

Rev. Soc. Esp. Dolor  
1: 13-20; 2008

## *Anular o acortar los primeros peldaños de la Escalera Analgésica de la OMS*

A. Rubio<sup>1</sup>, E. Muñoz<sup>2</sup>, R. Sierra<sup>3</sup>

Rubio A., Muñoz M., Sierra R.

### **To annul or to shorten the first steps of the WHO Analgesic Ladder**

#### **SUMMARY**

##### *Objective*

This study was designed to evaluate the possibility of either shorten or annul the first and second level of the WHO-analgesic ladder; in order to achieve pain control in patients suffering from OA within the shortest period of time.

##### *Material and Methods*

- First group pain was not adequately controlled by non-opioid analgesic and afterwards treated with TD-Fentanyl.
- The second group was treated with TDF after not being adequately controlled by weak opioids, with a dose that ranged between 1 mg up to 3 mg/kg.
- The third group was treated with TDF after a dose of weak opioids (tramadol) which ranged between 3,5 mg up to 6 mg/kg.

<sup>1</sup> Médico generalista de la Clínica de Dolor

<sup>2</sup> Unidad de Metodología de la Investigación

<sup>3</sup> Coordinador de la Clínica de Dolor

H. U. Reina Sofía  
Carretera de la Aduana  
14012 CÓRDOBA

Recibido: 25/11/2006  
Aceptado: 13/10/2007

##### *Results*

Results related to pain control, adverse effects and therapy discontinuing, were statistically and clinically similar among the three groups.

##### *Conclusion*

It is possible to shorten the period of time necessary to achieve pain control in patients who suffer from chronic pain related to OA by shorting or avoiding the second or first level of the WHO-analgesic ladder.

**Key Words:** Fentanyl, tramadol, WHO-analgesic ladder, WHO-analgesic ladder first level suppression as treating chronic pain.

#### **RESUMEN**

##### *Objetivo*

Consideramos la posibilidad de anular o acortar el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS, con el propósito de controlar el dolor crónico de nuestros pacientes en el menor tiempo posible.

##### *Material y métodos*

Presentamos un estudio sobre 74 pacientes, divididos en tres grupos, para valorar si existen diferencias entre ellos. Un primer grupo pasó a tratarse con fentanilo TTS sin tratamiento previo con opioides débiles, los otros dos se trataron anteriormente con tramadol a dosis distintas. Un grupo a dosis previas de tramadol comprendidas entre 1 y 3 mg/Kg y otro grupo con dosis comprendidas entre 3.5 y 6 mg/Kg.

##### *Resultados*

Los resultados han sido similares, clínica y estadísticamente, en cuanto a efectos secundarios, control del dolor y abandonos.

### Conclusiones

Concluimos que es posible acortar el tiempo necesario para controlar el dolor crónico en pacientes con patologías severas y que se presuponga necesitarán la prescripción de opioides mayores y que se puede anular el primer escalón de la OMS y también acortar el segundo.

**Palabras clave:** Fentanilo TTS. Tramadol. Escalera de la OMS. Segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS. Opioides débiles.

## INTRODUCCIÓN

La escalera de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), creada y difundida como base para el correcto tratamiento del dolor crónico de los enfermos oncológicos, ha constituido un arma de gran utilidad para el uso de los fármacos utilizados en estas patologías.

La OMS dedujo que con esta estrategia se podría conseguir una evolución de los tratamientos analgésicos paralelos a la progresión de la enfermedad, anular o disminuir los efectos secundarios de los opioides y disminuir las posibilidades de abandono por parte del paciente.

Esta valiosa aportación fue aplicada posteriormente, y con éxito, en los tratamientos de otros procesos, igualmente dolorosos, pero no mortales.

Con el paso de los años hemos aprendido muchas cosas nuevas sobre el dolor crónico que nos obligan a plantearnos nuevos retos, sobre todo, si tenemos presente que a pesar del importante arsenal terapéutico que existe a nuestra disposición muchos de nuestros pacientes siguen deficientemente tratados desde una perspectiva analgésica y con un período de tiempo excesivamente prolongado para el control de su dolor (2,3).

Ahora se conocen mejor los mecanismos íntimos que desarrollan los estímulos nociceptivos, de la neurotransmisión/modulación y de la liberación de múltiples transmisores excitatorios/inhibitorios que se ven inmersos en este proceso. Los métodos de biología molecular han aportado conceptos nuevos e importantes sobre los receptores  $\mu$  y  $\delta$  con recientes investigaciones que han identificado nueve exones que ocupan más de 200 Kilobases en el gen receptor humano de opioides  $\mu$  (hMOR) y  $\delta$  según Noguchi (4) y se puede valorar mejor cómo los estímulos dolorosos crónicos generan respuestas adaptativas de hMOR previas al uso de opioides, con

la conclusión de la existencia de datos clínicos y moleculares que apoyan la posibilidad de comenzar los tratamientos de dolor oncológico con fentanilo TTS obviando otros escalones como expresa Belda-Iniesta (5). La biología molecular ha dado grandes pasos para el conocimiento de los opioides y se ha podido valorar desde una perspectiva más científica cómo, ante una agresión, se produce un aumento de la liberación/producción de péptidos con actividad opioide -endomorfinas, encefalinas, endorfinas, dinorfinas u orfaninas- para control del dolor y productoras, así mismo, de efectos secundarios idénticos a los atribuidos a los opioides exógenos.

Estos datos nos plantean nuevas dudas en el tratamiento del dolor y sobre todo nos obligan a preguntarnos si mantener los criterios postulados por la OMS deberían ser revisados.

**¿Es correcto permitir que se pueda alargar el tiempo necesario para ajustar una terapia analgésica que le aporte el confort deseado a un paciente con dolor crónico intenso y escasas perspectivas de vida?**

**¿Es posible reducir el tiempo necesario para el control del dolor sin correr riesgos de toxicidad por opioides mayores exógenos? (2).**

Estas preguntas también debemos plantearlas para los pacientes con dolor crónico intenso aunque no sea oncológico y en las conclusiones expuestas por trabajos multicéntricos españoles –Grupo de estudio español con fentanilo transdérmico (TTS) (6) y Torres y cols (2)– se expresa que en el caso de dolor intenso muchos pacientes son tratados sin pasar por el segundo escalón de la OMS y con dosis de inicio de 25 mcg de fentanilo TTS y la analgesia de rescate con fentanilo oral (2).

El control, a los pacientes en tratamiento con opioides, cada 9 días nos ha permitido más agilidad en el control del dolor crónico pero aún no es suficiente y nuestro pensamiento actual basa la rapidez de ajuste en suprimir el primer peldaño de la escalera de la OMS y acortar, si es posible, el segundo en dolores intensos que se presupone terminarán tratándose con opioides mayores.

Comenzar un tratamiento de dolor crónico intenso con un anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) y un opioide débil, segundo escalón, nos daría conocimiento del control del dolor y a la vez nos serviría para preparar este paciente a tratamientos más avanzados. Se ha suprimido el primer peldaño y se podría acortar el segundo.

Vielvoeye-Kermeer (7) han realizado un estudio con 28 pacientes distribuidos en dos grupos de 14. El

primer grupo fue tratado con AINEs y el segundo con codeína y se pasó con posterioridad a fentanilo TTS a dosis de 25 mcg/h. Y con una  $P < 0,001$  pudieron comprobar que el primer grupo tuvo un mejor control del dolor y con menos efectos secundarios.

Mystakidou (8) en otro estudio realizado sobre 589 pacientes hizo dos grupos. El primero de 268 pacientes con AINEs y el segundo de 312 con morfina retardada (MST). La medicación de ambos grupos fue sustituida por fentanilo TTS. El primer grupo a dosis de 25 mcg/h y el segundo según protocolo de equianalgesia fentanilo TTS-MST. El resultado, estadísticamente significativo, fue que el control del dolor crónico y los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos.

Van Seventer (9) sobre un estudio en 131 pacientes en tratamiento con AINEs fueron sustituidos estos por 25 mcg de fentanilo TTS en 67 casos y MST en 64 con unos resultados estadísticamente significativos,  $P < 0,001$ , y que obtuvieron un control idéntico de su dolor; no obstante, los efectos secundarios fueron mayores en el grupo de la morfina retardada.

Escudero (10) sobre un grupo de 1280 pacientes hizo dos grupos. El primero de 722 con un EVA menor de 6 y tratados con fentanilo TTS de 25 mcg. El segundo de 588 y un EVA superior a 6 tratados con fentanilo TTS de 50 mcg. Para los posibles incrementos de dosis y valoración de los efectos secundarios se efectuaron visitas a los 3, 6 y 15 días. Los abandonos fueron similares, 31 en el primer grupo y 29 en el segundo. El control del dolor crónico, EVA menos de 3, después de 15 días se consiguió en más del 90% de los pacientes en ambos grupos, si bien, fue algo superior en el primero de ellos. La incidencia de efectos secundarios fue idéntica y los subgrupos tratados previamente con opioides menores tuvieron mayor incidencia de efectos secundarios.

Por todo ello, consideramos la posibilidad de suprimir el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS, o bien acortarlo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionó un grupo homogéneo de 74 pacientes que fueron clasificados en tres grupos. El primer grupo se formó con pacientes que no habían sido sometidos a ningún tratamiento con tramadol ni con otros opioides. En esta primera opción se comenzó el tratamiento con fentanilo TTS a dosis de 12,5 mcg. El número de pacientes estudiados en este grupo fue de 15, inferior a los otros dos ya que los pacientes que asisten a nuestras Unidades están tratados previamente por otros compañeros.

En el segundo se incluyeron 31 pacientes que tenían pautado previamente un tratamiento con tramadol a dosis comprendidas entre 1 y 3 mg/Kg/día. Se comenzó el tratamiento con fentanilo TTS a dosis de 25 mcg.

El tercero estuvo constituido por 28 pacientes con tratamiento pautado de tramadol en dosis comprendidas entre 3,5 y 6 mg/Kg/día. Se comenzó a tratar exactamente igual que el anterior con fentanilo TTS a dosis de 25 mcg.

Las patologías productoras de dolor eran todas óseas con una intensidad de dolor en escala visual analógica (EVA) superior a 7 y exentas de componente neuropático. Entre estas patologías fueron seleccionadas principalmente las producidas por osteoartrosis, osteoporosis y fracturas vertebrales torácicas (Tabla I).

La medicación de soporte utilizada en estos pacientes ha sido variada. Para el estreñimiento se ha usado el lactilol monohidrato a dosis comprendida entre 0.2 y 0.6 mg/Kg/día. Al inicio del estudio, de los 74 pacientes comprendidos en el mismo, sufrían de estreñimiento un total de 16. En el grupo cuyo comienzo fue a dosis de 12.5 microgramos de fentanilo TTS solo 1 tenía esta medicación. En el grupo cuyo tratamiento inicial era con Tramadol a dosis comprendidas entre 1 y 3 mg/Kg fue necesario tratar 6 pacientes y en el último grupo en tratamiento con

**TABLA I.** Tipo de Patología.

	Sin opioides menores (n=15)	Tramadol (1 a 3 mg/Kg/día) (n=31)	Tramadol (3,5 a 6 mg/Kg/día) (n=28)
Artrosis	7 (46,7)	20 (64,5)	17 (60,7)
Aplastamiento/ Fractura vertebral	6 (40,0)	11 (35,5)	4 (14,3)
Otra	2 (13,3)		7 (25,0)

Los datos indican el nº de pacientes (porcentaje).

Tramadol a dosis comprendidas entre 3.5 y 6 mg/Kg, el grupo ascendió a 9.

Ya iniciado el tratamiento con fentanilo TTS el grupo que necesita lactilol monohidrato asciende hasta un total de 21. En el primer grupo cuyo comienzo es con 12.5 mcg hay 1, el segundo cuyo tratamiento anterior era con tramadol de 1-3 mg/Kg aumenta a 9 y en el tercer grupo con tratamiento anterior de tramadol a dosis comprendidas entre 3.5 y 6 mg/Kg asciende a 11.

Otro grupo farmacológico utilizado como soporte en este estudio fue la metoclopramida. Fue utilizada una vez instaurado el tratamiento con fentanilo TTS. En el primer grupo no fue necesario su uso. En el segundo grupo se utilizó en 2 y en el tercer grupo en 3 pacientes. En ambos grupos la dosis utilizada fue de 10 mg/8 h.

La medicación concomitante puede decirse que es excesivamente amplia; no obstante, es necesario valorar la circunstancia de la edad y por tanto de pluripatologías asociadas e independientes del dolor. Del total de 74 pacientes comprendidos en este trabajo, estuvieron sometidos a tratamiento concomitante 31 sin entrar a valorar aquellos que tenían otro tipo de tratamiento pero cuya incidencia en los resultados consideramos nula. El tratamiento con AINEs estuvo presente en 23 pacientes. A.D.T. en 12, benzodiazepinas en 7, calcio en 4 y corticoides en 4.

Después de una primera visita donde se llevó a cabo el estudio del paciente, se rellenó su Historia Clínica y consentimiento informado, el paciente fue aleccionado sobre el procedimiento a seguir y las preguntas que debería contestar y cómo valorarlas.

La información que se iba a recabar a los 9, 18 y 30 días de seguimiento, estaba directamente relacionada con el dolor, estreñimiento, náuseas, vómitos,

mareos, sedación y medicación o anomalías que el paciente pudiese detectar durante el tiempo de seguimiento. Las variables principales de eficacia fueron la intensidad del dolor valorada mediante EVA en escala de 0 a 10 puntos y el dolor controlado cuando la EVA era inferior o igual a 3.

El tamaño muestral necesario se basó en asumir un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral, con lo que se precisarían al menos 12 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia mínima de 2 puntos de intensidad de dolor entre dos grupos, asumiendo que existen 3 grupos y una desviación estándar (DE) de 1,5 puntos.

El análisis estadístico consistió en el cálculo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y media con DE para las variables cuantitativas. Las comparaciones entre los tres grupos se realizaron mediante el test Chi-cuadrado para tablas de contingencia en el caso de variables cualitativas y análisis de varianza para las cuantitativas. La intensidad de dolor para cada grupo a lo largo del tratamiento se comparó utilizando el análisis de varianza de medidas repetidas. Se aplicó el test de Cochran para las comparaciones del porcentaje de pacientes con dolor controlado dentro de cada grupo. Se utilizó el análisis por intención de tratar, considerando el último dato disponible del paciente. En todas las pruebas estadísticas se consideraron significativos los valores de  $P < 0,05$  y los contrastes de hipótesis fueron bilaterales.

## RESULTADOS

Los tres grupos eran homogéneos en edad, sexo, peso (Tabla II).

**TABLA II.** Características de los pacientes.

	Sin opioides menores (n=15)	Tramadol (1 a 3 mg/Kg/día) (n=31)	Tramadol (3,5 a 6 mg/Kg/día) (n=28)
<b>Edad (años)</b>			
Media $\pm$ DE	73,1 $\pm$ 12,7	69,5 $\pm$ 9,0	74,7 $\pm$ 8,6
(Rango)	(56 a 90)	(44 a 84)	(53 a 89)
<b>Peso (Kg)</b>			
Media $\pm$ DE	73,1 $\pm$ 15,4	78,0 $\pm$ 17,3	71,5 $\pm$ 12,8
(Rango)	(45 a 100)	(50 a 116)	(51 a 92)
<b>Género (varón/mujer)</b>	2/13	6/25	4/24

DE= desviación estándar.

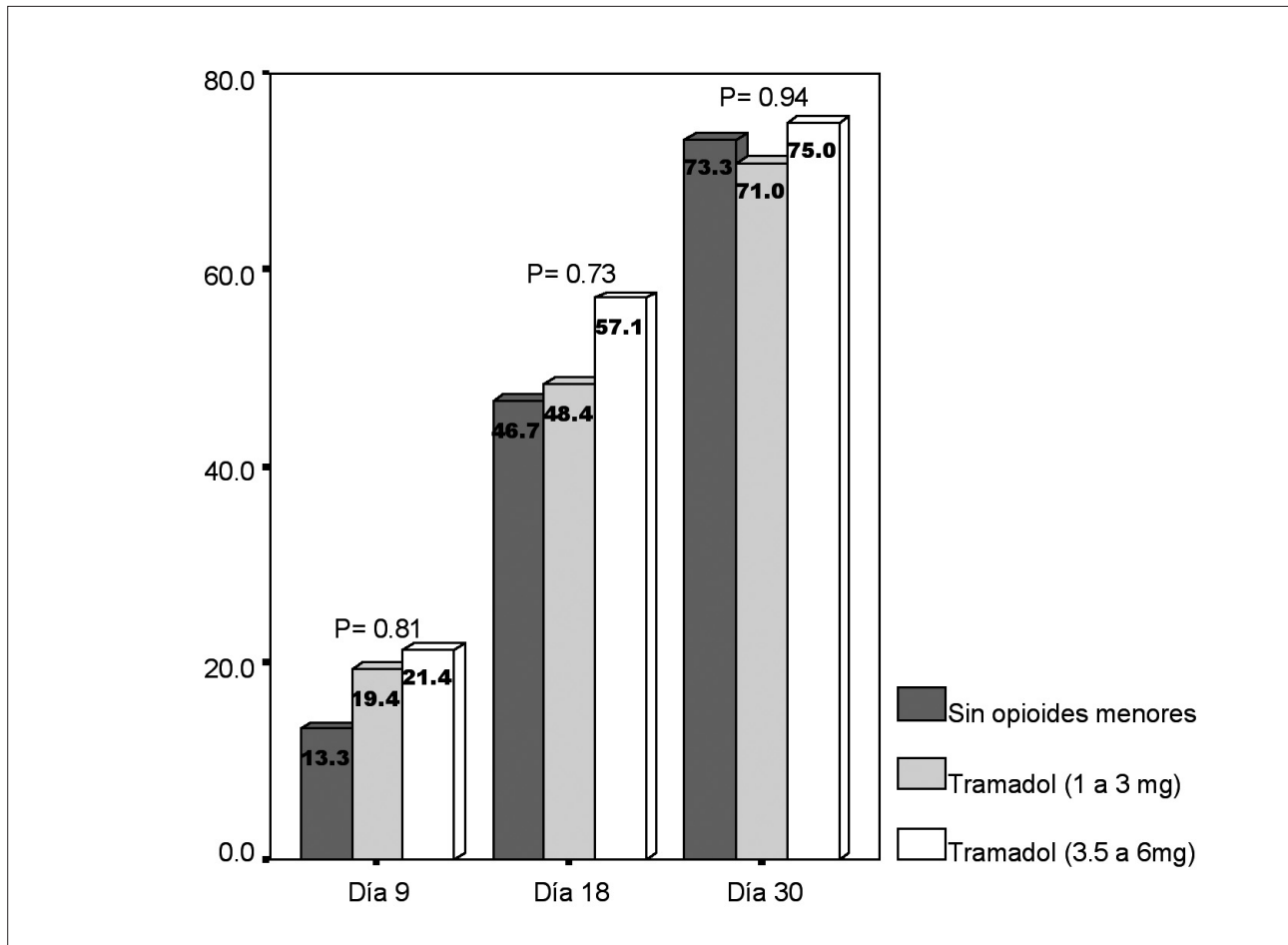
En el primer grupo (sin opiodes menores) hubo una pérdida de seguimiento después de la primera visita basal. En cada uno de los otros dos grupos abandonaron el tratamiento 3 pacientes por la aparición de efectos secundarios; en el grupo con tramadol (1 a 3 mg/kg/día) dos pacientes abandonaron a partir de la visita basal y uno a partir del día 9, en cambio en el grupo con Tramadol (3,5 a 6 mg/Kg/día) un paciente lo hizo a partir de la vista basal, otro a partir del día 18 y otro el día 30.

El número y porcentaje de pacientes en cada uno de los grupos cuyo dolor estaba controlado (EVA <3) fue de 2 (13,3%), 6 (19,4%) y 6 (21,4%) respectivamente para el día 9, en el día 18 dichas frecuencias y porcentajes aumentaron a 7 (46,7%), 15 (48,4%) y 16 (57,1%) y en el día 30 fueron 11(73,3%), 22 (71%) y 21 (75%). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos, (Fig. 1). Dentro de cada grupo au-

mentó significativamente el porcentaje de pacientes con dolor controlado ( $P < 0,001$ ).

El dolor inicial promedio (DE) fue de 7,7 (1,0) puntos en el grupo sin opiodes menores y 7,4 (1,7) y 6,9 (1,1) puntos en los otros dos grupos. Dicho dolor fue disminuyendo progresivamente hasta llegar a alcanzar en el día 30 los valores de 3,0 (1,7), 3,0 (1,8) y 2,9 (1,4) respectivamnete en cada grupo. Tampoco se detectaron diferencias significativas entre los tres grupos (Tabla III). La intensidad del dolor disminuyó significativamente dentro de cada grupo a lo largo del tratamiento ( $P < 0,001$ ).

El estreñimiento fue el efecto adverso que con mayor frecuencia se presentó en los tres grupos, tanto al inicio como a lo largo del tratamiento. No detectándose diferencias significativas entre los tres grupos en relación a este efecto secundario ni en los otros recogidos (náuseas, vómitos, mareos y sedación) (Fig. 2).



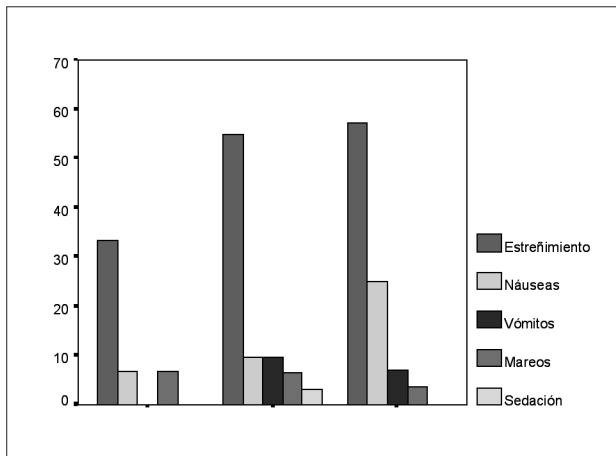
**Fig. 1.** Porcentaje de pacientes con dolor crónico controlado (EVA <3). Significación obtenida mediante el estadístico Chi-cuadrado para tablas de contingencia. Análisis por intención de tratar, utilizándose la última observación del paciente.

**TABLA III.** Intensidad del dolor en escala visual analógica.

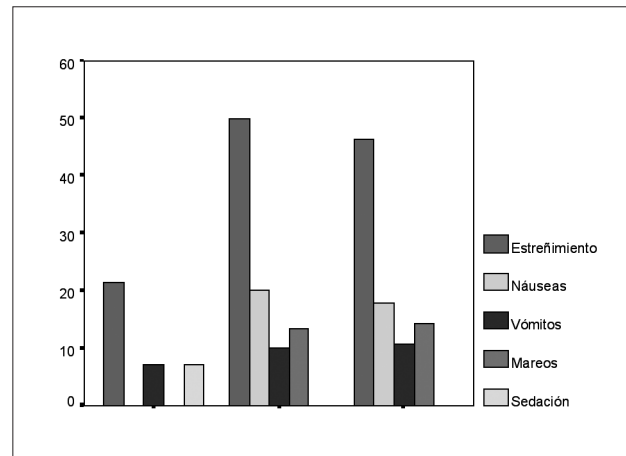
	Sin opioides menores (n= 15)	Tramadol (1 a 3 mg) (n= 31)	Tramadol (3,5 a 6 mg) (n=28)	Significación
<b>Basal</b>				
Media ± DE	7,7 ± 1,0	7,4 ± 1,7	6,9 ± 1,1	0,17
<b>Día 9</b>				
Media ± DE	5,9 ± 1,9	4,8 ± 1,7	4,8 ± 1,4	0,10
<b>Día 18</b>				
Media ± DE	3,8 ± 1,9	3,7 ± 1,8	3,5 ± 1,5	0,82
<b>Día 30</b>				
Media ± DE	3,0 ± 1,7	3,0 ± 1,8	2,9 ± 1,4	0,93

DE= desviación estándar. Significación obtenida mediante análisis de varianza. Análisis por intención de tratar, utilizándose la última observación del paciente.

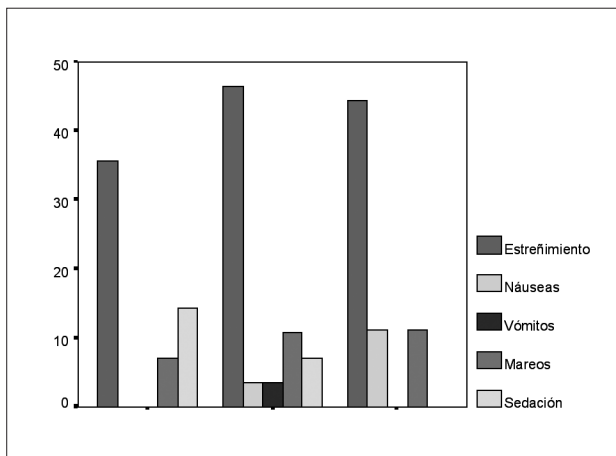
**Basal**



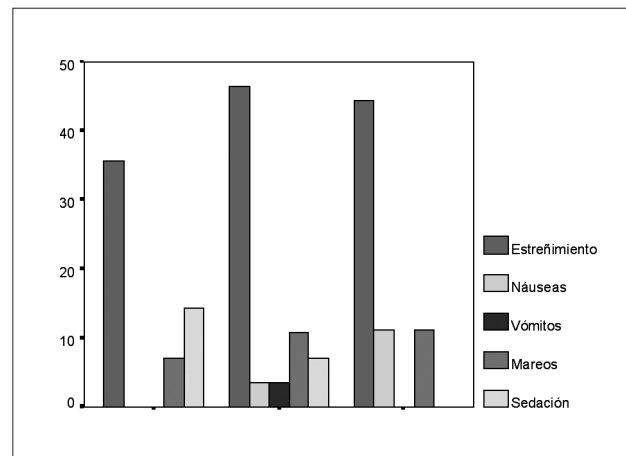
**Día 9**



**Día 18**



**Día 30**



**Fig. 2.** Efectos adversos.

## DISCUSIÓN

Después de los resultados obtenidos hemos valorado como positivo el hecho de poder controlar el dolor en un 75% de los pacientes antes de los 30 primeros días de tratamiento con una media próxima a veinte días; no obstante, estamos convencidos que podría lograrse en bastante menos tiempo si los controles ejercidos se hubiesen realizado con menor periodicidad como podrían ser a los 6, 12 y 18 días o como ha realizado Escudero (10) en su trabajo a los 3, 6 y 15 días, lejos de los resultados publicados por el grupo español para estudio del fentanilo TTS el cual destaca que la mayoría de los incrementos de dosis se producen en los tres primeros meses debido, seguramente, a los ajustes de dosis necesarios hasta alcanzar el control del dolor (6).

Otro hallazgo, tal vez con valor, es ver como la evolución en el control del dolor ha sido idéntica; aunque con ligeras diferencias entre los 3 grupos pero sólo en los primeros 9 días de tratamiento que presumiblemente se deban al hecho de comenzar en el primer grupo con dosis de 12,5 mcg mientras en los otros dos el inicio se realizó con 25; no obstante con el avance del tratamiento los valores se han aproximado hasta llegar a ser idénticos al final del mismo.

Los pacientes de los distintos grupos han asistido a la consulta con una medicación pautada; pero establecido el criterio de tratamiento consideramos necesario modificar algunas de ellas, pero esta circunstancia no incide en los resultados.

Los efectos secundarios han sido estudiados con gran minuciosidad ya que constituyen la principal causa de abandono de tratamiento. Se han valorado los que hemos considerado como principales causas y se han incluido, estreñimiento, vómitos, náuseas, mareos y sedación sin encontrar diferencias a las publicadas por otros autores como Torres LM (6), Rodríguez M (11) o Perucho A (12).

El abandono en los 3 grupos ha sido idéntico, destaca el primer grupo en el cual no existió ningún abandono y el único eliminado del estudio se debió a circunstancias ajenas a los efectos secundarios mientras que en los otros dos grupos los abandonos fueron por efectos secundarios; no obstante, es necesario valorar que en el primer grupo, debido a causas ajenas a nuestro estudio de observación, la muestra era la mitad en tamaño, por lo que esta diferencia no nos permite asegurar que en el caso de que hubiesen sido idénticas el número de abandonos se hubiesen equiparado; no obstante, lo interesante de este hecho estriba en que estadísticamente no ha existido

diferencias entre ambos grupos y esto nos lleva a valorar como positivo el hecho de comenzar los tratamientos del dolor crónico intenso sin tener en cuenta el protocolo de actuación de la OMS.

## CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos consideramos que ante un dolor crónico intenso-insoportable se podría acortar el tiempo para controlar dicho dolor y para ello suprimir el primer escalón de la OMS y disminuir el segundo para pasar con mayor rapidez al uso de opioides mayores si lo considerásemos adecuado a tenor de la patología del paciente. En este apartado compartimos la opinión de Barutell et al. (13) concluyen que siempre debemos iniciar el tratamiento con las dosificaciones más bajas (25 mcg de fentanilo TTS) y afirman que deberían existir parches con menor dosificación (circunstancia que no se daba en el momento de su publicación).

El seguimiento más próximo de estos pacientes nos permitiría, así mismo, conocer su dolor y los efectos secundarios para acortar, aún más, el tiempo de latencia hasta el control y una revisión a los 6, 12 y 18 días podría ser aconsejable. Este período de tiempo estaría muy próximo al postulado por Escudero (10).

### CORRESPONDENCIA

Ramón Sierra.  
Hospital "Los Morales"  
Clínica para tratamiento y estudio del Dolor.  
14012 CÓRDOBA  
ramon\_sierra9@Hotmail.com  
Financiación: Ninguna  
Conflictos de interes: No declarados

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv* 1988; 7: 195-208.
2. Collado F, Torres LM. Asociación de Fentanilo TTS matricial + Citrato de Fentanilo Oral Transmucosa (CFOT), en pacientes que no han recibido tratamiento previo con opioides y padecen dolor crónico intenso de etiología osteoarticular. *Haciendo realidad el Asesor Analgésico. Rev. Soc. Esp. del Dolor.* 2007; 14: 257-265.

3. Weiss SC, Emanuel LL, Fairclough DL, Emanuel EJ. Understanding the experience of pain in terminally ill patients. *Lancet* 2001; 28: 1311-5.
4. Noguchi K, Tohyama M. Biología molecular del dolor: ¿Tiene algún interés clínico? *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2001; 8: 332-6.
5. Belda-Iniesta C. Bases moleculares del tratamiento analgésico de tercer escalón en pacientes oncológicos sin tratamiento previo con opioides mayores. Reunión Córdoba de la Unidad de Dolor cordobesa y Grupo oncológico madrileño. Córdoba mayo de 2006.
6. Torres LM, Martínez J, Contreras D, et al. Fentanilo TTs en España: 3 años de experiencia clínica en Unidades del Dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002; 9: 217-28.
7. Vielvoye-Kerkmeer AP, Matten C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naive cancer patient: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naive patient and a group using codeine. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 185-92.
8. Mystakidou K; Befon S; Tsilika E; et al. Investigating the effects of TTS-fentanyl for cancer Pain on the Psychological Status of Patients Naive to Strong Opioids. *Nursing* 2004; 27: 127-32.
9. Van Seventer R; Smith JM; Schipper RM et al; Comparison of TTs-Fentanyl With sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19: 457-69.
10. Escudero P; Ordoñez A; Cassinello J. et al. Initial doses of Fentanyl-TTS based on pain intensity in patients with cancer pain. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22; 2003, (abstr 3123).
11. Rodríguez MJ, Aldaya C, de la Torre R. Fentanilo TTS en el tratamiento a largo plazo del dolor crónico no oncológico. *Rev. Es. Soc. Dolor* 2001; 8: 3-10.
12. Perucho A. Utilización clínica de fentanilo transdérmico. Problemas de uso. Efectos secundarios. Tolerancia y dependencia. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 1999; 6: (Supl 1): 46-56.
13. Barutell C, Rivera M<sup>a</sup> V, Martínez P, et al. Fentanilo. *Dolor* 2004; 19: 98-104.