

Rev. Soc. Esp. Dolor
11: 415-419, 2004

Analgesia con citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) en procedimientos dolorosos en la población pediátrica

L. Cánovas¹, M. Castro¹, A. Souto², T. Calvo², B. García² y L. García²

Cánovas L, Castro M, Souto A, Calvo T, García B, García L. Analgesia with oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for painful pediatric procedures. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11: 415-419.

SUMMARY

Introduction:

The aim of this study was to determine the analgesic-sedative effectiveness, the incidence of side effects and the plasma levels of oral fentanyl citrate for painful procedures performed in children weighting more than 15 kg. Oral transmucosal fentanyl citrate was approved by the FDA in 1993 for children >10 kg.

Method:

The study was designed to include 25 children aged 3-10 years, divided in two groups according to the painful procedure. Burned patients that were given OTFC 10-15 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ 30 minutes before the dressing of their wounds were included in group 1 (n = 5). Group 2 (n = 20) included patients with greenstick fractures that received OTFC 10-15 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ 30 minutes prior to fracture repair. The study variables were: level of sedation using a 1-5 scale; analgesic effectiveness using a 0-5 simple scale of facial or verbal icons according to the age of the patient; incidence of desaturation, considered as a 5% decrease lasting more than 30 seconds; drug plasma levels measured at 15-minute intervals after intake over a period of 90 minutes; need for rescue analgesia (morphine chloride 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ if VAS > 3).

Results:

Consumption of OTFC was completed within the same period of time in both groups (14.3 \pm 6.2/13.8 \pm 4.1 min). Sedation became evident in both groups after 20 minutes (1-3: 2/8; 4-5: 3/12). The final VAS obtained in both groups was below 2. There was no desaturation event, no nausea and no need for rescue analgesia. Peak plasma levels were reached in both groups after 45 minutes (1.04 \pm 0.42 ng.ml^{-1} /1.05 \pm 0.39 ng.ml^{-1}), but similar levels were found after 30-60 minutes, which suggests a large drug intake.

Conclusions:

OTFC as a sedative analgesic drug was effective in all the patients. No cases of nausea or vomiting were reported. All patients in group 2 were discharged three hours after the procedure. The variability in the time elapsed until reaching drug plasma peak levels makes it difficult to determine the optimal interval between the administration of OTFC and the beginning of the painful procedure. This can be explained in children because of their tendency to swallow the drug instead of sucking it, hence prevailing the slower effect due to gastrointestinal absorption over the quick effect obtained with oral transmucosal absorption. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S. L.

Key words: Sedative analgesic drug. Fentanyl citrate. Pediatric population.

RESUMEN

Introducción:

El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia como sedante-analgésico, la incidencia de efectos indeseables y los niveles plasmáticos del citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT), en procedimientos dolorosos en niños mayores de 15 kg. El fentanilo oral transmucosa fue aprobado por la FDA en 1993 para el uso en niños > 10 kg.

¹Médico Adjunto.

²Médico Residente.

Servicio de Anestesiología

Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense

Recibido: 09-02-04.

Aceptado: 26-10-04.

Método:

El estudio fue diseñado para ser realizado en 25 niños, con edades comprendidas entre 3 y 10 años, divididos en 2 grupos según el procedimiento doloroso. El grupo I (n=5) en el que se incluyen pacientes quemados que recibieron CFOT 10-15 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ 30 minutos antes de las curas. El grupo II (n=20) eran pacientes con fracturas en tallo verde, que recibieron CFOT 10-15 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ 30 minutos antes de la reducción de la fractura. Las variables medidas fueron: el nivel de sedación, utilizando una escala de 1-5. La eficacia analgésica mediante una escala de iconos faciales o verbal simple de 0-5, según la edad del paciente. La incidencia de desaturación, considerada como un descenso del 5% mantenido durante más de 30 segundos. Niveles plasmáticos del fármaco cada 15 minutos, después del consumo, durante 90 minutos. Necesidad de analgesia de rescate (Cl. mórfoico 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ si el VAS > 3).

Resultados:

El tiempo en el que se completó el consumo de CFOT fue similar en ambos grupos (14,3 \pm 6,2/13,8 \pm 4,1 min). La sedación comenzó a ser evidente en ambos grupos a los 20 min (1-3: 2/8; 4-5: 3/12). El VAS final obtenido en ambos grupos fue < 2. No hubo ningún episodio de desaturación, náuseas, ni se precisó analgesia de rescate. El pico máximo de concentraciones plasmáticas se produjo en ambos grupos a los 45 min (1,04 \pm 0,42 ng.ml^{-1} /1,05 \pm 0,39 ng.ml^{-1}), sin embargo se obtuvieron concentraciones similares a los 30-60 min. lo que indicaría una importante ingesta de fármaco.

Conclusiones:

La eficacia como sedante analgésico fue efectiva en todos los casos. No hubo ningún caso de náuseas ni vómitos. Todos los pacientes del grupo 2, fueron dados de alta pasadas 3 h del procedimiento. La variabilidad temporal para alcanzar la concentración pico, supone cierta dificultad desde un punto de vista práctico a la hora de delimitar el intervalo entre el consumo de CFOT y el comienzo del procedimiento doloroso en esta población. Este hecho, se puede explicar en los niños por su mayor tendencia a ingerir el preparado en lugar de chuparlo, prevaleciendo así el enlentecimiento en la aparición del efecto debido a la absorción gastrointestinal frente al rápido efecto que se obtiene a través de la vía transmucosa oral. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S. L.

Palabras clave: Sedante analgésico. Fentanilo citrato. Población pediátrica.

INTRODUCCIÓN

Una de las razones del inadecuado tratamiento del dolor en la población pediátrica es el hecho de que la

administración de opioides, tanto por vía intravenosa como intramuscular, va asociada a un disconfort adicional para el niño. La analgesia oral convencional también tiene sus limitaciones, no sólo derivadas de la forma de administración, sino también por el hecho de que, en ocasiones, la analgesia es inadecuada, por los efectos indeseables adicionales como la antiagregación plaquetaria y por el retraso en alcanzar niveles terapéuticos adecuados.

El citrato de fentanilo es un fármaco que se absorbe rápidamente a nivel sistémico a través de la mucosa oral. Esta forma de administración de opioides ha sido ampliamente utilizada y aceptada en la población pediátrica desde su aprobación por la FDA en 1993, para el uso en niños mayores de 10 kg, y en adultos, como premedicación antes de la cirugía y para sedación-analgésica ante procedimientos dolorosos supervisados por anestesia (2).

El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia como sedante-analgésico, la incidencia de efectos indeseables y los niveles plasmáticos del citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT), en procedimientos dolorosos en niños mayores de 15 kg.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio fue realizado, de forma prospectiva, en 25 niños, ASAI y ASAIL, con edades comprendidas entre 3 y 10 años. Fueron excluidos aquellos pacientes con historia de alergia a los opioides. Una vez obtenido el consentimiento paterno, oral y escrito, los pacientes fueron distribuidos en 2 grupos según el procedimiento doloroso. En el grupo I (n=5) se incluyeron pacientes quemados que recibieron CFOT 10-15 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ 30 min antes de las curas. En el grupo II (n=20) se incluyeron pacientes con fracturas en tallo verde, que recibieron CFOT 10-15 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ 30 minutos antes de la reducción de la fractura.

A todos los pacientes, una vez completado al consumo de CFOT, se les canalizó una vía venosa periférica previa administración de anestesia tópica (EMLA).

Las variables estudiadas fueron:

1. El nivel de sedación, utilizando una escala de 1-5 (1: dormido, difícil de despertar; 2: dormido, responde lentamente, 3: somnoliento, responde fácilmente; 4: despierto, calmado y quieto; 5: despierto y activo).

2. La eficacia analgésica mediante una escala de iconos faciales (Fig. 1) o verbal simple de 0-5, según la edad del paciente.

3. La incidencia de desaturación considerada como un descenso del 5% mantenido durante más de 30 segundos.



Fig. 1—Escala facial de Wong y Baker.

4. La incidencia de vómitos. Estos parámetros fueron valorados cada 15 minutos, durante 90 minutos.

5. Niveles plasmáticos del fármaco cada 15 minutos, después del consumo, durante 90 minutos.

6. Consumo de analgésicos de rescate, cuando el VAS fue < 3 ; en estos casos se administraba cloruro mórfico a dosis de $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$.

El equipo empleado para la determinación de los niveles plasmáticos de fármaco fue un cromatógrafo de gases, con detector de espectrometría de masas (GC-MS), modelo Hewlett Packard HP 6890 serie GC System. Como patrón interno (IS) se empleó el proadifén, también llamado SFK.

Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS 10.0 para Windows. La *t* de Student fue utilizada para la comparación de medias. Se trabajó con una fiabilidad del 95%.

RESULTADOS

La edad, el peso y el tiempo necesario para completar el consumo de CFOT se representan en la Tabla I. El tiempo en el que se completó el consumo de CFOT fue similar en ambos grupos ($14,3 \pm 6,2/13,8 \pm 4,1$ minutos). Todos los pacientes completaron el consumo del fármaco de forma satisfactoria y no se produjo ningún rechazo al mismo (Fig. 2a y 2b).

TABLA I. EDAD, PESO Y TIEMPO NECESARIO PARA COMPLETAR EL CONSUMO DE CFOT

| Grupos | Grupo 1 | Grupo 2 |
|---|----------------|----------------|
| Edad (años) | $5,2 \pm 1,4$ | $5,5 \pm 1,8$ |
| Peso (Kg) | $20,8 \pm 5,7$ | $22,9 \pm 8,6$ |
| T° en completar el consumo de la unidad de CFOT (minutos) | $14,3 \pm 6,2$ | $13,8 \pm 4,1$ |

Valores expresados en media \pm desviación estándar

La sedación comenzó a ser evidente en ambos grupos a los 20 minutos (1-3: 2/8; 4-5: 3/12). El VAS en ambos grupos fue < 2 (grupo 1: $1,3 \pm 0,4$; grupo 2: $1,2 \pm 3,6$).

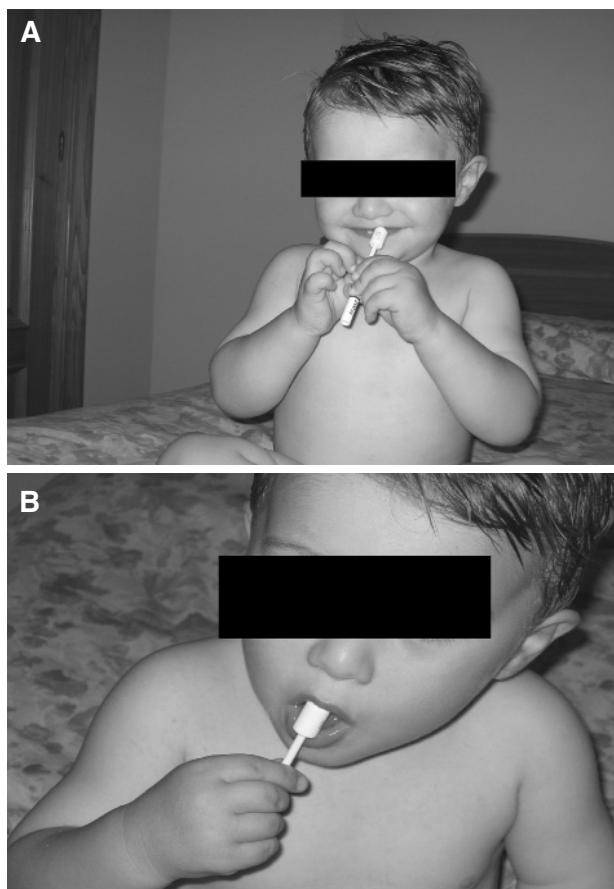


Fig. 2—A: Inicio del consumo de CFOT. B: Consumo de CFOT en curso.

No se produjo ningún episodio de desaturación, náuseas, ni se precisó analgesia de rescate.

Las concentraciones plasmáticas de fármaco, en las sucesivas extracciones se representan en la Tabla II. El pico máximo de concentraciones plasmáticas se produjo en ambos grupos a los 45 minutos ($1,04 \pm$

TABLA II. NIVELES PLASMÁTICOS DE FÁRMACO EN LAS SUCESIVAS DETERMINACIONES

| Grupos | Grupo 1 | Grupo 2 |
|------------------|-----------------|------------------|
| T° de extracción | ng/mL | ng/mL |
| 15 minutos | $0,8 \pm 0,3$ | $0,86 \pm 0,4$ |
| 30 minutos | $0,94 \pm 0,6$ | $0,96 \pm 0,4^*$ |
| 45 minutos | $1,04 \pm 0,6$ | $1,1 \pm 0,4^*$ |
| 60 minutos | $0,89 \pm 0,3$ | $0,91 \pm 0,3^*$ |
| 75 minutos | $0,78 \pm 0,3$ | $0,77 \pm 0,4$ |
| 90 minutos | $0,65 \pm 0,54$ | $0,68 \pm 0,4$ |

Valores expresados en media \pm desviación estándar (* $p > 0,05$)

0,42 ng.ml⁻¹/1,05 ± 0,39 ng.ml⁻¹), sin embargo se obtuvieron concentraciones similares, sin significación estadística ($p > 0,05$) a los 30-60 minutos. Se observó una gran variabilidad a la hora de alcanzar el pico de concentración (45 ± 30 minutos).

DISCUSIÓN

En este estudio, la eficacia de CFOT como sedante-analgésico fue demostrada, hecho corroborado por otras publicaciones (3,4). CFOT permite, efectivamente, que los niños estén sedados y relajados durante el procedimiento doloroso, se requiere un tiempo mayor para alcanzar el nivel adecuado de sedación pero, sin embargo, el número de episodios de despertar, así como la analgesia suplementaria son menores si lo comparamos con niños que reciben analgesia tradicional, además de que la administración de un opioide sin una aguja supone una mayor aceptación por parte del paciente (5).

No se evidenciaron efectos indeseables como náuseas, vómitos o desaturación. En estudios previos utilizando fentanilo oral transmucosa, a dosis similares, no se encuentran episodios de vómitos o desaturación (6). Esta carencia de efectos adversos podría deberse al número reducido de pacientes estudiados, y también a que un intervalo corto entre el consumo del fármaco y el procedimiento puede minimizar los efectos indeseables preoperatorios e incrementar el potencial analgésico postoperatorio, al ser menores las concentraciones preoperatorias del fármaco (7). En otros estudios con un mayor número de pacientes, la incidencia de vómitos fue del 12,6% y de desaturación del 9,2% (8,9).

Ningún paciente del grupo 1 rechazó la comida a lo largo de los días en los que se les realizaron los cambios de curas. Este hecho es fundamental en este tipo de pacientes, debido a que presentan la particularidad de consumir un importante suplemento calórico. Se observó que alguno de los niños comía con gran apetito, esta actitud, raramente descrita en humanos, ha sido ampliamente comprobada en animales que consumen opioides (10).

Todos los pacientes del grupo 2, fueron dados de alta pasadas 3 h del procedimiento, lo que supone un menor trastorno para los padres y para el niño, así como un importante ahorro económico al limitar la estancia hospitalaria del paciente.

Las concentraciones máximas observadas son similares a las de otros estudios, y algo inferiores a la publicadas con el consumo de CFOT en adultos. El pico máximo de concentraciones plasmáticas se pro-

dujo en ambos grupos a los 45 minutos, sin embargo se obtuvieron concentraciones similares a los 30 y 60 minutos, lo que podría sugerir que varios niños ingirieron una larga fracción de dosis. Esto explicaría la gran variabilidad temporal en alcanzar el pico de concentración, lo que supone, una cierta dificultad a la hora de delimitar, desde una perspectiva práctica, el intervalo que debe establecerse entre el consumo de CFOT y el comienzo del procedimiento doloroso (11). Este hecho, descrito fundamentalmente en la población pediátrica, se puede explicar por el enlentecimiento en la absorción gastrointestinal en estos pacientes.

Las concentraciones plasmáticas de fentanilo no son un indicador real de la necesidad de morfina, este hecho ha sido demostrado por otros estudios (6), debido probablemente a las diferencias farmacodinámicas que existen en la población pediátrica y también en los adultos (12). En estudios similares realizados con fentanilo intravenoso no se observaron diferencias significativas en el consumo de opioides (13).

Los resultados de este estudio sugieren que el CFOT puede proporcionar una analgesia adecuada en la población pediátrica durante la realización de ciertos procedimientos dolorosos. Debe tenerse en cuenta, no obstante, la variabilidad temporal en alcanzar el pico de concentración que suele darse en estos pacientes y no en adultos, por lo que es preciso instruir especialmente a los pacientes a fin de que realicen una frotación activa de la unidad de CFOT sobre la mucosa oral, evitando al máximo la deglución o masticación del mismo.

CORRESPONDENCIA:

Luz Cánovas Martínez
Julia Minguillón, 40
32002 Ourense
e-mail: lcanovas@mj.es.telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Schechter NL, Blankson V, Patchter LM, Sullivan CM, Costa L. The ouchless place: no paine, children's gain. *Pediatrics* 1997; 99: 890-4.
2. Preston RA, Csontos ER, East KA, Kessler KF, Fisk SP, Streisand JB. Plasma fentanyl concentrations after oral transmucosal fentanyl citrate: children versus adults. *Anesthesiology* 1993; 79: A370.

3. Schechter NL, Weisman SJ, Rosenblum M, Bernstein B, Conard PL. The use of oral transmucosal fentanyl cytrate for painful procedures in children. *Pediatrics* 1995; 335-9.
4. Ashburn MA, Lind GH, Gillie MH, the Boer AJ, Pace NL, Stanley TH. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1993; 76: 377-81.
5. Kallar S. Clinical experiences with fentanyl Oralet (Oral Transmucosal Fentanyl Citrate). *The american journal of anesthesiology* 1997; 25 (1S): 4-5.
6. Dsida R, Wheeler M, Birmingham P, Henthorn T, Avram M, Enders-Klein Ch, et al. Premedication of pediatric tonsillectomy patients with oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesth Anal* 1998; 86: 66-70.
7. Streisand JB, Pauley L, Busch MA, Ashburn MA, Rosenber J, Kessler RN, et al. Subjective opioid effects correlate with serum fentanyl concentrations. *Anesthesiology* 1994; 81: A382.
8. Streisand JB, Stanley TH, Hague B, Van Vreeswijk H, Ho GH, Pace NL. Oral transmucosal fentanyl citrate premedication in children. *Anesth Analg* 1989; 69: 28-34.
9. Friesen RH, Lockhart CH. Oral transmucosal fentanyl citrate for preanesthetic medication of pediatric day surgery patients with and without droperidol as a prophylactic anti-emetic. *Anesthesiology* 1992; 76: 46-51.
10. Kahana M. Analgesia with oral transmucosal fentanyl citrate for burn wound drssing changes (BWD's) in children. Presented at Pediatric Pain: Challenges, Innovations and Costs, sponsored by the Society for Pediatric Anesthesia (at Emory University School of Medicine). Atlanta, Ga, November, 1995.
11. Wheeler M, Birmingham PK, Dsida RM, Wang Z, Cotte CJ, Avram MJ. Uptake pharmacokinetics of the Fentanyl Oralet in children scheduled for central venous access removal: implications for timing of initiating painful procedures. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 594-9.
12. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, Le Maire L, Ashburn MA, Hague BI. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223-9.
13. Lind GH, Marcus MA, Mears SL, Ashburn MA, Peterson BJ, Bernhisel KT, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate for analgesia and sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1117-20.