

Fentanyl Transdérmico en Dolor Postoperatorio. Estudio abierto comparativo

Victor M. Whizar-Lugo*, Claudia Solar-Labastida[†], Alberto Iturbe-Salazar*, Carlos Cortéz-Gómez[§], Susana Carrada-Pérez[‡], Marcelino Téllez-Amescua*

RESUMEN

El sistema terapéutico transdérmico (TTS) es un método seguro y efectivo de administrar opiáceos a través de la piel para tratar el dolor agudo y crónico. Se ha demostrado que el Fentanyl transdérmico (F-TTS) es una técnica apropiada en el manejo del dolor postoperatorio (DPO). Se informan los resultados iniciales de 40 pacientes hispanos con DPO secundario a cirugía abdominal, pélvica y ortopédica que fueron tratados con F-TTS. Hubo cuatro grupos: F-TTS 25, F-TTS 50, F-TTS 75 y F-TTS 100, recibiendo los pacientes de cada grupo 25, 50, 75 y 100 µg/h de Fentanyl respectivamente. Los parches fueron aplicados al azar en la región subclavicular una a dos horas antes de cirugía y retirados 72 hrs después. Durante 84 hrs después de la aplicación del parche todos los enfermos permanecieron en el hospital y se registraron frecuentemente los signos vitales, el estado de alerta y la intensidad del dolor. En 23 casos se registró continuamente la oximetría digital. También se registraron los efectos secundarios y los requerimientos de analgésicos de rescate. Dos pacientes fueron suspendidos del protocolo debido a desaturación y sedación severas (F-TTS 100) y a una reacción psicológica compleja (F-TTS 50). La analgesia fue satisfactoria en el 90 % de los pacientes. La intensidad "global" del dolor y las necesidades de analgésicos de rescate fueron significativamente mejores en los grupos F-TTS 100 y F-TTS 75 comparados con los otros dos gru-

pos. A mayores dosis, más frecuencia de efectos secundarios; náuseas y vómito fueron los más frecuentes. En el grupo F-TTS 100, tres pacientes tuvieron desaturación de oxígeno por debajo del 90 %, en un caso fue necesario retirar el parche, en otro, se administró una dosis de 0.2 mg de naloxona y oxígeno y en un tercero, la desaturación se corrigió con oxígeno nasal. Los efectos cutáneos fueron mínimos y la adhesividad de los parches fue muy variable. Se concluyó que el Fentanyl transdérmico es una novedosa, efectiva, relativamente segura y fácil manera de tratar el DPO. Dosis de 25 a 75 µg/hr fueron bien toleradas, las dosis de 100 µg/hr no produjeron mejor analgesia que 75 µg/hr y si tuvieron mayor frecuencia de efectos deletéreos. La oximetría digital es mandatoria, sobre todo cuando se utilizan dosis elevadas. Se requieren mayores estudios en DPO para establecer el lugar preciso de esta nueva modalidad terapéutica.

Palabras clave: Dolor postoperatorio, opiáceos, Fentanyl transdérmico.

SUMMARY

FENTANYL-TTS FOR POSTOPERATIVE PAIN. AN OPEN COMPARATIVE TRIAL.

The Transdermal Therapeutic System (TTS) is a safe and effective way to deliver opioids through the skin to control acute and chronic pain. It has been demonstrated that Fentanyl-TTS (F-TTS) is an appropriate method to treat postoperative pain (POP). This paper reports the results of an study performed in 40 Hispanic patients, ASA I-III, 18-65 years old, weight 50-100 kg, both sexes, with POP after major abdominal, pelvic or orthopaedic surgery done under general anesthesia. There were groups: F-TTS 25, F-TTS 50, F-TTS 75 and F-TTS 100 (those receiving 25, 50, 75 or 100 µg/hr of fentanyl). The patches were applied randomly on the subclavicular area 1-2 hours prior to surgery and remove 72 hours later. For 84 hours after patch application, all patients were at the

* Médico Adscrito, Departamento de Anestesia Hospital del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de California Tijuana, B.C. [†] Médico adscrito Departamento de Anestesia Clínica 20, Instituto Mexicano del Seguro Social. Tijuana, B.C. [§] Servicios Profesionales de Anestesiología. Centro Médico del Noroeste. Tijuana, B.C. [‡] Pasante en Servicio Social. Secretaría de Salud. Tijuana, B.C. Correspondencia: Victor M. Whizar-Lugo. Servicios Profesionales de Anestesiología. Centro Médico del Noroeste. Misión de San Diego 1527-306. Zona Urbana Río Tijuana. 22320 Tijuana B.C. México.

hospital and pain score, vital signs and state of alertness were registered frequently. Continuous pulse oximetry was used in 23 cases. Side effects and rescue analgesics needs were also recorded. Two patients dropped out the protocol due to severe oxygen desaturation on over sedation (F-TTS 100) and severe psychological reactions (F-TTS 50). Analgesia was satisfactory in 90% of the patients. Global pain scores intensity and needs of rescue analgesics were significantly better in groups F-TTS 100 and F-TTS 75 vs F-TTS 50 and F-TTS 25. The higher the dose, the higher the frequency of side effects. Nausea and sedation were the most frequent side effects. In group F-TTS 100 three patients developed oxygen desaturation below 90%; in one case was necessary to remove the F-TTS, in other case an injection of 0.20 mg of i.v. naloxone and oxygen improved the percentage of oxygen saturation and the third case only needed oxygen therapy local

skin side effects were minimum. Patch adhesion was variable and in some instances the patches needed adhesive tape. We conclude that transdermal fentanyl is effective, relatively safe, and easy way to treat patients with POP. Doses from 25 up to 75 $\mu\text{g/hr}$ were well tolerated in most cases. Doses of 100 $\mu\text{g/hr}$ developed the highest incidence of side effects and in some instances were dangerous. Oximetry is highly recommended as mandatory surveillance. Unfortunately, the possibility of hypoxemia and the incapability to titrate dosage to maximize pain control limits its use in POP. More clinical studies in POP patients are needed in order to find the role of transdermal fentanyl in the treatment of POP.

Key Words: postoperative pain, opioids, TTS-fentanyl

Desafortunadamente un gran número de pacientes sufren de dolor postoperatorio (DPO) que interfiere con una pronta y adecuada recuperación postquirúrgica. Por otra parte, existen medicamentos y técnicas disponibles para tratar con eficacia y seguridad el DPO y de esta manera evitar sus complicaciones^{1,2}. Los sistemas transdérmicos de administración de medicamentos, han demostrado ser útiles, prácticos y de fácil uso. Entre las drogas que se usan por esta vía están, la escopolamina, la clonidina, la nicotina, los nitritos y algunas hormonas³. Más recientemente se introdujo el uso de los opiáceos siendo el citrato de Fentanyl el que más se ha estudiado³⁻⁹.

Los narcóticos son la droga de elección para el manejo del DPO moderado a severo.¹⁰ El Fentanyl es un analgésico opioide, agonista puro, 100 veces más potente que la morfina. Existen múltiples informes que demuestran la bondad del Fentanyl como anestésico-analgésico de base en el acto quirúrgico y en el periodo postoperatorio. Como droga analgésica postoperatoria se han utilizado endovenoso en bolos, en infusión continua¹⁰ o con la técnica de analgesia controlada por el paciente¹¹, también se ha administrado por vía subaracnoidea o peridural,¹² nasal,¹³ bucal¹⁴ y transdérmico⁷⁻⁹. Esta última vía de administración ha despertado el interés y mucha controversia entre los investigadores,^{15,16} siendo la depresión respiratoria uno de los puntos que más discusión ha generado ya que es bien sabido que la bradipnea y desaturación de oxígeno resultantes de la disminución de la respuesta al CO_2 por efecto opiáceo en el centro respiratorio, es una de las limitaciones del uso de narcóticos en los pacientes con dolor agudo y sin tolerancia a los opiáceos.

El objetivo de este estudio fue determinar la seguridad y la eficacia terapéutica del Fentanyl transdérmico (F-

TTS) en cuatro dosis diferentes en pacientes hispanos con dolor postquirúrgico.

MATERIAL Y METODOS

Después de obtener el permiso de la Secretaría de Salud para la importación de F-TTS y la aprobación del Comité de Investigación y Enseñanza del Hospital ISSSTECALI de Tijuana, B.C., México, se estudiaron 40 pacientes hispanos, de ambos sexos, de 18 a 65 años de edad, de 50 a 100 kg de peso, ASA I-II, programados para procedimientos quirúrgicos de abdomen, pelvis, columna vertebral y extremidades u ortopédica, realizada bajo anestesia general. A todos los pacientes se les explicó el protocolo y se les solicitó su consentimiento oral para participar en el estudio.

Se excluyeron los enfermos con disfunción importante del sistema nervioso central, de los aparatos respiratorio y/o cardiovascular, con datos de insuficiencia renal y/o hepática, alergia a morfínicos o con antecedentes de farmacodependencia. Los pacientes fueron distribuidos al azar en cuatro grupos: F-TTS 25, F-TTS 50, F-TTS 75 y F-TTS 100 (recibiendo 25, 50, 75, y 100 $\mu\text{g/hr}$ de citrato de Fentanyl, respectivamente).

Los parches de F-TTS fueron aplicados en la región anterior y superior del tórax de cada paciente una o dos hrs antes del inicio de la inducción anestésica y removidos 72 hrs después. Se evitó rasurar el área donde se aplicó el parche para mantener la integridad de la epidermis. Todos los pacientes se premedicaron con 10 mg de diazepam oral la noche previa a la cirugía y 10 mg de diazepam intramuscular una o dos horas antes de pasar al quirófano.

La anestesia se indujo con tiopental 5 mg/kg o etomidato en dosis de 20 a 30 µg/kg de peso, la intubación endotraqueal se facilitó con succinilcolina 1.5 mg/kg o bromuro de pancuronio 0.08 mg/kg. La anestesia se mantuvo con una mezcla de oxígeno-óxido nítrico al 50 % y enflurano o isoflurano en concentraciones suficientes para asegurar un plano anestésico adecuado. El bloqueo neuromuscular se logró con bromuro de pancuronio o vecuronio endovenosos en las dosis necesarias para mantener una relajación muscular óptima. No se utilizaron opiáceos en la medicación preanestésica, en la inducción, durante el mantenimiento, ni en el periodo postoperatorio. Los pacientes fueron observados en el hospital durante 84 hrs después de la aplicación del parche, registrándose cada 4 hrs (las primeras 24 hrs), cada 8 hrs (las siguientes 48 hrs) y cada 6 hrs (las últimas 12 hrs), los signos vitales, la intensidad del dolor, la sedación y la calidad del sueño. En 23 enfermos se realizó oximetría de pulso continua (Pulso oxímetro Simed S-100e, Bothell WA).

Los pacientes calificaron su dolor mediante una escala verbal análoga de 10 puntos (EVA) donde cero significó ausencia de dolor y 10 equivalía al dolor más intenso imaginable. La sedación fue valorada con una escala de cinco puntos donde el valor uno indicó estado de alerta íntegro y cinco significó sedación farmacológica profunda (postanestésico inmediato por efecto narcótico secundario a F-TSS). Para el análisis de los resultados se emplearon las pruebas estadísticas no paramétricas U de Mann Whitney y Wilcoxon.

RESULTADOS

De los 40 pacientes incluidos en el estudio, 38 lo terminaron y sus datos fueron evaluados. Dos enfermos fueron suspendidos del protocolo debiéndose retirar el parche; un paciente del grupo F-TTS 100, de 53 años, 83 kg, ASA II que fue sometido a cirugía gástrica por una gastritis alcalina cursó con somnolencia profunda y desaturación de oxígeno del 85% que se presentó 33 hrs después de haber sido aplicado el parche, la cual coincidió con sangrado gástrico grave que llevó al enfermo a un estado de choque hipovolémico y anemia aguda de 7.6 gr. Se retiró el sistema F-TTS y se trató con oxígeno por mascarilla, sangre total y solución salina al 0.9 % lográndose una recuperación completa. El segundo enfermo que no terminó el estudio, estaba incluido en el grupo F-TTS 50; se trató de un joven de 19 años, 70 kg, ASA I, a la cual se le realizó una colecistectomía post litiasis vesicular. Catorce horas después de habersele colocado el F-TTS 50, la paciente inició un cuadro de ansiedad, agitación, tendencia al llanto, temor de cerrar los ojos, diaforesis, taquipnea y malestar ge-

Cuadro I

Datos Generales de los 4 grupos				
Grupo	No. Pacientes	Sexo F/M	Edad en años (media y rango)	Peso kg (media y rango)
F-TTS 25	10	7/3	43 (24-65)	63.7 (52-80)
F-TTS 50	9	8/1	39 (19-55)	64.3 (54-77)
F-TTS 75	10	6/4	37 (22-51)	71.2 (52-87)
F-TTS 100	9	7/2	45 (35-59)	81.2 (65-100)

neral, ocho horas después agregó náusea y vómito persistente, por lo que se retiró el parche a las 26 hrs de su aplicación y la sintomatología desapareció dos horas después. La enferma se recuperó ad integrum sin manejo específico. En ambos casos se había obtenido analgesia satisfactoria. El Cuadro I muestra los datos generales de los 4 grupos y en el Cuadro II se pueden apreciar los tipos de cirugía por grupo.

La figura 1 muestra la respuesta analgésica obtenida en 38 casos, encontrándose una $p = 0.0486$ y una $p = 0.0565$ a las 4 hrs posteriores a la aplicación del parche, favorable a F-TTS 100 comparado contra F-TTS 50 y F-TTS 25 respectivamente; a las 8, 32 y 72 hrs post aplicación del parche se encontró que el valor de p para esas horas fue de 0.0574, 0.0205 y 0.0283 favorable en las tres mediciones a F-TTS 75 comparado contra F-TTS 25. Al analizar el comportamiento de cada grupo, el F-TTS 100 mostró una $p < 0.05$ a las 16, 20, 24, 32, 40 y 84 hrs post

Cuadro II

CIRUGIA	Tipos de cirugía			
	F-TTS 25	F-TTS 50	F-TTS 75	F-TTS 100
GINECOLOGICA				
Histerectomía	2	2	2	3
Otros	3	3	0	1
GENERAL				
Colecistectomía	3	3	4	3
Gástrica	0	0	1	1
Otros	2	1	1	1
ORTOPEDICA				
Columna	0	-	2	0
Extremidades	0	1	0	1

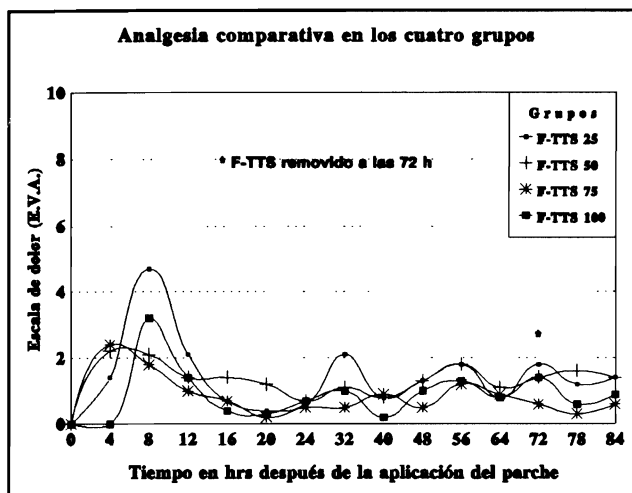


Figura 1

aplicación del parche; el F-TTS 75 la $p < 0.05$ fue a las 24 y 32 hrs; en el F-TTS 50 se encontró la $p < 0.05$ a las 8, 12, 20, 24 y 40 hrs post aplicación y finalmente en el grupo al que se aplicó F-TTS 25 la $p < 0.05$ se reportó en todas las horas post aplicación a partir de las 12 hrs.

Los requerimientos analgésicos de rescate se aprecian en la figura 2, notándose que a menor dosis mayor frecuencia del uso de analgésicos. También es notable un incremento de dosis de analgésicos en las primeras 12 hrs del periodo postquirúrgico.

En los grupos F-TTS 100 y F-TTS 50 hubo un mayor número de efectos colaterales. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo F-TTS 25 ($p = 0.02301$) que fue el que reportó menos efectos cola-

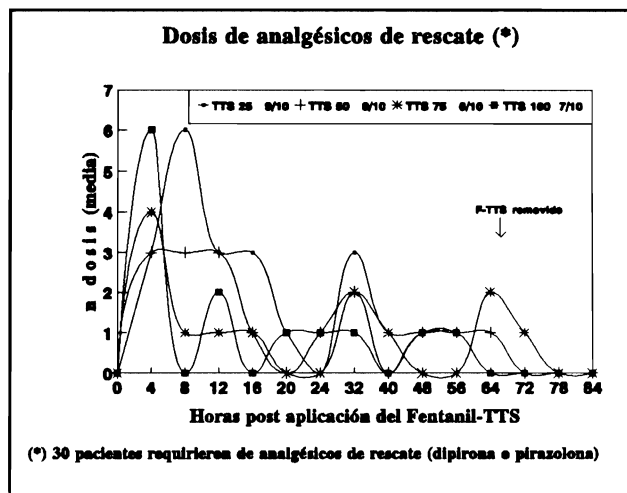


Figura 2

terales, comparado contra el grupo F-TTS 100. Predominaron las náuseas y la sedación dentro de los efectos reportados; respecto a la sedación convendría preguntarse quizás en otro estudio si fue un efecto placentero para el paciente.

DISCUSION

El tratamiento ideal del DPO está orientado a evitar su aparición utilizando combinaciones de medicamentos y técnicas que además de prevenir las múltiples alteraciones fisiopatológicas del dolor agudo, tengan una baja o nula incidencia de efectos indeseables. No obstante los adelantos en farmacoterapia y tecnología, estamos aun lejos de lograr estos objetivos ideales en el tratamiento de DPO.

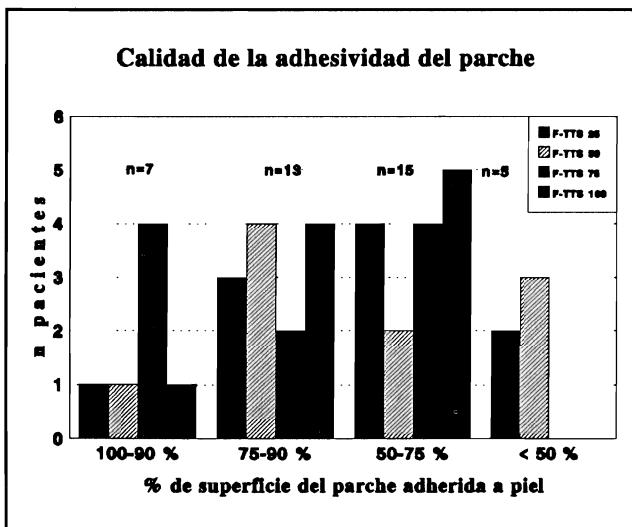


Figura 3.

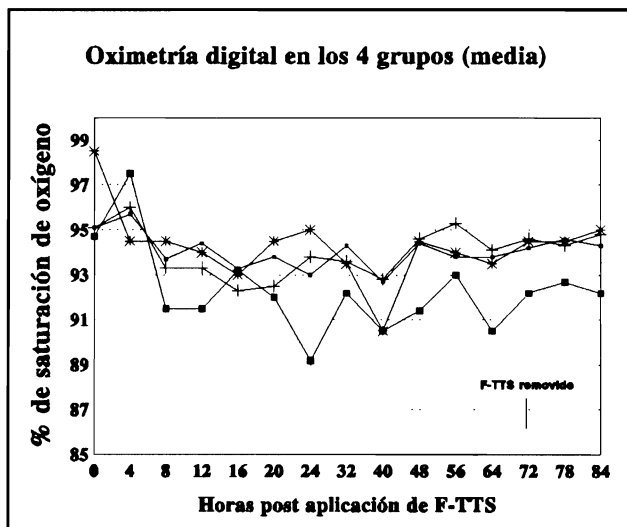


Figura 4. Ver leyendas de figuras anteriores

Los opiáceos siguen siendo la droga de elección en el manejo del DPO. La técnica de administración debe asegurar que los analgésicos tengan una concentración plasmática dentro de los márgenes de la "ventana" terapéutica de la droga elegida (la ventana terapéutica de Fentanyl es de 0.6 a 3.0 ng/ml), concentración que deberá mantenerse desde antes que se presente el dolor y durante todo el tiempo del periodo postquirúrgico en el cual el dolor agudo se puede presentar con la intensidad suficiente para provocar efectos deletéreos o simplemente un estado no placentero para el paciente. Las técnicas analgésicas que más se acercan a esta situación ideal son las endovenosas (infusión continua, analgesia controlada por el paciente), las espinales con infusión continua (epidural o subaracnoidea) y recientemente, la aplicación transdérmica de Fentanyl, que cabe aclarar está indicado para el tratamiento del dolor por cáncer.

El sistema de liberación transdérmica de Fentanyl consiste en una pila de cinco capas sobrepuestas con un espesor aproximado de 0.2 mm, diseñado para liberar 2.5 µg/hr de Fentanyl por cada cm² del sistema; existen parches de cuatro tamaños diferentes los cuales liberan dosis de 25, 50, 75, y 100 µg/hr. La capa superior es protectora, la siguiente capa consiste en un reservorio de Fentanyl, el cual provee la fuerza para la difusión pasiva y es la fuente para la liberación sostenida. El siguiente elemento es una cubierta que regula la liberación de Fentanyl desde el reservorio a una velocidad menor que el promedio del flujo de la piel, asegurando de esta manera que es el sistema transdérmico - y no la piel - quien juega el papel importante en la liberación del Fentanyl. La penúltima capa es un adhesivo que contiene una dosis inicial del narcótico para facilitar la liberación del mismo; esta es la capa que estará en contacto directo con la piel del enfermo (fig 3). La quinta lámina es una estructura protectora que es removida inmediatamente antes de aplicar el sistema transdérmico.

Al igual que la mayoría de los informes previos, la administración de Fentanyl transdérmico, fue bien tolerada en 38 de 40 pacientes, lográndose analgesia satisfactoria con mínimos efectos adversos. En dos de nuestros pacientes, fue necesario suspender el estudio, una paciente de 48 años de edad, sometida a colecistectomía, la cual recibió un parche de 100 µg/hr tuvo sedación profunda y depresión respiratoria a las 57 hrs manifestada por frecuencia respiratoria de 8 y saturación de oxígeno de 80 % (fig. 4) la cual no cedió fácilmente a la aplicación de naloxona. La otra paciente, una joven de 19 años de edad a quien también se practicó colecistectomía, tuvo manifestaciones psicológicas atribuibles a Fentanyl: alucinaciones, euforia y excitación que desaparecieron pocas horas después de retirar F-TTS

de 50 µg/hr. En ambos casos se había obtenido analgesia satisfactoria.

Se concluye que Fentanyl-TTS es una novedosa forma de tratar el dolor postoperatorio aún cuando, como ya se explicó, no es su indicación primaria. Dosis de 25 a 100 µg/hr produjeron analgesia buena a excelente en la mayoría de los casos. Se encontró que a mayor dosis, mayor frecuencia de efectos indeseables, los más habituales fueron náusea, vómito y sedación. F-TTS 100 no produjo mayor analgesia que F-TTS 75, pero sí generó más efectos secundarios. El monitoreo respiratorio -oximetría de pulso- es altamente recomendable y se hace mandatorio cuando se utiliza F-TTS 100 (fig 4.).

Los parches fueron proporcionados por Janssen Farmacéutica, S.A. de C.V. Canoa No. 79, C.P. 01090, México, D.F.

REFERENCIAS

- 1.-Cousins MJ. The injury response and acute pain. *Reg. Anesth* 1989; 14: 162-179.
- 2.-Ramírez Guerrero A, Burkle Bonacchi J. Dolor agudo postoperatorio. Su frecuencia y manejo. *Rev Mex Anest* 1992; 15: 14-17
- 3.-Nimmo WS. Transdermal therapeutic systems in clinical use: Development and applications. En Lehmann KA y Zech D. Transdermal Fentanyl. A new approach to prolonged pain control. Berlin. *Springer-Verlag* 1991; 9-14.
- 4.-Plezia PM, Linford J, Kramer TH, Iacono RP, Hameroff SR. Transdermally administered fentanyl for postoperative pain: a randomized, double-blind, placebo trial. *Anesthesiology* 1988; 69 (3A): A 364.
- 5.-Plezia PM, Kramer TH, Linford J, Hameroff SR. Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 2-9.
- 6.-Holley FO, Van Steennis C. Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. *Br J Anaesth* 1988; 60: 614-618
- 7.-Duthie JR, Rowbotham R, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 614-618.
- 8.-Roy DS, Flynn GL: Transdermal delivery of narcotics analgesic: pH, anatomical and subject influences in cutaneous permeability of fentanyl and sufentanyl. *Pharmaceutical Research* 1990; 7: 842-84.
- 9.-Portenoy RK, Southman MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, Inturrisi ChE, Foley KM: Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993; 78: 36-43.
- 10.-Nimmo WS, Tood JC. Fentanyl by constant rate i.v. infusion for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 250-254.

- 11.-**White PF.** Patient- controlled analgesia: the use of ondemand opioids in the management of acute pain. En Estafanous FG, opioids in anesthesia II. First Edition. Stineham MA, Butterworth-Heinemann 1991; 275-293.
- 12.-**Fisher RI, Lubenow TR, Liceaga A, McCarthy RJ, Ivankovich AD.** Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl-bupacaine and morphine-bupacaine in management of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 559-563.
- 13.-**Striebel HW, Koenigs D, Kramer J.** Postoperative pain management by intranasal demand-adapted fentanyl titration. *Anesthesiology* 1992; 77: 281-285.
- 14.- **Striedsand JB, Varvel JR, Stanski DR.** Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223-228
- 15.-**Ferrante M.** Opioids En: Ferrante M, Vadeboncouer TR. Postoperative pain management. First Edition, New York. Churchill-Livingstone. 1993; 145-290.
- 16.-**Sandler AN.** Opioid-induced respiratory depression in the postoperative period. *Anesth Clin North Amer* 1989; 193-210.
- 17.-**Mather LE.** New opioids techniques in pain management. *Eur J Pain* 1990; 11:61-65.
- 18.-**McLeskey CH.** Fentanyl TTS for postoperative analgesia. *Eur J Pain* 1990;11: 92-97.
- 19.-**Hill RF.** Clinical pharmacology of transdermal fentanyl. *Eur J Pain* 1990; 11: 81-91