UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

POSGRADO EN MEDICINA PALIATIVA EN ADULTOS

“PERFIL CLÍNICO Y RESPUESTA ANALGÉSICA DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE LES APROBÓ EL PARCHE DE FENTANILO DEL SERVICIO DE MEDICINA PALIATIVA DEL CENTRO NACIONAL DEL CONTROL DEL DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS DURANTE EL PERIODO DEL 1 DE JULIO DE 2021 AL 31 DE DICIEMBRE DE 2023”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Paliativa para optar por el grado académico de especialista en Medicina Paliativa para Adultos

FABIOLA ANDREA ARIAS DÍAZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

Dedicatoria

A mi papá, mi mayor admirador, quien siempre creyó en mí y en lo que podía lograr.

A mi mamá, mi modelo de vida, la mujer más extraordinaria y resiliente que conozco.

A mi esposo, una persona excepcional que llegó para bendecir mi vida inmensamente.

Agradecimiento

A Dios, fuente de mi vida, quien me ha otorgado la fortaleza y la sabiduría en todo el proceso.

A mi esposo, quien es un gran compañero de vida, me ha acompañado y apoyado con excelencia y amor en toda esta etapa.

A mi familia, que siempre ha estado para mí y me brinda un apoyo incondicional.

A mis profesores, quienes me han formado a lo largo de todos estos años, por compartir con disposición y entrega sus conocimientos.

A los pacientes, quienes son los principales maestros en este proceso de formación, les agradezco por la confianza que me han brindado.

Esta tesis fue aceptada por la Sub Comisión de la Especialidad en Medicina Paliativa del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Paliativa de Adultos.

Dra. María José Morales Calderón
Directora de Tesis

Dr. Johan Chavarría Solís
Lector

Dra. Andrea Cartín Saborío
Directora Programa de Posgrado en Medicina Paliativa de Adultos.

Fabiola Andrea Arias Díaz
Sustentante

Escaneado con CamScanner

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SEP Sistema de Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Fabiola Andrea Arias Díaz, con cédula de identidad 115810572, en mi condición de autor del TFG titulado PERFIL CLÍNICO Y RESPUESTA ANALGÉSICA DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE LES APROBÓ PARCHE DE FENTANILO DEL SERVICIO DE MEDICINA PALIATIVA DEL CENTRO NACIONAL DEL CONTROL DEL DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS DURANTE EL PERIODO DEL 1 DE JULIO 2021 AL 31 DICIEMBRE 2023

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** [X] **NO** *[ ]

***En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).**

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Fabiola Andrea Arias Díaz.

Número de Carné: B30605 Número de cédula: 115810572.

Correo Electrónico: fabiolaandrea.arias@ucr.ac.cr.

Fecha: 19/11/24. Número de teléfono: 87108622.

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): María José Morales Calderón.

FABIOLA ANDREA ARIAS DIAZ (FIRMA)

Firmado digitalmente por FABIOLA ANDREA ARIAS DIAZ (FIRMA)
Fecha: 2024.11.19 21:32:17 -06'00'

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Carta de aprobación del filólogo

Cartago, 03 de diciembre de 2024

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, incorporada a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0247, portadora de la cédula de identidad número 3-0447-0799 y, Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0245, portador de la cédula de identidad número 1-1345-0416, ambos vecinos de Quebradilla de Cartago, revisamos el trabajo final de graduación que se titula: *Perfil clínico y respuesta analgésica de los pacientes a los que se les aprobó el parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del Centro Nacional del Control del Dolor y Cuidados Paliativos durante el periodo del 1 de julio de 2021 al 31 de diciembre de 2023*, sustentado por Fabiola Andrea Arias Díaz.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de ortografía, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. A pesar de esto, la originalidad y la validez del contenido son responsabilidad directa de la persona autora.

Esperamos que la participación de Filólogos Bórea Costa Rica satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

ANA ELENA REDONDO CAMACHO (FIRMA)
X
Firmado digitalmente por ANA ELENA REDONDO CAMACHO (FIRMA)
Fecha: 2024.12.03 07:24:33 -06'00'

Elena Redondo Camacho
Filóloga - Carné ACFIL n.º 0247

DANIEL ALBERTO GONZALEZ MONGE (FIRMA)
X
Firmado digitalmente por DANIEL ALBERTO GONZALEZ MONGE (FIRMA)
Fecha: 2024.12.03 07:23:55 -06'00'

Daniel González Monge
Filólogo - Carné ACFIL n.º 0245

Índice de contenido

Dedicatoria ii
Agradecimiento iii
Carta de aprobación del filólogo vi
Índice de contenido vii
Resumen x
Abstract xii
Lista de tablas xiv
Lista de gráficos xv
Lista de abreviaturas xvii
Capítulo I. Marco contextual 1
1.1. Introducción 1
1.2. Justificación 2
1.3. Planteamiento del problema 3
1.4. Hipótesis 4
1.5. Objetivos 4
1.5.1. Objetivo general 4
1.5.2. Objetivos específicos 4
Capítulo II. Marco teórico 6
2.1. Dolor en medicina paliativa 6
2.1.1. Definición y clasificación del dolor 6
2.1.1.1. Dolor nociceptivo 6
2.1.1.2. Dolor neuropático 6
2.1.1.3. Dolor nociplástico 7
2.1.1.4. Dolor agudo 7
2.1.1.5. Dolor crónico 7
2.1.2. Prevalencia de dolor en pacientes en seguimiento por medicina paliativa 7
2.1.3. Impacto del dolor no controlado 8
2.2. Uso de opioides en Medicina Paliativa 9
2.3. Fentanilo transdérmico 11
2.3.1. Composición 11

2.3.1.1. Principio activo 11
2.3.1.2. Excipientes 11
2.3.2. Forma farmacéutica 11
2.3.2.1. Parche transdérmico 11
2.3.3. Indicaciones terapéuticas 12
2.3.3.1. Dolor crónico 12
2.3.4. Limitaciones de uso 12
2.3.5. Posología y forma de administración 12
2.3.6. Advertencias y precauciones 13
2.3.7. Reacciones adversas 14
2.3.8. Interacciones y contraindicaciones 14
2.3.9. Farmacología clínica 14
2.3.9.1. Absorción. 14
2.3.9.2. Distribución. 15
2.3.9.3. Metabolismo. 15
2.3.9.4. Eliminación. 16
2.3.9.5. Mecanismo de acción. 16
2.3.9.6. Características farmacodinámicas. 17
2.3.9.7. Efectos farmacodinámicos. 17
2.4. Evidencia clínica de la respuesta analgésica al fentanilo transdérmico 19
Capítulo III. Marco metodológico 23
3.1. Tipo de investigación 23
3.2. Población del estudio 23
3.2.1. Criterios de inclusión 23
3.2.2. Criterios de exclusión 24
3.3. Recolección de datos 24
3.3.1. Fuentes de información 24
3.3.2. Operacionalización de variables 24
3.3.3. Instrumento de recolección de datos 29
3.3.4. Procedimiento para homogenización de datos 29
3.4. Técnica de análisis de datos 30

3.5. Consideraciones ético-legales 30
3.6. Consideraciones bioéticas 31
Capítulo IV. Análisis de resultados 33
4.1. Resultados 33
4.2. Discusión de resultados 49
4.3. Limitaciones del estudio 56
Capítulo V. Conclusiones y recomendaciones 57
5.1. Conclusiones 57
5.2. Recomendaciones 58
5.2.1. Para la práctica clínica 58
5.2.2. Para la investigación futura 59
Bibliografía 60
Anexos 69
Anexo 1. Protocolo institucional para el uso de parches de fentanilo 69
Anexo 2. Hoja de recolección de datos 72
Anexo 3. Registro de investigación al Conis 75

Resumen

Introducción: el manejo del dolor crónico, especialmente en pacientes con enfermedades avanzadas, representa un desafío clínico significativo. En estos casos, el fentanilo transdérmico se utiliza como una opción analgésica clave debido a su característica farmacológica de liberación sostenida y su favorable perfil de efectos adversos, en particular en pacientes con intolerancia a otros opioides. Este estudio tiene como objetivo determinar el perfil clínico y la eficacia analgésica en los pacientes a los que se les aprobó el parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del Centro Nacional del Control del Dolor y Cuidados Paliativos (CNCDyCP), durante el periodo del 1 de julio de 2021 al 31 de diciembre de 2023.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de una población de 70 pacientes a quienes se les aprobó el uso de parches de fentanilo para el manejo del dolor crónico severo. Los datos se recolectaron de los expedientes clínicos, lo que incluye variables como la edad, el sexo, el diagnóstico, el tratamiento previo con opioides, los criterios de solicitud de fentanilo, la dosis prescrita, la duración del tratamiento y la intensidad del dolor, medida mediante la escala EVA en diferentes puntos del seguimiento.

Resultados: la mayoría de las personas pacientes fueron mujeres de entre 60 y 74 años, en seguimiento por enfermedad oncológica avanzada y con exposición previa a otros opioides. El motivo principal para la rotación a fentanilo transdérmico fue la intolerancia a otros opioides, en un 80 % de los casos, seguido de contraindicaciones específicas. La dosis prescrita con mayor frecuencia fue de 25 µg/h, con una duración promedio de 148 días y una mediana de 60 días, atribuible a que el 70 % de los casos se encontraban en fase terminal de su enfermedad. La intensidad del dolor, medida por EVA, mostró una reducción significativa del 55 % en la primera valoración (de 7.84 a 3.52). En cuanto a la tolerabilidad, el 57 % de los pacientes continuó con la terapia transdérmica hasta su fallecimiento y solo un 14 % suspendió el tratamiento debido a efectos adversos no graves. Estos resultados son consistentes con los descritos en la literatura para poblaciones similares.

Conclusión: el fentanilo transdérmico demostró ser una alternativa eficaz y bien tolerada para el manejo del dolor crónico severo en pacientes con intolerancia o contraindicación a

otros opioides. La rotación hacia fentanilo permitió una reducción clínicamente significativa en la intensidad del dolor en la mayoría de las personas pacientes, con un perfil de tolerabilidad adecuado. Estos hallazgos destacan la importancia de incluir este fármaco como una alternativa eficaz para la gestión del dolor crónico severo y refuerzan la necesidad de un seguimiento continuo y de protocolos personalizados para el ajuste de dosis.

Palabras clave: fentanilo transdérmico, dolor crónico, cuidados paliativos, rotación de opioides.

Abstract

Introduction: The management of chronic pain, especially in patients with advanced diseases, represents a significant clinical challenge. In such cases, transdermal fentanyl is employed as a key analgesic option due to its pharmacological characteristic of sustained release and its favorable side effect profile, particularly in patients intolerant of other opioids. This study aims to determine the clinical profile and analgesic efficacy in patients approved for fentanyl patches by the Palliative Care Service of the National Center for Pain Control and Palliative Care (CNCDyCP) from July 1st, 2021 to December 31st, 2023.

Patients and Methods: A retrospective, observational, and descriptive study was conducted involving a population of 70 patients who were approved for fentanyl patches for the management of severe chronic pain. Data were collected from clinical records, including variables such as age, sex, diagnosis, prior opioid treatment, criteria for fentanyl approval, prescribed dose, treatment duration, and pain intensity measured using the Visual Analog Scale (VAS) at different follow-up points.

Results: Most patients were women aged between 60 and 74 years, with advanced oncological disease and with prior exposure to other opioids. The primary reason to switch to transdermal fentanyl was intolerance to other opioids in 80% of cases, followed by specific contraindications in the other 20% of cases. The most frequently prescribed dose was 25 µg/h, with an average duration of 148 days and a median of 60 days, largely due to the fact that 70% of the cases were in the terminal phase of their illness. The pain intensity, measured by VAS, showed a significant reduction of 55% during the first evaluation (from 7.84 to 3.52. Regarding tolerability, 57% of patients continued with transdermal therapy until their death, and only 14% discontinued treatment due to non-severe adverse effects. These findings align with those described in the literature for similar populations.

Conclusion: Transdermal fentanyl proved to be an effective and well-tolerated alternative for managing severe chronic pain in patients with intolerance or contraindications to other opioids Transition to transdermal fentanyl enabled a clinically significant reduction in pain intensity for most patients, with an adequate tolerability profile. These findings highlight the need to consider this drug as an option for severe chronic pain management, reinforcing the need for continuous monitoring and personalized protocols for dose adjustment.

Keywords: Transdermal fentanyl, chronic pain, palliative care, opioid rotation, pain intensity, analgesia.

Lista de tablas

Tabla 1 Conversión de dosis de otros opioides a Duragesic® 13

Tabla 2 Operacionalización de variables 25

Tabla 3 Tiempos de gestión del tratamiento 42

Tabla 4 Resumen de las pruebas de hipótesis para las diferencias de promedios de los distintos EVA 48

Lista de gráficos

Gráfico 1 Distribución de los pacientes según sexo a los que se les aprobó parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023) 33

Gráfico 2 Distribución de los pacientes según edad cronológica, a los que se les aprobó parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)..... 34

Gráfico 3 Distribución porcentual de diagnóstico de seguimiento paliativo en pacientes aprobados para el parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023) 35

Gráfico 4 Distribución porcentual de pacientes por síndrome doloroso crónico aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio de 2021-31 de diciembre de 2023)..... 36

Gráfico 5 Distribución porcentual de pacientes por tratamiento opioide previo, aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023) 37

Gráfico 6 Distribución porcentual del criterio clínico para tratamiento NO LOM con parches de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)..... 38

Gráfico 7 Distribución porcentual de la dosis inicial de fentanilo prescrita a pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)..... 39

Gráfico 8 Distribución porcentual de la dosis de fentanilo prescrita en la primera valoración posterior al inicio del tratamiento, en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023).. 40

Gráfico 9 Distribución porcentual de la dosis de fentanilo prescrita al final del tratamiento y/o seguimiento en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)..... 41

Gráfico 10 Distribución porcentual de las razones por las que no se utilizaron los parches de fentanilo en pacientes aprobados en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023) 43

Gráfico 11 Distribución porcentual de las razones para la discontinuación del uso de parches de fentanilo en pacientes aprobados en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)..... 44

Gráfico 12 Distribución porcentual del registro de la EVA al inicio en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023) 45

Gráfico 13 Distribución porcentual del registro de la EVA en la primera valoración posterior al inicio del tratamiento en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023 ... 45

Gráfico 14 Distribución porcentual del registro de la EVA en la finalización y/o seguimiento en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023) 46

Gráfico 15 Puntuación promedio de EVA en diferentes evaluaciones en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)..... 46

Lista de abreviaturas

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social.

CEC: comité ético científico.

CNCDyCP: Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos.

Conis: Consejo Nacional de Investigación en Salud.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: enfermedad renal crónica.

EVA: escala visual análoga.

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor.

ICD-11: International Classification of Diseases 11th Revision.

LOM: lista oficial de medicamentos.

NA: no aplica.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SNC: sistema nervioso central.

TDF: Transdermal fentanyl.

TFG: tasa de filtración glomerular.

UCR: Universidad de Costa Rica.

Capítulo I. Marco contextual

1.1. Introducción

El manejo del dolor en medicina paliativa es fundamental para optimizar la calidad de vida de los pacientes que padecen enfermedades avanzadas. El dolor en estos pacientes es complejo y puede clasificarse como agudo, crónico, nociceptivo (somático o visceral) o neuropático (1). La prevalencia del dolor en pacientes oncológicos varía significativamente, lo que afecta al 50 %-70 % de aquellos que están en tratamiento activo y hasta el 75 % de los que presenta enfermedad avanzada (2).

En el contexto de enfermedades no oncológicas avanzadas, el manejo del dolor representa un desafío significativo debido a la heterogeneidad de su presentación clínica y a la variabilidad en la respuesta a los tratamientos. La alta prevalencia del dolor en estos pacientes está documentada en la literatura, por ejemplo, Ballarín Castany *et al.* reportan una prevalencia del 83.9 % en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas (3).

Desde la década de 1950, la morfina oral ha sido el estándar en el tratamiento del dolor severo. Desde entonces, se han desarrollado múltiples opioides con mecanismos de acción similares a los de la morfina, entre los cuales destaca el fentanilo. Este opioide semisintético se ha convertido en una alternativa importante debido a su potencia y características farmacocinéticas (4).

El fentanilo es un opioide con alta liposolubilidad, lo que facilita su administración transdérmica mediante parches y proporciona un control prolongado del dolor en pacientes con tolerancia a opioides (5). Esta vía de administración es particularmente útil para aquellos que requieren analgesia continua a largo plazo y para quienes las opciones analgésicas alternativas son inadecuadas (5). Su uso está indicado en pacientes con dolor moderado a severo que son tolerantes a opioides y su perfil de seguridad y eficacia ha sido bien documentado en la literatura (5).

La necesidad de considerar alternativas a la morfina, como el fentanilo, en pacientes con enfermedades avanzadas oncológicas y no oncológicas, surge de las limitaciones asociadas con la morfina, entre las cuales se encuentra la neurotoxicidad en pacientes con

insuficiencia renal debido a la acumulación de metabolitos activos (6). Asimismo, la variabilidad interindividual en la respuesta analgésica y los efectos adversos pueden limitar su uso, lo que hace imprescindible la evaluación de otras opciones terapéuticas (7).

El presente estudio tiene como objetivo determinar el perfil clínico y la respuesta analgésica de los pacientes a quienes se les aprobó el parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del Centro Nacional del Control del Dolor y Cuidados Paliativos (CNCDyCP) durante el periodo del 1 de julio de 2021 al 31 de diciembre de 2023. Esta evaluación permite conocer las características de la población a la que se le brinda el tratamiento y la respuesta analgésica presentada. Lo anterior tiene el fin de definir si se comporta de manera similar a lo reportado en la literatura.

1.2. Justificación

El dolor en pacientes con enfermedades avanzadas, tanto oncológicas como no oncológicas, tiene un impacto significativo en la calidad de vida y requiere un enfoque de manejo integral y multimodal. El impacto del dolor en estos pacientes es multifacético; no solo afecta su bienestar físico, sino que también tiene repercusiones emocionales y sociales significativas. Por consiguiente, se describe que el dolor no controlado puede disminuir la motivación, además de llevar a interacciones sociales limitadas y a una calidad de vida deteriorada (8).

El subtratamiento del dolor es un problema significativo debido a barreras como el temor a la adicción, la falta de conocimiento entre los profesionales de la Salud y la percepción errónea de que el dolor es una consecuencia inevitable del cáncer o de las enfermedades avanzadas (2). En este contexto, los opioides constituyen el pilar del tratamiento y, entre ellos, el fentanilo administrado vía transdérmica se ha consolidado como una excelente opción terapéutica para pacientes con tolerancia a opioides y con requerimientos de analgesia prolongada.

Sin embargo, la respuesta analgésica varía considerablemente entre los pacientes y la aparición de efectos adversos es un reto clínico (7). Esto subraya la necesidad de realizar una evaluación más profunda y personalizada en el uso de este fármaco.

En el sistema de salud pública de Costa Rica, gestionado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), existe la posibilidad de prescribir medicamentos fuera de la lista oficial de medicamentos (LOM) cuando se demuestra que el paciente presenta efectos adversos con los tratamientos incluidos en la LOM o tiene contraindicaciones para su uso. Un ejemplo de esto es el fentanilo transdérmico, que puede ser solicitado mediante una gestión especial conocida como solicitud NO LOM.

Además, en el ámbito institucional se cuenta con un protocolo para la prescripción de fentanilo transdérmico, el cual establece criterios específicos de prescripción, recomendaciones de dosificación y especificaciones del tratamiento, entre otros aspectos relevantes (ver el Anexo 1).

A pesar de esto, en el ámbito nacional existe una notable falta de investigaciones que evalúen la eficacia del fentanilo en la población. Esto limita la capacidad de aplicar adecuadamente los hallazgos de estudios internacionales al contexto clínico. Por lo tanto, una comprensión detallada del perfil clínico y de la respuesta analgésica de los pacientes tratados con parches de fentanilo es esencial para proporcionar una atención más personalizada y tomar decisiones de manejo analgésico más informadas.

1.3. Planteamiento del problema

El uso de parches de fentanilo en pacientes que requieren alivio del dolor es un aspecto fundamental en la atención médica, especialmente en el ámbito de la medicina paliativa. El fentanilo transdérmico se ha consolidado como una opción de tratamiento relevante debido a su perfil farmacocinético. Sin embargo, la respuesta analgésica y la incidencia de efectos adversos varían significativamente entre los pacientes, lo que presenta desafíos clínicos en su uso (5).

A la fecha, no existen estudios publicados en revistas indexadas, tanto nacionales como internacionales, sobre la eficacia analgésica del fentanilo en la población costarricense, de acuerdo con una revisión de las bases de datos indexadas, tales como Scielo, Latindex y PubMed, así como una revisión de tesis de la UCR. La falta de esta información limita la capacidad de los profesionales en Medicina Paliativa para predecir la eficacia del tratamiento y ajustar de manera óptima las estrategias de manejo del dolor. Esta brecha en el

conocimiento puede conducir a un manejo subóptimo del dolor, con implicaciones directas sobre la calidad de vida de los pacientes.

En consecuencia, surge la necesidad de determinar el perfil clínico de los pacientes a quienes se les ha aprobado el uso de fentanilo transdérmico y de analizar la respuesta analgésica en esta población. Este análisis resulta fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas más personalizadas y eficaces.

1.4. Hipótesis

Los pacientes tratados con parches de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP, durante el periodo de estudio, presentan un perfil clínico y una respuesta analgésica adecuadamente documentados, que reflejan las características esperadas en esta población. Para evaluarla, se analizan datos de pacientes que recibieron parches de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP durante el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2021 y el 31 de diciembre de 2023.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Determinar el perfil clínico y la eficacia analgésica en los pacientes a los que se les aprobó el parche de fentanilo en la CCSS a través de los protocolos NO LOM del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP durante el periodo del 1 de julio de 2021 al 31 de diciembre de 2023.

1.5.2. Objetivos específicos

1. Describir el perfil clínico de los pacientes a quienes se les aprobaron parches de fentanilo a través de protocolos NO LOM.
2. Evaluar los criterios clínicos que justifican la solicitud de tratamiento NO LOM con parches de fentanilo.
3. Conocer las dosis del tratamiento prescrito y la duración del tratamiento con parches de fentanilo.

4. Identificar la intensidad del dolor de los pacientes antes de iniciar el tratamiento, en la primera valoración posterior al inicio del tratamiento y al finalizar, a través de la EVA o escala numérica.

5. Determinar la eficacia analgésica que se obtiene con los parches de fentanilo en esta población.

Capítulo II. Marco teórico

2.1. Dolor en medicina paliativa

2.1.1. Definición y clasificación del dolor

El dolor, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) se define como una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada con o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial (9).

En el contexto de pacientes con enfermedades avanzadas, tanto oncológicas como no oncológicas, el dolor adquiere una mayor complejidad debido a su naturaleza multifactorial, que puede involucrar componentes físicos, emocionales y psicológicos. La percepción del dolor se ve influida no solo por la severidad del daño tisular, sino también por factores como la ansiedad, la depresión, el miedo a la muerte y el sufrimiento asociado a la progresión de la enfermedad (10).

En medicina paliativa, la identificación correcta y la clasificación del tipo de dolor son fundamentales para implementar estrategias terapéuticas eficaces:

2.1.1.1. Dolor nociceptivo

El dolor nociceptivo se origina por la activación de los nociceptores debido al daño tisular o a la inflamación y puede ser somático o visceral. El dolor somático, que afecta a estructuras como la piel, los músculos y los huesos, se describe a menudo como agudo, punzante o pulsátil (11). Por otro lado, el dolor visceral, que afecta a los órganos internos, suele ser difuso y se describe como opresivo o cólico. En pacientes con cáncer, el dolor nociceptivo puede ser causado por la invasión tumoral directa o por complicaciones que se relacionan con el cáncer, como las fracturas patológicas (12).

2.1.1.2. Dolor neuropático

El dolor neuropático resulta de una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. Este tipo de dolor, por lo general, se describe como ardiente, punzante o lancinante y puede estar asociado con hiperalgesia y alodinia (13). En el contexto oncológico, el dolor neuropático puede ser consecuencia de tratamientos como la quimioterapia, la

radioterapia o la cirugía, los cuales pueden dañar los nervios (12). En pacientes no oncológicos, condiciones como la neuropatía diabética o lesiones nerviosas previas pueden generar esta clase de dolor.

2.1.1.3. Dolor nociplástico

El tipo de dolor que no se explica completamente por daño tisular o nervioso se caracteriza por una sensibilización central y una alteración en la modulación del dolor. Esta clase de dolor puede coexistir con dolor nociceptivo o neuropático en estados de dolor mixto (14).

El dolor también puede clasificarse según su temporalidad:

2.1.1.4. Dolor agudo

El dolor agudo es de corta duración y, por lo general, se asocia con un daño tisular reciente. En pacientes con enfermedades avanzadas, el dolor agudo puede surgir de procedimientos médicos, infecciones o exacerbaciones de la enfermedad subyacente (11). Este tipo de dolor suele ser más fácil de tratar con analgésicos convencionales y puede requerir intervenciones rápidas para prevenir su cronificación (12).

2.1.1.5. Dolor crónico

El dolor crónico persiste más allá del tiempo esperado de curación, generalmente definido como más de 3 a 6 meses. En pacientes con enfermedades avanzadas, el dolor crónico puede ser una combinación de dolor nociceptivo y neuropático y su manejo resulta más complejo (12). En el contexto del cáncer, el dolor crónico puede ser una secuela del tratamiento o una manifestación continua de la progresión de la enfermedad (12).

Cada tipo de dolor requiere un enfoque de manejo específico y, a menudo, multimodal para optimizar el alivio del dolor y mejorar la calidad de vida del paciente.

2.1.2. Prevalencia de dolor en pacientes en seguimiento por medicina paliativa

El dolor es uno de los síntomas más prevalentes y angustiantes en los pacientes atendidos en cuidados paliativos, lo que afecta tanto a quienes padecen enfermedades

oncológicas como a aquellos con patologías no oncológicas en fases avanzadas. La prevalencia del dolor en estos pacientes varía según la etiología y el estadio de la enfermedad.

Según un metaanálisis, el dolor se reporta en el 55 % de los pacientes durante el tratamiento anticanceroso, en el 66.4 % de los pacientes con enfermedad avanzada, metastásica o terminal y en el 39.3 % de los pacientes después de un tratamiento curativo (15). Además, el dolor moderado a severo se presenta en aproximadamente el 38 % de todos los pacientes con cáncer (15).

En cuanto a los pacientes con enfermedades no oncológicas, la prevalencia del dolor también es alta. Un estudio sistemático comparó la prevalencia de problemas que se relacionan con cuidados paliativos en pacientes con cáncer y en ocho condiciones no oncológicas, encontrando que el dolor constituye un problema común en ambos grupos, con prevalencias superiores al 50 % en la mayoría de las condiciones que se estudian (16).

Otro estudio observacional en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas reportó una prevalencia de dolor del 83.9 %, sin diferencias significativas con base en la ubicación del paciente o en la trayectoria de la enfermedad (3).

Estos datos subrayan la necesidad de una evaluación y un manejo integral del dolor en todos los pacientes, independientemente de su diagnóstico subyacente.

2.1.3. Impacto del dolor no controlado

El dolor no controlado tiene consecuencias físicas, emocionales y sociales significativas. Físicamente, el dolor puede limitar de forma severa la capacidad funcional de los pacientes, lo que afecta las actividades diarias y la realización de tareas básicas (17). Esto puede llevar a una disminución de la movilidad y a un deterioro general de la salud física, lo cual afecta no solo al paciente, sino también a los cuidadores y al entorno familiar, lo que agrava la carga emocional y física en el proceso de cuidado.

En la esfera emocional, el dolor no controlado se asocia con altos niveles de ansiedad y depresión. Los pacientes pueden experimentar una angustia emocional significativa, que puede incluir pensamientos suicidas y alteraciones cognitivas (18).

Además, tiene muchas implicaciones en la esfera social. Los pacientes a menudo reducen su participación en actividades sociales y experimentan cambios en sus roles familiares debido a su incapacidad para participar de manera habitual (18). Además, la satisfacción con los roles sociales disminuye, lo que puede impactar en la relación entre el dolor y el malestar emocional (17).

Por lo descrito, es fundamental un manejo efectivo del dolor para mejorar la calidad de vida, debido a que el dolor no controlado tiene un impacto profundo en múltiples dimensiones del día a día de las personas que lo experimentan.

2.2. Uso de opioides en Medicina Paliativa

El uso de opioides en la medicina paliativa para el manejo del dolor en pacientes con enfermedades avanzadas es una práctica bien establecida y respaldada por la literatura médica. Los opioides se consideran la piedra angular del tratamiento del dolor moderado a severo en estos pacientes y su uso adecuado puede mejorar significativamente la calidad de vida (19).

La morfina, como opioide de referencia, es ampliamente recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se incluye en su lista de medicamentos esenciales, lo que destaca su importancia en el manejo del dolor, en particular en el contexto paliativo (20). Otros opioides que se utilizan comúnmente debido a su eficacia en el control del dolor incluyen el fentanilo, la oxicodona y la hidromorfona (21). La selección del opioide y la vía de administración (oral, transdérmica, subcutánea e intravenosa) debe individualizarse según la intensidad del dolor, la respuesta a tratamientos previos y las comorbilidades del paciente (21). Este enfoque personalizado es crucial para maximizar la eficacia analgésica y minimizar los efectos adversos.

En el manejo del dolor con opioides en cuidados paliativos, el objetivo no es solo lograr un alivio óptimo del dolor, sino también minimizar los efectos secundarios y mejorar el bienestar general del paciente. La titulación cuidadosa y el monitoreo regular son esenciales para equilibrar el alivio del dolor con los efectos adversos, como la sedación, el estreñimiento y el riesgo de depresión respiratoria (22).

Una estrategia fundamental en el manejo del dolor en pacientes paliativos es la rotación de opioides. Este proceso implica el cambio de un opioide a otro para mejorar la respuesta analgésica o reducir efectos secundarios intolerables. Esta práctica es especialmente relevante en pacientes con enfermedades avanzadas, como el cáncer, donde el dolor puede ser difícil de controlar con un solo opioide (23).

La base de esta estrategia radica en la variabilidad individual en la respuesta a diferentes opioides y en la tolerancia cruzada incompleta entre ellos. Esto significa que un paciente que no responde bien a un opioide específico o que experimenta efectos secundarios significativos puede beneficiarse al cambiar a otro opioide, que puede ofrecer un mejor equilibrio entre analgesia y efectos adversos (24).

Para que la rotación de opioides sea efectiva, es fundamental tener disponible una amplia variedad de opioides, ya que esto permite ajustar el tratamiento de manera individualizada según las necesidades del paciente. Entre estos, el fentanilo transdérmico se destaca por su alta potencia, su perfil farmacocinético favorable y su facilidad de administración mediante parches transdérmicos. Su capacidad para ofrecer un control sostenido del dolor lo convierte en una herramienta esencial, especialmente para pacientes que requieren analgesia continua o para aquellos que no toleran bien otras formas de opioide (25).

A pesar de la eficacia de los opioides, existen barreras significativas para su uso adecuado, las cuales incluyen la falta de acceso a opioides en algunas regiones, el miedo a la adicción y a la sobredosis, así como la ausencia de conocimiento especializado entre los profesionales de la Salud (19). Estas limitaciones contribuyen al subtratamiento del dolor, especialmente en el contexto paliativo. La educación continua y las intervenciones multidisciplinarias dirigidas a superar estos obstáculos han demostrado ser efectivas para mejorar los resultados en el manejo del dolor en pacientes al final de la vida, lo que promueve un uso más adecuado y eficaz de los opioides (19).

2.3. Fentanilo transdérmico

2.3.1. Composición

2.3.1.1. Principio activo

Cada parche contiene fentanilo en diferentes concentraciones, que generalmente son de 2.1 mg, 4.2 mg, 8.4 mg, 12.6 mg y 16.8 mg, las cuales corresponden a tasas de liberación de 12 mcg/h, 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h y 100 mcg/h, respectivamente (26).

2.3.1.2. Excipientes

Capa de soporte: película de poliéster/copolímero de etileno-acetato de vinilo.

Lámina protectora: película de poliéster siliconado.

Capa del medicamento: adhesivo de poliacrilato (26).

2.3.2. Forma farmacéutica

2.3.2.1. Parche transdérmico

El parche es un sistema de liberación controlada de fentanilo, disponible en diferentes concentraciones:

- Parche de 12 mcg/h: contiene 2.1 mg de fentanilo en un área de 5.25 cm².
- Parche de 25 mcg/h: contiene 4.2 mg de fentanilo en un área de 10.5 cm².
- Parche de 50 mcg/h: contiene 8.4 mg de fentanilo en un área de 21 cm².
- Parche de 75 mcg/h: contiene 12.6 mg de fentanilo en un área de 31.5 cm².
- Parche de 100 mcg/h: contiene 16.8 mg de fentanilo en un área de 42 cm² (26, 27).

El parche está compuesto por una capa de respaldo, que protege el sistema y sella el fármaco; una matriz que almacena el fentanilo y una capa adhesiva, que asegura la adherencia del parche a la piel (28). Además, es rectangular, de color transparente y flexible.

2.3.3. Indicaciones terapéuticas

2.3.3.1. Dolor crónico

Tratamiento del dolor en pacientes tolerantes a los opioides, que presentan un dolor lo suficientemente grave como para requerir un tratamiento diario con opioides, las 24 horas del día y a largo plazo y para el cual las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas (29).

2.3.4. Limitaciones de uso

Reservar para su uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas (por ejemplo, analgésicos no opioides, opioides de liberación inmediata) resultan ineficaces, no se toleran o serían inadecuadas para proporcionar un tratamiento suficiente del dolor. No está indicado como analgésico según sea necesario (PRN) (29).

2.3.5. Posología y forma de administración

La dosificación inicial del parche debe basarse en la exposición previa a opioides, comenzando generalmente con 12 o 25 mcg/h en pacientes que ya utilizan opioides, con ajustes posteriores cada 72 horas, en función del alivio del dolor y la aparición de efectos secundarios. Los incrementos de dosis, cuando sean necesarios, se realizan en intervalos de 12 a 25 mcg/h (29).

Existen tablas útiles de equivalencias de opioides, sin embargo, es importante tener en cuenta que hay una variabilidad sustancial entre los pacientes en la potencia relativa de diferentes medicamentos y productos opioides. En un ensayo clínico, los pacientes fueron convertidos de su opioide previo a Duragesic® (marca de parches de fentanilo) utilizando la Tabla 1 como guía para la dosis inicial.

Tabla 1
Conversión de dosis de otros opioides a Duragesic®

Analgésico actual	Dosis diaria (mg/día)			
Morfina oral	60–134	135–224	225–314	315–404
Morfina intravenosa/intramuscular	10–22	23–37	38–52	53–67
Oxicodona oral	30–67	67.5–112	112.5–157	157.5–202
Codeína oral	150–447			
Hidromorfona oral	8–17	17.1–28	28.1–39	39.1–51
Hidromorfona intravenosa	1.5–3.4	3.5–5.6	5.7–7.9	8–10
Meperidina intramuscular	75–165	166–278	279–390	391–503
Metadona oral	20–44	45–74	75–104	105–134
Dosis recomendada de Duragesic®	25 mcg/h	50 mcg/h	75 mcg/h	100 mcg/h

Fuente: tomada de (30).

El parche se aplica sobre piel limpia, seca y sin vello y se debe evitar la exposición a fuentes de calor que puedan aumentar la absorción del fármaco, incrementando el riesgo de toxicidad. Además, debe ser reemplazado cada 72 horas y se recomienda alternar los sitios de aplicación para evitar la irritación cutánea (27).

2.3.6. Advertencias y precauciones

El fentanilo transdérmico presenta un alto riesgo de causar depresión respiratoria, especialmente en pacientes sin tolerancia previa a opioides. Además, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, debido a la posible acumulación del fármaco. Asimismo, es necesario realizar un monitoreo cuidadoso en pacientes geriátricos, quienes pueden ser más susceptibles a los efectos adversos (27).

2.3.7. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el uso de fentanilo transdérmico (≥5 %) incluyen: náuseas, vómitos, somnolencia, mareos, insomnio, estreñimiento, hiperhidrosis, fatiga, sensación de frío, anorexia, cefalea y diarrea. La hipoventilación es la reacción adversa más grave y puede ser potencialmente mortal (26).

2.3.8. Interacciones y contraindicaciones

El uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central (SNC), como las benzodiazepinas, puede aumentar el riesgo de sedación profunda y depresión respiratoria. Además, los inhibidores del CYP3A4, como ciertos antifúngicos o antibióticos, pueden elevar las concentraciones plasmáticas de fentanilo, incrementando el riesgo de toxicidad (29).

El fentanilo transdérmico está contraindicado en pacientes no tolerantes a opioides debido al elevado riesgo de depresión respiratoria grave. Además, se contraindica en casos de hipersensibilidad al fármaco, depresión respiratoria no monitorizada, asma bronquial aguda o grave y obstrucción gastrointestinal, en virtud de la posibilidad de agravamiento de estas condiciones y a complicaciones severas (29).

2.3.9. Farmacología clínica

El fentanilo es un opioide sintético altamente lipofílico que actúa como agonista de los receptores mu-opioides. Su perfil farmacocinético es único entre los opioides debido a su rápida penetración a través de las membranas biológicas, lo que le permite tener una acción rápida y eficiente (31). Su formulación transdérmica está diseñada para liberar el fármaco de manera constante durante 72 horas, lo que la hace adecuada para el manejo del dolor crónico, en especial en pacientes con cáncer (31) Algunas de las características clave de su farmacocinética incluyen:

2.3.9.1. Absorción.

Tras la aplicación del parche, el fentanilo forma un depósito en las capas superiores de la piel. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas se alcanzan generalmente entre 12 y 24 horas después de la aplicación inicial (32). La absorción es gradual y estable, lo que

permite un inicio lento de los efectos clínicos y un control del dolor más constante, ya que minimiza la fluctuación en los niveles séricos de fentanilo (33).

La absorción del fentanilo a través de la piel puede verse influenciada por factores individuales, como la temperatura corporal, la hidratación de la piel y el grosor de la capa subcutánea. Un aumento de la temperatura, por ejemplo, acelera la absorción, lo que puede llevar a una mayor exposición sistémica y a un riesgo de toxicidad (32).

2.3.9.2. Distribución.

Debido a su alta lipofilia, el fentanilo se distribuye rápidamente en los tejidos, en especial en el sistema nervioso central, donde ejerce su acción principal. El fentanilo se une ampliamente a proteínas plasmáticas (80 %-85 %) y presenta un alto volumen de distribución, lo que facilita su acumulación en los tejidos adiposos, lo que genera una reserva que se libera de forma lenta (32).

2.3.9.3. Metabolismo.

El fentanilo se metaboliza principalmente en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450, en específico por la isoenzima CYP3A4, convirtiéndose en metabolitos inactivos que se eliminan vía renal. A diferencia de otros opioides, como la morfina, el fentanilo no produce metabolitos activos, lo que reduce el riesgo de neurotoxicidad, en especial en pacientes con insuficiencia renal (34).

Respecto al metabolismo, es importante destacar que, debido a que el fentanilo lo metaboliza la enzima CYP3A4, es susceptible de interacciones con fármacos que inhiben o inducen esta enzima. Los inhibidores de CYP3A4, como ciertos antifúngicos (ketoconazol), antibióticos macrólidos (eritromicina) y los inhibidores de la proteasa del VIH, pueden aumentar los niveles plasmáticos de fentanilo, lo que incrementa el riesgo de toxicidad. Por otro lado, los inductores de CYP3A4, como la rifampicina o la carbamazepina, tienen la posibilidad de reducir la concentración plasmática de fentanilo, lo que puede disminuir su eficacia analgésica (33).

2.3.9.4. Eliminación.

La vida media terminal del fentanilo transdérmico es de aproximadamente 13 a 25 horas, lo que permite una disminución gradual de las concentraciones plasmáticas tras la retirada del parche. La eliminación prolongada se debe a la continua absorción del fármaco desde el depósito cutáneo (34). El fentanilo y sus metabolitos se excretan principalmente vía renal (más del 75 %) y, en menor medida, a través de las heces (34).

La farmacocinética del fentanilo transdérmico lo convierte en una opción adecuada para el manejo del dolor crónico severo, especialmente en pacientes que requieren analgesia prolongada y continua. Su absorción controlada, su amplio volumen de distribución, su metabolismo hepático seguro y su eliminación en forma de metabolitos inactivos hacen que el fentanilo sea particularmente útil en pacientes con comorbilidades, como la insuficiencia renal o en aquellos que necesitan una vía de administración no oral.

La farmacodinámica del fentanilo transdérmico se basa en su acción como un potente agonista de los receptores opioides, particularmente de los receptores μ (mu), que desempeñan un papel crucial en modular la transmisión del dolor en el sistema nervioso central (SNC). El fentanilo, debido a su elevada afinidad y potencia, produce efectos analgésicos potentes y rápidos, lo que lo convierte en una herramienta valiosa para el manejo del dolor severo.

2.3.9.5. Mecanismo de acción.

El fentanilo transdérmico ejerce su acción analgésica a través de los receptores opioides μ, que se distribuyen ampliamente en el cerebro, la médula espinal y en varios tejidos periféricos. Estos receptores están acoplados a proteínas G y su activación desencadena una serie de eventos celulares que inhiben la transmisión de las señales nociceptivas (35).

Entre los efectos principales se encuentra que inhibe la transmisión del dolor. Al unirse a los receptores opioides μ en las terminales presinápticas de las neuronas nociceptivas en la médula espinal, se inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y la sustancia P. Esta inhibición presináptica reduce la transmisión de señales dolorosas desde la periferia hacia el SNC (35).

Respecto a la modulación del dolor, en el nivel postsináptico, la activación de los receptores μ conduce a la apertura de canales de potasio y al cierre de canales de calcio, lo que ocasiona la hiperpolarización de las neuronas postsinápticas y una disminución de la excitabilidad neuronal. Esto se traduce en una menor probabilidad de que las neuronas postsinápticas generen potenciales de acción como respuesta a estímulos dolorosos (35).

Además, se presenta el mecanismo de alteración de la percepción del dolor, debido a que, en el ámbito central, el fentanilo actúa en áreas del cerebro involucradas en dicha apreciación, como el tálamo y la corteza cerebral. Esto provoca que los estímulos dolorosos se perciban como menos intensos (36).

Por lo tanto, el fentanilo ejerce su efecto analgésico al combinar la inhibición de la transmisión del dolor, la modulación de la excitabilidad neuronal y la alteración de la percepción del dolor, mediada por la activación de los receptores μ y la modulación de diversas vías de señalización intracelular.

2.3.9.6. Características farmacodinámicas.

El fentanilo es un agonista completo de los receptores opioides μ, lo que le confiere una alta afinidad y eficacia en la modulación del dolor (37). Su alta lipofilia permite una rápida penetración en el SNC, lo que facilita su amplia distribución en los tejidos. Esta característica contribuye a su potente efecto analgésico, siendo aproximadamente 100 veces más potente que la morfina (34).

2.3.9.7. Efectos farmacodinámicos.

Los efectos farmacodinámicos del fentanilo transdérmico pueden clasificarse en terapéuticos y secundarios. Ambos mediados principalmente por la activación de los receptores opioides.

El principal efecto terapéutico del fentanilo es su potente acción analgésica, lo que lo convierte en una alternativa ideal para pacientes con dolor crónico severo o dolor refractario a otros opioides. El fentanilo es particularmente eficaz en el manejo del dolor nociceptivo y mixto y también puede ser útil, en combinación con coadyuvantes, para gestionar el dolor neuropático (38).

Otro efecto terapéutico del fentanilo es su capacidad para reducir la disnea (sensación de falta de aire), que se presenta en pacientes con patologías terminales, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el cáncer avanzado. Este efecto puede relacionarse con la depresión del centro respiratorio, sin embargo, debe ser monitoreado de cerca para evitar una depresión respiratoria excesiva (39).

En cuanto a los efectos secundarios, el principal riesgo asociado con los agonistas μ potentes, como el fentanilo es la depresión respiratoria, especialmente en pacientes que no han desarrollado tolerancia al opioide. Otro efecto secundario frecuente es la sedación, aunque cuando es leve puede ser beneficiosa, cuando es excesiva puede comprometer la función y la calidad de vida del paciente. En pacientes que experimentan sedación significativa, puede ser necesario ajustar la dosis o considerar una rotación de opioides (39).

Entre los efectos adversos más comunes de los opioides se encuentra el estreñimiento que, aunque es menos severo con el fentanilo en comparación con la morfina, es un problema que requiere un manejo preventivo (40). Además, algunos pacientes experimentan náuseas y vómitos, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis. Estos síntomas suelen mejorar con el tiempo y pueden controlarse con medicamentos antieméticos (40).

Otros efectos farmacodinámicos importantes son la tolerancia y la dependencia. El uso prolongado de fentanilo puede llevar a una dependencia física, lo que significa que, al suspenderlo, se debe hacer de forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia. No obstante, en cuidados paliativos, el riesgo de dependencia se considera menos importante frente a la necesidad de un control adecuado del dolor (41).

La tolerancia al fentanilo puede desarrollarse con el uso prolongado, lo que significa que se necesitarán dosis más altas para lograr el mismo nivel de alivio del dolor. En estos casos, la rotación de opioides puede constituir una estrategia eficaz para manejar la tolerancia (42).

La farmacodinámica del fentanilo transdérmico lo convierte en una opción valiosa para el manejo del dolor crónico severo, especialmente en pacientes con enfermedades avanzadas que requieren analgesia continua y estable. Su alta afinidad por los receptores μ,

su potencia analgésica y su perfil de liberación sostenida lo hacen ideal para mantener el control del dolor sin las fluctuaciones asociadas a otros opioides. Sin embargo, su uso requiere una monitorización cuidadosa para gestionar los efectos secundarios y minimizar los riesgos asociados, como la depresión respiratoria y la sedación (40).

2.4. Evidencia clínica de la respuesta analgésica al fentanilo transdérmico

La eficacia analgésica del fentanilo transdérmico ha sido bien documentada en la literatura médica, tanto en modelos experimentales como en estudios clínicos. El estudio de Ahmedzai y Brooks (1997) es un ensayo cruzado, abierto y aleatorizado de dos periodos que comparó la eficacia del fentanilo transdérmico (TDF) con la morfina oral de liberación sostenida en 202 pacientes oncológicos que requerían analgesia opioide intensa, reclutados de 38 centros de cuidados paliativos en el Reino Unido.

Los hallazgos mostraron que ambos tratamientos lograron un control del dolor comparable. Sin embargo, el TDF se asoció con una incidencia significativamente menor de estreñimiento ($p < 0,001$) y somnolencia diurna ($p = 0,015$) en comparación con la morfina. Una proporción significativa de pacientes prefirió el fentanilo transdérmico, atribuyendo esta preferencia a la conveniencia de un régimen de dosificación menos frecuente y a la percepción de una mejor tolerabilidad (43).

El estudio de Kongsgaard y Poulain (1998) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 138 pacientes. Estos pacientes se sometieron a un periodo de titulación de dosis de 15 días, seguido de un periodo doble ciego de 9 días con fentanilo transdérmico o placebo y un periodo de seguimiento indefinido para 55 de ellos. El fentanilo transdérmico en dosis de 50-75 µg/h proporcionó una analgesia eficaz para la mayoría de las personas pacientes. Sin embargo, debido a una respuesta placebo inesperadamente alta, el estudio no demostró la superioridad estadística del fentanilo sobre el placebo en el nivel de significación del 5 %. El fentanilo transdérmico fue bien tolerado, con una baja incidencia de efectos secundarios comunes que se relacionan con los opioides, como el estreñimiento, la somnolencia y las náuseas (44).

Además, se realizó otra investigación por Mercadante *et al.* (2008), que consistió en un ensayo aleatorio que incluyó a 108 pacientes con cáncer que ya no respondían a los

opioides para el dolor moderado. Los tres opioides que se evaluaron (morfina oral de liberación sostenida, fentanilo transdérmico y metadona oral) resultaron eficaces para controlar el dolor por cáncer, sin diferencias significativas en la intensidad del dolor ni en los síntomas entre los grupos. No se observaron diferencias relevantes en los efectos adversos entre los tres grupos durante la fase de titulación y el tratamiento crónico (45).

Uno de los estudios más relevantes fue un análisis conjunto de artículos sobre el fentanilo transdérmico y la morfina oral de liberación sostenida en el tratamiento del dolor por cáncer y el dolor crónico no relacionado con el cáncer. Se incluyeron ocho ensayos con una duración mínima de tratamiento de 28 días. Se encontró que tanto el fentanilo transdérmico como la morfina fueron efectivos para mejorar los puntajes de dolor *en este momento* hasta el día 28. No obstante, el fentanilo transdérmico mostró una mejora más pronunciada, especialmente en pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer (-26.7 +/- 31.3 para fentanilo, -18.7 +/- 30.9 para morfina, $p = 0.002$).

Además, se observó que menos pacientes experimentaron eventos adversos con fentanilo, incluida una menor incidencia de constipación y somnolencia. Estos hallazgos respaldan la superioridad del fentanilo transdérmico sobre la morfina oral de liberación sostenida en el alivio del dolor crónico, con una mejor tolerabilidad, en particular en términos de efectos secundarios gastrointestinales y sedación (46).

Posteriormente, se llevó a cabo un estudio Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados que investigó el efecto analgésico del fentanilo transdérmico en adultos y niños con dolor por cáncer, comparándolo con placebo u otros medicamentos. Aunque se incluyeron 9 estudios con 1,244 pacientes, los datos fueron heterogéneos y no permitieron realizar un metaanálisis para determinar la eficacia del fentanilo. Sin embargo, se observó una reducción significativa en el estreñimiento en comparación con la morfina oral, con un riesgo relativo de 0,61 y un NNT de 5,5 para prevenir el estreñimiento. No se pudo realizar un análisis significativo de otros eventos adversos, como náuseas, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal y confusión, ya que estos pueden relacionarse con la enfermedad subyacente (4).

De estos estudios, solo unos pocos informaron cuántos pacientes experimentaron un buen alivio del dolor. Sin embargo, cuando se presentaron los datos, la mayoría no tuvo un dolor peor que leve durante un periodo razonablemente corto (4).

Por otra parte, Wang *et al.* realizaron un estudio que evaluó la eficacia y seguridad del fentanilo transdérmico en el tratamiento del dolor moderado o grave relacionado con el cáncer. Se revisaron estudios publicados hasta enero de 2015 en varias bases de datos y se incluyeron 35 estudios con 3,406 participantes en el metaanálisis. Se encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas en la efectividad del tratamiento del dolor entre el parche transdérmico de fentanilo y la morfina oral. Sin embargo, el fentanilo transdérmico demostró una disminución significativa en la incidencia de efectos secundarios como estreñimiento, náuseas, vómitos, somnolencia y retención urinaria en comparación con la morfina oral. Aunque se observó una mayor incidencia de irritación cutánea con el fentanilo transdérmico, los hallazgos sugieren que este tratamiento presenta más ventajas en el manejo del dolor por cáncer en comparación con la morfina oral (47).

Con base en la evidencia indicada, las guías clínicas de dolor oncológico, como la ESMO 2018, establecen que el fentanilo transdérmico se reserva principalmente para pacientes con necesidades estables de opioides. Sin embargo, señalan que es necesario investigar el uso de preparaciones de fentanilo transdérmico de menor potencia en pacientes cuyos requerimientos de opioides son inestables. Además, estas guías destacan que tanto el fentanilo como la buprenorfina (administrados vía transdérmica o intravenosa) son los opioides más seguros para pacientes con enfermedad renal crónica en etapas 4 o 5 (tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min) (48).

Respecto al uso en dolor crónico no oncológico, la evidencia es aún más limitada. Jin Hoon Park *et al.* realizaron un estudio para evaluar la eficacia y seguridad del sistema de parches transdérmicos de fentanilo en pacientes con dolor crónico moderado a severo. Para esto se reclutaron 65 pacientes y se administró fentanilo a través de parches transdérmicos con dosis iniciales de 12.5 µg/h, ajustables según la intensidad del dolor. Además, se evaluaron diversos aspectos del dolor y su impacto en la vida diaria del paciente a lo largo de un periodo de 12 semanas (49).

Los resultados mostraron una disminución significativa en la intensidad del dolor según la evaluación, tanto del médico como del paciente, con una reducción desde un promedio de 6.70 a 2.58 en la evaluación del médico y desde un promedio de 7.02 a 2.86 en la autoevaluación del paciente. Se concluyó que el parche de fentanilo es efectivo para aliviar el dolor crónico no oncológico moderado a severo, incluido el dolor neuropático y puede considerarse antes de que otros procedimientos invasivos en estos casos (49).

El estudio de Allan *et al.* (2001) comparó el TDF y la morfina oral de liberación sostenida (SRM) en pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer. Este ensayo cruzado aleatorio encontró que el 65 % de los pacientes prefería el TDF sobre el SRM, principalmente debido a un mejor alivio del dolor y a una menor incidencia de estreñimiento. Los pacientes informaron puntuaciones de calidad de vida más altas con el TDF y más pacientes consideraron que el control del dolor era *bueno* o *muy bueno* en comparación con el SRM (35 % frente a 23 %, P=0,002) (50).

La incidencia de eventos adversos fue similar entre los dos grupos, sin embargo, el estreñimiento fue significativamente menos frecuente con TDF (29 % frente a 48 %, P<0,001). No obstante, más pacientes experimentaron problemas cutáneos leves o moderados con el parche TDF y el retiro debido a eventos adversos fue ligeramente mayor con TDF (10 % frente a 5 %) (50).

Según lo descrito, la literatura médica respalda la eficacia del fentanilo transdérmico en una variedad de contextos clínicos, principalmente en el dolor crónico oncológico y no oncológico. Se describe que, en comparación con los opioides orales, las ventajas del fentanilo transdérmico incluyen una menor incidencia e impacto de efectos adversos, como el estreñimiento, las náuseas, los vómitos y la somnolencia diurna; un mayor grado de satisfacción del paciente; una mejor calidad de vida; una mayor comodidad; un mejor cumplimiento debido a la administración cada 72 horas y una disminución en el uso de medicamentos de rescate (5). Además, el fentanilo transdérmico es un analgésico útil para pacientes con cáncer que presentan dificultad para deglutir o que tienen problemas gastrointestinales (5).

Capítulo III. Marco metodológico

3.1. Tipo de investigación

El presente trabajo se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de registros médicos, que ha sido aprobado por el Comité Ético Científico de la Caja Costarricense de Seguro Social y se encuentra inscrito en el Consejo Nacional de Investigación en Salud. Se revisaron los expedientes y las bases de datos de los pacientes a quienes se les aprobó el parche de fentanilo en la CCSS a través de los protocolos NO LOM del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP durante el periodo del 1 de julio de 2021 al 31 de diciembre de 2023.

3.2. Población del estudio

Se revisó un total de 70 expedientes médicos con base en los registros de despacho de farmacia del fentanilo transdérmico del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP durante el periodo del 1 de julio de 2021 al 31 de diciembre de 2023. Además, se incluyó toda la población de pacientes que cumplió con los criterios de inclusión para participar en el presente estudio, por lo que no aplica el marco muestral.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Rango de edad: 18 años en adelante.
- Género: femenino y masculino.
- Etnia: cualquier etnia.
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: debido a que se trata de un estudio observacional retrospectivo, se puede trabajar con datos de poblaciones vulnerables siempre que cumplan con los criterios de inclusión del plazo establecido.
- Pacientes a quienes se les aprobó el parche de fentanilo en la CCSS a través de protocolos NO LOM.
- Del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP.
- Durante el periodo del 1 de julio de 2021 al 31 de diciembre de 2023.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años a quienes se les aprobó el parche de fentanilo en la CCSS a través de protocolos NO LOM.
- Pacientes a quienes se les aprobó el parche de fentanilo en la CCSS a través de protocolos NO LOM en un periodo diferente al comprendido entre el 1 de julio de 2021 y el 31 de diciembre de 2023.
- Pacientes que pertenecen a los servicios de medicina paliativa de un centro médico diferente al CNCDyCP.

3.3. Recolección de datos

3.3.1. Fuentes de información

Expedientes clínicos electrónicos (EDUS), algunos expedientes físicos y formularios de solicitud de parches de fentanilo NO LOM.

3.3.2. Operacionalización de variables

- Edad.
- Sexo.
- Diagnóstico de seguimiento paliativo.
- Tratamiento opioide previo.
- Criterios clínicos que justifican la solicitud de tratamiento NO LOM de parches de fentanilo: corresponden a la clasificación que se planteó en el *Formulario para adjuntar a la petición de tratamiento no LOM crónico para el uso de fentanilo en parches en pacientes adultos* del Comité Central de Farmacoterapia (ver el Anexo 1).
- Dosis inicial prescrita de fentanilo.
- Dosis de fentanilo prescrita en la primera valoración tras iniciar el tratamiento.
- Dosis final prescrita de fentanilo.
- Duración del tratamiento con parches de fentanilo.

- Registro en el expediente de la intensidad del dolor de los pacientes antes de iniciar el tratamiento, en la primera valoración después de comenzar el tratamiento y al finalizar, a través de la EVA o escala numérica.
- Intensidad del dolor antes de iniciar el tratamiento, en la primera valoración posterior al inicio del tratamiento y al finalizar o realizar el seguimiento a través de la EVA o escala numérica.
- Cambio en la intensidad del dolor en la primera valoración tras iniciar el tratamiento.
- Cambio en la intensidad del dolor a la fecha de finalización o seguimiento.

Tabla 2
Operacionalización de variables

Objetivo específico	Variable y definición conceptual	Indicador
Describir el perfil clínico de los pacientes a los que se les aprobó parches de fentanilo a través de protocolos NO LOM	Edad: tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales (51).	Edad en años cumplidos
Describir el perfil clínico de los pacientes a los que se les aprobó parches de fentanilo a través de protocolos NO LOM	Sexo: condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas (52).	1-Femenino 2-Masculino
Describir el perfil clínico de los pacientes a los que se les aprobó parches de fentanilo a través de protocolos NO LOM	Diagnóstico de seguimiento paliativo: nombre de patología, por lo tanto, paciente es candidato a seguimiento por médico especialista en Medicina Paliativa	1. Cáncer de: a. Mama. b. Pulmón. c. Colon. d. Gástrico. e. Recto. f. Ano. g. Otro. 2. ERC a. Estadio IV b. Estadio V

		3. Otra.
Describir el perfil clínico de los pacientes a los que se les aprobó parches de fentanilo a través de protocolos NO LOM	Tratamiento opioide previo: tratamiento analgésico opioide recibido previamente por la patología de seguimiento paliativo	1. Sí. 2. No
Describir el perfil clínico de los pacientes a los que se les aprobó parches de fentanilo a través de protocolos NO LOM	Tratamiento opioide previo: tratamiento analgésico opioide recibido previamente por la patología de seguimiento paliativo	1. Tramadol. 2. Codeína. 3. Morfina. 4. Metadona. 5. Otro.
Evaluar los criterios clínicos que justifican la solicitud de tratamiento NO LOM de parches de fentanilo.	Criterios clínicos que justifican la solicitud de tratamiento NO LOM de parches de fentanilo: los requisitos específicos que determinan si un paciente es elegible para recibir tratamiento con parches de fentanilo. Los mismos ya han sido establecidos en el protocolo institucional.	1. Dolor crónico severo y de difícil control, de origen oncológico o no oncológico, en pacientes adultos con contraindicación al uso de agentes LOM por: □ Neurotoxicidad □ Cardiotoxicidad □ Nefrotoxicidad □ Hepatotoxicidad 2. Dolor origen oncológico o no oncológico controlado, de severa intensidad en pacientes con ERC IV O V (TFG $\leq$29 ml/min/1.73 $m^{2\cdot\cdot}$). 3. El paciente con dolor crónico severo controlado en tratamiento con opioides LOM que presenta efectos adversos graves que contraindican la continuación con estos agentes.

		4. Pacientes con dolor en fase terminal
Conocer las dosis de tratamiento prescrito y duración de tratamiento con parches de fentanilo.	Dosis de fentanilo prescrita inicial: la dosis de fentanilo en parches prescrita en el protocolo inicial.	1. 25 mcg/h. 2. 50 mcg/h. 3. 100 mcg/h. 4. Otro
Conocer las dosis de tratamiento prescrito y duración de tratamiento con parches de fentanilo.	Dosis de fentanilo prescrita en la primera valoración: la dosis de fentanilo en parches prescrita en la primera valoración después de iniciar tratamiento.	1. 25 mcg/h. 2. 50 mcg/h. 3. 100 mcg/h. 4. Otro
Conocer las dosis de tratamiento prescrito y duración de tratamiento con parches de fentanilo.	Dosis de fentanilo prescrita final: la dosis de fentanilo en parches prescrita a la fecha de finalización o seguimiento.	1. 25 mcg/h. 2. 50 mcg/h. 3. 100 mcg/h. 4. Otro.
Conocer las dosis de tratamiento prescrito y duración de tratamiento con parches de fentanilo.	Duración de tratamiento con parches de fentanilo: periodo durante el cual se administró el fármaco.	Fecha de solicitud de tratamiento NO LOM de parches de fentanilo.
Conocer las dosis de tratamiento prescrito y duración de tratamiento con parches de fentanilo.	Duración de tratamiento con parches de fentanilo: periodo durante el cual se administró el fármaco.	Fecha de inicio de tratamiento con parches de fentanilo.
Conocer las dosis de tratamiento prescrito y duración de tratamiento con parches de fentanilo.	Duración de tratamiento con parches de fentanilo: periodo durante el cual se administró el fármaco.	Fecha de primera valoración después de iniciar el tratamiento.
Conocer las dosis de tratamiento prescrito y duración de tratamiento con parches de fentanilo	Duración de tratamiento con parches de fentanilo: periodo durante el cual se administró el fármaco.	Fecha de finalización o seguimiento.

Identificar la intensidad del dolor de los pacientes antes de iniciar tratamiento, en la primera valoración después de empezar tratamiento y al finalizar a través de la EVA o escala numérica.	Registro en expediente de EVA o escala numérica antes de iniciar tratamiento con parches de fentanilo	1. Sí 2. No
Identificar la intensidad del dolor de los pacientes antes de iniciar tratamiento, en la primera valoración después de empezar tratamiento y al finalizar a través de la EVA o escala numérica.	Intensidad del dolor antes de iniciar tratamiento: la percepción subjetiva de la intensidad del dolor experimentado por los pacientes, antes del inicio de tratamiento (53)	Escala visual analógica de intensidad -rango de 0 cm-10 cm Escala numérica -rango de 0 -10
Identificar la intensidad del dolor de los pacientes antes de iniciar tratamiento, en la primera valoración después de empezar tratamiento y al finalizar a través de la EVA o escala numérica.	Registro en expediente de EVA o escala numérica en la primera valoración después de iniciar tratamiento	1. Sí 2. No
Identificar la intensidad del dolor de los pacientes antes de iniciar tratamiento, en la primera valoración después de empezar tratamiento y al finalizar a través de la EVA o escala numérica.	Intensidad del dolor registrada en la primera valoración después de iniciar tratamiento: la percepción subjetiva de la intensidad del dolor experimentado por los pacientes, registrada en la primera valoración luego de empezar tratamiento (53)	Escala visual analógica de intensidad -rango de 0 cm-10 cm Escala numérica -rango de 0 -10
Identificar la intensidad del dolor de los pacientes antes de iniciar tratamiento, en la primera valoración	Registro en expediente de EVA o escala numérica a la fecha de finalización o seguimiento.	1. Sí 2. No

después de empezar tratamiento y al finalizar a través de la EVA o escala numérica.		
Identificar la intensidad del dolor de los pacientes antes de iniciar tratamiento, en la primera valoración después de empezar tratamiento y al finalizar a través de la EVA o escala numérica.	Intensidad del dolor registrada al final: la percepción subjetiva de la intensidad del dolor experimentado por los pacientes, registrada a la fecha de finalización o seguimiento (53)	Escala visual analógica de intensidad -rango de 0 cm-10 cm Escala numérica -rango de 0 -10
Determinar la eficacia analgésica obtenida con los parches de fentanilo en esta población.	Cambio en la intensidad del dolor: medida cuantitativa de la variación en la intensidad del dolor con el tratamiento (53)	Escala numérica o EVA inicial-Escala numérica o EVA registrada en la primera valoración después de iniciar tratamiento.
Determinar la eficacia analgésica obtenida con los parches de fentanilo en esta población.	Cambio en la intensidad del dolor: medida cuantitativa de la variación en la intensidad del dolor con el tratamiento (53)	Escala numérica o EVA inicial-Escala numérica o EVA final

3.3.3. Instrumento de recolección de datos

Ver el Anexo 2.

3.3.4. Procedimiento para homogenización de datos

En los casos en los que los médicos no registraron la intensidad del dolor utilizando la EVA numérica, se consideraron las descripciones cualitativas y los sistemas de registro alternativos (en cruces, +) que se encontraron en el expediente clínico. Con el fin de homogeneizar los datos y asegurar su comparabilidad en el análisis estadístico, estas descripciones se convirtieron a valores numéricos de acuerdo con el siguiente criterio:

- Dolor leve o +: asignado a valores de 0 a 3 en la escala visual analógica (EVA).
- Dolor moderado o ++: asignado a valores de 4 a 6 en la EVA.

- Dolor severo o +++: asignado a valores de 7 a 10 en la escala visual analógica (EVA).

Este sistema permitió estandarizar las variaciones en el registro de la intensidad del dolor, al asignar valores numéricos a las descripciones cualitativas y a la escala alternativa basada en cruces. Además, estas conversiones están respaldadas por la literatura científica sobre escalas del dolor, donde las descripciones cualitativas de la intensidad del dolor se representan comúnmente en rangos numéricos equivalentes (54).

3.4. Técnica de análisis de datos

Se realizó una estadística descriptiva de las características demográficas y clínicas de la población incluida, tales como frecuencias y porcentajes para variables categóricas, así como medidas de tendencia central (media/mediana) para variables continuas. El cambio porcentual del EVA se calculó mediante la siguiente fórmula: ((EVA inicial −EVA final) / EVA inicial) ×100.

Para este cálculo se utilizó el promedio de la muestra que contaba con registros completos del EVA durante el seguimiento y no el promedio del total de pacientes. Además, se aplicó la prueba t de Student para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas en los promedios de los distintos EVA.

Los resultados se presentan en forma de gráficos y tablas, con el fin de facilitar su interpretación. Los datos se analizaron con el *software* Microsoft Excel.

3.5. Consideraciones ético-legales

Para realizar el estudio, se contó con la aprobación de la Subárea de Investigación y Bioética de la CCSS (Oficio Cendeisss-CECCENTRAL-0309-2024 del 31 de julio de 2024) y con el registro del estudio por el Consejo Nacional de Investigación en Salud (ver el Anexo 3). Asimismo, se obtuvo la anuencia de la dirección médica del CNCDyCP: oficio DICE-CNCDYCP-DM-0079-2024 del 09 de febrero de 2024.

Los datos recopilados durante el estudio se mantuvieron y se mantienen bajo estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley n.º 9234 y son de conocimiento exclusivo de los autores del estudio; ningún dato personal de ningún paciente aparece en este. No se solicitó consentimiento informado, debido a que se requirió la exención de este por tratarse de un

estudio observacional de revisión de expedientes, el cual no involucra más que un riesgo mínimo para la persona paciente, según la guía para la evaluación del riesgo de las investigaciones biomédicas del Conis.

Cabe mencionar que ni la investigadora ni las personas participantes del estudio recibieron compensación financiera alguna. Además, todos los gastos surgidos fueron asumidos por la investigadora de forma *ad honorem*.

3.6. Consideraciones bioéticas

El presente estudio lo aprobó el Comité Central Ético Científico de la Caja Costarricense de Seguro Social, el cual es el ente responsable de garantizar que las investigaciones se realicen con el rigor metodológico establecido, de acuerdo con los principios bioéticos y, no menos importante, en concordancia con las leyes y normas nacionales que rigen esta práctica. La ética científica exige que, al realizar un estudio clínico, se expongan resultados veraces, fiables y reproducibles y que, además de estar exentos de tendencias viciosas, estos cumplan con los requisitos legales y los acuerdos deontológicos internacionales. Asimismo, se deben dar a conocer a la comunidad científica para que se comparta y aumente el conocimiento sobre la enfermedad y, por ende, su abordaje óptimo. Para lograr esto, fue necesario considerar los siguientes aspectos éticos:

- Principio de autonomía: este principio hace referencia al acto de elección autónoma, manifestada como la capacidad del participante de consentir. Esto se debe a que el estudio es observacional de registros médicos y no se contactará en ningún momento a las pacientes, no se viola el principio de autonomía y no media tampoco un consentimiento informado. Además, siempre se resguardará la confidencialidad de las personas participantes y sus datos, tal como se describió en enunciados previos.

- Principio de justicia: se aplica al incluir todas las poblaciones sin excepción. Lo anterior tiene el fin de valorar la efectividad del tratamiento, independientemente de las poblaciones vulnerables.

- Principio de beneficencia: no habrá un beneficio directo para las personas participantes al ser un estudio observacional retrospectivo. Sin embargo, se intenta

actuar en beneficio de la sociedad al proporcionar información sobre la eficacia analgésica de los parches de fentanilo en la población.

- Principio de no maleficencia: la investigación, al ser observacional y retrospectiva, no pretende generar ni realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a algún individuo. El único riesgo es la pérdida de la confidencialidad, la cual se intenta minimizar mediante las medidas de protección de datos descritas en enunciados previos.

- Sobre la discriminación de participantes: no se discriminarán pacientes, ya que se incluyen todos aquellos a los que se les aprobó el protocolo de parches de fentanilo en el periodo establecido.

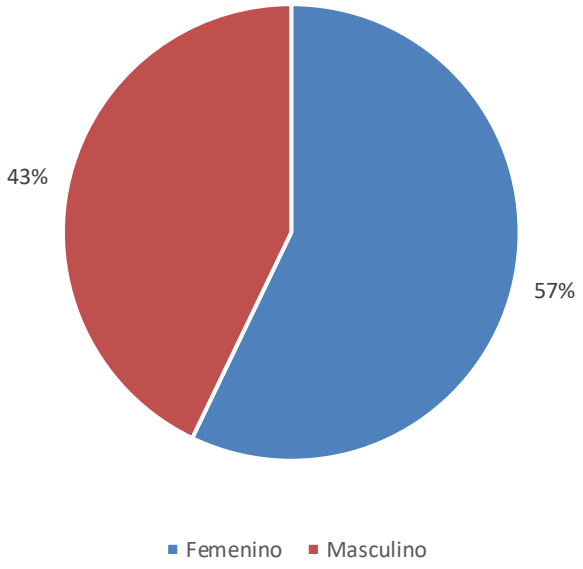
- Sobre la coacción de las personas participantes: debido a que este estudio es observacional y se realiza un análisis retrospectivo del expediente clínico, tanto físico como digital, en ningún momento se tiene contacto con las personas pacientes.

Capítulo IV. Análisis de resultados

4.1. Resultados

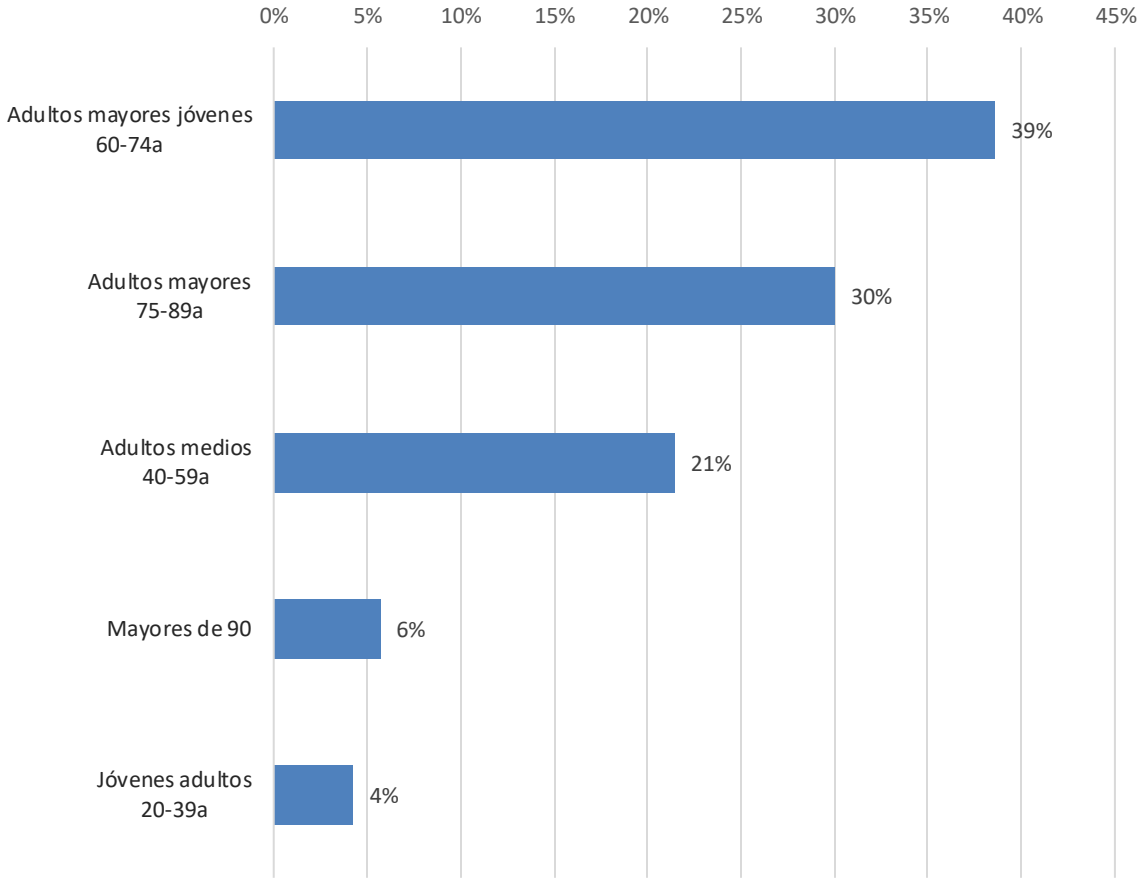
En este estudio se analizó un total de 70 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y los porcentajes, los cuales se calcularon en relación con este número total. Esto permite una mejor comprensión de la carga clínica asociada a cada criterio.

Gráfico 1
Distribución de los pacientes según sexo a los que se les aprobó parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)



Durante el presente estudio se realizó un análisis de 70 casos clínicos, en el cual 40 pacientes (57.1 %) eran del sexo femenino y 30 (42.9 %) del sexo masculino. El grupo etario predominante fue el de 60 a 74 años, con 27 pacientes (39 %) en el momento de prescribirse el parche. A continuación, se encontraron 21 pacientes (30 %) catalogados como adultos mayores, en el rango de edad de 75 a 89 años; 15 pacientes (21 %) pertenecían al rango de 40 a 59 años y 4 pacientes (6 %) eran mayores de 90 años. El grupo menos representado corresponde a los pacientes dentro del rango de edad de 20 a 39 años, con solo 3 pacientes (4 %).

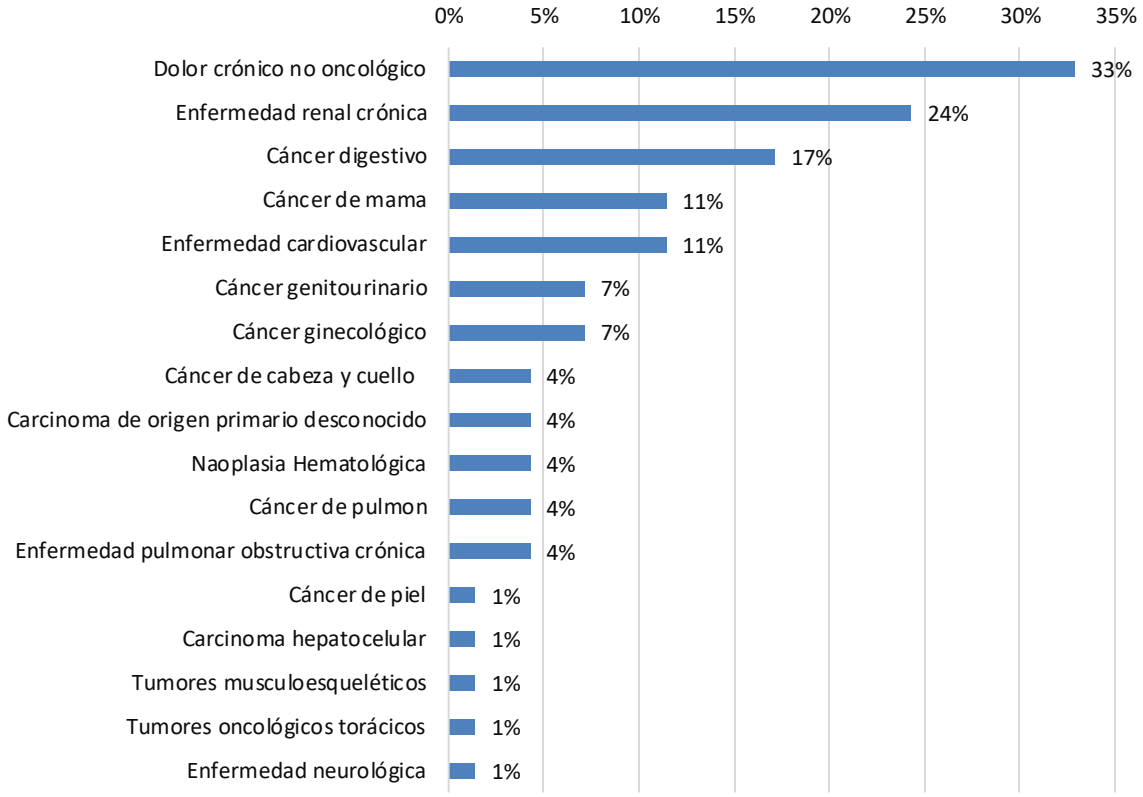
Gráfico 2
Distribución de los pacientes según edad cronológica, a los que se les aprobó parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)



En relación con el diagnóstico de seguimiento paliativo, se clasificaron en 17 categorías diferentes. Los resultados reflejan la proporción de pacientes que presentaron cada criterio en relación con el total de 70 pacientes analizados.

Gráfico 3

Distribución porcentual de diagnóstico de seguimiento paliativo en pacientes aprobados para el parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)

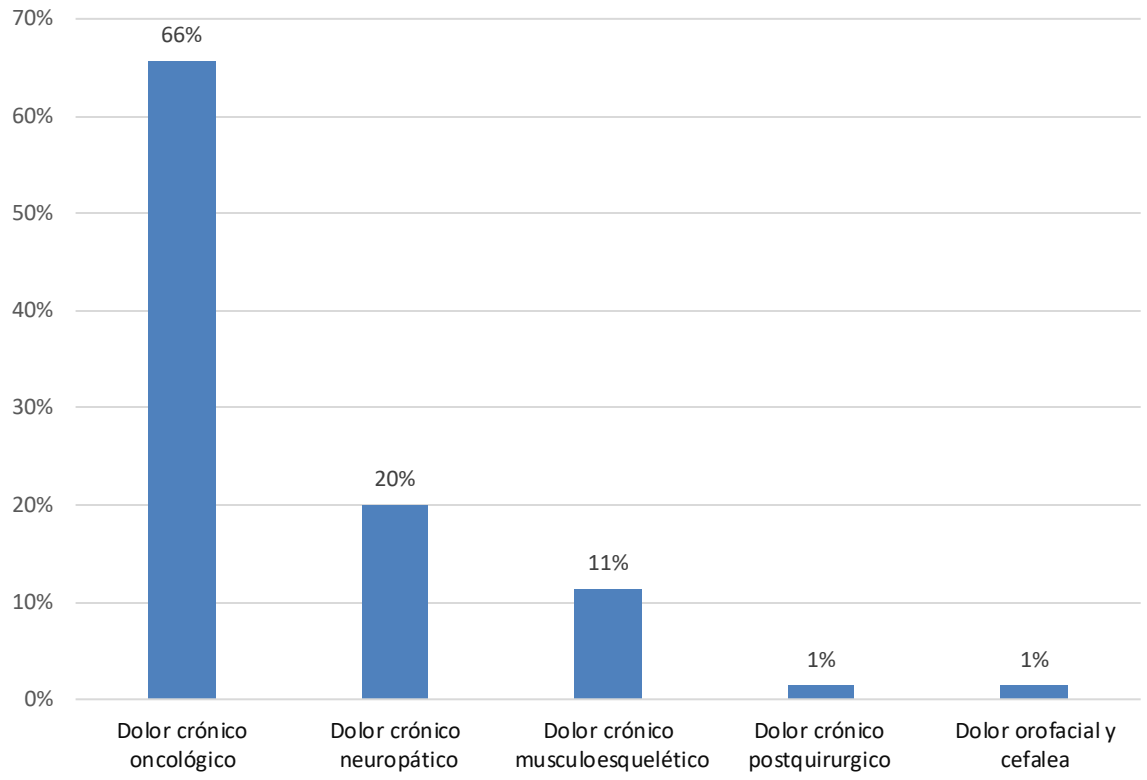


Con respecto al diagnóstico de seguimiento paliativo de los pacientes a quienes se les aprobó el parche de fentanilo, el 65.7 % correspondía a pacientes con patología oncológica. Las neoplasias más frecuentes fueron las de origen digestivo (17 %), seguidas por el cáncer de mama (11 %) y un 7 % de cánceres ginecológicos y genitourinarios. El 33 % de los pacientes recibía seguimiento por dolor crónico no oncológico, que incluye principalmente el dolor neuropático y el dolor crónico musculoesquelético.

En cuanto a las patologías orgánicas crónicas, 17 pacientes (24 %) tenían seguimiento por enfermedad renal crónica en estadios IV y V, mientras que el 11 % presentaba enfermedad cardiovascular. Además, 3 pacientes, lo que corresponde a un 4 %, tenían EPOC.

Respecto a la clasificación del dolor crónico según la ICD-11, los pacientes pertenecen a los síndromes dolorosos crónicos en las siguientes categorías:

Gráfico 4
Distribución porcentual de pacientes por síndrome doloroso crónico aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio de 2021-31 de diciembre de 2023)



Se documentó que 46 pacientes (66 %) presentaban dolor crónico oncológico, el cual incluye tanto el dolor asociado directamente al cáncer o a sus metástasis como el dolor relacionado con los tratamientos oncológicos. En cuanto al dolor neuropático, que se observó en el 20 % de los pacientes, este abarca el dolor de origen, tanto central como periférico, asociado a lesiones o disfunciones en el sistema nervioso.

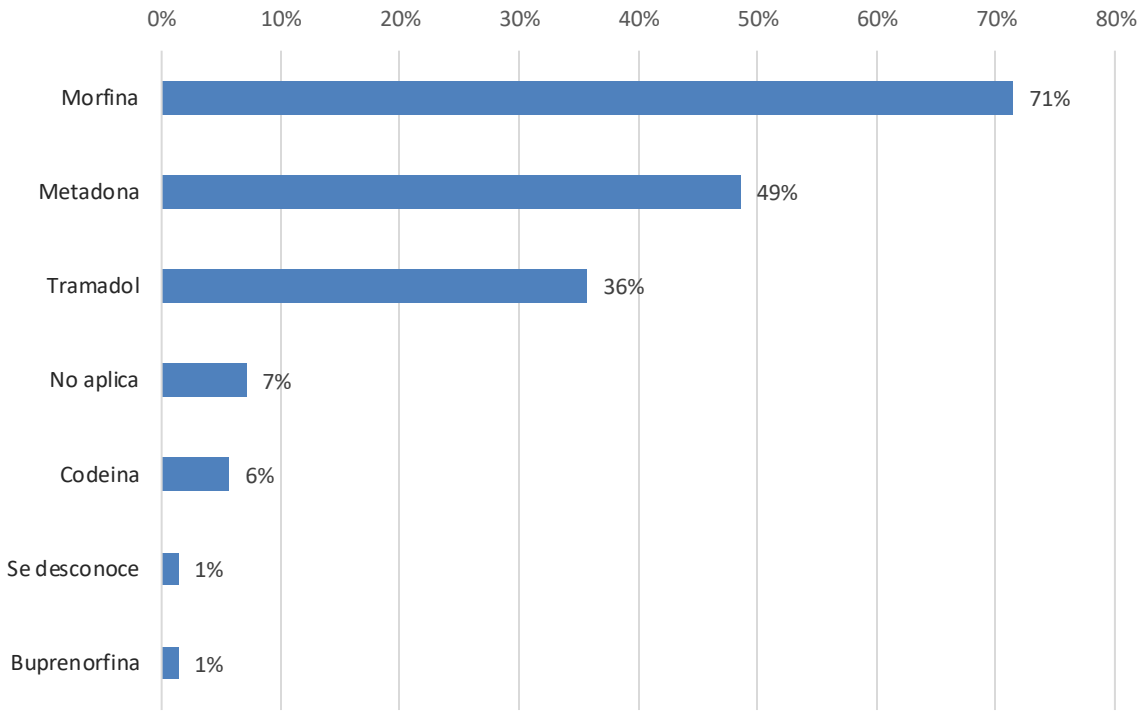
Finalmente, el dolor musculoesquelético se presentó en el 11 % de los pacientes, involucrando dolor derivado de cambios estructurales, procesos inflamatorios, mecanismos vasculares y también como consecuencia de enfermedades del sistema nervioso. Además, se documentó que 65 de los 70 pacientes habían utilizado algún opioide antes del parche de fentanilo, lo que corresponde al 93 % de los casos.

El Gráfico 5 muestra la distribución porcentual de los opioides utilizados previamente por los pacientes. Se observa que 50 pacientes (71 %) recibieron morfina como tratamiento,

mientras que el 49 % utilizó metadona. El tramadol fue administrado a 25 pacientes (36 %). Además, el 6 % usó codeína y en el 1 % de los pacientes no se especificó su tratamiento previo. Por último, otro 1 % de los pacientes había recibido buprenorfina. Es importante destacar que las categorías presentadas no son mutuamente excluyentes, lo que significa que un paciente puede haber recibido más de un tipo de opioide con anterioridad.

Gráfico 5

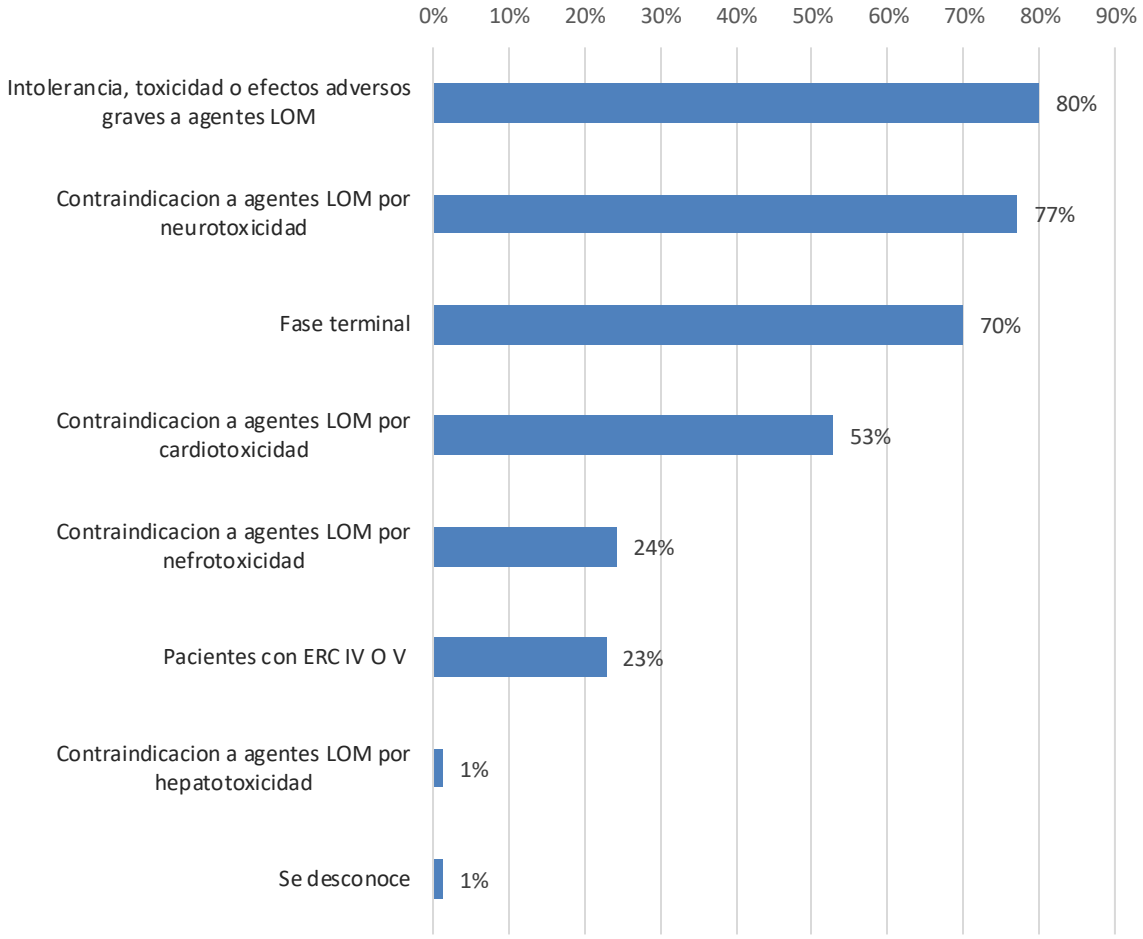
Distribución porcentual de pacientes por tratamiento opioide previo, aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)



En relación con el criterio clínico para solicitar el tratamiento con parches de fentanilo, utilizando la clasificación que se planteó en el formulario de solicitud de tratamiento (ver el Anexo 1), se obtuvieron los siguientes resultados:

Gráfico 6

Distribución porcentual del criterio clínico para tratamiento NO LOM con parches de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)



En primer lugar, el criterio más frecuente fue la intolerancia, toxicidad o efectos adversos graves a otros opioides de la LOM, que afectó al 80 % de los pacientes. Se documentó que 54 pacientes (77 %) presentaron contraindicación a agentes LOM por neurotoxicidad, el 53 % tuvo contraindicación por cardiotoxicidad, el 24 % mostró contraindicación por nefrotoxicidad y solo un 1 % presentó contraindicación a agentes LOM por hepatotoxicidad.

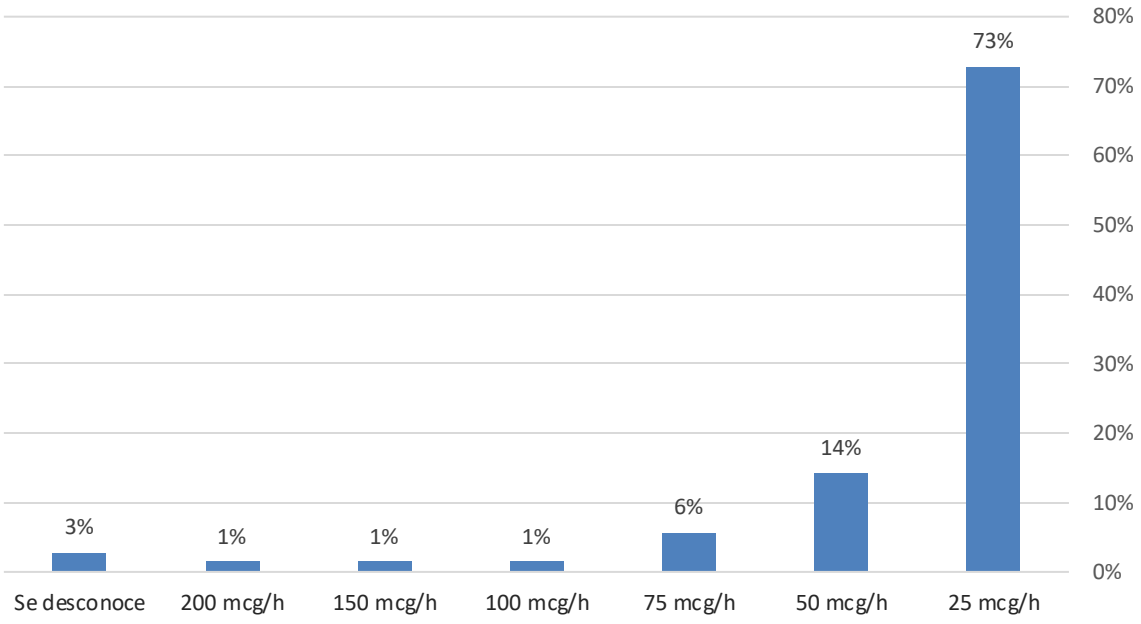
Alrededor de 16 pacientes (23 %) tenían enfermedad renal crónica en estadio IV o V, lo que contraindicaba el uso de otros agentes opioides. Un aspecto importante es que se

documentó que se solicitó el fentanilo transdérmico para el control del dolor en fase terminal en el 70 % de los casos.

Asimismo, es importante señalar que estas categorías no son mutuamente excluyentes, lo que significa que un paciente puede presentar más de un criterio clínico. Respecto a la distribución porcentual de las dosis de fentanilo prescritas, se presentan los siguientes resultados.

Gráfico 7

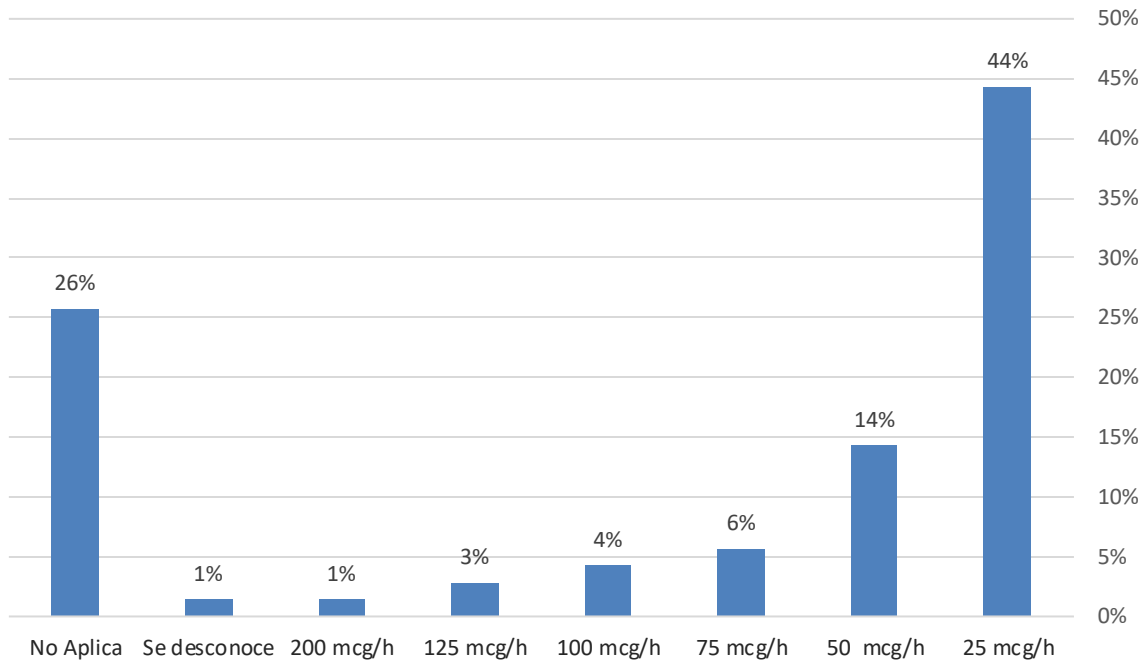
Distribución porcentual de la dosis inicial de fentanilo prescrita a pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)



Se observa que la dosis inicial con más frecuencia prescrita fue de 25 mcg/h, lo que representa el 73 % de los casos. Se documenta que a 10 pacientes (14 %) se les indicó una dosis de 50 mcg/h. La dosis de 75 mcg/h fue prescrita al 6 % de los pacientes y solo al 1 % de los pacientes se les mencionó dosis de 200 mcg/h, 150 mcg/h y 100 mcg/h, respectivamente. En un 3 % de los pacientes no se encontró el registro de la dosis prescrita.

Gráfico 8

Distribución porcentual de la dosis de fentanilo prescrita en la primera valoración posterior al inicio del tratamiento, en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)

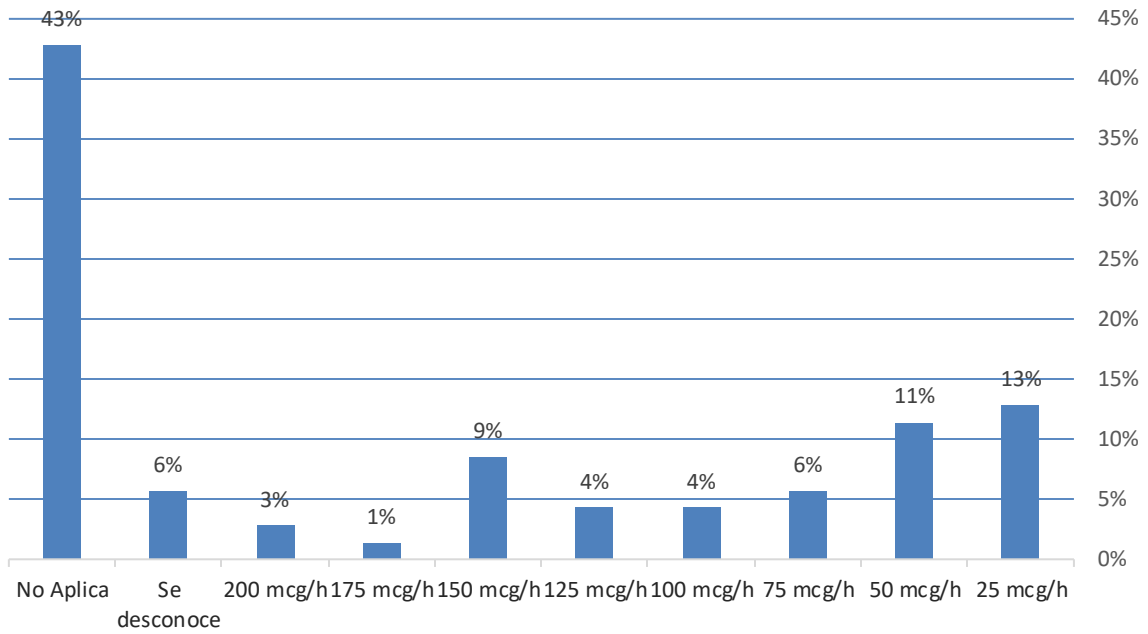


Se registró que a 31 pacientes (44 %) se les prescribió una dosis de 25 mcg/h, lo que representa la mayor proporción. A 10 pacientes, que corresponden al 14 % del total, se les indicó una dosis de 50 mcg/h. La dosis de 75 mcg/h fue prescrita al 6 % de los pacientes, mientras que el 4 % recibió una dosis de 100 mcg/h.

Un 3 % de los pacientes recibió una dosis de 125 mcg/h y solo el 1 % de los pacientes tuvo una dosis de 200 mcg/h. Se destaca que un 26 % de los pacientes fue clasificado como *no aplica*, lo que indica que no se continuó con el tratamiento.

Gráfico 9

Distribución porcentual de la dosis de fentanilo prescrita al final del tratamiento y/o seguimiento en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)



Se registró que el 13 % de los pacientes recibió una dosis de 25 mcg/h al final del tratamiento o seguimiento. A 8 pacientes (11 %) se les indicó una dosis de 50 mcg/h, mientras que el 9 % recibió una dosis de 150 mcg/h. Además, un 6 % de los pacientes fue prescrito con una dosis de 75 mcg/h. Por último, el 4 % de los pacientes fue prescrito con dosis de 100 mcg/h y 125 mcg/h.

Se destaca que un 43 % de los pacientes fue clasificado como *no aplica,* lo que indica que no contaban con prescripciones adicionales del fentanilo transdérmico a las registradas. Además, se registraron diversas fechas para documentar los diferentes tiempos de gestión del tratamiento, los cuales se presentan en la Tabla 3.

El número promedio de días entre la solicitud de parches de fentanilo no LOM y el despacho del tratamiento fue de 8,68 días. Por otro lado, se documentó un promedio de 13,62 días entre el despacho del tratamiento y la primera valoración médica.

El promedio de días de tratamiento cubiertos, según la cantidad de parches despachados, es de 147.8 días, siendo 15 días el menor número y 1,157 días el mayor. Al

analizar el dato en función de la mediana, esta corresponde a 60 días. La diferencia entre el promedio y la mediana sugiere que existen algunos valores atípicos que influyen en el promedio, lo que impide que este refleje de manera precisa la experiencia de la mayoría de las personas pacientes.

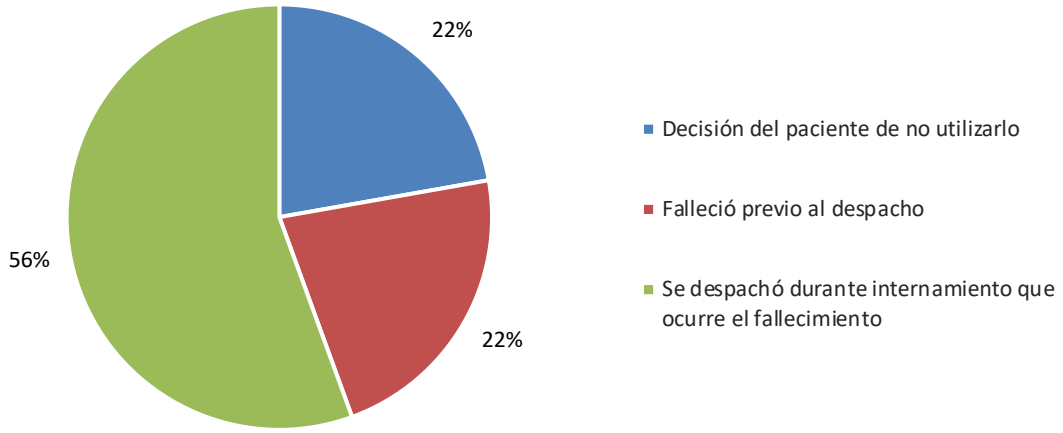
Es importante señalar que la duración del tratamiento de cada paciente puede no ser equivalente a la cantidad de días de tratamiento cubiertos, debido a factores como el fallecimiento, el internamiento, el no uso del parche, entre otros.

Tabla 3
Tiempos de gestión del tratamiento

Tiempos de gestión del tratamiento		
Intervalo de días entre	Promedio	Mediana
Solicitud NO LOM y despacho del tratamiento.	8.68	6
Despacho de tratamiento y primera valoración médica.	14.39	11
Días de tratamiento cubiertos	148.03	60

De esta forma, se registró que 9 pacientes (13 %), a pesar de su aprobación, no utilizaron el parche y en 4 pacientes (6 %) no se pudo documentar si lo usaron. Las razones por las que no se utilizó el parche se resumen en el Gráfico 10.

Gráfico 10
Distribución porcentual de las razones por las que no se utilizaron los parches de fentanilo en pacientes aprobados en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)



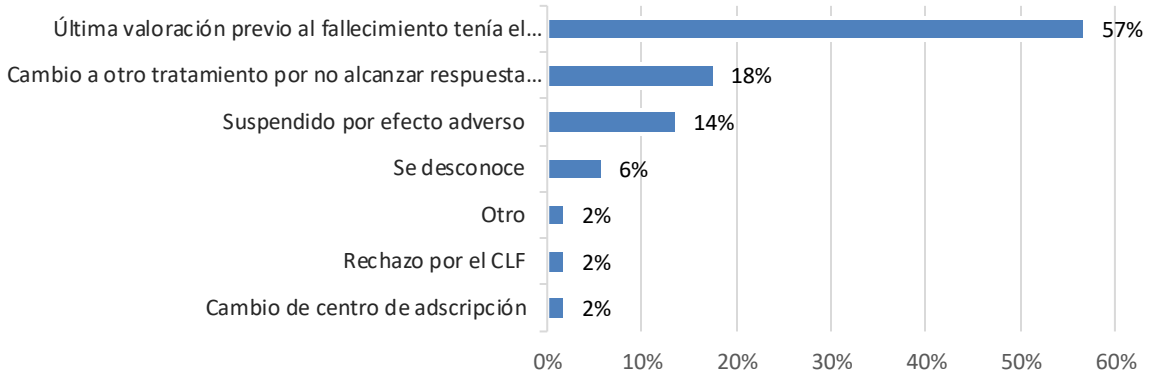
Se registró que 2 pacientes (22 %) decidieron no utilizarlo. Asimismo, 2 pacientes (22 %) fallecieron antes del despacho del parche. Por otro lado, 5 pacientes (56 %) recibieron el parche durante un internamiento en el que ocurrió el fallecimiento. Es importante aclarar que la lista de pacientes se obtuvo del registro de despacho de farmacia y no se tuvo acceso a todas las solicitudes NO LOM. Por lo tanto, puede existir un subregistro de los pacientes que fallecieron antes del despacho del parche. Respecto a la continuación del tratamiento, solo 9 pacientes (13 %) lo continúan en el momento de la evaluación.

La principal razón por la que el tratamiento se suspendió o interrumpió fue el fallecimiento, considerando que 57 pacientes (81 %) de los analizados habían fallecido en el momento de la evaluación.

Se documentó que 29 pacientes (57 %) tenían el parche en la última valoración previa a su fallecimiento. Alrededor de 9 pacientes (18 %) cambiaron a otro tratamiento por no alcanzar una respuesta analgésica y a 7 pacientes (14 %) se le suspendió el fentanilo transdérmico debido a un efecto adverso. En 3 casos (6 %), la razón no se documentó; 1 paciente (2 %) tuvo un cambio de centro de adscripción y 1 paciente (2 %) vio rechazada su solicitud de continuación por el CLF en virtud de mala adherencia al tratamiento.

Gráfico 11

Distribución porcentual de las razones para la discontinuación del uso de parches de fentanilo en pacientes aprobados en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)



Se documentó el registro del EVA en los expedientes o formularios NO LOM. En las siguientes figuras se muestra la distribución porcentual:

Gráfico 12
Distribución porcentual del registro de la EVA al inicio en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)

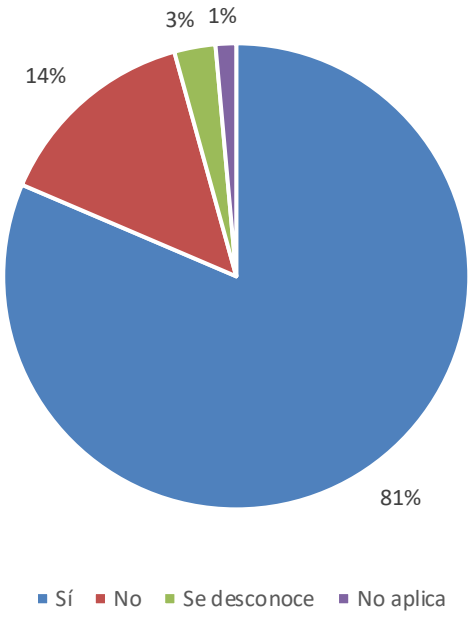


Gráfico 13
Distribución porcentual del registro de la EVA en la primera valoración posterior al inicio del tratamiento en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023

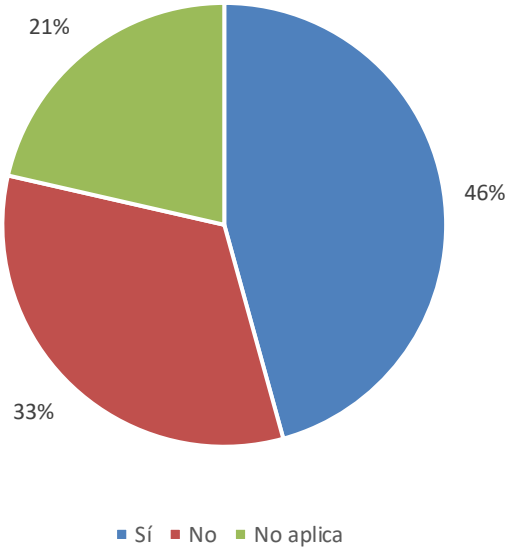


Gráfico 14

Distribución porcentual del registro de la EVA en la finalización y/o seguimiento en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)

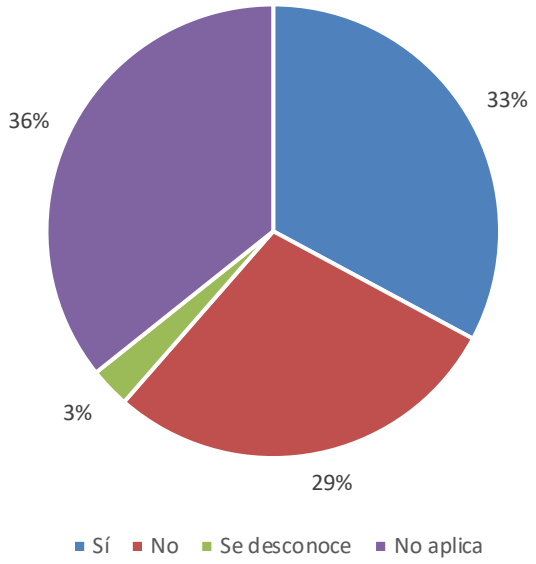
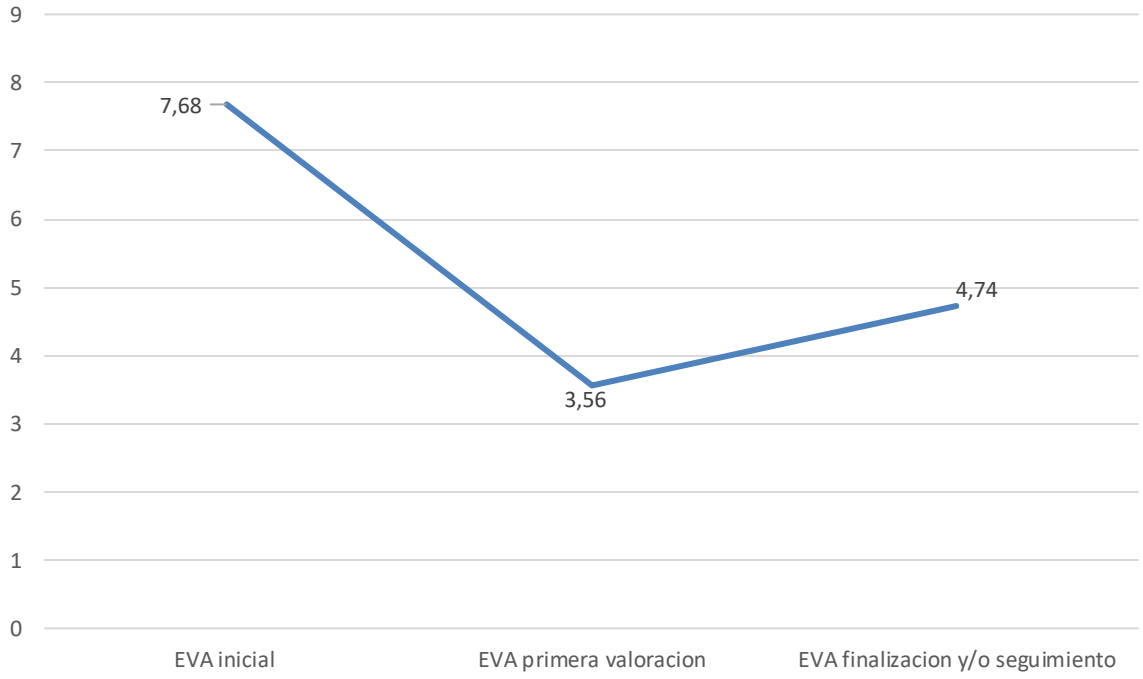


Gráfico 15

Puntuación promedio de EVA en diferentes evaluaciones en pacientes aprobados para el parche de fentanilo en el Servicio de Medicina Paliativa del CNCDyCP (1 de julio 2021 - 31 de diciembre 2023)



La puntuación promedio inicial del dolor, medida mediante la escala EVA, en el momento antes del inicio del tratamiento con fentanilo transdérmico, fue de 7.68. En la primera cita de control para evaluar la respuesta, se documentó una puntuación promedio de EVA de 3.56 y, al final del tratamiento o seguimiento, el promedio de EVA fue de 4.74.

El cambio porcentual en la EVA, con base en el promedio de la muestra que contaba con registros completos, desde el inicio hasta la primera valoración fue del 55.1 %. Los valores específicos para esta muestra son: EVA inicial = 7.84 y EVA en la primera valoración = 3.52.

El cambio porcentual de la primera valoración a la finalización o seguimiento fue de -47 %, siendo la EVA inicial 3.39 y la EVA final 5. En la Tabla 3 se presenta un resumen de las pruebas de hipótesis aplicadas a la diferencia de promedios de los EVA.

Tabla 4

Resumen de las pruebas de hipótesis para las diferencias de promedios de los distintos EVA

Pruebas de hipótesis para las diferencias de promedios de los distintos EVA

EVA	Diferencia de promedios	Prueba estadística	P-Value	Conclusión
EVA inicial y en primera valoración	4.3	T de Student	0.0	Diferencia significativa
EVA primera valoración y de finalización o seguimiento.	-1.6	T de Student	0.08	Diferencia no significativa

4.2. Discusión de resultados

El perfil demográfico de los pacientes incluidos en el estudio muestra que la mayoría eran mujeres, con una media de edad de 60 a 74 años. Esto es consistente con la literatura médica que describe que el uso de fentanilo transdérmico es más común en mujeres y en personas mayores, lo que puede estar relacionado con la prevalencia de dolor crónico en estas poblaciones (55).

El uso de parches de fentanilo es más prevalente en pacientes con enfermedades oncológicas en comparación con aquellos que presentan condiciones no oncológicas (56). En el estudio, 46 pacientes (65.7 %) se diagnosticaron con enfermedades oncológicas avanzadas y 24 pacientes (34.2 %) presentaban dolor crónico severo debido a una condición benigna, lo cual es consistente con la afirmación de que los pacientes con cáncer avanzado tienen una mayor necesidad de analgesia sostenida (57).

Respecto a las patologías oncológicas, entre las más prevalentes descritas en la literatura que requieren el uso de parches de fentanilo se encuentra el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, las neoplasias gastrointestinales y los cánceres de cabeza y cuello (58). En el estudio, el cáncer de pulmón y el cáncer de cabeza y cuello fueron poco prevalentes, siendo los más frecuentes los cánceres digestivos (17 %), el cáncer de mama (11 %), así como las neoplasias ginecológicas y genitourinarias, ambas en un 7 % de los casos.

Los hallazgos sobre el uso de parches de fentanilo para tratar condiciones no oncológicas son consistentes con las condiciones más comunes descritas en la literatura. Entre ellas, el dolor neuropático crónico se presentó en el 20 % de los casos, seguido por el dolor musculoesquelético en el 11 % de los pacientes. Entre estos grupos, se identificaron trastornos musculoesqueléticos como la osteoartritis y el dolor lumbar crónico, que coinciden con los hallazgos, así como la neuralgia posherpética y el síndrome de dolor regional complejo (59). En el presente estudio, las causas del dolor neuropático se relacionaron principalmente con la neuropatía diabética y el dolor isquémico en pacientes con nefropatía avanzada.

Se documentó que 65 de los 70 pacientes (93 %) ya habían utilizado algún opioide antes del parche de fentanilo, lo cual resalta la complejidad de su manejo analgésico,

evidenciada por la necesidad de escalamiento terapéutico. Este hallazgo también concuerda con la literatura, que señala que los parches de fentanilo están destinados principalmente a pacientes con tolerancia previa a los opioides (55).

Los estudios sugieren que la morfina y la oxicodona son los opioides más comúnmente utilizados antes de la prescripción de parches de fentanilo, seguidos por la hidromorfona (40). En el medio, el 71 % de los pacientes había utilizado morfina, el 49 % había estado expuesto a metadona y el 36 % al tramadol, estando la mayoría expuestos a varios de estos opioides. Estos hallazgos se relacionan con la disponibilidad de estos opioides en la LOM de la institución.

Según la literatura, las razones más importantes para cambiar a la terapia transdérmica son el alivio insuficiente del dolor con la medicación anterior y la intolerancia a otros fármacos, principalmente debido a síntomas gastrointestinales (56). En el presente estudio, no se registró de forma directa el alivio insuficiente del dolor como motivo para el cambio a fentanilo transdérmico, ya que este aspecto no se especificaba en el formulario de solicitud NO LOM. Sin embargo, sí se evaluó la intolerancia a otros fármacos como razón para el cambio de tratamiento, identificándose en el 80 % de los casos, lo que coincide con su consideración como uno de los motivos más prevalentes en la literatura para la rotación, en virtud del perfil de efectos secundarios más favorable del fentanilo transdérmico.

Respecto a esta intolerancia a otros opioides, los principales síntomas descritos en los pacientes del presente estudio incluyen náuseas, vómitos y constipación, así como síntomas que se relacionan con alteraciones en el sistema nervioso central, como somnolencia y mareos. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en la literatura (56).

La solicitud de fentanilo transdérmico, debido a la contraindicación de otros agentes por neurotoxicidad, se identificó en el 77 % de los casos. La neurotoxicidad constituye un factor crucial por considerar, en virtud de que muchos de estos pacientes se consideran frágiles debido a su edad, las comorbilidades y el estado avanzado de su enfermedad, lo que los hace especialmente sensibles a las alteraciones en el SNC provocadas por otros opioides.

Se ha documentado que, en pacientes que presentan toxicidad relacionada con la morfina, el cambio a fentanilo transdérmico puede resultar en una reducción de efectos

adversos como la somnolencia, los mareos y las mioclonías (60). Por lo tanto, realizar la rotación a fentanilo transdérmico por este motivo se presenta como una alternativa válida y común en la práctica clínica para mejorar el manejo del dolor y la calidad de vida de estos pacientes.

Pocos estudios mencionan la cardiotoxicidad como motivo para preferir los parches de fentanilo, sin embargo, en el presente estudio, este factor fue un criterio en aproximadamente el 53 % de los casos. En nuestro contexto, la cardiotoxicidad es relevante debido a la amplia disponibilidad de metadona. Aunque la metadona se utiliza como alternativa en casos de intolerancia a la morfina, su riesgo de cardiotoxicidad convierte a los parches de fentanilo en una opción más segura para pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Por este motivo, la cardiotoxicidad se ha convertido en un criterio prevalente para la rotación de opioides en el medio.

En el presente estudio, el 23 % de los pacientes a quienes se les solicitó el uso de parches de fentanilo presentaba enfermedad renal crónica (ERC) en estadio IV o V. Sin embargo, no es posible realizar comparaciones con la literatura existente, ya que muchos estudios sobre la eficacia del fentanilo suelen excluir a pacientes con enfermedad renal avanzada debido a los riesgos asociados. Esta exclusión limita comprender la efectividad del fentanilo en esta población específica. No obstante, la literatura indica que, en pacientes con ERC, especialmente aquellos que no reciben diálisis, el fentanilo transdérmico se considera una de las opciones opioides más seguras (61).

En los estudios sobre el uso de fentanilo transdérmico para el manejo del dolor en pacientes con cáncer, las dosis iniciales varían ampliamente. Según la literatura médica, las dosis iniciales de fentanilo transdérmico oscilan entre 0.6 y 9.6 mg/día (25 a 400 µg/h), con una mediana de 1.2 mg/día (50 µg/h) (56). Las dosis medianas aumentaron lentamente a lo largo del periodo de observación hasta alcanzar 2.4 mg/día (100 µg/h) después de 4 meses de tratamiento (56). En otro estudio, la dosis media inicial fue de 69.5 µg/h y aumentó a 167.7 µg/h al final del estudio (62).

En el presente trabajo, las dosis iniciales prescritas fueron de 25 µg/h en el 73 % de los casos y de 50 µg/h en el 14 %. Se mantuvo una proporción similar en la prescripción durante la primera valoración posterior al inicio del tratamiento. En cuanto a las dosis

prescritas al final del tratamiento o seguimiento, el 13 % de los pacientes recibió dosis de 25 µg/h, el 11 % de 50 µg/h y solo el 9 % alcanzó dosis de aproximadamente 150 µg/h, cantidad más acorde con lo descrito en la literatura.

En general, las dosis que se utilizan parecen ser menores que las reportadas en otros estudios, lo que puede estar relacionado con una baja tasa de titulación del fármaco. Esta falta de titulación puede vincularse a la necesidad de trámites administrativos adicionales para solicitar ajustes en el tratamiento y puede incidir en la eficacia de este a largo plazo.

En esta investigación se observó que los pacientes recibieron tratamiento con parches de fentanilo durante un promedio de 148.03 días, siendo la mediana de 60 días un valor que refleja mejor los días de tratamiento cubiertos para la mayoría de las personas pacientes del estudio. Este periodo es relevante y debe contextualizarse en la literatura existente, que muestra una amplia variabilidad en la duración del tratamiento con fentanilo transdérmico en pacientes con cáncer terminal. Por ejemplo, un estudio reportó una duración promedio de 5.5 meses (rango de 1 a 29 meses) (63), mientras que otro documento señaló un promedio de 58 días (64). Esta diversidad sugiere que la duración del tratamiento puede depender de múltiples factores, incluida la progresión de la enfermedad y la respuesta individual al tratamiento.

En este estudio, el hecho de que el 70 % de los pacientes que recibieron parches de fentanilo se encontrara en fase terminal de su enfermedad y que el 81 % de los pacientes hubiera fallecido en el momento de la evaluación puede explicar, en parte, la duración del tratamiento observada. Además, es importante considerar que muchos estudios excluyen a pacientes con baja expectativa de vida, lo que puede sesgar la interpretación de los resultados y la generalización de la eficacia del fentanilo transdérmico en esta población vulnerable.

Se estima que un 57 % de los pacientes probablemente continuó con la terapia transdérmica hasta el momento de su muerte, ya que se registró el uso del parche en las consultas previas al fallecimiento, lo que indica que el fármaco fue bien tolerado y efectivo durante este periodo. Esto coincide con el estudio de Jakobsson y Strang, en el que el 60 % de los pacientes continuó usando los parches hasta el instante de su muerte, con una eficacia analgésica considerada buena o moderada en la mayoría de los casos (65).

Sin embargo, la descontinuación del tratamiento se atribuyó principalmente a un alivio inadecuado del dolor que llevó al cambio a otro tratamiento (18 % de los casos) o a la aparición de efectos adversos (14 % de los casos), lo que resalta la necesidad de una vigilancia constante y de ajustes en el manejo del dolor.

Respecto al alivio inadecuado del dolor, el porcentaje documentado en el presente estudio es ligeramente menor al descrito en la literatura. Por ejemplo, el metaanálisis hecho por Hadley *et al.* reportó que aproximadamente el 20 %-30 % de los pacientes discontinuó la terapia debido a esto (4). Es importante tener en cuenta que en algunos casos se identificó que la dosis indicada del parche de fentanilo no era equianalgésica con la dosis del opioide previo, lo que pudo haber influido en el control insuficiente del dolor. Además, otro aspecto relevante relacionado con la analgesia inadecuada es la variación en el tratamiento de rescate con opioides de acción inmediata, que resulta fundamental en el manejo del dolor irruptivo en virtud de la farmacocinética del fentanilo.

Aunque un 14 % de los pacientes descontinuó el tratamiento debido a efectos adversos, el fentanilo transdérmico fue generalmente bien tolerado en esta población, la cual presentaba intolerancia a otros opioides en un 80 % de los casos. Esta observación coincide con estudios que sugieren el fentanilo como una alternativa viable en pacientes que experimentan efectos secundarios severos con opioides orales (59). Los efectos adversos presentados en este estudio coinciden con los descritos en otras investigaciones, siendo los más comunes las náuseas, los vómitos, la somnolencia y los mareos.

La descontinuación también se presentó en 1 caso (2 %) debido al rechazo del comité de farmacoterapia para continuar el tratamiento, por mala adherencia al mismo y en 2 % por cambio de centro de adscripción. En un caso, la suspensión del parche transdérmico se produjo debido al alivio del dolor tras un procedimiento intervencionista.

Un aspecto preocupante es que en 4 pacientes no se pudo documentar si hicieron uso del parche de fentanilo y el 13 % de los pacientes, a pesar de haber recibido aprobación para el tratamiento, nunca lo iniciaron. Entre ellos, 3 pacientes fallecieron antes de que se pudiera despachar el fármaco, aunque puede haber un subregistro de este dato, según lo discutido en la sección de resultados. Además, aproximadamente 5 pacientes recibieron el fármaco durante un internamiento que coincidió con su fallecimiento. Esto puede indicar que se está

captando de manera tardía la necesidad de optimizar la analgesia en estos pacientes, lo que resalta la importancia de mejorar la identificación de las necesidades de tratamiento.

Otro aspecto relacionado con la causa de no iniciar el tratamiento es el despacho tardío, debido a que el tiempo promedio entre la solicitud y el despacho del tratamiento fue de 8.68 días. Es crucial considerar este dato, ya que estos pacientes tienen una expectativa de vida muy baja y estas demoras pueden impactar significativamente en la analgesia adecuada y oportuna.

Los resultados de este estudio indican que el promedio del primer EVA fue de 7.84; en la segunda evaluación, el promedio del EVA se redujo a 3.52. Este cambio en el nivel de dolor se traduce en un cambio porcentual del 55.1 %, lo que significa que el dolor se redujo, en promedio, un 55 %, desde el momento de la colocación del parche hasta la primera evaluación.

La prueba t de Student aplicada a estos datos muestra que la diferencia en el nivel de dolor entre las dos evaluaciones es estadísticamente significativa. Esto proporciona evidencia sólida para afirmar que el tratamiento con parches de fentanilo tuvo un efecto positivo en la reducción del dolor en los pacientes. Sin embargo, es importante señalar que el cambio porcentual en la EVA se basa en el promedio de la muestra que contaba con registros completos de la EVA inicial y final, representando solo el 44 % de los pacientes. Esta limitación puede influir al interpretar los resultados, ya que un menor número de registros puede no reflejar adecuadamente la variabilidad en la respuesta al tratamiento entre todos los pacientes.

En la práctica clínica, estos resultados se consideran positivos, debido a que los estudios indican que una reducción del 30 % en la intensidad del dolor en la escala visual analógica (EVA) corresponde a una reducción clínicamente significativa del dolor (67,68).

Respecto a la literatura, los resultados concuerdan, debido a que los estudios clínicos indican que el uso de parches de fentanilo transdérmico puede resultar en una reducción significativa en los puntajes de EVA, con disminuciones entre el 24 % y más del 50 %, según la población de pacientes y de las condiciones específicas del estudio (69–71).

En este trabajo, el análisis de los resultados del EVA revela que el promedio del segundo EVA fue de 3.39, mientras que el promedio del tercer EVA fue de 5.0, lo que ocasiona un cambio porcentual de aproximadamente -47.49 %. Este incremento indica un aumento en la percepción del dolor, desde la segunda hasta la tercera evaluación, lo cual es preocupante, ya que sugiere que el tratamiento con parches de fentanilo no proporciona el alivio esperado para estos pacientes, lo cual se puede asociar a factores como la progresión de la enfermedad o la falta de flexibilidad en la dosificación del parche.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que, a pesar de este aumento en la puntuación del EVA, la prueba t de Student muestra que la diferencia no es estadísticamente significativa. Esto implica que, aunque se observó un cambio en la intensidad del dolor, no existe suficiente evidencia para concluir que este cambio es real y no el resultado de la variabilidad aleatoria.

La falta de significancia estadística puede estar relacionada con el tamaño reducido de la muestra, que contaba con registros completos del EVA, el cual correspondió a un 25.7 % para esta evaluación. Además, la variabilidad en la respuesta al tratamiento entre los pacientes puede influir en estos resultados.

A pesar de esto, se documentó en la literatura que algunos pacientes con cáncer en fase avanzada experimentan fallas terapéuticas al utilizar fentanilo transdérmico. Asimismo, se identificaron factores que pueden afectar negativamente la absorción del fentanilo, entre los cuales se encuentra la caquexia, la sudoración profusa y la circulación sanguínea dérmica reducida (57). Estos elementos fisiológicos son comunes en pacientes con enfermedades avanzadas y pueden comprometer la eficacia del tratamiento.

Otra desventaja del uso de sistemas transdérmicos es la relativa inflexibilidad en el ajuste de dosis, particularmente en el tratamiento de pacientes con dolor inestable, lo cual es común en un contexto de final de vida (57). Esto puede representar un desafío en el manejo del dolor en este tipo de pacientes, quienes a menudo requieren un ajuste rápido y efectivo de su tratamiento analgésico en función de las fluctuaciones en la intensidad del dolor. Por lo tanto, aunque el aumento en el EVA sugiere un deterioro en el control del dolor, la falta de significancia estadística limita la interpretación de estos hallazgos.

4.3. Limitaciones del estudio

Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes clínicos, los datos recopilados dependen de la calidad y la completitud de los registros médicos existentes. Esto pudo haber limitado la exactitud en la evaluación de la intensidad del dolor.

Al ser un estudio descriptivo, no es posible establecer relaciones causales entre las características clínicas y la respuesta al fentanilo. Esto impide la detección de factores específicos, como aspectos demográficos o factores clínicos que pueden influir de manera directa en la respuesta al tratamiento.

La variabilidad en la documentación de la respuesta analgésica entre los diferentes profesionales de la Salud también pudo haber influido en los resultados, como en los casos en los que fue necesario convertir descripciones cualitativas a valores numéricos.

Una limitación en el alcance del análisis de este estudio es su enfoque exclusivo en la evaluación del cambio en la intensidad del dolor con respecto a los parches de fentanilo, sin considerar otros tratamientos de apoyo, como el uso de opioides de rescate o procedimientos intervencionistas. Esta decisión metodológica restringe la evaluación del control del dolor a un solo aspecto, lo que puede subestimar o sobrestimar la efectividad del fentanilo en un contexto de analgesia multimodal.

Respecto al análisis de la eficacia analgésica, este estudio se limita a evaluar la disminución de la intensidad del dolor según la escala analgésica, sin considerar otros factores importantes en el control del dolor, como la calidad de vida o la mejoría en la función de los pacientes. Estos aspectos son clave para valorar el impacto real del tratamiento en los pacientes paliativos y excluirlos representa una limitante en la evaluación integral del beneficio del tratamiento.

La duración limitada del seguimiento en el estudio constituye otra limitación importante. El periodo de seguimiento abarca desde el 1 de julio de 2021 hasta el 31 de diciembre de 2023, lo cual puede resultar insuficiente para evaluar los efectos a largo plazo en términos de efectividad y seguridad del tratamiento con fentanilo transdérmico.

Capítulo V. Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

La mayoría de las personas pacientes a quienes se les aprobó el uso de parches de fentanilo transdérmico fueron mujeres en el grupo etario de 60 a 74 años, con predominio de diagnósticos oncológicos avanzados y con exposición previa a opioides. Este perfil clínico es consistente con la literatura, que describe una mayor prevalencia de dolor crónico en pacientes mayores y en condiciones oncológicas avanzadas, lo que respalda la aplicación del fentanilo en este contexto.

El motivo principal para la solicitud de fentanilo transdérmico fue la intolerancia a otros opioides, seguido de la contraindicación a estos por neurotoxicidad, cardiotoxicidad y nefrotoxicidad. Además, un alto porcentaje de las solicitudes estuvo asociado con el criterio de uso compasivo por dolor en fase terminal. Estos criterios justifican el uso del fentanilo como una alternativa viable en pacientes que no pueden tolerar otros opioides, en alineación con las indicaciones del protocolo institucional.

La dosis inicial más común fue de 25 µg/h, seguida de 50 µg/h, con pocos ajustes de dosis durante el seguimiento. La mediana de duración del tratamiento fue de 60 días, lo que evidencia el tiempo de uso para la mayoría de las personas pacientes, aunque la duración promedio fue de 148 días. Esta diferencia puede atribuirse al hecho de que el 70 % de los casos se encontraba en fase terminal y el 81 % de los pacientes analizados había fallecido en el momento de la evaluación, lo cual impacta en la continuidad del tratamiento.

El fentanilo transdérmico mostró una buena tolerabilidad en la mayoría de las personas pacientes, con un 57 % que continuó con la terapia hasta el momento de su muerte y solo un 14 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos no graves. Estos hallazgos destacan la permanencia del fentanilo transdérmico como alternativa de tratamiento en esta población, con una incidencia limitada de descontinuaciones por efectos adversos.

La puntuación promedio inicial del dolor, medida mediante la escala EVA, fue de 7.68 antes del inicio del tratamiento con fentanilo transdérmico. En la primera cita de control,

esta puntuación disminuyó a un promedio de 3.56 y la diferencia entre la primera y la segunda medición fue estadísticamente significativa, lo que implica un cambio relevante en la intensidad del dolor. Al final del tratamiento o en la última valoración de seguimiento, el promedio de EVA fue de 4.74. Sin embargo, el cambio en la puntuación entre la segunda y la tercera evaluación no fue estadísticamente significativo, lo que implica que no hay suficiente evidencia para concluir que este cambio es real y no el resultado de la variabilidad aleatoria.

El fentanilo transdérmico mostró una eficacia analgésica significativa en la mayoría de las personas pacientes, con una reducción en la intensidad del dolor que superó el umbral clínico de relevancia durante el periodo de seguimiento inicial. Aunque en evaluaciones posteriores se observó una tendencia al aumento en la puntuación EVA, este cambio no fue estadísticamente significativo, lo que indica que no se puede concluir con certeza un deterioro en el control del dolor en esas evaluaciones finales.

5.2. Recomendaciones

5.2.1. Para la práctica clínica

Considerar la rotación a fentanilo transdérmico en casos de intolerancia a otros opioides, en presencia de contraindicaciones específicas o cuando la administración oral no es factible, debido a su eficacia y su perfil de seguridad favorable.

Asegurar el uso de dosis equianalgésicas al realizar la rotación a fentanilo transdérmico, lo cual evita fallas terapéuticas y garantiza una transición segura y eficaz.

Incluir opciones de manejo analgésico complementario, como opioides de rescate o procedimientos intervencionistas, en pacientes con dolor irruptivo o fluctuante, lo que resulta especialmente relevante en las etapas avanzadas de la enfermedad.

Implementar un registro estructurado de la intensidad del dolor (EVA), la tolerabilidad y la evolución del paciente con el tratamiento, lo cual permite realizar un análisis continuo de la eficacia y seguridad del fármaco, creando una base de datos clínica útil para el manejo y para futuras investigaciones, al ofrecer datos uniformes y consistentes.

Realizar un seguimiento clínico frecuente y ajustar la dosis según la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes en fases avanzadas que presentan variaciones en la intensidad del dolor.

Implementar protocolos de manejo del dolor con base en evidencia científica y en guías clínicas, asegurando un enfoque analgésico efectivo y fundamentado en resultados clínicos.

Optimizar el proceso de solicitud y dispensación del fentanilo transdérmico, lo cual garantiza una analgesia oportuna. Esto puede incluir estrategias como la inclusión del fentanilo transdérmico en la lista oficial de medicamentos (LOM) para su uso en medicina paliativa, de acuerdo con las indicaciones validadas en la literatura.

5.2.2. Para la investigación futura

Realizar investigaciones prospectivas y controladas para evaluar de forma integral la eficacia analgésica y la tolerabilidad del fentanilo transdérmico a través del tiempo, estableciendo correlaciones con el perfil demográfico y otras características de la población. Lo anterior tiene el fin de identificar factores que influyen en la efectividad del tratamiento.

Evaluar el impacto de los tratamientos de apoyo (opioides de rescate o procedimientos intervencionistas) en la respuesta analgésica, lo cual proporciona una visión más completa del manejo del dolor y permite optimizar las estrategias terapéuticas.

Incluir en los estudios el efecto del fentanilo transdérmico en síntomas adicionales, como la disnea y analizar su impacto en la calidad de vida y funcionalidad, aspectos clave en el contexto paliativo.

Extender la duración del seguimiento para permitir el análisis de los efectos a largo plazo del tratamiento con fentanilo transdérmico en esta población.

Bibliografía

1. Brant JM. The global experience of cancer pain. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2010;11(SUPPL.1):1-5.

2. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2008 [cited 2024 Oct 5];1138:278–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18837907

3. Ballarín Castany A, Serrá Rigol T, Cereceda Ferrés M, Serrarols Soldevila M, Oller Piqué R, Gómez-Batiste X. [Prevalence and clinical characteristics of pain in patients with advanced chronic disease]. Aten Primaria [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 5];55 (12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37703806

4. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;2013:CD008270

5. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EAMT. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. Drug Saf. 2003; 26: 1-10.

6. Paice JA, Bohlke K, Barton D, Craig DS, El-Jawahri A, Hershman DL, *et al.* Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO guideline. J Clin Oncol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 5];41 (4):914–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36469839

7. Corli O, Floriani I, Roberto A, Montanari M, Galli F, Greco MT *et al.* Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV "real life" trial on the variability of response to opioids. Ann Oncol [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Oct 5];27 (6):1107–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26940689/

8. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet [Internet]. 1999 May 15 [cited 2024 Oct 5];353 (9165):1695–700. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10335806

9. International Association for the Study of Pain. Terminology [Internet]. [cited 2024 Sep 30]. Available from: https://www.iasp-pain.org/resources/terminology

10. Lemaire A, George B, Maindet C, Burnod A, Allano G, Minello C. Opening up disruptive ways of management in cancer pain: the concept of multimorphic pain. Support Care Cancer [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Oct 5];27 (8):3159–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093768

11. Twycross R. Cancer pain classification. Acta Anaesthesiol Scand [Internet]. 1997 [cited 2024 Oct 5];41(1 Pt 2):141–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9061097

12. Caraceni A, Shkodra M. Cancer pain assessment and classification. Cancers (Basel) [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Oct 5];11 (4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30974857

13. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. Physiol Rev [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Oct 5];101 (1):259–301. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584191

14. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. Vol. 397, The Lancet. 2021.

15. Van Den Beuken-Van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Oct 5];51 (6):1070-1090.e9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112310/

16. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. J Pain Symptom Manag. 2014;48: 400-414.

17. Strang P. Cancer pain--a provoker of emotional, social and existential distress. Acta Oncol [Internet]. 1998 [cited 2024 Oct 5];37(7–8):641–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10050980

18. Strang P. Emotional and social aspects of cancer pain. Acta Oncol (Madr). 1992;31 (3): 245-250

19. Edwards H, Bennett M. Access to Opioids for Patients with Advanced Disease. Curr Pharm Des [Internet]. 2019 Jul 23 [cited 2024 Oct 5];25 (30):3203–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333089

20. Ripamonti CI. Pain management. Ann Oncol [Internet]. 2012 [cited 2024 Oct 5];23 Suppl 10(SUPPL. 10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22987980

21. Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. J Clin Oncol [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2024 Oct 5];32 (16):1662–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799466

22. Paice JA, Bohlke K, Barton D, Craig DS, El-Jawahri A, Hershman DL, *et al.* Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO guideline. J Clin Oncol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 5];41 (4):914–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36469839

23. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2018 Mar 2 [cited 2024 Oct 5];115 (9):135–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563006

24. Nalamachu SR. Opioid rotation in clinical practice. Adv Ther [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Oct 5];29 (10):849–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054690/

25. Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. Lancet Oncol [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2024 Oct 5];2 (3):165–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11902567

26. Lehmann KA, Zech D. Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. J Pain Symptom Manage [Internet]. 1992 [cited 2024 Oct 15];7(3 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1517637

27. Calderon E. Fentanilo transdérmico (Durogesic®): características farmacológicas y aplicación clínica. 1999 [cited 2024 Oct 15]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/237656553

28. Hair PI, Keating GM, McKeage K. Transdermal matrix fentanyl membrane patch (matrifen): in severe cancer-related chronic pain. Drugs [Internet]. 2008 [cited 2024 Oct 15];68 (14):2001–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18778121

29. FDA. 4756459. [cited 2024]. Fentanyl Transdermal System (marketed as Duragesic) Information | FDA. Available from: https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fentanyl-transdermal-system-marketed-duragesic-information

30. U.S. Food and Drug Administration. Duragesic (fentanyl) transdermal system label. [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 28]. Available from: www.fda.gov/medwatch. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019813s081lbl.pdf#page=52

31. Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. Drugs [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Oct 6];77 (7):747–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28337672/

32. Lehmann KA, Zech D. Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. J Pain Symptom Manage [Internet]. 1992 [cited 2024 Oct 6];7(3 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1517637

33. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2000 [cited 2024 Oct 6];38 (1):59–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10668859

34. Lötsch J, Walter C, Parnham MJ, Oertel BG, Geisslinger G. Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Oct 6];52 (1):23–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100195

35. Heinl C, Drdla-Schutting R, Xanthos DN, Sandkühler J. Distinct mechanisms underlying pronociceptive effects of opioids. Journal of Neuroscience. 2011;31 (46):1-12.

36. Morgan MM, Tran A, Wescom RL, Bobeck EN. Differences in antinociceptive signalling mechanisms following morphine and fentanyl microinjections into the rat periaqueductal gray. Eur J Pain [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Oct 6];24 (3):617–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785128/

37. Eshleman AJ, Nagarajan S, Wolfrum KM, Reed JF, Nilsen A, Torralva R *et al.* Affinity, potency, efficacy, selectivity, and molecular modeling of substituted fentanyls at opioid receptors. Biochem Pharmacol [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Oct 6];182. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091380

38. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. Drugs [Internet]. 1997 [cited 2024 Oct 6];53 (1):109–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9010652

39. Mercadante S, Arcuri E. Pharmacological management of cancer pain in the elderly. Drugs Aging. 2007;24:1-10

40. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl - A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. Drugs [Internet]. 1997 Oct 19 [cited 2024 Oct 6];53 (1):109–38. Available from: https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199753010-00011

41. Jobski K, Bantel C, Hoffmann F. Abuse, dependence and withdrawal associated with fentanyl and the role of its (designated) route of administration: an analysis of spontaneous reports from Europe. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 6];79 (2):257–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36525039/

42. Cocoros NM, Larochelle MR, Popovic J, Petrone AB, Kornegay C, Ju J, *et al.* Assessment of prior opioid tolerance among new users of fentanyl transdermal system in FDA's Sentinel System. Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Oct 6];28 (1):112–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30379379

43. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy, and quality of life. J Pain Symptom Manage [Internet]. 1997 [cited 2024 Oct 17];13 (5):254–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9185430

44. Kongsgaard UE, Poulain P. Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. Eur J Pain [Internet]. 1998 [cited 2024 Oct 17];2 (1):53–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10700301

45. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L *et al.* Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. Eur J Pain [Internet]. 2008 Nov [cited 2024 Oct 17];12 (8):1040–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353696

46. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GLA, Richarz U, *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): 1311-1320

47. Wang DD, Ma TT, Zhu HD, Peng CB. Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. J Cancer Res Ther. 2018;14 (8): 1-8.

48. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, *et al.* Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2018;29:166–91.

49. Park JH, Kim JH, Yun SC, Roh SW, Rhim SC, Kim CJ, *et al.* Evaluation of efficacy and safety of fentanyl transdermal patch (Durogesic® D-TRANS) in chronic pain. Acta Neurochir (Wien). 2011;153 (1):1-6

50. Allan L, Hays H, Jensen NH, Le Polain De Waroux B, Bolt M, Donald R, *et al.* Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. Br Med J. 2001;322 (7295): 1-5

51. Real Academia Española. [versión 23.7 en línea]. [cited 2023 Nov 11]. Diccionario de la lengua española. Available from: https://dle.rae.es/edad

52. Real Academia Española. [versión 23.7 en línea]. [cited 2023 Nov 11]. Diccionario de la lengua española. Available from: https://dle.rae.es/sexo

53. McQuay HJ, Moore A. Methods of therapeutic trials. In: Wall and Melzack's Textbook of Pain. Sixth Edition. Saunders; 2013

54. Robinson CL, Phung A, Dominguez M, Remotti E, Ricciardelli R, Momah DU *et al.* Pain Scales: What Are They and What Do They Mean. Curr Pain Headache Rep [Internet].

2024 Jan 1 [cited 2024 Oct 26];28 (1):11–25. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-023-01195-2

55. Rahman S, Trussell A, Pearson SA, Buckley NA, Karanges EA, Cairns R *et al.* Trends in transdermal fentanyl utilisation and fatal fentanyl overdose across Australia (2003-2015). Drug Alcohol Rev [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Oct 21];41 (2):435–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34628699

56. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, Brunsch-Radbruch A, Grond S, Lehmann KA. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. Palliat Med [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 21];15 (4):309–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12054148

57. Clemens KE, Klaschik E. Clinical experience with transdermal and orally administered opioids in palliative care patients—A retrospective study. Jpn J Clin Oncol [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2024 Oct 26];37 (4):302–9. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/jjco/hym017

58. Grond S, Zech D, Lehmann KA, Radbruch L, Breitenbach H, Hertel D. Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain: a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. Pain [Internet]. 1997 Jan [cited 2024 Oct 21];69(1–2):191–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060030

59. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EAMT. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. Drug Saf [Internet]. 2003 [cited 2024 Oct 21];26 (13):951–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583070/

60. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. Pain [Internet]. 1996 [cited 2024 Oct 25];64 (3):527–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8783318

61. Zhuo M, Triantafylidis LK, Li J, Paik JM. Opioid Use in the Nondialysis Chronic Kidney Disease Population. Semin Nephrol [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Oct 25];41 (1):33–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33896472/

62. Donner B, Zenz M, Strumpf M, Raber M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. J Pain Symptom Manage [Internet]. 1998 Mar [cited 2024 Nov 1];15 (3):168–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9564118

63. Nugent M, Davis C, Brooks D, Ahmedzai SH. Long-term observations of patients receiving transdermal fentanyl after a randomized trial. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 22];21 (5):385–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11369159

64. Sloan PA, Moulin DE, Hays H. A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain. J Pain Symptom Manage [Internet]. 1998 Aug [cited 2024 Oct 22];16 (2):102–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737101/

65. Jakobsson M, Strang P. Fentanyl patches for the treatment of pain in dying cancer patients. Anticancer Res. 1999;19 (5):C.

66. Muijsers RBR, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. Drugs [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 25];61 (15):2289–307. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11772140

67. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 26];94 (2):149–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11690728/

68. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, *et al.* Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. J Pain. 2008 Feb 1;9 (2):105–21

69. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. Drugs [Internet]. 1997 [cited 2024 Oct 26];53 (1):109–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9010652

70. Agarwal S, Polydefkis M, Block B, Haythornthwaite J, Raja SN. Transdermal fentanyl reduces pain and improves functional activity in neuropathic pain states. Pain Med [Internet]. 2007 Oct [cited 2024 Oct 26];8 (7):554–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17883740/

71. Hammack JE, Mailliard JA, Loprinzi CL, Respond RM, O'Fallon JR, Wilwerding MB, *et al.* Transdermal fentanyl in the management of cancer pain in ambulatory patients: an open-label pilot study. J Pain Symptom Manage [Internet]. 1996 [cited 2024 Oct 26];12 (4):234–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8898507/

Anexos

Anexo 1. Protocolo institucional para el uso de parches de fentanilo

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Dirección de Farmacoepidemiología
Area de Medicamentos y Terapéutica Clínica
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

ANEXO 1. PROPUESTA DE PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA EL USO DE PARCHES DE FENTANILO TRANSDÉRMICO 25-50-100 MCG/H/72 HORAS NO LOM PARA ANALGESIA EN DOLOR SEVERO DE DIFÍCIL CONTROL EN ADULTOS.

Presentaciones:
Fentanilo Parche transdérmico 25mcg/h/72 horas código: 1-11-17-0001.
Fentanilo Parche transdérmico 50mcg/h/72 horas código: 1-11-17-0002.

Grupo Analgésico Narcótico y antagonistas.

Criterios para la utilización:

1. Dolor crónico severo y de difícil control, de origen oncológico o no oncológico, en pacientes adultos con contraindicación al uso de agentes LOM por:
   - Neurotoxicidad.
   - Cardiotoxicidad.
   - Nefrotoxicidad.
   - Hepatotoxicidad.

   1.1 Debe estar documentado en EDUS como parte de su control clínico.

2. Dolor origen oncológico o no oncológico controlado, de severa intensidad en el pacientes con enfermedad renal crónica estadio IV o V (TFGe ≤29 mL/min/1.73m2)

   2.1 Debe estar documentado en EDUS como parte de su control clínico.

3. Paciente con dolor crónico severo controlado en tratamiento con opioides LOM que presenta efectos adversos graves que contraindican la continuación con estos agentes.

   5.1 Estos efectos adversos graves deben estar documentados en EDUS como parte de su control clínico.

   5.2 Debe haberse realizado el reporte de sospecha de reacción adversa.

6. Pacientes con dolor en fase terminal.

7. Valoración de riesgo de farmacodependencia a través de cuestionario CAGE-AID en pacientes con dolor crónico no oncológico de previo a esta gestión.

Para efectos de este protocolo, se define dolor severo como dolor de intensidad 7-10 según la Escala Numérica del Dolor (END) o Escala Visual Análoga (EVA).

Dosificación.
1. Pacientes sin tratamiento con opiodes: dosis inicial de fentanilo en parche, 25ug/h.
2. Pacientes con tratamiento previo con opioides se debe de realizar conversión de dosis de morfina a fentanilo en parche.

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Dirección de Farmacoepidemiología
Area de Medicamentos y Terapéutica Clínica
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

- A los 3-7 días del inicio del uso de parches de fentanilo o de un aumento de dosis se debe de evaluar el paciente.
- Luego del inicio del tratamiento se debe valorar respuesta terapéutica y efectos adversos a las 4 semanas.
- Titulación o aumento de dosis se realiza en incrementos de 25ug/h de acuerdo con la respuesta terapéutica del paciente.

No suspender abruptamente el medicamento en un paciente físicamente dependiente.

Especificaciones para uso institucional.

Nivel de Usuario: 2C | Clave: RE
Inicio de terapia para prescripción exclusiva por Médico Especialista en Medicina Paliativa en Adultos.
Para la continuación de tratamiento, puede ser realizada también en Clínicas del Dolor debidamente establecidas y acreditadas.

Procedimiento de la solicitud no LOM:

Para el inicio de la terapia se debe remitir al Comité Local de Farmacoterapia la solicitud por medio del Formulario para solicitud de un medicamento no LOM para tratamiento crónico y el formulario de este protocolo, por delegación del Comité Central de Farmacoterapia el nivel local resuelve y comunica mediante informe periódico.

Para la continuación de la terapia, se deberá remitir al Comité Local de Farmacoterapia el formulario de este protocolo con la solicitud de continuación del tratamiento, a intervalos de 3 meses.

El uso excepcional para otras condiciones no descritas en este protocolo requiere aprobación individualizada por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF); el médico prescriptor debe exponer su solicitud justificada mediante el formulario de solicitud para tratamiento crónico no LOM, la gestión debe acoger la normativa y procedimientos institucionales vigentes.

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Dirección de Farmacoepidemiología
Area de Medicamentos y Terapéutica Clínica
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

ANEXO 2. FORMULARIO PARA ADJUNTAR A LA SOLICITUD DE TRATAMIENTO NO LOM CRÓNICO PARA EL USO DE FENTANILO PARCHE EN PACIENTES ADULTOS.

Fecha: ____/____/____
Centro: _____.
Nombre del paciente: _____.
Número de expediente: _____.
Nombre y código del médico prescriptor_____.

Etapa de tratamiento, marque con X: Inicio _____ Continuación____.

Dosis solicitada: _____.
Duración de tratamiento, marque con X: 1 mes _____ 3 meses _____

A. INICIO DE TERAPIA

Criterios para la utilización con base en la justificación clínica de uso, MARQUE CON X:

☐ Dolor crónico severo y de difícil control, de origen oncológico o no oncológico, en pacientes adultos con contraindicación al uso de agentes LOM por:
- ☐ Neurotoxicidad
- ☐ Cardiotoxicidad
- ☐ Nefrotoxicidad
- ☐ Hepatotoxicidad

☐ Se encuentra documentado en EDUS.

☐ Dolor origen oncológico o no oncológico controlado, de severa intensidad en el pacientes con enfermedad renal crónica estadio IV o V (TFGe ≤29 mL/min/1.73m2)
- ☐ Documentado en EDUS.

☐ Paciente con dolor crónico severo controlado en tratamiento con opioides LOM que presenta efectos adversos graves que contraindican la continuación con estos agentes.
- ☐ Efectos adversos graves documentado en EDUS
- ☐ Reporte de sospecha de reacción adversa.

☐ Pacientes con dolor en fase terminal.

☐ Valoración de riesgo de farmacodependencia a través de cuestionario CAGE-AID, excepto pacientes con dolor en fase terminal.

B. CONTINUACIÓN DE TRATAMIENTO

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico

HOJA #

Anexo Hoja de Recolección de Datos

Estudio "Perfil clínico y respuesta analgésica de los pacientes a los que se les aprobó parche de fentanilo del Servicio de Medicina Paliativa del Centro Nacional del Control del Dolor y Cuidados Paliativos durante el periodo del 1 de julio 2021 al 31 diciembre 2023.".

Investigadores Principales: Dra. Fabiola Andrea Arias Díaz (Residente Medicina Paliativa UCR). Teléfono 87108622 Correo: fabiarias94@gmail.com

Investigadores Secundarios: Dr. Alejandro Vargas Bermúdez (Medico Asistente Medicina Paliativa). Teléfono 83282765 Correo: alejandro7759@gmail.com

Número consecutivo del paciente _____ Fecha de Ingreso ___/___/___

Revisión de Criterios de inclusión

1. Rango de edad: 18 años en adelante.
2. Género: Femenino y masculino
3. Etnia: Cualquier etnia
4. Pacientes a los que se les aprobó parche de fentanilo en la CCSS a través de protocolos NO LOM.
5. Del Servicio de Medicina Paliativa del Centro Nacional del Control del Dolor y Cuidados Paliativos.
6. Durante periodo del 1 de julio 2021 al 31 diciembre 2023.

Revisión de Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 18 años a los que se les aprobó parche de fentanilo en la CCSS a través de protocolos NO LOM.
2. Pacientes a los que se les aprobó parche de fentanilo en la CCSS a través de protocolos NO LOM en un periodo de tiempo diferente del 1 de julio 2021 al 31 diciembre 2023.
3. Pacientes pertenecientes a los servicios de Medicina Paliativa de otro centro médico diferente del Centro Nacional del Control del Dolor y Cuidados Paliativos.

Cumple todos los criterios de inclusión y no tiene criterios de exclusión, por lo tanto, puede ser incluido en el estudio 1. Sí ☐ 2. No☐

DATOS DEMOGRÁFICOS

1. **Edad**: _____ (Tiempo que ha vivido una persona en años cumplidos)
2. **Sexo**: (Condición orgánica, masculina o femenina)
   - ☐Femenino
   - ☐Masculino

INFORMACIÓN CLINICA

3. **Diagnóstico de Seguimiento Paliativo**: (Nombre de la patología por la cual el paciente es candidato a seguimiento por un médico especialista en Medicina Paliativa)
   - Cáncer de:

Aprobado por CEC-CENTRAL-CCSS
Fecha de resolución: 03 de junio del 2024
No. de sesión: 019-2024

        - ☐Mama
        - ☐Pulmón
        - ☐Colon
        - ☐Gástrico
        - ☐Recto
        - ☐Ano
        - ☐Otro (especificar): _____
    - ERC
        - ☐Estadio IV
        - ☐Estadio V
    - Otra (especificar): _____

4. **Tratamiento Opioide Previo:**
    - ☐Sí
    - ☐No
    - Si sí, por favor especifique el tipo de tratamiento recibido:
        - ☐Tramadol
        - ☐Codeína
        - ☐Morfina
        - ☐Metadona
        - Otro (especificar): _____

5. **Criterios Clínicos para Tratamiento NO LOM con Parches de Fentanilo:**
    - ☐Dolor crónico severo y de difícil control, de origen oncológico o no oncológico, en pacientes adultos con contraindicación al uso de agentes LOM por:
        - ☐Neurotoxicidad
        - ☐Cardiotoxicidad
        - ☐Nefrotoxicidad
        - ☐Hepatotoxicidad
    - ☐Dolor origen oncológico o no oncológico controlado, de severa intensidad en pacientes con ERC IV O V (TFG ≤29mL/min/1.73m2)
    - ☐Paciente con dolor crónico severo controlado en tratamiento con opioides LOM que presenta efectos adversos graves que contraindican la continuación con estos agentes
    - ☐Pacientes con dolor en fase terminal

6. **Dosis de Fentanilo Prescrita:**
    - Inicial: _____ mcg/h (especificar)
    - Primera Valoración: _____ mcg/h (especificar)
    - Final: _____ mcg/h (especificar)

FECHAS RELEVANTES:

7. **Duración de Tratamiento con Parches de Fentanilo:**
    - Fecha de Solicitud: _____
    - Fecha de Inicio: _____
    - Fecha de Primera Valoración: _____

Aprobado por CEC-CENTRAL-CCSS
Fecha de resolución: 03 de junio del 2024
No. de sesión: 019-2024

- Fecha de Finalización y/o Seguimiento: _____

Evaluación del Dolor:

8. **Registro de Escala de Dolor Antes del Tratamiento con Parches de Fentanilo:**
   - ☐Sí
   - ☐No
   - Si sí, por favor especificar la intensidad del dolor en la escala correspondiente:
     - Escala Visual Analógica (EVA) de Intensidad: _____ cm
     - Escala Numérica de Intensidad: _____

9. **Registro de Escala de Dolor en la Primera Valoración Después del Inicio del Tratamiento:**
   - ☐Sí
   - ☐No
   - Si sí, por favor especificar la intensidad del dolor en la escala correspondiente:
     - Escala Visual Analógica (EVA) de Intensidad: _____ cm
     - Escala Numérica de Intensidad: _____
10. **Registro de Escala de Dolor al Final del Tratamiento:**
   - ☐Sí
   - ☐No
   - Si sí, por favor especificar la intensidad del dolor en la escala correspondiente:
     - Escala Visual Analógica (EVA) de Intensidad: _____ cm
     - Escala Numérica de Intensidad: _____

Cambio en la Intensidad del Dolor:

- **Cambio en la Intensidad del Dolor (Primera Valoración):**
  - EVA inicial - EVA en la primera valoración: _____
  - Escala numérica inicial - Escala numérica en la primera valoración: _____
- **Cambio en la Intensidad del Dolor (Final):**
  - EVA inicial - EVA final: _____
  - Escala numérica inicial - Escala numérica final: _____

Iniciales de Persona que recolecto los datos _____ Fecha de recolección _____

FRANCINIE SOTO FLORES (FIRMA)
Firmado digitalmente por FRANCINIE SOTO FLORES (FIRMA)
Fecha: 2024.06.19 07:23:50 -06'00'

Aprobado por CEC-CENTRAL-CCSS
Fecha de resolución: 03 de junio del 2024
No. de sesión: 019-2024

Anexo 3. Registro de investigación al Conis

CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACION EN SALUD
San José, Calle 16, avenidas 6 y 8, Edificio Norte, Primer piso

San José, 24 de julio de 2024
CONIS-226-2024
Página 1 de 1

Señores
Comité Ético Científico
Caja Costarricense de Seguro Social

Estimados señores:

En la sesión ordinaria Nº29 modalidad virtual por medio de la plataforma TEAMS del 24 de julio del 2024, se tomó el siguiente acuerdo:

ACUERDO N°10: Se procede con el registro del protocolo R024-SABI-00353 "Cuidados Paliativos durante el periodo del 1 de julio 2021 al 31 diciembre 2023". Investigadora principal: Fabiola Andrea Arias Díaz. **VOTACIÓN: APROBADO POR UNANIMIDAD Y EN FIRME.**

Cordialmente,

JACQUELING PERAZA VALVERDE (FIRMA)
PERSONA FISICA, CPF-07-0080-0980.
Fecha declarada: 24/07/2024 03:44:50 PM
Esta es una representación gráfica únicamente,
verifique la validez de la firma.

MINISTERIO DE SALUD
CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACION EN SALUD
CONIS
COSTA RICA

Dra. Jacqueline Peraza Valverde
Presidente suplente
Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS)

C. Archivo

Apdo. Postal 10123 – 1000 SJ, CR
www.ministeriodesalud.go.cr
Tel (506) 4003 5425 / 40035426
Email. conis@misalud.go.cr