

Analgesia Transdérmica con Fentanyl en Dolor Postoperatorio

Juan Jorge Alvarez Ríos*, Olga Castañeda[†], Manrique Vanegas Hernández[‡], Reynaldo Venegas Castañeda[§]

RESUMEN

El presente estudio se diseñó con el propósito de determinar la seguridad y eficacia analgésica, en el periodo postoperatorio, de fentanyl por vía transdérmica (F-TTS). Se reclutaron pacientes de ambos sexos, de 19 a 65 años de edad, con un peso entre 50 y 100 kg., ASA I-III, programados para cirugía abdominal, pélvica y ortopédica y que aceptaron participar en el estudio. Se les asignó en forma aleatoria a uno de 3 grupos de tratamiento: F-TTS 25, F-TTS 50 y F-TTS 75 (25, 50, y 75 g/hr respectivamente). En los 3 grupos F-TTS se aplicó momentos antes de la cirugía en cara anterior del tórax y se retiró 72 hrs. después. Durante este periodo no se utilizó otro tipo de narcótico. Se monitorizó a los pacientes cada 4 hrs (primeras 24 hrs), cada 8 hrs (siguientes 48 hrs), y cada 6 hrs (últimas 12 hrs), durante 84 hrs evaluando signos vitales, intensidad del dolor, sedación, calidad del sueño y porcentaje de saturación de oxígeno. Se prescribió, cuando fue requerido, dimetipirazolona como analgésico de rescate. Para el análisis de los resultados se consideró un total de 26 pacientes, 9 del grupo F-TTS 25, 9 de F-TTS 50 y 8 de F-TTS 75. En los pacientes de los tres grupos, se encontró que no se modificaron las constantes vitales, no se presentó desaturación de oxígeno, la respuesta analgésica fue satisfactoria a las diferentes concentraciones del parche, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Prácticamente en todos los pacientes se utilizó dimetipirazolona en las primeras 8 hrs post aplicación del parche. Concluimos que fentanyl transdérmico constituye una buena opción para el manejo del dolor postoperatorio y su aplicación debiera hacerse al menos 6 hrs antes del procedimiento quirúrgico para alcanzar niveles plasmáticos adecuados y evitar analgésico de rescate en el postoperatorio inmediato.

Palabras Clave: Analgesia: postoperatoria, transdérmica; Opioides: fentanyl

SUMMARY

TRANSDERMIC ANALGESIA WITH FENTANYL IN POSTOPERATIVE PAIN

The aim this study was to assess safety and analgesic efficacy of Fentanyl Transdermal Therapeutic System (F-TTS), in the postoperative stage. The study enrolled male and female patients, age 19 to 65, weighting from 50 through 100 kg., ASA I-III, programmed for abdominal, pelvic or orthopedic surgery. They were randomly assigned to one of three dosage groups: F-TTS 25, F-TTS 50, AND F-TTS 75 (25, 50, 75 ug/hr respectively). The patch was applied on the patients chest just before surgery and was removed 72 hours later. No other narcotic was administered during this period. Patients were monitored during 84 hours for changes in vital signs, pain intensity, sedation, quality of sleep, and oxygen saturation index. They were checked every 4 hours the first 24 hours, every 8 hours the next 48 hours, and every 6 hours the last 12 hour period. Dipirone was prescribed as rescue analgesic. Statistical analysis was performed on the results of 26 patients, 9 belonging to group F-TTS 25, 9 to group F-TTS 50 and 8 to group F-TTS 75. Vital signs and oxygen saturation were not effected in any patient of the three dosage groups. Analgesic response was adequate for the three groups. Differences among the groups showed no statistical significance. All patients required dipirone the first 8 hours after patch application. We conclude that F-TTS is a good alternative for postoperative pain management, but should be applied 6 hours before surgery in order to guarantee analgesic plasma levels and avoid rescue analgesia in the early postoperative stage.

Key Words: Analgesia: postoperative, transdermic; Opioids: fentanyl

*Jefe del Departamento de Anestesia Hospital Angel Leño, [†]Residente 3er. año de Anestesiología, Hospital Angel Leño, [‡]Adscrito al Departamento de Anestesia, Hospital Angel Leño. Guadalajara, Jalisco, México. Correspondencia: Juan Jorge Alvarez Ríos

El campo de la analgesia postoperatoria ha ocupado miles de páginas de revisión y publicaciones que han normado las conductas terapéuticas¹⁻³. Sin embargo la ineficacia e indolencia han seguido siendo el sello en la mayoría de los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente y tienen que vivir horas y hasta días de gran sufrimiento por la ausencia de un método y fármacos que se postulen como técnica ideal⁴⁻⁶.

Con esta inquietud, en la última década han surgido fármacos y procedimientos de gran actualidad que aportan mejoras en este campo. Es de especial importancia el conocer y reconocer la bondad de las nuevas rutas de administración de fármacos^{7,8-10} ocupando un lugar primordial la administración transdérmica que en el tema que nos ocupa puede ser realizada con el producto analgésico de mayor potencia y biodisponibilidad, como es el citrato de fentanyl¹¹.

La fusión de un sistema terapéutico transdérmico producido y probado con gran éxito en la aplicación de otros fármacos por Alza Corporation y el citrato de fentanyl por Janssen Farmacéutica, lograron en su conjunción la apertura de una posibilidad terapéutica analgésica inédita y de enormes posibilidades no solo en el ya probado y aprobado campo de la analgesia en el dolor por cáncer sino también en analgesia postoperatoria¹¹⁻¹⁴.

La farmacodinamia y farmacocinética del fentanyl aplicado por esta vía^{15,6} han demostrado ser el medicamento de elección por su gran potencia analgésica y mínimos efectos colaterales, manteniendo una concentración constante a nivel plasmático^{16,17} que puede durar 72 hrs lo que cubre ampliamente cualquier procedimiento quirúrgico y el dolor postoperatorio.

MATERIAL Y METODO

Se decidió reclutar 40 pacientes hispanos con dolor postquirúrgico para determinar la seguridad y eficacia analgésica de fentanyl transdérmico (F-TTS), en tres dosis diferentes. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Angel Leañó (Universidad Autónoma de Guadalajara), para llevarse a cabo en el Departamento de Anestesia de dicho hospital.

Los pacientes se reclutaron bajo los siguientes criterios de inclusión: ASA I-III, 19 a 65 años de edad, entre 50 a 100 kg. de peso, de ambos sexos, programados para cirugía abdominal, pélvica u ortopédica y que aceptaran parti-

cipar en el estudio. Criterios de exclusión: alteración importante de los sistemas nerviosos central, cardiovascular o respiratorio o daño hepático o renal; alergia o reacción adversa a opioides; historia de dependencia o abuso de narcóticos; peso menor de 50 o mayor de 100 kg., ASA IV o mayor y edad menor de 18 o mayor de 65 años.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos de tratamiento: F-TTS 25, F-TTS 50 y F-TTS 75 (25, 50, y 75 µg/hr de fentanyl, respectivamente). La noche previa a la cirugía los pacientes recibieron 10 mg de diazepam o 500 µg de alprazolam por vía oral. Dos horas antes del acto quirúrgico se les premedicó con 10 mg de Diazepam más 500 µg de atropina por vía intramuscular. Al mismo tiempo de la premedicación se aplicó el parche de F-TTS en la región anterior y superior del tórax de cada paciente retirándolo a las 72 hrs.

Antes de aplicar el F-TTS se evaluó el sitio de aplicación para asegurarse de la integridad de la piel. La anestesia se indujo con una dosis única de etomidato o tiopental endovenosos (5-8 mg/kg), más pancuronio (80 µg/kg) o vecuronio (100 µg/kg) por la misma vía. El mantenimiento anestésico se llevó a cabo con enflurano (2 a 2.5 %) o isoflurano (1.5 %) más óxido nitroso-oxígeno y un relajante muscular.

A excepción del F-TTS no se utilizaron narcóticos en la medicación preanestésica, en la inducción, mantenimiento anestésico ni en el postoperatorio.

Los pacientes fueron evaluados en estancia hospitalaria las 84 hrs posteriores a la aplicación de F-TTS, anotando en una forma de reporte, los signos vitales, la intensidad del dolor, la sedación, la calidad del sueño y el por-

Cuadro I

CARACTERISTICAS GENERALES				
		Concentración Parche		
		25µ	50µ	75µ
N		9	9	8
Edad (Años)*		42	45 s	32
Sexo:	M/F	4 / 5	3 / 6	2 / 6
Peso (kg)*		70	74	73
Riesgo A/Q	I	4 pac	5 pac	7 pac
	II	5 pac	3 pac	1 pac
	III	-	1 pac	-

* promedios

Cuadro II

Cirugía	Tipo de Cirugía Practicada		
	Concentración Parche		
	25µ	50µ	75µ
Gastrointestinal	3	3	1
Ginecológica	4	4	-
Ortopédica	2	1	4
Plástica	-	-	2
Ong	-	-	1
Urológica	-	1	-

centaje de saturación de oxígeno. Estos registros se obtuvieron cada 4 hrs. (primeras 24 hrs.), cada 8 hrs (siguientes 48 hrs) y cada 6 hrs (últimas 12 hrs).

Sí en el periodo postoperatorio el paciente refería dolor, se administró dimetilpirazolona o dipirona oral o intravenosa como analgesia de rescate, con una frecuencia de cada 4 hrs las primeras 24 hrs y cada 6 hrs las siguientes horas hasta finalizar el estudio. Los pacientes calificaron lo siguiente: a) intensidad del dolor por medio de una escala verbal de 11 puntos (0 al 10), en donde cero significó sin dolor y 10 dolor severo; b) sedación, con una escala de 5 puntos; el valor 1 significó paciente alerta, orientado e iniciando conversación; el valor 5 paciente estuporoso, desorientado y sin iniciar conversación (sedación profunda); c) calidad del sueño, también mediante una escala verbal de 11 puntos (0 al 10), en donde cero indicó que el paciente no podía dormir y 10 un "sueño agradable y reparador". Otro aspecto que se tomó en cuenta en cada evaluación, fue la presencia de efectos adversos.

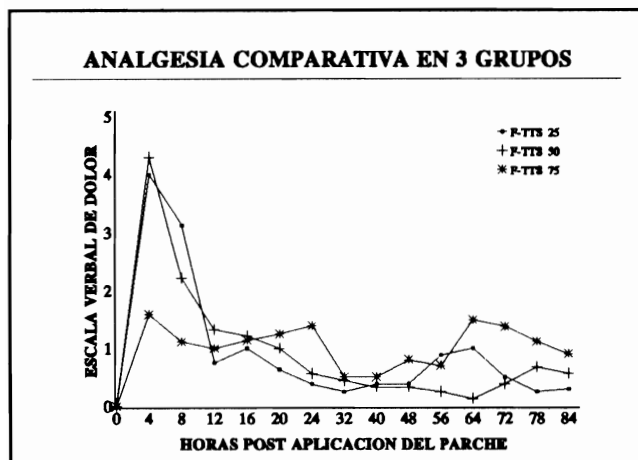


Figura 1

Al final del estudio se evaluó la calidad de adhesión del parche a la piel y además se solicitó al paciente su impresión global acerca de la utilidad del parche. Una, seis y veinticuatro horas posteriores al retiro del parche se evaluó el sitio de aplicación del mismo, calificando la ausencia o presencia (extensión e intensidad) de eritema, edema, pápulas, pústulas y prurito. Para el tratamiento estadístico de los resultados se utilizaron las pruebas no paramétricas U de Mann Whitney y Wilcoxon.

RESULTADOS

De los 40 pacientes reclutados, únicamente 26 se consideraron evaluables para realizar un análisis estadístico de los resultados, en las formas de reporte de los otros 14 había omisiones importantes por lo cual no se tomaron en cuenta.

El grupo F-TTS 75 los constituyeron 8 pacientes, el F-TTS 50, 9 y el F-TTS 25, 9 pacientes. Las características generales de los 3 grupos se presentan en el Cuadro I y en el Cuadro II los tipos de cirugía practicada. Las constantes vitales evolucionaron sin alteraciones y no se reportó, durante el monitoreo, desaturación en la concentración de oxígeno sérico de ningún paciente.

En la figura 1 se aprecia la evolución de la respuesta analgésica en las diferentes horas posteriores a la aplicación del parche. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) tanto al comparar los 3 grupos entre sí como al efectuar el análisis intragrupo. Se observa además que en todos los grupos la respuesta analgésica a las diferentes concentraciones del parche fue satisfactoria.

En el Cuadro III se observa que la dipirona se utilizó prácticamente en todos los pacientes de los 3 grupos en las primeras 8 horas post aplicación del parche. En el Cuadro IV se anotan los efectos secundarios reportados en cada

Cuadro III

	Uso de Dipirona Como Analgésico de Rescate		
	Promedio de horas postaplicación del parche		
	25µ	50µ	75µ
Primera ocasión	7:30/9 pac	4:40/8 pac	5/7 pac
Segunda ocasión	21/8 pac	16/5 pac	22/3 pac
Tercera ocasión	31:30/4 pac	---	34:30/2 pac
Cuarta ocasión	47:25/1 pac	---	57/2 pac

Cuadro IV

	Efectos secundarios reportados (número de paciente por grupo)		
	Concentración del Parche		
	25µ	50µ	75µ
Náuseas	2	4	5
Vómito	3	—	2
Prurito	1	1	—
Sedación	—	1	—

grupo de tratamiento, destacando en el de F-TTS 50 y 75 las náuseas como más frecuentes y en el de F-TTS 25 las náuseas y el vómito. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los 3 grupos entre sí, ya que la frecuencia de presentación de efectos secundarios fue similar.

En relación a la sedación, se encontró que la mayoría de los pacientes estuvieron alertas, orientados e iniciaban conversación cuando se les requirió. No hubo reportes de dificultad para conciliar el sueño, haciendo notar la mayor parte de los pacientes en los tres grupos, que tuvieron un sueño agradable y reparador

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente estudio, presentan una gran similitud a los reportes comunicados hasta la fecha^{11,12,14,18}

Fue muy importante en este estudio, haber excluido totalmente el empleo de morfonomiméticos en y durante la técnica anestésica de base, ya que el objetivo fue valorar en forma pura la cinética del fentanyl, aplicado vía transdérmica¹³. Se conoce por estudios previos y con base en la experiencia de técnicas de p.c.a., que existe una concentración efectiva mínima (m.e.c.) de 0.63 ng/ml a nivel plasmático^{5,6,16} y esta concentración en la metodología que nos ocupa requiere de un tiempo de retraso promedio¹⁷ que va de 1.2 hrs a 31.3 hrs con una media de 16.7 hrs¹³

Lo anterior fue corroborado en nuestro estudio al darnos cuenta que los pacientes, -con base en nuestro protocolo, el parche se aplicó una hora antes del inicio de la cirugía- tuvieron que emplear en prácticamente todos los casos, analgésico de rescate en las primera 8 hrs, durante el tiempo de retraso y sin el uso de técnicas que dejaran analgesia residual.

Durante el estado o tiempo de estabilidad, los pacientes evolucionaron en términos generales con un grado de analgesia muy adecuado, tanto por la concentración plasmática adquirida y constante de liberación (25, 50 y 75 µg/hr), como por el hecho de que el dolor va reduciéndose conforme pasan las horas del postoperatorio^{14,18}

El último periodo o tiempo de caída se establece a partir del momento de retirar el fentanyl transdérmico, pues el analgésico almacenado en el estrato corneo⁸ sigue pasando a la circulación durante una media de 16.1 hr.

Como se pudo advertir, la analgesia ganada fue de muy buenas características, acompañada de muy buen grado de sedación que no impidió la deambulacion de los pacientes y su pronta recuperación. La calidad del sueño fue inmejorable, habiendo sido valorada las tres mañanas posteriores a la cirugía.¹² De vital importancia fue el monitoreo con oximetría de pulso llevada a cabo en todos los pacientes durante todo el periodo del estudio. La misma nos reportó normalidad sin disminuir en ninguno de los casos de 90 %.¹⁸

Un punto muy importante que nos enseña este estudio es el tomar en cuenta la dosis en función del peso del paciente y no de las consideraciones iniciales, de valorar subjetivamente la intensidad de dolor de ciertos procedimientos, pues bien se conoce el diferente umbral de cada paciente y la sobredosis que puede representar en un paciente de poco peso, una cirugía de «supuesto alto dolor»⁵

Desde el punto de vista hemodinámico no se presentaron cambios significativos y sí una gran estabilidad. La náusea y los vómitos inherentes a la aplicación de cualquier morfínico, si estuvieron presentes, sin embargo los mismos fueron, en la mayoría de los casos¹³ yugulados con el empleo de una dosis mínima de droperidol (0.625 mg c/ 8hrs I.V.)

Para concluir podemos asentar que el fentanyl transdérmico empleado en analgesia postoperatoria representa, además de la novedad, un recurso de gran utilidad y aceptación por los pacientes, encontrando un gran confort en su uso.

Desde luego es importante señalar que fentanyl transdérmico se encuentra hasta el momento aprobado solamente para el manejo de pacientes con dolor por cáncer¹²

Nuestro criterio considera que en el campo del dolor postoperatorio, su aplicación debiera hacerse por lo menos 6 hrs antes del procedimiento y de esta manera conseguir

un buen nivel plasmático al final de la cirugía, lo que evitaría al máximo las dosis de rescate y se lograría el confort de los pacientes en la inmediata emersión. También consideramos que el retiro del mismo debe ser a las 36 hrs pues el dolor a ese tiempo disminuye importantemente y no tiene objeto el seguir empleando concentraciones tan altas que

en un momento dado pudieran ser peligrosas ante el riesgo de producir depresión respiratoria. Al momento se ha concluido otra casuística en doble ciego¹⁸, que aumentará el conocimiento sobre esta metodología, que hasta el momento nos ha resultado de gran interés, seguridad y eficiencia.

REFERENCIAS

- 1.-Egan KJ. Psychological issues in postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am* 1989; 7: 183-192.
- 2.-Bonica JJ. Postoperative Pain en: The management of pain. Bonica JJ, Loeser JD, Chapman CR, Fordyce WG (Eds). Vol 1, 2nd edition, 1990, Lea and Febiger, pp 461-480.
- 3.-Kreitzer JM, Reuben SS, Reed AP. Update on postoperative pain management. *The Mount Sinai Med J*, 1991; 58: 240-246.
- 4.-Campbell C. Epidural Opioids: The preferred route of administration. *Anesth Analg* 1989; 68: 710-711.
- 5.-White PF. Clinical uses of intravenous Anesthetic and Analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989; 68: 161-171.
- 6.-Duthie DJR, MacLaren AD, Nimmo WS. Pharmacokinetics of fentanyl during constant rate IV infusion for the relief of pain after surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 950-956.
- 7.-Mac Callum MID, Glynn CJ, Lammer P, Phillips AM. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in the management of Acute Postoperative Pain. *Br J Anaesth* 1988; 61: 308-312.
- 8.-Stanley TH. New routes of administration and new delivery systems of anesthetics. *Anesthesiology* 1988; 68: 665-668.
- 9.-De Boer AG, De Leede LGJ, Breimer DD. Drug Absorption by sublingual and rectal routes. *Br J Anaesth* 1984; 56: 69-82.
- 10.-Leiman BC, Walford A, Rawal N. The effects of oral transmucosal fentanyl citrate premedication on gastric volumen and acidity in children. *Anesthesiology* 1987; 67: A 489.
- 11.-Caplan RA, Ready LB, Olson GL, Nessly ML. Transdermal delivery of fentanyl for postoperative pain control. *Anesthesiology* 1986; 67: A 196.
- 12.-Holley FO, Van Steennis C. Transdermal administration of fentanyl for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1986; 65: A 548.
- 13.-Plezia PM, Kramer TH, Linford J, Hameroff SR. Transdermal Fentanyl: pharmacokinetic and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 2-9.
- 14.-Caplan RA, Ready LB, Olson GL, Nessly ML. Transdermal delivery of fentanyl for postoperative pain control (abstract) *Anesthesiology* 1986;65: A 196.
- 15.-Benet IZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The Dynamics of drug absorption, distribution, and elimination, Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by Alfred Goodman Gilman, Theodore W. Rall, Allan S Nies, Palmer Taylor, Eight Edition, 1990, Pergamon Press, Chapter 1, pages 3-32.
- 16.-Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cousins MJ, Armstrong PJ. Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 67:329-337.
- 17.-Duthie DJR, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 614-618.
- 18.-Plezia PM, Linford J, Kramer TH, Iacono RP, Hameroff SR. Transdermally administered fentanyl for postoperative pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1988; 69 (3A): A 364.