. El nuevo parche debe colocarse en un lugar diferente al que se retiró. Deben pasar varios días antes de colocar un nuevo parche en la misma área de la piel. (mirar el dibujo)

- Día 1º de tratamiento: Colocación del parche siguiendo las instrucciones anteriores. Si es la primera vez que se lo administra no va a notar alivio del dolor hasta que pase aproximadamente 1 día. Durante este primer día se administra también otro fármaco analgésico para que no tenga dolor.
- Día 2º de tratamiento: ya debe notar alivio del dolor.
- Día 3º de tratamiento: continúa con el mismo parche puesto.
- Día 4º de tratamiento: Cambio de parche.

Todos los días de tratamiento: Si usted tiene un fuerte dolor durante el tratamiento (aunque tenga puesto el parche), deberá tomar un analgésico que le indicará su médico con anterioridad. Debe anotar cuantas veces al día necesita este analgésico. Puede utilizar el cuadro que está detrás para anotarlo.

¿Qué debo hacer con el parche que me quito?

Los parches usados deben de ser doblados de manera que el lado adhesivo del sistema se pegue sobre sí mismo, y deben de ser eliminados de forma segura en la basura.

¿Siempre voy a estar con la misma dosis?

Existen parches con diferentes dosis: 12,5, 25, 50, 75 y 100 mcg.
Si el tratamiento es prolongado es posible que necesite un aumento de dosis. Si durante el tratamiento necesita tomar un analgésico más de cuatro o cinco veces al día, debe pedir cita con su médico para evaluar el dolor y ajustar el tratamiento.
Si su médico le aumenta la dosis, las instrucciones de administración son iguales que las que ha seguido anteriormente con la otra dosis.

¿Qué reacciones adversas puedo sufrir?

Las más comunes son estreñimiento, náuseas o vómitos, cansancio, debilidad.
Para evitar el estreñimiento debe beber abundante agua y realizar una dieta variada, rica en fibras (verduras, frutas). Si usted se nota estreñido a pesar de seguir estas instrucciones, debe comentárselo a su médico para que le prescriba un laxante (no debe tomar ningún laxante si no se lo ha indicado su médico).
Si en algún momento del tratamiento usted nota dificultad para respirar debe comunicárselo a su médico.

ADVERTENCIAS GENERALES

Nunca debe cambiarse el parche antes de las 72h (si no se lo ha indicado su médico)

Nunca debe colocarse más de un parche (si no se lo ha indicado su médico)

Si usted continúa con dolor debe acudir a su médico, no tome otros analgésicos si no se los ha prescrito su médico.

Puede ducharse y bañarse con el parche puesto.

Esta es la zona más utilizada para colocar el parche, puede ir cambiando de lugar dentro de la misma



CALENDARIO PARA ANOTAR EL DÍA DE CAMBIO DE PARCHÉ Y EL NÚMERO DE ANÁLISIS QUE TOMA POR DOLOR FUENTE.							
	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
SEMANA 1 Día de cambio de parche Número de análisis que se toman por dolor fuente							
SEMANA 2 Día de cambio de parche Número de análisis que se toman por dolor fuente							
SEMANA 3 Día de cambio de parche Número de análisis que se toman por dolor fuente							
SEMANA 4 Día de cambio de parche Número de análisis que se toman por dolor fuente							
SEMANA 5 Día de cambio de parche Número de análisis que se toman por dolor fuente							

9.6. Carta de presentación del protocolo de Fentanilo transdérmico enviada por correo interno junto con un ejemplar del protocolo principal, de la guía rápida de consulta y de la hoja de información al paciente (Diciembre de 2006)

Sevilla, Diciembre de 2006
HH.UU. Virgen del Rocío

Querido compañero:

La Comisión de Farmacia y Terapéutica tuvo la iniciativa el pasado mes de Marzo de elaborar un protocolo de **utilización de Fentanilo transdérmico**. Dicha iniciativa fue a raíz de una alerta de seguridad emitida por la FDA en Junio de 2005 en la que se notificaron casos de depresión respiratoria grave en pacientes tratados con el citado fármaco.

Te presentamos tres documentos elaborados por un grupo multidisciplinar de nuestro hospital y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica en Octubre del presente año: protocolo de utilización de Fentanilo transdérmico, una guía rápida de consulta y una hoja de información al paciente.


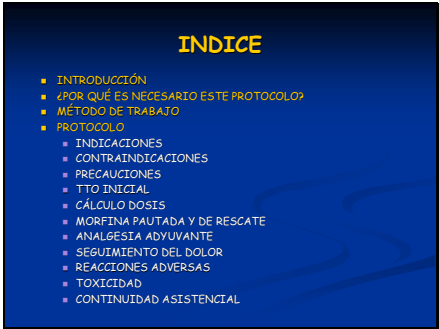
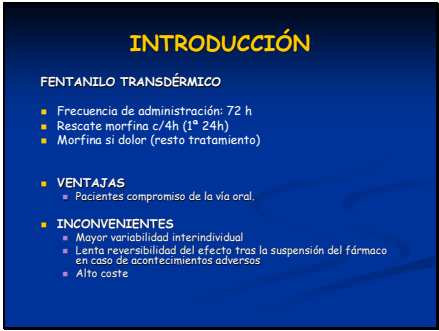
Espero que te sea de gran utilidad.

Saludos cordiales,



Javier Baujista Paloma
Secretario Comisión de Farmacia y Terapéutica

9.7. Sesión divulgativa del protocolo de Fentanilo transdérmico

<p style="text-align: center;">DIAPOSITIVA 1</p> 	<p>Presentación de los profesionales que han participado en la elaboración del protocolo. Indicando nombre y servicio clínico al que pertenecen. Se explica que está aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica y la fecha de validez del mismo.</p>
<p style="text-align: center;">DIAPOSITIVA 2</p> 	<p>Índice con las distintas partes de la sesión.</p>
<p style="text-align: center;">DIAPOSITIVA 3</p> 	<p>En la introducción se explica brevemente la frecuencia de administración de FT, la necesidad de administrar analgésico de rescate, las ventajas y los inconvenientes de éste analgésico frente al tratamiento estándar (morfina).</p>

DIAPOSITIVA 4

¿POR QUÉ ES NECESARIO ESTE PROTOCOLO?

ESTUDIO DE UTILIZACIÓN EN NUESTRO HOSPITAL

- 4 meses en los servicios con dispensación de medicamentos mediante dosis unitarias. (Febrero y Mayo de 2005)
- 44 pacientes incluidos:
 - Ausencia de prescripción de morfina de rescate (47%)
 - Tratamiento con un fármaco de rescate no adecuado (17%)
 - Dosis alta (11%)
 - Duplicidad (8%)
- Falta de efectividad (14%)
- Reacciones adversas moderadas-graves (5%) → 2 casos depresión respiratoria (indicación inadecuada)
- En un 45% pacientes naive a opioides.

Gil Navarro MV et al. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados en tratamiento con Fentanilo transdérmico. Revista de la Sociedad Española del Dolor 2006;13 en prensa.

Justificación de la elaboración del protocolo:
 1º.- Utilización no adecuada de FT en nuestro hospital (estudio piloto).

DIAPOSITIVA 5


¿POR QUÉ ES NECESARIO ESTE PROTOCOLO?

**Junio 2005
ALERTA FDA**

DEPRESIÓN RESPIRATORIA

- Pacientes naive a opioides
- Dolor agudo
- Dolor postoperatorio
- Dolor leve-medio
- Dolor intermitente

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Duragesic>



Justificación de la elaboración del protocolo:
 2º.- Alerta de la FDA: depresión respiratoria y muerte en situaciones de uso inadecuado de FT.

DIAPOSITIVA 6



Esquema de cómo se llevó a cabo la elaboración del protocolo.

<p style="text-align: center;">DIAPOSITIVA 7</p> <div data-bbox="268 340 708 667"><p style="text-align: center;">PROTOCOLO</p><p>·INDICACIONES</p><ul style="list-style-type: none">-Dolor severo persistente, que no cede con AINEs y que haya sido controlado previamente con opioides de forma continuada.-Utilización en pacientes que tengan comprometida la vía oral.<p>·NO INDICACIONES</p><ul style="list-style-type: none">-Dolor agudo-Dolor postoperatorio-Dolor leve-moderado-Dolor intermitente</div>	<p>Explicación de las principales partes del protocolo: Indicaciones y no indicaciones de iniciar tratamiento con FT.</p>
<p style="text-align: center;">DIAPOSITIVA 8</p> <div data-bbox="268 878 708 1205"><p style="text-align: center;">PROTOCOLO</p><p>■ CONTRAINDICACIONES</p><ul style="list-style-type: none">■ Depresión respiratoria grave■ Reagudización de EPOC, EPOC moderada-grave o que haya sufrido reagudizaciones recientes. (beneficio-riesgo)■ Pacientes naive a opioides■ Niños menores de 12 años o menores de 18 años con un peso inferior a 50 kg.■ Hipersensibilidad</div>	<p>Contraindicaciones que hay que tener en cuenta antes de iniciar tratamiento.</p>
<p style="text-align: center;">DIAPOSITIVA 9</p> <div data-bbox="268 1415 708 1742"><p style="text-align: center;">PROTOCOLO</p><p>■ PRECAUCIONES</p><ul style="list-style-type: none">■ Pacientes con EPOC leve, con pulmonale, depresión respiratoria leve (beneficio-riesgo)■ Aumento de la presión intracraneal, pérdida de conciencia o coma. Cirugía de cabeza. Tumores cerebrales.■ Bradiarritmias■ Pacientes ancianos o debilitados■ Insuficiencia renal: Si FG:10-50 ml/h → 75% de la dosis; Si FG<10 ml/h → 50% de la dosis■ Pacientes o cuidadoras en los que no se prevea un manejo seguro del parche.</div>	<p>Precauciones que hay que tener en cuenta antes de iniciar tratamiento.</p>

DIAPPOSITIVA 10

PROTOCOLO

■ **TRATAMIENTO INICIAL**

Selección de pacientes

- Presenten un dolor severo persistente
- Y
- Que no haya oedido a un tratamiento previo con AINEs
- Y
- Que hayan sido titulados previamente con otros opiáceos de liberación rápida hasta llegar a un control estable del dolor de al menos una semana
- Y
- Que tengan una imposibilidad real de utilizar la vía oral

Durante LAS PRIMERAS 72 HORAS existe mayor riesgo de hipoventilación e hipotensión.

Características de los pacientes que son candidatos a iniciar tratamiento con FT.

DIAPPOSITIVA 11

PROTOCOLO

CÁLCULO DOSIS FENTANILO

Morfina oral equivalente 24 horas (mg/día)	Dosis de Fentanilo Transdérmico (2% 25x70cm/24h)	Nombre del principio activo	Dosis 24h	Dosis equivalente Morfina Oral (mg)
0-100	No indicado	Morfina 30/30	30 mg	30 mg
100-135		Morfina 30	30 mg	30 mg
135-225	50	Morfina 30	30 mg	30 mg
225-315	75	Morfina 30	30 mg	30 mg
315-405	100	Morfina 30	30 mg	30 mg
405-495	125	Morfina 30	30 mg	30 mg
495-585	150	Morfina 30	30 mg	30 mg
585-675	175	Morfina 30	30 mg	30 mg
675-765	200	Morfina 30	30 mg	30 mg
765-855	225	Morfina 30	30 mg	30 mg
855-945	250	Morfina 30	30 mg	30 mg
945-1035	275	Morfina 30	30 mg	30 mg
1035-1125	300	Morfina 30	30 mg	30 mg

Tablas de dosis de equivalencia entre distintos opiáceos, para poder calcular dosis de FT.

DIAPPOSITIVA 12

PROTOCOLO

■ **Morfina durante las primeras 24 horas + Fentanilo parche**
 Al administrar por primera vez Fentanilo transdérmico no se alcanzan concentraciones terapéuticas hasta pasadas 24h

Fentanilo transdérmico (µg/h)	Morfina oral liberación rápida (mg/4 horas)
50	10
100	20
150	30
200	40

■ **Morfina de rescate posterior**

- Indicada para el dolor irruptivo
- Seguimiento de la analgesia, la detección de pacientes con duración óptima de 48h (en vez de 72h) y para la detección de tolerancia.

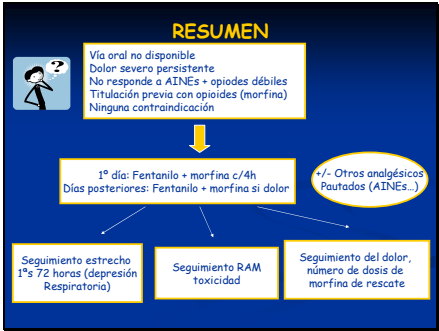

■ **Analgesia adyuvante**

- AINEs y otros siempre pautados
- No asociar codeína (agonista opiáceo débil) → antagoniza acción de Fentanilo

-Necesidad de administrar analgesia de rescate y explicación de cómo realizarla.

-Posibilidad de analgesia coadyuvante y explicación de cómo realizarla.

<p style="text-align: center;">DIAPPOSITIVA 13</p> <div data-bbox="269 342 708 669"><p style="text-align: center;">■ SEGUIMIENTO DEL DOLOR</p><ul style="list-style-type: none">■ Si la analgesia no está bien controlada o las dosis de rescate han alcanzado las 4 administraciones tanto el 2º como 3º día es necesario incrementar la dosis en 25 mcg/h■ Si la analgesia está bien controlada el segundo día sin necesidad de medicación de rescate, pero la necesidad de dosis de rescate el tercer día llegan a 4, puede considerarse el cambio del parche cada 48h.</div>	<p>Cómo realizar un buen seguimiento del dolor durante el tratamiento, para poder cambiar dosis de FT.</p>
<p style="text-align: center;">DIAPPOSITIVA 14</p> <div data-bbox="269 878 708 1205"><p style="text-align: center;">REACCIONES ADVERSAS, TOXICIDAD</p><ul style="list-style-type: none">■ Somnolencia, confusión, depresión, anorexia, ansiedad, alucinación, dolor de cabeza, vértigos.■ Estreñimiento: es la más frecuente<ul style="list-style-type: none">■ Prevención: dieta rica en residuos, aporte de abundante líquido, profilaxis con un laxante osmótico (lactulosa/lacitil). En los casos severo → enema.■ Vómitos, náuseas:<ul style="list-style-type: none">■ Valorar profilaxis con metoclopramida■ En caso náuseas y/o vómitos ya instaurados iniciar tratamiento lo antes posible con metoclopramida oral 10 mg/8h si no hay contraindicación.■ Si persisten, añadir al tratamiento haloperidol oral 2 mg/ 8h■ Si persisten, sustituir el tratamiento anterior por ondansetron 4 mg oral/8h■ Las menos frecuentes, pero más graves incluyen: depresión respiratoria, disnea, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, parestesia, retención urinaria.</div>	<p>Principales reacciones adversas y toxicidad de FT.</p>
<p style="text-align: center;">DIAPPOSITIVA 15</p> <div data-bbox="269 1413 708 1740"><p style="text-align: center;">SOBREDOSIFICACIÓN</p><ul style="list-style-type: none">■ Se RETIRARÁ EL PARCHES DE FENTANILO y se provocará la estimulación física y verbal del paciente■ Valorar la administración de NALOXONA■ Tras la retirada del parche → las concentraciones séricas de Fentanilo disminuyen gradualmente, disminuyendo un 50 % en unas 17 horas■ La semivida de eliminación de la naloxona por vía intravenosa es de 1-3h en adultos</div>	<p>Cómo actuar ante una sobredosificación de FT.</p>

<p style="text-align: center;">DIPOSITIVA 16</p> <p style="text-align: center;">Continuidad asistencial</p> <p>Al alta:</p> <ul style="list-style-type: none">• Identificar correctamente en el informe de alta la dosis prescrita, la medicación de rescate y las medidas de seguimiento.• Garantizar al paciente la disponibilidad del medicamento → recetas oficiales del SAS y la de estupefacientes.• Informar al paciente del manejo de este medicamento → hoja especial de información.	<p>Cómo realizar una adecuada continuidad asistencial si el paciente se va de alta con FT.</p>
<p style="text-align: center;">DIPOSITIVA 17</p> 	<p>Resumen de la sesión con las principales ideas que queremos transmitir:</p> <p>Pacientes candidatos a recibir FT, analgesia de rescate, seguimiento estrecho las primeras 72 horas, reacciones adversas y seguimiento del dolor durante todo el tratamiento.</p>
<p style="text-align: center;">DIPOSITIVA 18</p> 	<p>Ruego y preguntas</p>

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Fernández-Torres B, Márquez-Espinós C, De las Mulas M. Dolor y enfermedad: evolución histórica. II. Del siglo XIX a la actualidad. *Rev Soc Esp Dol* 1999;6:368-79.
- ² Price DD, Harkins SW, Baker C. Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. *Pain* 1987;28:297-307.
- ³ Gálvez R, Fernández A, Quero RM. Alteraciones psicológicas, problemas psicosociales y características del dolor en una muestra de pacientes con cáncer avanzado y dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 1998;1:8-16
- ⁴ Gureje O, Von Korff M, Simon G, Gater R. Persistent pain and well-being. A World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998; 280: 147-151.
- ⁵ Gagliese L, Melzack R. Chronic pain in elderly people. *Pain* 1997;70:3-14.
- ⁶ Gálvez R, Rejas J, Pérez M, Gómez M. Prevalence of neuropathic pain in Spain: clinical, working and health care implications. *Med Clin* 2005;125:221-9.
- ⁷ M Elliott et al. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354:1248-52.
- ⁸ Brodner Get al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg* 1998;86:228-34.
- ⁹ Mínguez A, Cerdá-Olmedo G, Monsalve V, Valía JC, Vivo A, De Andrés J. Unidad de Dolor: Integración de un farmacéutico de hospital en un equipo multidisciplinario. *Farm Hosp* 1999;23:313-19.

¹⁰ Curtiss CP. Assessment of pain and pain relief: key to successful pain control. J Pharm Care in Pain Symptom MGT 1997;5:33-45.

¹¹ Cerdá Olmedo G, Monsalve V, Mínguez A, Valía JC, De Andrés J. Algoritmo de decisión para el tratamiento del dolor crónico: Una propuesta necesaria. Rev Soc Esp Dol 2000;7:225-39.

¹² Fernández Bautista E, Pastor Gaitán, P. Guía de práctica clínica: Dolor oncológico. Enero 2004. Unidad de cuidados paliativos Oncológicos y Servicio de Oncología Médica. H.H.U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

¹³ OMS: Alivio del dolor en el cáncer. Ginebra, 1987.

¹⁴ Cancer Pain. Treatment guidelines for patients. 2001. NCCN & American Cancer Society.

¹⁵ Torres LM, González JR. Dolor Oncológico. Capítulo 1. Dolor oncológico. Epidemiología. Etiopatogenia y clasificación. Evaluación clínica del paciente con dolor. 2005 ERGON®

¹⁶ AECC. Manual de cuidados Paliativos. Madrid, 1996.

¹⁷ European Society For Medical Oncology. ESMO minimum clinical recommendations for the management of cancer pain. Ann Oncology 2005;16:83-5

¹⁸ Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R et al. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. Med Clin 2003;120:52-9

¹⁹ SemFYC. Grupo de Trabajo de Cuidados Paliativos. Guía de consulta rápida. Manejo del dolor relacionado con el cáncer. Barcelona: SemFYC.2006.

²⁰ World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.

²¹ World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd. Ed. Geneva: World Health Organization, 1996.

²² Romero J, Ruiz S, Gálvez R. Propuesta de nueva Escalera Analgésica para el dolor neuropático. Rev Soc Esp Dolor 2006;6:377– 380

²³ International Association for the Study of Pain. Time to modify the WHO analgesic ladder?. Pain Clin Updates 2005;13:1-4.

²⁴ Opioid analgesics for cancer pain in primary care. Drug Ther Bull 2005;43:9-12.

²⁵ Morimoto M. Adjuvant analgesics in cancer pain: clinical pharmacology and efficacy. Nippon Rinsho 2001;59:1806-11.

²⁶ Flor Garcia A et al. Tratamiento farmacológico en los cuidados paliativos. Bol Farmacoter Castilla-la Mancha 2005;6:1-8.

²⁷ Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004;43:879-923.

²⁸ Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. Clin J Pain 2002;18:3-13.

²⁹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Adult cancer pain. Disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree. Fecha de consulta 15/04/2006.

³⁰ Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001;84:587-93

- ³¹ Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *Br Med J* 2005;331:825-9
- ³² Clark A J et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004;20: 1419-30.
- ³³ Ficha técnica de DUROGESIC MATRIX® (Janssen-Cilag, S.A.) Ministerio de Sanidad y consumo <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>. Fecha de consulta 12/01/2006.
- ³⁴ Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs* 2004;64:2629-38.
- ³⁵ Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, Atkinson LE, Khanna S. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ;291:1333-41.
- ³⁶ Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
- ³⁷ Zeppetella G, Ribeiro MD. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:493-502.
- ³⁸ Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
- ³⁹ Latach L, Lüders S. Transdermal fentanyl against postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989;40:113-9.
- ⁴⁰ Caplan RA, Ready LB, Oden RV, Matsen FA 3rd, Nessly ML, Olsson GL. Transdermal fentanyl for postoperative pain management. A double-blind placebo study. *JAMA* 1989;261:1036-9.

⁴¹ Sandler AN, Baxter AD, Katz J, Samson B, Friedlander M, Norman P et al. A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. Analgesic, respiratory, and pharmacokinetic effects. *Anesthesiology* 1994;81:1169-80;

⁴² Van Bastelaere M, Rolly G, Abdullah NM. Postoperative analgesia and plasma levels after transdermal fentanyl for orthopedic surgery: double-blind comparison with placebo. *J Clin Anesth* 1995;7:26-30.

⁴³ Broome IJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995;50:300-3.

⁴⁴ Bülow HH, Linnemann M, Berg H, Lang-Jensen T, LaCour S, Jonsson T. Respiratory changes during treatment of postoperative pain with high dose transdermal fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:835-9.

⁴⁵ Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001;2:165-72.

⁴⁶ Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254-61.

⁴⁷ Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997;35:25-32

⁴⁸ Skaer TL. Transdermal opioids for cancer pain. *Health Qual Life Outcomes* 2006;31:4-24.

⁴⁹ Serrano P, Pastor E, Guillén J, Sola JL, Perena MJ, Rodrigo MD. Aplicación clínica del fentanilo transdérmico en dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2001;4:260-64

⁵⁰ Van Seventer R. et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* 2003;19:457-69.

⁵¹ Solassol I et al. Inter- and intraindividual variabilities in pharmacokinetics of fentanyl after repeated 72-hour transdermal applications in cancer pain patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 27: 491-8.

⁵² Mystakidou K, Katsouda E, Tsilika E, Parpa E, Vlahos L. Transdermal therapeutic fentanyl-system (TTS-F). *In Vivo* 2004;18:633-42.

⁵³ Chelly JE, Grass J, Houseman TW, Minkowitz H, Pue A. The safety and efficacy of a fentanyl patient-controlled transdermal system for acute postoperative analgesia: a multicenter, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2004;98:427-33.

⁵⁴ Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in pain control. *Drugs* 1997;53:109-38

⁵⁵ Nugent M, Davis C, Brooks D, Ahmedzai SH. Long-term observations of patients receiving transdermal fentanyl after a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:385-91.

⁵⁶ Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Kouloulis V, Kouvaris I, Georgaki S et al. Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naive patients with transdermal fentanyl. *Int J Cancer* 2003;107:486-92.

⁵⁷ Vielvoye-Kerkmeer AP, Mattern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naive cancer pain patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naive patients and a group using codeine. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:185-92.

⁵⁸ FDA Alert for healthcare professionals. Drug Labeling Safety Information -- Duragesic (fentanyl transdermal system) (June 2005) <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Duragesic>. Fecha de consulta 12/09/05.

⁵⁹ Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1154-8.

⁶⁰ Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassák J, Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006 Jun;54:1829-37.

⁶¹ Ringe JD, Faber H, Bock O, Valentine S, Felsenberg D, Pfeifer M et al. Transdermal fentanyl for the treatment of back pain caused by vertebral osteoporosis. *Rheumatol Int* 2002;22:199-203.

⁶² Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine* 2005;30:2484-90.

⁶³ Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf* 2003;26:951-73.

⁶⁴ Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFAUSE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (RNM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007;48:5-17.

⁶⁵ Almenoff JS. Innovations for the future of pharmacovigilance. *Drug Saf* 2007;30:631-3.

⁶⁶ Emanuelli A, Sacchetti G. An algorithm for the classification of untoward events in large scale clinical trials. *Agents Actions Suppl.* 1980;7:318-22.

⁶⁷ Carmona García P, García Cortés E. Evaluación de un Programa de Atención Farmacéutica en Unidades de Hospitalización con Dispensación Individualizada de medicamentos en Dosis Unitarias. *Farmacia Hospitalaria* 2001; 25: 156-163.

⁶⁸ Leape L, Cullen D. Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit. *JAMA* 1999; 281: 267-70.

⁶⁹ American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on unit dose drug distribution. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46:2346.

⁷⁰ V Napal, M Gonzalez, JM Ferrandiz. Dispensación con intervención previa del farmacéutico: dosis unitaria. *Farmacia hospitalaria*. 3ªed.

⁷¹ Consenso sobre Atención Farmacéutica. © MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. SECRETARÍA GENERAL TÉCNICA CENTRO DE PUBLICACIONES. Disponible en <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/consenso/consenso.htm#indice>. Consultado día 30/03/08

⁷² Vuelta M, Calabuig M, Jornet S, Canadell L, Riera G, Chumillas E et al. Assessing quality in the process of using hazardous drugs-prescription and preparation. *Farm Hosp* 2005;29:119-225

⁷³ Company D, Grau S, Monterde J, Salas E, Carmona A, Marin M et al. Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas a través del sistema informatizado de dispensación en dosis unitaria. *Farm Hosp* 1998;22:11-15

⁷⁴ Molina T, Domínguez JC, Santos JM, Carbonell A, Paz ML, Sánchez J et al. Eficacia de las sesiones educativas para modificar la prescripción de fármacos nuevos. *Aten Primaria* 2005;36:367-72

⁷⁵ LaPointe NM et al. Multifaceted intervention to promote beta-blocker use in heart failure. *Am Heart J* 2006;151:992-8

⁷⁶ Razon Y. Effect of educational intervention on antibiotic prescription practices for upper respiratory infections in children: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:937-40.

⁷⁷ Figueiras A Effectiveness of educational interventions on the improvement of drug prescription in primary care: a critical literature review. *J Eval Clin Pract* 2001;7:223-41.

⁷⁸ Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P. Intervenciones para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos en pacientes hospitalizados (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de consulta 01/03/06.

⁷⁹ Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment* 2004;8:1-84

⁸⁰ Farquhar CM, Kofa EW, Slutsky JR. Clinicians' attitudes to clinical practice guidelines: a systematic review. *Med J Aust* 2002;177:502-6.

⁸¹ García Gutiérrez JF, Minué Lorenzo S. Métodos y estrategias para la implementación de las guías de práctica clínica (GPC) ¿Cómo hacer que las GPC sean efectivas? En: García-Caballero M (ed.). *Guías de práctica clínica en la asistencia médica diaria*. Málaga: Ciencia Biomédica, Universidad de Málaga; 2003.

⁸² New Zealand Guidelines Group Incorporated. Handbook for the Preparation of Explicit Evidence-based Clinical Practice Guidelines [Internet]. Wellington : NZGG; November 2001. [acceso 26 de abril de 2005]. Disponible en: http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf?. Fecha de consulta 02/04/06.

⁸³ Sign 50: A guideline developers' handbook [Monografía en Internet]. Edinburgh : Scottish Intercollegiate Guidelines Network; February 2001, updated May 2004 [acceso 26 de abril de 2005] Disponible en: <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/50/index.html>. Fecha de consulta 15/05/06.

⁸⁴ Clancy CM, Cronin K. Evidence-based decision making: global evidence, local decisions. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24:151-62.

⁸⁵ Gil-Navarro M^a V, Marín-Gil R, Calleja M Á, Santos B, Faus M^a J, Bautista J. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados en tratamiento con fentanilo transdérmico. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;4:238-45

⁸⁶ Carmen Costa Ribas, Arritxu Etxeberria Agirre Diseminación e implementación de una GPC. *Guías Clínicas* 2005; 5 Supl 1:6. <http://www.fisterra.com/guias2/FMC/implementacion.asp>. Fecha de consulta 03/04/06.

⁸⁷ Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362:1225-30.

⁸⁸ Foy R, Walker A, Penny G. Barriers to clinical guidelines: the need for concerted action. *British Journal of clinical Governance* 2001;6:166-174.

⁸⁹ Romero A, Alonso C, Marín I, Grimshaw J, Villar E, Rincón M et al. Efectividad de la implantación de una guía clínica en la angina inestable mediante una estrategia multifactorial. Ensayo clínico aleatorizado en grupos Rev Esp Cardiol 2005; 58: 640-8

⁹⁰ Romero A et al. Efectividad de la implantación de una guía clínica sobre la angina inestable mediante una estrategia multifactorial. Ensayo clínico aleatorizado en grupos. Revista Española de Cardiología. Junio 2005. Número 06- Volumen 58 p. 640 - 648

⁹¹ Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. Drugs 2001;61:2289-307.

⁹² Torres LM, Martínez J, Contreras D. Fentanilo TTS en España: 3 años de experiencia clínica en Unidades del Dolor. Rev Soc Esp Dol 2002;9:217-28

⁹³ Encuesta uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico en España. Disponible en <http://www.sedolor.es/noticia.php?id=28>. Fecha de consulta 20/09/2007.

⁹⁴ Lynn MA. Pharmacist interventions in pain management. Am J Health Syst Pharm 2004;61:1487-9.

⁹⁵ Mínguez Martí A, Cerdá Olmedo G, Valia Vera JC, López Alaracón MD, Mosalve Dolz V, de Andrés Ibáñez J. Effectiveness of a pharmaceutical care unit for the control of severe chronic pain. Farm Hosp. 2005 Jan-Feb;29(1):37-42.

⁹⁶ Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes?. JAMA 1999;282:867-74.

⁹⁷ Figueiras A, Sastre I, Tato F, Rodríguez C, Lado E, Caamaño F et al. One-to-one versus group sessions to improve prescription in primary care: a pragmatic randomized controlled trial. *Med Care* 2001;39:158-67.

⁹⁸ Lu CY, Ross-Degnan D, Soumerai SB, Pearson SA. Interventions designed to improve the quality and efficiency of medication use in managed care: a critical review of the literature - 2001-2007. *BMC Health Serv Res* 2008;8:75.