

Fentanilo

C. DE BARUTELL, M^a.V. RIBERA, P. MARTÍNEZ, T. NAVA¹, E. CIERCOLES, E. MÁRQUEZ

RESUMEN

Se describe la farmacología del fentanilo repasando sus efectos farmacológicos que lo diferencian de los otros opioides. A continuación se describe su utilización clínica en Anestesiología en los períodos pre e intraoperatorio por vía venosa. En el post operatorio puede emplearse por vía venosa o peridural sólo o en combinación con anestésicos locales. Se repasan otras aplicaciones por vía epidural como en el parto vaginal y cesárea, así como en politraumatismos con fracturas costales múltiples.

Por último se analizan dos nuevas formas de administración, la vía transdérmica empleada en alivio del dolor del cáncer, así como del DCNM y la vía transmucosa oral, indicada y de elección para el tratamiento del dolor episódico tanto de origen neoplásico como de origen no maligno.

Palabras clave: Fentanilo-Farmacocinética. Utilización crónica: Anestesiología. Otras aplicaciones. Vía transdérmica. Vía transmucosa oral.

SUMMARY

Description of the pharmacology of fentanyl including the pharmacological effects that differentiate it from other opioids. This is followed by a description of its clinical use in anesthesiology by intravenous route in pre- and intra-operative periods. In the post-operative period it may be used by intravenous or peridural route either alone or in combination with local anaesthetics. A revision is made of other applications by epidural route such as vaginal and caesarean birth, as well as patients suffering from multiple injuries including fractured ribs.

Finally, two new forms of administration are analysed, the transdermal route used for relief from cancer pain, as well as NMCP and the oral transmucosal route, indicated and of first choice for the treatment of episodic pain of neoplastic as well as non-malignant origin.

Key words: Fentanyl-Pharmacokinetics. Chronic use: Anesthesiology. Other applications. Transdermal route. Oral transmucosal route.

Clínica del Dolor
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

¹Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital
Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey,
Nuevo León, México. Universidad Autónoma de Nuevo León

Dirección para la correspondencia:

Dr. C. de Barutell
Clínica del Dolor
Hospital Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona

Derivado de la 4-anilopiperidina, el fentanilo es uno de los más potentes analgésicos centrales empleados en la clínica, 200 a 300 veces más que la morfina, caracterizándose por tener un índice terapéutico muy elevado (Fig. 1)¹, así como por la rapidez de aparición y desaparición de su acción.

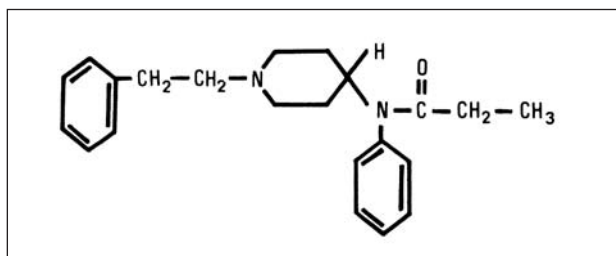


Figura 1. Fentanilo

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

El fentanilo es fácilmente absorbido por todas las vías. La tasa de fijación a proteínas plasmáticas es muy elevada (60%). El resto de la dosis inyectada se fija en función del grado de irrigación de los tejidos. Al contrario que la morfina, la fijación cerebral del fentanilo es muy importante en razón de la debilidad de fijación proteica y, sobre todo, en razón de la extrema liposolubilidad del producto.

Su fijación sobre las proteínas cerebrales es más importante que la de la morfina, pero su eliminación del tejido cerebral es también más rápida. En efecto, después de 15 minutos, no persiste más del 7% de la dosis inyectada en contra del 23% en el caso de la morfina².

El estudio farmacocinético muestra que, después de una inyección endovenosa de una dosis única, el decrecimiento del nivel plasmático es trifásico³. Las dos primeras fases son extremadamente cortas y parecen corresponder a la difusión del medicamento en la sangre y en los tejidos más irrigados después en un compartimento más profundo. La tercera fase es mucho más lenta, las cantidades dosificables de sustancia son aún descubiertas 48 h después de la inyección. Esta fase podría corresponder a una redistribución tisular⁴.

La administración de fentanilo a débito constante alcanza, alrededor de la 3ª hora, un *plateau* de concentración plasmática^{5,6}. El estudio de las curvas de eliminación pone en evidencia un sistema de tres compartimentos en los que los $t_{1/2}$, respectivamente, de 12,75 y 510 min. Una concentración plasmática, aunque mínima, todavía es dosificable a las 24 h,

testimonio de una redistribución tisular del fentanilo. Ciertos autores han observado un pico de concentración hacia los 45 min de la bajada de las tasas plasmáticas que podría estar en relación con una eliminación gástrica del fentanilo con recirculación enterosistémica.

Las características farmacocinéticas exigen una vigilancia precisa del paciente durante el período de despertar, pues ellas explican ciertas depresiones respiratorias secundarias^{7,8}.

El fentanilo se metaboliza en el hígado, hidrolizándose la molécula y llevando a una ruptura que puede producirse a dos niveles: a nivel de la función propionil, liberando ácido propiónico y despropionil fentanil (DPF); y a nivel N-piperidínico, liberando ácido fenil acético y Nor-fentanil, que es a su vez transformado en 4-anilopiperidina (4 Ap). El DPF y la 4 Ap representan el 88% de la eliminación urinaria. El 6% de fentanilo es eliminado bajo formas no metabolizadas en la orina (Fig 2).

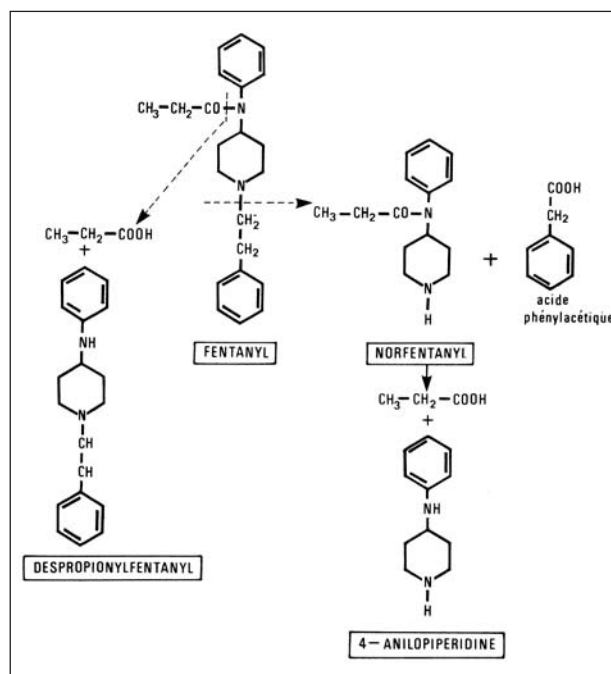


Figura 2. Metabolismo del fentanilo.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Efectos centrales

En el animal de experimentación, la actividad analgésica del fentanilo es de 160 a 400 veces superior a la de la morfina, según el protocolo experimental.

En el hombre, la analgesia aparece a los 2 ó 3 min, con un máximo a los 15 min y una duración de alrededor de 30 min. Su intensidad es 100 veces superior a la de la morfina y 450 veces a la de la petidina.

La analgesia se acompaña de una sedación con indiferencia pero sin sueño. Éste aparece a dosis muy elevadas (3 a 4 mg). Los efectos sobre el EEG varían en función de la posología: a dosis moderadas, se nota una sincronización de la actividad EEG espontánea por depresión del tono funcional, un aumento de amplitud de los potenciales corticales y una ralentización del ritmo alfa. Estas anomalías duran alrededor de 20 min. A dosis elevadas (3 a 4 mg), se observa una desincronización del ritmo con aparición de ondas delta de amplitud moderada que persisten de 30 a 60 min y que son reemplazadas por un ritmo *thêta*. Estos aspectos son revertidos por la administración de antagonistas.

En el sujeto sano, el fentanilo, incluso a dosis elevadas, no entraña modificaciones significativas del flujo sanguíneo cerebral en relación al estado de vigilia⁹, mientras que disminuye en el animal. Sin embargo, la reactividad vascular al CO₂ está aumentada, debiendo tener prudencia al emplearlo en pacientes con alteración cerebral.

La acción del fentanilo sobre el centro del vómito es controvertida: si en el hombre entraña vómitos, experimentalmente su acción emética es menos importante que la de la morfina, incluso para dosis muy elevadas (10 mg.kg⁻¹). Para otros, el fentanilo inhibe los vómitos provocados por la apomorfina.

Los demás efectos centrales del fentanilo son iguales a los de los mórficos.

Efectos sobre la respiración

Son muy marcados y la depresión respiratoria aparece con dosis de 3 µg.kg⁻¹ en 1 a 2 min. Para posologías ligeramente superiores, la apnea dura de 3 a 10 min siendo ineludible la asistencia respiratoria. Para dosis muy elevadas (50 µg.kg⁻¹), la depresión respiratoria dura de 4 a 6 horas¹⁰.

Los efectos bronquiales del fentanilo son superiores a los de los otros opioides, pero el fentanilo acarrea también una hipertonia muy marcada de la musculatura respiratoria y a veces un broncoespasmo verdadero, aunque el medicamento sea el menos histaminoliberador de todos los opioides. Este efecto limita mucho el empleo del producto en el insuficiente respiratorio crónico y en el asmático.

Efectos cardiovasculares

Son modestos. Experimentalmente, en el perro a dosis bajas, entraña una disminución de la frecuencia cardiaca de origen colinérgico, antagonizada por la atropina¹¹. El débito cardiaco no está modificado a pesar de la disminución de las resistencias periféricas. A dosis superiores a 50 µg.kg⁻¹, el fentanilo no altera de manera significativa las constantes hemodinámicas y presenta efectos cardiovasculares menos marcados que las dosis equianalgésicas de morfina.

Estas características hacen del fentanilo un analgésico de elección en los pacientes cardiacos y en los de alto riesgo.

Otros efectos periféricos

Los otros efectos periféricos son superponibles a los de la morfina.

El fentanilo es un medicamento capaz de producir una poderosa toxicomanía. Su índice terapéutico es de alrededor de 750.

Se presenta en ampollas de 5 ml, conteniendo 0,05 mg de producto activo por ml bajo forma de citrato.

UTILIZACIÓN CLÍNICA DEL FENTANILO EN ANESTESIOLOGÍA¹²

La buena tolerancia del fentanilo con relación a la posible aparición de efectos indeseables cardiovasculares (hipotensión, excitación o depresión cardiaca) y neurológicos (convulsiones) lo han convertido en uno de los analgésicos opioides más seguros para el empleo en los diferentes períodos operatorios, así como en diferentes técnicas anestésicas.

En el período operatorio

El conjunto de opioides poseen indicaciones y contraindicaciones de todo punto superponibles de un producto a otro. A parte de un tratamiento con IMAO (raro en nuestros días), que representa una contraindicación absoluta, todas las otras contraindicaciones son relativas, sobre todo cuando se lleva a cabo la utilización de opioides en el período operatorio, donde es preciso sopesar la ventaja de su empleo o del riesgo al que se exponen. Más que de contraindicaciones, se debe hablar de precauciones de su empleo, teniendo en cuenta los antecedentes del paciente y el tipo de cirugía.

El fentanilo en la actualidad se emplea con mucha frecuencia en los períodos preoperatorio e intraoperatorio, y en algunas ocasiones en el postoperatorio, mediante administración epidural continua o por ACP, conjuntamente con anestésicos locales.

En el *período preoperatorio* el fentanilo disminuye, igual que otros opioides, la excitabilidad refleja inducida por el dolor, disminuyendo las reacciones neurovegetativas, temibles al principio de la anestesia, y provocan un estado de sedación satisfactorio que se acompaña a menudo de amnesia.

En el *período perioperatorio o intraoperatorio*¹³ el fentanilo es utilizado por vía venosa, asociado a los anestésicos inhalatorios en la técnica denominada anestesia balanceada. Las dosis empleadas habitualmente son de 0,10 a 0,15 mg, asegurándose un despertar rápido. Los efectos indeseables son idénticos a los de los otros opioides, quizás destacando la hipertonía sobre el músculo estriado que producen.

Igualmente, se utiliza conjuntamente con neurolépticos en el curso de intervenciones quirúrgicas, dando lugar a una técnica de anestesia endovenosa: la neuroleptoanalgesia de gran predicamento en la década de los 60.

Otras técnicas de anestesia, como la anestesia analgésica y la anestesia analgésica secuencial, también tuvieron su momento de interés, pero en la actualidad han quedado relegadas por las otras técnicas mencionadas.

En el *postoperatorio* se emplea conjuntamente con anestésicos locales por vía epidural, mediante bombas de infusión que permiten la infusión continua, la ACP, y ambas, que es la técnica más utilizada.

Otras aplicaciones

Con frecuencia se emplea el fentanilo junto a anestésicos locales, mediante técnica epidural continua, en el trabajo de parto y parto vaginal o cesárea, así como en el tratamiento del dolor del traumatismo torácico con fracturas costales múltiples.

Vía transdérmica

Hace cuatro años se comercializó en nuestro país un nuevo preparado de fentanilo en forma de parche para administración transdérmica^{14,15}.

El por qué de la elección de fentanilo para esta forma de administración es que este principio activo posee determinadas características que lo hacen ideal para su inclusión en un sistema de libe-

ración transdérmica (Durogesic® TTS). Dichas características son: bajo peso molecular (<1.000) que se asocia con una alta permeabilidad cutánea, siendo el del fentanilo de 336,5, y alta lipofilia y solubilidad, propiedades adecuadas para la administración transdérmica y que el fentanilo también posee.

Se presenta en forma de parche tipo reservorio en presentaciones de 25, 50, 75 y 100 µg/h cada 72 h, aunque en algunos pacientes el intervalo de dosificación es cada 48 h. El fentanilo pasa desde la capa adhesiva a la superficie cutánea formando un depósito en las capas superiores de la piel, pasando de aquí a la circulación sistémica, aumentando la tasa de flujo hasta alcanzar el nivel de equilibrio.

En un período de 12 a 24 horas se alcanza una concentración relativamente constante, y entre 24 y 72 horas después de la primera aplicación se obtienen los niveles plasmáticos máximos y, una vez alcanzados, el nivel de analgesia se mantiene constante mientras dure la dosificación.

Tras la retirada del parche, las concentraciones plasmáticas de fentanilo descienden gradualmente, estimándose una disminución del 50% de la concentración en unas 17 ± 2,3 horas.

Hay que reseñar que no existe actividad metabólica cutánea, realizándose el metabolismo igual que en la administración parenteral.

Siempre debemos iniciar el tratamiento con la dosificación más baja de 25 µg/h, creyendo en la necesidad de disponer de parches de menor dosificación para el inicio, en muchas ocasiones.

Numerosos estudios clínicos avalan la eficacia del fentanilo en administración transdérmica, tanto en pacientes con dolor oncológico como no oncológico^{16,20}, así como la mejora de la calidad de vida. El nivel de satisfacción del paciente es muy elevado, ya que elimina la necesidad de "estar pendiente del reloj" para la siguiente dosis, disminuye la percepción de enfermedad, disminuye el tiempo y los esfuerzos por parte del paciente y sus familiares, facilita el cumplimiento por parte del paciente al ser dosificación de tres días y de fácil aplicación, y permite dormir ininterrumpidamente.

Ha mostrado un buen perfil de tolerancia global, siendo los efectos indeseables los que cabría esperar de cualquier opioide²¹, añadiendo como efecto propio de su forma de administración los trastornos de la piel en forma de irritación cutánea que aparece en contadas ocasiones (<0,1%).

Vía transmucosa oral

Recientemente, se ha comercializado una nueva presentación de fentanilo en un sistema de liberación transmucosa oral (Actiq®)²²⁻²⁵.

La cavidad oral presenta una superficie extensa y una temperatura relativamente uniforme, siendo muy permeable, aproximadamente 20 veces más que la piel, estando además muy vascularizada. Todas estas características hacen que ciertos fármacos sean capaces de atravesar la mucosa oral de forma rápida y directa, sin sufrir un fenómeno de primer paso a nivel hepático o intestinal, lo que hace incrementar la biodisponibilidad del fármaco consiguiendo un rápido inicio de acción.

Los compuestos lipofílicos no ionizados, como el fentanilo, pasan fácilmente a través de las membranas celulares, atravesando las células de la mucosa para alcanzar la circulación sanguínea. El paso es rápido debido a que las células están estrechamente unidas. Además, también es rápido debido a la extensa área de absorción a nivel de la mucosa oral, el alto coeficiente de partición y la distancia relativamente corta hasta la circulación sanguínea.

Tras la administración de 15 µg/kg por vía transmucosa oral en 15 min a voluntarios sanos se alcanzó una concentración máxima ($C_{\max}$) de 2,7 ng/ml a los 5-10 minutos después de que la unidad de fentanilo fuese consumida completamente ($t_{\max}$ = 23 min).

La biodisponibilidad absoluta del fentanilo transmucosa oral es el resultado de la suma de la proporción de fentanilo absorbido por vía transmucosa oral y del absorbido por vía oral. Por vía transmucosa oral se absorbe un 25% del principio activo, que es el responsable fundamental de su rápida actividad analgésica. El 75% restante es deglutido, del cual el 50% sufre degradación debido a un fenómeno de primer paso, quedando disponible el restante 25% que se absorbe lentamente por vía gastrointestinal. Por tanto, la biodisponibilidad total del fentanilo oral transmucosa es del 50% de las dosis administradas.

El fentanilo es metabolizado por el citocromo p450 isoforma 3A4 en el hígado y mucosa intestinal y eliminado (más del 90%) por biotransformación²⁶.

La curva de concentración del citrato de fentanilo oral transmucoso (OTFC) es similar al incrementar la dosis, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva se incrementan linealmente cuando se aumenta la dosis²⁷.

Diferentes estudios controlados han confirmado la eficacia de CFOT en el tratamiento del dolor episódico

en pacientes afectados de cáncer^{24,28,29,30}. Dos de los estudios controlados de CFOT siguieron una metodología prácticamente idéntica, diferenciándose únicamente en el tipo de medicación para el tratamiento del dolor de base que utilizaban los pacientes^{24,28}. El diseño de estos estudios era aleatorizado, doble ciego, de titulación de dosis desde 200 µg a 1.600 µg de CFOT para el tratamiento del dolor episódico en pacientes afectados de cáncer. En el estudio de Portenoy, et al., sesenta y cinco pacientes tomaban opioides orales, 60-1.000 mg de morfina o equivalentes; en el estudio de Christie, et al., 62 pacientes utilizaban 50 a 300 µg/h fentanilo transdérmico.

Se tituló a los pacientes a una dosis de CFOT que fuese adecuada para tratar un episodio de dolor episódico con una sola unidad de CFOT, siendo ésta la definición de "dosis eficaz". Aproximadamente un 75% de los pacientes en ambos estudios consiguieron alcanzar la titulación a una dosis eficaz y segura de CFOT. Se efectuó una comparación episódica de tipo abierto entre los parámetros de eficacia obtenidos en 2 días consecutivos del estudio en que los pacientes fueron tratados eficazmente con CFOT con los mismos parámetros obtenidos en 2 días previos al tratamiento con CFOT, en los que los pacientes recibían su tratamiento de rescate habitual para el dolor episódico. En ambos estudios, CFOT mostró puntuaciones en la intensidad del dolor significativamente inferiores que las otras medicaciones de rescate habituales a los 15, 30 y 60 minutos ($p \leq 0,007$). Las puntuaciones obtenidas para la diferencia en la intensidad del dolor a los 15, 30 y 60 minutos fueron igualmente significativamente mejores tras el tratamiento con CFOT ($p \leq 0,017$). CFOT mostró igualmente mejores puntuaciones en el alivio del dolor que la medicación de rescate habitual en todos los puntos temporales estudiados ($p \leq 0,0003$). Es de destacar que en ninguno de los estudios la dosis eficaz de CFOT presentaba correlación alguna con las dosis de medicación utilizada por los pacientes para el tratamiento del dolor de base.

Estos estudios demostraron que CFOT podía ser utilizado a dosis efectivas para el tratamiento de los pacientes ambulatorios afectados de cáncer que presentan dolor episódico.

Otro estudio³⁰ comparó la eficacia de CFOT frente a la morfina oral de liberación rápida en pacientes con dolor episódico secundario al cáncer y que seguían una pauta de tratamiento con opioides para el control de su dolor de base. Este estudio multicéntrico, doble ciego, doblemente enmascarado, cruzado

múltiple comparó dosis de 200 a 1.600 µg de CFOT con dosis de 15 a 60 mg de morfina oral de liberación rápida en el tratamiento del dolor episódico. Las mediciones de eficacia obtenidas por CFOT fueron significativamente mejores a las obtenidas con morfina oral de liberación rápida en todos los tiempos evaluados durante la fase de doble ciego ($p \leq 0,033$) para las puntuaciones en la intensidad del dolor, diferencia en la intensidad del dolor, sumatorio de la diferencia en la intensidad del dolor, alivio del dolor y alivio del dolor total obtenidas a los 15, 30, 45 y 60 minutos tras el inicio del tratamiento).

La evaluación global de la eficacia del tratamiento por parte de los pacientes fue significativamente mejor para el tratamiento con CFOT que para el tratamiento con morfina oral de liberación rápida (2.464 vs 2.110, $p \leq 0,001$). De los 68 pacientes que decidieron participar en una fase de continuación abierta del estudio, 64 (94%) eligieron continuar con CFOT frente a 4 pacientes que eligieron la morfina oral de liberación rápida. Este estudio confirmó que CFOT presenta una eficacia superior a la morfina oral de liberación rápida en el tratamiento del dolor episódico.

En conclusión, los estudios clínicos realizados con CFOT a dosis que oscilan entre los 200 y 1.600 µg han demostrado que es un tratamiento analgésico efectivo para los pacientes afectados de cáncer que presentan dolor episódico y que están recibiendo tratamiento opiáceo de mantenimiento para el control de su dolor de base. Las propiedades farmacocinéticas de CFOT conjuntamente con su forma de administración, ofrecen ventajas sobre las medicaciones actualmente disponibles para el tratamiento del dolor episódico.

El fentanilo por vía transmucosa oral se utiliza para el tratamiento del dolor episódico en pacientes afectados de dolor crónico tanto oncológico como no, debido a que sus características farmacocinéticas concuerdan con las fisiopatológicas del dolor episódico, es decir, presenta un inicio de acción rápido y la duración del mismo es relativamente corta (30 min). Posee un efecto analgésico muy potente con pocos efectos adversos, siendo un tratamiento no invasivo, muy fácil de usar y cómodo para los pacientes.

Se presenta en dosificaciones de 200, 400, 600, 800, 1.200 y 1.600 µg.

El perfil de efectos indeseables es similar al de los otros opioides.

En la experiencia de los ensayos clínicos iniciales se utilizaron más de 41.500 unidades de CFOT, y se tra-

taron más de 38.500 episodios de dolor episódico en pacientes con cáncer, produciéndose muy pocos abandonos de la terapia como consecuencia de efectos secundarios. Los efectos indeseables que se han presentado en los ensayos clínicos tras el tratamiento con CFOT han sido los típicamente observados con todos los opioides, habiéndose descrito especialmente somnolencia (9%), estreñimiento (8%), náuseas (8%), vértigos (8%) y vómitos (5%)¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Janssen PAJ, Van Veber WFM. Classification des analgésiques centraux. En: Utilisation des morphiniques en anesthésie-réanimation. París. Arnette edit. 1973;334:33-45.
2. Tillement JP, Houin G. Pharmacocinétique des analgésiques morphiniques chez l'homme. En: Utilisation des morphinomimétiques en anesthésie-réanimation. París. Arnette edit. 1973;334:47-62.
3. Michels LJM, Hendricks R, Heykants J. A sensitive radioimmuno assay for fentanyl. Plasma levels in dogs and in man. *Europ J Clin Pharmacol* 1977;12:153-8.
4. Hess R, Hers A, Stiebler G. Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit. *Europ J Clin Pharmacol* 1972; 4:137-42.
5. Du Cailar J, Mathieu-Daude JCL, Deschodt J. Étude de la concentration plasmatique du fentanyl administré à débit constant au cours d'anesthésie de longue durée. *Ann Anesth Franç* 1980;21:445-50.
6. MacQuay HJ, Moore RA, Paterson GMC, Adams AP. Plasma fentanyl concentrations and clinical observations during and after operation. *Brit J Anaesth* 1979; 51:543-50.
7. Adams A. Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anesthesia. *Brit Med J* 1978;6108:278-82.
8. Becker LD, Paulson BA, Miller RD. Biphase respiratory depression after fentanyl droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1976;44:291-6.
9. Vernhiet J, Macrez PH, Renou AM, et al. Effets des fortes doses de morphinomimétiques (fentanyl et fentathienyl) sur la circulation cérébrale du sujet normal. *Ann Anesth Franç* 1977;18:803-9.
10. Dunbar BJ, Ovassapian A, Smith TC. Respiratory effects of anesthesia with nitrous oxide and nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 1967;28. [abstract 245].
11. Gemperle M. L'influence du fentanyl sur le système cardio-vasculaire. *Ann Anesth Franç* 1968;9:333-8.
12. Vourc'h G, De Castro J, Gauthier-Lafaye P, Giudicelli JF, Viras P. Utilisation clinique des analgésiques centraux en anesthésiologie. En: Les analgésiques et la douleur. París. Masson & Cie et Société française d'Anesthésie, d'Analgésie et de Réanimation. 1972;323-518.
13. De Castro J, Viras P. Emploi des analgésiques centraux utilisés isolément a fortes doses en période per-opératoire. *Anesth Analg Rean* 1969;26:145.
14. Flórez J. Fentanilo transdérmico: características farmacológicas. *Rev Soci Esp Dolor* 1999;(Suppl I):12-8.

15. De Barutell C, Espinosa G, Ribera MV. Transdermal fentanyl. Preliminary results. Poster. 9th World Congress on Pain. Viena, 22-27 agosto 1999.
16. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993;78:36-43.
17. Zech DFJ, Lehmann KA, Ground S. A new treatment option for chronic cancer pain. *Eur J Pall Care* 1994; 1:26-30.
18. De Barutell C, Ribera MV, Martínez P. Experiencia de un año de tratamiento con fentanilo transdérmico en dolor oncológico. Poster. IV Congreso de la Sociedad Española del Dolor. Málaga, octubre 1999.
19. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;5(Suppl 1):546-62.
20. Ribera MV, Martínez P, De Barutell C. Dolor crónico no maligno: un año de experiencia de tratamiento con fentanilo transdérmico. Poster. IV Congreso de la Sociedad Española del Dolor. Málaga, octubre 1999.
21. De Barutell C, Ribera MV, Martínez P. Analgesic tolerance to transdermal fentanyl in long-term treatments. Poster. 10th World Congress on Pain. San Diego, 17-22 agosto 2002.
22. Fine PG, Streisand JB. A review of oral transmucosal fentanyl citrate: potent, rapid and non-invasive opioide analgesia. *Journal of Palliative Medicine*. 1998;1:55-63.
23. Chandler S. Oral transmucosal fentanyl citrate: a new treatment for breakthrough pain. *Am J Hospice Palliative Care* 1999;16:489-91.
24. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titrations study. *Pain* 1999;79:303-12.
25. De Barutell C. Citrato de fentanilo oral transmucosa: características. Manejo y establecimiento de dosis. Perfil de eficacia y seguridad. En: Dolor irruptivo. Documento de consenso. Sociedad Española del Dolor, Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Meditex. Madrid. 2002;39-62.
26. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, Le Maire L, Ashburn MA, Hague BI, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75(2):223-9.
27. Streisand JB, Busch MA, Egan TD, Smith BG, Gay M, Pace NL. Dose proportionality and pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1998; 88(2):305-9.
28. Christie JM, Simmonds M, Patt R, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3238-45.
29. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(8):611-6.
30. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (ACTIQ®) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91(1-2):123-30.