

INFAC

ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA

<http://www.euskadi.net/sanidad>

RESPONDIENDO PREGUNTAS DESDE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Desde febrero de 1999 un grupo de profesionales de Atención Primaria de Gipuzkoa (médicos, enfermeras y farmacéuticas) nos reunimos periódicamente para dar respuesta a problemas clínicos concretos, surgidos desde nuestra práctica diaria.

Pretendemos conocer el grado de "evidencia" en que se basan nuestras decisiones en la práctica diaria ante una situación concreta. Hemos de tener en cuenta que la *Medicina Basada en la Evidencia* integra la experiencia personal con las mejores pruebas obtenidas de una búsqueda sistemática de la literatura. Todo ello aplicado a un paciente o problema concreto en un contexto determinado.

El esquema de trabajo es el siguiente:

1. **"Tormenta de ideas"** sobre problemas clínicos y priorización de temas (por el interés que tienen entre los participantes de la reunión).
2. **Formular una pregunta** que defina claramente nuestro problema y que incluya los siguientes componentes: paciente/problema, intervención/comparación, resultados de la intervención (1). Una vez determinada la pregunta se decide el tipo de estudio más adecuado para responder a la pregunta.
3. Realizar una **búsqueda bibliográfica** en las bases de datos como: Cochrane Library, Best Evidence, Trip Database, Medline, IME (Índice Médico Español) y libros como Clinical Evidence o UpToDate, etc...
4. Realizar una **lectura crítica** de las referencias encontradas siguiendo un proceso explícito, formal y estructurado de lectura crítica según las directrices del CASP (Critical Appraised Skills Programme) (2). (ver Anexo "11 preguntas para dar sentido a un ensayo clínico")
5. Elaborar un **resumen estructurado** que responda a la pregunta formulada. Cuando se evalúa un único artículo se realiza en forma de CAT (Critically Appraised Topic) (3). En las ocasiones en las que la respuesta se basa en más de una referencia se ha optado por seguir el mode-

lo utilizado por el Centro de Efectividad Clínica del Instituto de Salud Pública de Monash (Australia) (4).

Habitualmente las preguntas que nos planteamos tienen relación con pacientes concretos, aunque también hemos abordado preguntas de ámbito general, sin referencia a una circunstancia clínica específica.

Pensamos que es un trabajo que puede ser de interés para el resto de profesionales de Atención Primaria y, para que las conclusiones de este grupo tengan la mayor utilidad posible, nos parece oportuno utilizar un instrumento estable de difusión de conocimientos como es el INFAC al que acceden los profesionales sanitarios de la C.A.P.V. Utilizaremos un apartado del INFAC al que llamaremos **"Respondiendo preguntas desde la Medicina Basada en la Evidencia en Atención Primaria"** para dar difusión a aquellas respuestas que consideremos de mayor interés y utilidad práctica.

Si queréis más información sobre nuestro grupo de trabajo u obtener los originales de nuestras revisiones podéis contactar con: **C.S. ALZA (biblioteca) (e-mail: alzabib@chdo.osakidetza.net)** y por supuesto, os animamos a que participéis en el grupo ya sea con vuestra asistencia o planteándonos los problemas que os surjan en vuestros centros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richardson WS, Wilson MC. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP Journal Club 1995; 123(Nov-Dec):A-12.
2. Appraising and interpreting evidence. Critical Skills Programme (CASP) and Health Care Libraries Unit (HCLU), editor. 1999. Oxford, Update Software.
3. Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/catbank.html>
4. Centre for Clinical Effectiveness. Monash Medical Center <http://www.med.monash.edu.au/publichealth/cce/index.html>

“Fentanilo transdérmico frente a morfina oral de liberación sostenida en el tratamiento del dolor oncológico”

Autores: Grupo de trabajo de Medicina basada en la Evidencia en Atención Primaria de Gipuzkoa

En esta primera revisión que presentamos hemos tratado de reflejar nuestro esquema de trabajo lo más fielmente posible de forma que se recoja la metodología seguida. En futuras revisiones haremos una versión simplificada que incluya la pregunta a evaluar y los comentarios y conclusiones de los revisores (podrá pedirse la revisión original).

1. Título:

"Fentanilo transdérmico frente a morfina oral de liberación sostenida en el tratamiento del dolor oncológico"

2. Pregunta:

En pacientes con dolor oncológico en fase terminal que atendemos habitualmente en Atención Primaria: ¿el fentanilo transdérmico es más eficaz, más seguro y mejor tolerado que la morfina oral retardada en el control del dolor?

3. Autor/a de la pregunta y situación que motivó la pregunta:

En el equipo de Atención Primaria del Centro de Salud de ALZA de San Sebastián ante la presentación por parte del laboratorio fabricante de un producto nuevo que, en principio, puede ser útil para tratar pacientes terminales.

4. Búsqueda:

El tipo de estudio más adecuado para responder a nuestra pregunta sobre eficacia y seguridad es el **ensayo clínico aleatorizado controlado**. Se consultaron las siguientes fuentes: Medline, Best-Evidence, Cochrane Library, UpToDate, Trip Database, CINHAL, Clinical Evidence. Se realizaron dos estrategias de búsqueda diferentes en Medline Pub Med y en Cochrane Library. De las 13 referencias encontradas sólo 2 respondían a la pregunta planteada. El resto o bien no eran ensayos clínicos aleatorizados controlados (eran revisiones sobre el tema o estudios dosis-respuesta) o no comparaban directamente fentanilo transdérmico con morfina oral.

5. Comentario del revisor:

- Dadas las dificultades de realizar ensayos clínicos en pacientes terminales oncológicos, son pocos los localizados con diseño apropiado que permitan contestar a la pregunta.
- Los dos ensayos analizados presentan serios problemas metodológicos por lo que sus conclusiones deben de valorarse con mucha cautela. Los ensayos no son ciegos, lo cual es un inconveniente a la hora

de obtener resultados concluyentes, en especial en patologías tan subjetivas como es el dolor crónico. Obviamente, no pueden realizarse ensayos controlados frente a placebo por razones éticas, pero sí frente al standard, la morfina oral, utilizando técnicas de enmascaramiento, que no es el caso de ninguno de los dos ensayos revisados por lo que se compromete la validez de los mismos.

- Los pacientes en tratamiento con Fentanilo parecen precisar más ajuste de dosis y medicación de rescate, quizás por la necesidad de conversión de dosis desde la morfina oral. Se debe tener en cuenta que el fentanilo transdérmico no es un paso previo al tratamiento con morfina oral, sino una opción ante la imposibilidad de la administración de la misma, y que además, es necesario el uso de morfina en el periodo de titulación de dosis y como medicación de rescate.
- El fentanilo transdérmico puede tener un uso eventual en caso de intolerancia oral del paciente. No se ha evaluado frente a otras alternativas como las bombas de infusión subcutánea.
- En los pacientes que toleran la vía oral la administración de morfina oral de liberación sostenida parece la alternativa más razonable.

6. Conclusiones:

Tras la lectura crítica de los 2 ensayos clínicos encontrados, y en base a la metodología detallada anteriormente, la mejor respuesta encontrada a nuestra pregunta y expresada según niveles de evidencia es:

El fentanilo transdérmico no es más eficaz que la morfina oral en el tratamiento del dolor oncológico en fase terminal. Nivel Ib de evidencia (ver Anexo "Categorías de Evidencia y Grados de Recomendación")

9. Autor:

Grupo de trabajo Medicina Basada en la Evidencia en Atención Primaria de Gipuzkoa.

10. Fecha de la revisión: Noviembre de 1999.

A continuación se evalúan los 2 ensayos que cumplen los criterios especificados:

ESTUDIO Nº1	J. O. Wong, G. L. Chiu, C. J. Tsao, and C. L. Chang. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. Acta Anaesthesiol Sin, 1997; 35:25-32
Tipo de estudio Nivel de Evidencia	Ensayo clínico Nivel I de evidencia (ver Anexo "Categorías de Evidencia y Grados de Recomendación")
Descripción	Incluye 47 pacientes (> de 18 años con expectativa de vida superior a 2 meses). Tras una fase de estabilización con morfina oral (acción rápida) de 15 días de duración, los pacientes fueron asignados aleatoriamente, sin especificarse el método, al grupo de tratamiento con Fentanilo (F) o Morfina oral retardada (M). Las variables que se midieron fueron: dolor (escala verbal), actividades diarias, uso de morfina de rescate, efectos secundarios, preferencias y satisfacción de los pacientes.
Validez	Los dos grupos muestran diferencias previas al inicio del estudio en cuanto a la duración del dolor y dosis de morfina (más graves los del grupo M) sin ser estadísticamente significativas por el reducido tamaño muestral, del que no se da ninguna explicación en el artículo. Se desconocen otras variables como comorbilidad y nivel sociofamiliar. Existen 7 pérdidas; 3 por falta de efecto analgésico sin especificarse a qué grupo pertenecen. No se dan los datos necesarios para calcular ni el RR ni el NNT (ver Anexo "Medidas de eficacia clínica". No se realiza análisis por intención de tratar).
Resultados del estudio	No se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las variables recogidas. Ambos tratamientos mejoran las escalas del dolor pre y post tratamiento.
Conclusiones autores	Los dos tratamientos son igualmente efectivos y tolerados, pero fentanilo puede ser ventajoso en los pacientes con intolerancia a la vía oral.
Comentarios / Revisor	El estudio presenta serios problemas de diseño: muestra muy pequeña, pérdidas que no se pueden evaluar, no se efectúa análisis por intención de tratar. Sospecha de grupos no comparables. La conclusión de los autores en referencia a las ventajas del F en los pacientes con intolerancia a la vía oral no se infiere de los resultados del estudio, es una opinión de los autores. Este trabajo no permite extraer ninguna conclusión.

ESTUDIO Nº 2	S. Ahmedzai and D. Brooks. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. J Pain Symptom Manage, 1997;13:254-261
Tipo de estudio Nivel de Evidencia	Ensayo clínico aleatorizado, abierto y con diseño cruzado Nivel I de evidencia (ver Anexo "Categorías de Evidencia y Grados de Recomendación")
Descripción	202 pacientes en centros de atención paliativa en el Reino Unido con expectativa de vida mayor de 1 mes con dosis estable de morfina. Se distribuyeron de forma aleatoria, sin especificarse el método, a dos grupos (101 pacientes cada uno), de forma que durante los primeros 15 días los grupos recibieran fentanilo (F) o morfina (M) para luego cambiar al tratamiento alternativo durante otros 15 días, sin periodo de blanqueo. Las variables principales que se midieron fueron: dolor y calidad de vida (escalas validadas) y sueño-somnolencia. Las variables secundarias fueron: uso de morfina de rescate, función intestinal, efectos secundarios y preferencia del paciente por uno de los tratamientos.
Validez	Los dos grupos eran comparables al inicio del estudio pero no se especifican variables socio-familiares. Ni los pacientes ni los médicos eran ciegos al tratamiento. Se efectúan cálculos "a priori" del tamaño muestral. Completaron el estudio el 49.5 % de los pacientes del grupo F/M y el 59 % de los del grupo M/F. Debido a las pérdidas y al efecto remanente entre las dos fases sólo se analizaron los datos de la Fase I correspondientes a dolor, sueño-somnolencia y calidad de vida (mediante una comparación en "paralelo" entre los dos grupos por lo que no se sigue el modelo de ensayo cruzado en el modelo). En el resto de parámetros se utilizaron los datos de ambas Fases. No se efectúa análisis por intención de tratar. Las pérdidas entre los dos grupos no son del todo comparables.

Continúa Estudio 2

<p>Resultados del estudio</p>	<p>En el análisis como si fuera un ensayo "paralelo" de los datos referentes a la primera Fase se estudian las variables principales de resultado. No se encuentran diferencias en dichas variables (intensidad de dolor, sueño-somnolencia y calidad de vida). En el análisis cruzado, correspondiente al diseño original del ensayo, se estudian las variables secundarias encontrándose los siguientes resultados: Es necesario el uso de morfina de rescate en el 54 % de los pacientes con F y en el 41.5 % de los pacientes con M. Más ajustes de medicación con F. Función intestinal mejor con F. Estado funcional sin diferencias. En cuanto a la preferencia por el tratamiento (sobre 136 pacientes analizados), el 54 % de los pacientes mostró su preferencia por el fentanilo, el 36 % por la morfina y el 10 % no mostró preferencias ($p < 0.05$).</p>
<p>Conclusiones de los autores</p>	<p>No se hace diseño ciego para que los pacientes expresen sus preferencias. No se controló con placebo por las dificultades para los médicos, cuidadores y pacientes. Su principal objetivo era la preferencia de los pacientes que, en este caso, era a favor del fentanilo. Los autores concluyen que deben de tenerse en cuenta las preferencias de los pacientes terminales a la hora de instaurar un tratamiento analgésico.</p>
<p>Comentarios del revisor</p>	<p>Estudio financiado por la Fundación para la Investigación Janssen. El análisis de los datos no respeta el diseño original del estudio y existen demasiadas pérdidas para poder concluir estos resultados. No se dan los datos necesarios para calcular ni el RR ni el NNT (ver Anexo "Medidas de eficacia clínica") La realización de un estudio de diseño más adecuado y correcto, haciéndolo ciego utilizando placebo en la otra vía de administración, podía haber permitido que los pacientes expresaran igualmente sus preferencias en cuanto a cómo les ha ido el tratamiento. En este caso no podrían haber manifestado sus preferencias en cuanto a la vía de administración. Los pacientes con fentanilo precisan más ajustes y más medicación de rescate. No existen diferencias en las escalas de dolor y calidad de vida. La validez de los resultados de preferencia del tratamiento con F es muy cuestionable ya que se basa en la opinión de 136 pacientes y únicamente concluyeron el ensayo 110. Este estudio no permite concluir que el fentanilo sea superior a la morfina en el control del dolor oncológico.</p>

IDAZKUNTZA BATZORDEA / CONSEJO DE REDACCIÓN

Iñigo Aizpurua (Responsable de CEVIME), María Armendáriz* (C. Gipuzkoa-Oeste), Arritxu Etxeberria* (C. Gipuzkoa-Este), Julia Fernández* (C. Bilbao), Susana Fernández* (C. Uribe), Elena Ruiz de Velasco* (C. Bilbao), Josune Iribar* (C. Gipuzkoa-Este), Nekane Jaio* (C. Interior), Itxasne Lekue* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Javier Martínez* (C. Araba), Carmela Mozo* (C. Gipuzkoa-Este), Elena Olloquiegui (C. Gipuzkoa-Oeste), Rita Sainz de Rozas* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Elena Valverde* (C. Gipuzkoa-Oeste),

* *Farmacéuticos de Comarca*

**GALDERA, IRADOKIZUN EDO PARTE-HARTZE LANAK NORI ZUZENDU
PARA CONSULTAS, SUGERENCIAS Y APORTACIONES DIRIGIRSE A:**

Zure komarkako farmazilaria / El farmacéutico de su comarca

ISSN: 1575054-X

D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD