

Rev. Soc. Esp. Dolor
2: 69-74; 2008

Utilidad del citrato fentanilo oral transmucosa (CFOT) para procurar ansiolisis preoperatoria y analgesia postoperatoria en cirugía pediátrica

F. J. Pérez-Bustamante¹, A. C. Pérez-Guerrero¹, M. A. Moguel¹, F. Collado¹, L. M. Torres²

Pérez-Bustamante F. J., Pérez-Guerrero A. C.,
Moguel M. A., Collado F., Torres L. M.

Premedication with oral fentanyl (CFOT) in paediatric surgery

INTRODUCTION

The surgery in the paediatric population represents a source of discomfort for the patient and his familiar surroundings that often are infravalued, so much by these as by the professionals. Still there is much to make to diminish this impact and to provide to the children emotional conditions adapted to face the surgery and the postoperative period. The objective of this work was to demonstrate the utility of fentanyl oral (CFOT) to provide ansiolitic and postoperative analgesia. 10 µg/Kg of CFOT was administered previous to intervention to a group of 45 children submissive for amigdalectomy and the behavior was valued, the collaboration and the analgesia obtained in the immediate postoperative period. The obtained results was compared with those of a similar placebo group. Student and ANOVA, obtaining themselves significant differences as far as the collaboration degree, ansiolitic and analgesia in favor of group CFOT. We maintain that this method is in addition safe, simple and enjoys a great acceptance on the part of the parents and professionals implied in the welfare process.

Key words: Fentanyl oral, sedation, amigdalectomy, pediatric surgery.

¹ Médico adjunto
Servicio de Anestesiología-Reanimación y Terapia del Dolor
² Jefe
Servicio de Anestesiología-Reanimación y Terapia del Dolor

Servicio de Anestesiología-Reanimación y Tratamiento del Dolor.
Hospital Universitario "Puerta del Mar"
Cádiz

Recibido: 15/01/2007
Aceptado: 01/09/2007

RESUMEN

La cirugía en la población infantil representa una fuente de discomfort para el paciente y su entorno familiar que a menudo es infravalorado tanto por éstos como por los profesionales. Aún hay mucho por hacer para disminuir este impacto y proporcionar a los niños unas condiciones emocionales adecuadas para enfrentarse a la cirugía y al postoperatorio. El objetivo de este trabajo era demostrar la utilidad del citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) como medio de ansiolisis preoperatorio y analgesia postoperatoria. Para ello se administró previo a la intervención 10 µg/Kg de CFOT a un grupo de 45 niños sometidos a adenoamigdalectomía y se valoró el comportamiento, la colaboración y la analgesia obtenida en el antequirófano y postoperatorio inmediato. Los resultados obtenidos se compararon con los de un grupo control similar utilizando para ello la T de student y ANOVA, obteniéndose diferencias significativas en cuanto al grado de colaboración, ansiolisis y analgesia a favor del grupo CFOT. Nosotros sostenemos que este método es además seguro, sencillo y goza de una gran aceptación por parte de los padres y profesionales implicados en el proceso asistencial.

Palabras claves: Fentanilo oral, sedación, amigdalectomía, pediatría.

INTRODUCCION

La cirugía y cualquier técnica invasiva o no, tienen un fuerte impacto emocional en la población pediátrica y su entorno familiar. Han sido múltiples los intentos de estandarizar las medidas de premedicación y ansiolisis para minimizarlo, no obstante aparecen una serie de limitaciones importantes en cuanto al perfil del fármaco a utilizar, a su vía y al lugar de administración, a la necesidad de monitorización del paciente, y finalmente en cuanto a la posible interacción de ésta con la técnica anestésica a utilizar, además del posible retraso en el alta de la unidad de reanimación (URPA) y la aparición de efectos adversos. A pesar de

todos estos inconvenientes parece fuera de duda que no debemos dejar de buscar los beneficios que para el paciente, su entorno familiar y el profesional proporciona una adecuada premedicación (1,2) puesto que todos los factores negativos que logremos suprimir proporcionarán un beneficio al paciente no sólo a nivel emocional sino incluso en la evolución posterior de su proceso. En el año 1993 la FDA aprobó el uso de citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) para el tratamiento del dolor crónico y también como premedicación para la cirugía en adultos y niños de más de 10 kgs de peso (3). El CFOT tiene una rápida absorción por la mucosa oral con una biodisponibilidad y farmacodinamia comparable a la administración de opioides hidrofílicos por vía intravenosa (4,5) y hay abundantes trabajos que avalan su idoneidad como premedicación previa a cualquier procedimiento doloroso, incluyendo la cirugía pediátrica y su apoyo en el tratamiento del dolor postoperatorio (6,7,8,9,10). A pesar de ello y del tiempo transcurrido desde la aparición del CFOT su uso aún no está suficientemente extendido en el entorno operatorio.

OBJETIVOS

Demostrar que el citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) es un eficaz ansiolítico que cumple todos los criterios de idoneidad para su administración en la población pediátrica:

- Es seguro.
- De fácil administración y aceptación por el niño.
- Rapidez en el inicio de su acción.
- Rapidez en la recuperación.
- Reversible con facilidad.
- Escasos o nulos efectos secundarios.
- Demostrar que CFOT brinda una importante

analgesia intraoperatoria, disminuyendo los requerimientos de opiáceos durante la cirugía.

- Demostrar que CFOT contribuye de manera eficaz al control del dolor postoperatorio, mejorando además la tolerancia al ingreso en la unidad de reanimación.
- Constatar la seguridad de la técnica.
- Comprobar que la administración de CFOT en el antequirófano no precisa de más medios que la vigilancia del paciente por el personal sanitario, sin requerir monitorización avanzada.
- Comprobar la aceptación del procedimiento por los padres y personal sanitario.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 90 niños ASA I con edades comprendidas entre 3 y 10 años, con peso mayor de 10 kgs, sin historia de intolerancia a opioides propuestos para extirpación de amígdalas y vegetaciones adenoideas. Se escogió esta patología por ser altamente dolorosa y tener un postoperatorio tormentoso. Los datos demográficos se exponen en las Tablas I y II.

TABLA I. Distribución de edades y pesos en el grupo objeto del estudio.

	EDAD	PESO
N	90	90
Media	4,19	23,6611
Mediana	3,00	22,0000
Moda	3	22,00(a)
Desv. típ.	2,552	10,73266
Varianza	6,514	115,190
Mínimo	2	13,50
Máximo	13	63,00

TABLA II. Constantes hemodinámicas y respiratorias al ingreso en quirófano, intraoperatorio y despertar inmediato en el grupo control CFOT.

Grupo CFOT	basal	inducción	venoclisis	intubación	abrebocas	adenoidec-tomia	amigdala 1 ^a	Amigdala 2 ^a	Salida quirofano
Sat O2	98.6	100	100	100	100	100	100	100	99
FC	106.33	107.25	99.66	116.57	108.44	110.75	125.14	124.28	107.88
T/A	100/54	92.5/53	98.5/51.4	104.8/60.8	113.8/58.3	117/60.3	114/51.8	115.5/51	106.2/60.4
Sedación	5								2.88
Colaboración	100%								65%
Tiempo	21.5 mn	67.3 seg							320.6 seg
Rescates		0	0	0	30%	15%	20%	6%	0

De modo aleatorio se distribuyó a los pacientes en dos grupos, a los del primero (grupo CFOT) se les administró previa aprobación por el comité de ética, comisión de ensayos clínicos del hospital, y la explicación a los padres y obtención del consentimiento informado, una dosis aproximada de 10 ug/kg de CFOT (ActiQ®) (11,12) 20 minutos antes de pasar a quirófano. A los niños del grupo control se les proporcionó otro caramelo de sabor y características parecidas pero sin CFOT también 20 minutos antes.

A la llegada a quirófano se registró la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, náuseas, vómitos, prurito y se valoró el grado de sedación (1: dormido y difícil de despertar, 2: dormido responde lentamente, 3: somnoliento con respuesta rápida, 4:despierto y tranquilo, 5: despierto y activo) y colaboración. Tras ello se monitorizó la pulsioximetría, tensión arterial incruenta y frecuencia cardiaca continua. El grado de colaboración se valoró como 100% en caso de niños tranquilos y obedientes, 75% en aquellos desconfiados que obedecían todas las órdenes, 50% angustiados pero obedecen algunas órdenes, 25% llorosos y desobedientes, y 0% aquellos francamente agresivos.

Posteriormente se indujo la anestesia general con sevoflurano al 8%, se canalizó vía venosa periférica y a los del grupo CFOT se les administró una única dosis de 0.5 mg/ kg de rocuronio y 0.5 ug/kg de fentanilo, intubando la tráquea a los dos minutos monitorizando posteriormente también capnografía. Los pacientes del grupo CONTROL recibieron una dosis inicial de 1 ug/kg de fentanilo, el resto del procedimiento fue similar.

Inmediatamente tras la inducción en ambos grupos se comenzó a administrar una analgesia complementaria consistente en metamizol (50 mg/kg) y como antiinflamatorio metil-prednisolona (1 mg/kg).

En aquellos niños del grupo CFOT en que se observó un aumento de FC superior al 20% de la basal

y /o un aumento de T/A también del 20% se administró una dosis suplementaria de fentanilo de 0.5 ug/kg repitiendo, si persistía, tantas veces como fuera necesario. En el grupo CONTROL recibían una dosis de 1 ug/kg en las mismas condiciones. Al finalizar la intervención y tras comprobar la adecuada hemostasia se cerró el suministro de sevoflurano y se contabilizó el tiempo necesario hasta la extubación, posteriormente se trasladó a los pacientes a la unidad de reanimación dónde se valoró nuevamente el grado de sedación, de analgesia mediante escala facial de Wong y Baker (1:ausencia de dolor 6:peor dolor imaginable) y de colaboración.

Estos datos junto con los hemodinámicos básicos se recogieron cada 15 mn hasta el alta a planta. También se anotó la necesidad de analgesia de rescate y la aparición de efectos adversos en la URPA y en planta a las 24 horas de la cirugía.

Se compararon los resultados obtenidos en los dos grupos, utilizando como método estadístico la comparación de medias mediante la T de Student y ANOVA con una significación para $p < 0,05$.

RESULTADOS

Ambos grupos fueron similares en cuanto a edad y peso. En ningún caso en ningún grupo se observó depresión respiratoria ni disminución de la saturación de oxígeno a la entrada en quirófano. En el grupo CFOT en un niño el grado de sedación fue superior a 2, otro presentó un grado leve de rigidez torácica tras la inducción que no comprometió la ventilación con ambú. No se registraron otros efectos adversos de importancia previos a la cirugía.

Los datos hemodinámicos y respiratorios intraoperatorios en relación a las distintas fases del proceso se recogen en las Tablas III y IV.

TABLA III. Constantes hemodinámicas y respiratorias al ingreso en quirófano, intraoperatorio y despertar inmediato en el grupo CONTROL.

Grupo CONTROL	basal	inducción	venoclisis	intubación	abrebocas	adenoidectomía	Amígdala 1 ^a	Amígdala 2 ^a	Despertar
Sat O2	99.5	100	100	100	100	100	100	100	98.75
FC	116.63	118.5	121.33	123.75	130.9	134.75	135.14	132.38	136.65
T/A	105.2/56.2	103.2/55.7	103.7/56.1	108.2/56.5	111.6/56.9	112.5/61.1	116/53.4	121.3/53.2	112.4/66.1
Sedación	5								2.88
Colaboración	85%								35%
Tiempo	19.9 mn	93.7 seg							372.8 seg
Rescates		0	0	0	55%	44%	23%	10%	0

TABLA IV. Parámetros hemodinámicos y de comportamiento en la urpa en el grupo CFOT.

Grupo CFOT	ingreso	15 mn	30 mn	45 mn	Alta (75 mn)
Sat O2	100 %	100%	100%	100%	100%
FC	109.71	111.8	109.6	105.9	104.9
T/A	105.4/51.4	106/52.1	105.6/52.9	104.2/53.1	102.2/51.8
sedación	3.66	3.12	4.36	4.22	4.23
dolor	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
colaboración	65%	78%	96%	100%	100%

Como se puede ver en la tabla correspondiente al grupo CFOT durante la inducción y la intubación existió una marcada estabilidad hemodinámica no precisando ningún paciente dosis adicionales de fentanilo. Los momentos más dolorosos correspondieron a la colocación del abre bocas e hiperextensión cervical y posteriormente a la extirpación de la primera amígdala. Sólo dos pacientes recibieron dosis acumuladas mayores de 1.5 ug/kg (2 rescates), precisando uno 3 rescates y el otro 2, en total 2 y 1.5 ug/kg respectivamente.

En el grupo B se observó un aumento de frecuencia cardíaca y tensión arterial que no precisó tratamiento en el momento de la venoclisis e intubación. En los momentos más dolorosos de la intervención el porcentaje de niños que precisaron tratamiento fue considerablemente superior que en el grupo de CFOT así como el número de rescates. En este grupo 16 pacientes precisaron más de tres rescates (4 ug/kg) siendo el máximo de cuatro (dosis acumulada de 5 ug/kg) en tres pacientes.

En ningún caso en ninguno de los grupos existieron eventos durante la intervención y el despertar, si bien observamos que el tiempo de recuperación tras el cierre de los gases fue algo más corto en el grupo de CFOT, 320.6 segundos frente a 372.8 segundos en el grupo control.

Los datos de la estancia en la unidad de reanimación se muestran en las Tablas V y VI.

Ningún niño del grupo CFOT lloró durante su estancia en la reanimación ni requirió analgesia complementaria de rescate. Tampoco se presentaron efectos adversos que precisaran tratamiento.

En el grupo CONTROL se evidenció un alto grado de discomfort junto con una alta incidencia de dolor reflejado en un evidente aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, máximo a los 30 minutos de la llegada, precisando un 68% de los niños rescate con paracetamol (30 mg/kg i.v.) tras lo que se objetivó un aumento en el grado de colaboración y bienestar. En este grupo 7 niños tuvieron algún vómito que tampoco precisó tratamiento, si bien todos ellos se produjeron dentro de los primeros 25 minutos tras la llegada a la reanimación y no se repitieron tras el rescate analgésico y el aumento en el confort del paciente.

Fueron significativos los datos obtenidos sobre colaboración y dolor en el grupo CFOT, observándose una mayor colaboración en quirófano ($t=4,6$ con un intervalo de confianza al 95% de [4,8-11,8], $p<0,0001$) y a los 15 min de la llegada a reanimación ($t=-3,1$ con un intervalo de confianza al 95% de [(-49,2) - (-10,7)], $p<0,003$), y menor grado de dolor a partir de los 15 min de la llegada a reanimación ($t=4,6$ con un intervalo de confianza al 95% de [0,6-1,5], $p<0,0001$) y 30 min ($t=3,2$ con un intervalo de confianza al 95% de [0,3-1,2], $p<0,002$).

TABLA V. Parámetros hemodinámicos y de comportamiento en la urpa en el grupo CONTROL.

Grupo CFOT	ingreso	15 mn	30 mn	45 mn	Alta (75 mn)
Sat O2	98.2%	98.8%	98.9%	100%	100%
FC	144.7	132.9	127.25	111.33	112.66
T/A	114.75/6	110/59.2	109/56.2	103/52.5	103.22/51.9
sedación	4.2	3.6	3.9	4.4	4.7
dolor	2/5	3/5	3/5	1/5	1/5
colaboración	54%	62.2%	69%	78%	100%

DISCUSION

Al igual que en estudios precedentes se demuestra la utilidad de CFOT administrado como premedicación ansiolítica y analgésica en cirugía pediátrica altamente dolorosa (13). Todos los niños del grupo CFOT entraron en quirófano con un elevado grado de colaboración y no precisaron más que una dosis pequeña de fentanilo intravenoso en relación a las administradas habitualmente. Durante su estancia en la unidad de reanimación ningún paciente del grupo CFOT requirió analgesia de rescate suplementaria y todos permanecieron tranquilos y colaboradores, lo que se pudo deber a que la sedación evitó el trauma psíquico del arrancamiento del niño de los padres y el miedo en el momento de la inducción, junto a la acción del fentanilo deglutido y la consecuente prolongación y potenciación de la analgesia

El grado de satisfacción de los padres fue valorado como óptimo, y en una encuesta posterior todos ellos afirmaron que repetirían la técnica. La satisfacción del personal sanitario en la unidad de reanimación también fue máxima.

La vía de administración de CFOT podemos calificarla como ideal para los niños, puesto que además de cumplir todos los criterios de idoneidad en cuanto a su administración es altamente predecible en cuanto a la cinética y farmacodinamia. Aproximadamente un 25 % de fentanilo se absorbe rápidamente a través de la mucosa oral debido a la alta lipofilia del fentanilo y la gran vascularización regional, lo que unido a la rapidez de difusión hematoencefálica hace que el efecto sistémico se alcance en muy poco tiempo (14,15,16). La fracción deglutida sería la responsable de la persistencia del efecto, hasta siete horas (17). En estudios con dosis máximas de CFOT de 1600 ug se comprobó que las concentraciones plasmáticas de fentanilo fueron de 2.51 ng /ml, lo cual las coloca dentro del rango analgésico (1-2 ng/ml) y lejos de los 10-20 ng/ml responsables de la anestesia quirúrgica y la depresión respiratoria (18).

La buena aceptación del método por parte del paciente y su entorno familiar posibilita actuaciones posteriores con gran colaboración por parte del niño. El hecho de que ninguno de ellos llorase en la reanimación demuestra la ausencia de estrés en el momento de la separación paterna.

Salvo un caso en que existió sensación nauseosa que no precisó tratamiento, no se recogieron efectos adversos gastrointestinales, y una vez dados de alta de la unidad no se produjo retraso en la reintroducción de la alimentación oral, tras la que tampoco hu-

bo episodios de náuseas ni vómitos. Este hecho se ha atribuido en otros estudios previos al corto periodo de tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la anestesia (19,20). Asimismo sólo tres niños del grupo CFOT presentaron algún grado de sedación antes de la intervención, no superando el grado 3/5 de la escala prefijada. No se registraron efectos indeseables ni durante la estancia en reanimación ni posteriormente en planta.

La administración de CFOT proporciona tal grado de ansiolisis que todos los niños de nuestro estudio se mostraron confiados y colaboradores hasta el punto de objetivarse un tiempo de inducción extremadamente corto en relación a los habituales en pacientes no premedicados. El tiempo transcurrido desde el cierre de los gases hasta la extubación no se vio afectado.

En estudios en que se midieron concentraciones plasmáticas se constató que el pico máximo de éstas se alcanza a los 45 minutos (21), pero que también existían picos similares a los 30 y 60 minutos posiblemente debido a la variabilidad en la fracción deglutida, lo cual podría entrañar alguna dificultad a nivel práctico a la hora de la administración. En este estudio hemos constatado que este hecho quizás no tenga una repercusión importante en la clínica puesto que en todos los casos el comportamiento en el antequirófano y posteriormente en la unidad de reanimación y en la planta fue similar (4,22).

A pesar del moderado incremento económico que supone el uso de CFOT (Actiq®) podemos deducir de este trabajo que es una medida de calidad asistencial tanto por aliviar el estrés que supone una intervención de este tipo para cualquier niño y su familia como por reforzar, sin incrementar ningún riesgo, la analgesia postoperatoria que tiende a ser deficitaria en los pacientes pediátricos. Además de esto aporta un clima de confort para todo el equipo quirúrgico y encargado de los cuidados postoperatorios del paciente. No obstante dentro de este incremento de costes habría que deducir el ahorro que se produce en cuanto a la necesidad de analgesia de rescate y también en tiempo y medios humanos derivado de una estancia confortable en la sala de reanimación.

CORRESPONDENCIA

Luis Miguel Torres

Av. Ana de Viya 21

11009 Cádiz

e-mail: lmtorres@arrakis.es

Financiación: Ninguna

Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

1. Walco G, Cassidy R, Schechter N. Sounding board: rain, hurt, and harm. The ethics of pain control in infants and children. *N Engl J Med* 1994; 331: 541-4.
2. Lu J, Bailey P. Dose-related respiratory pharmacology of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) versus intravenous morphine: A randomized, double-blind, double-dummy study. *Anesthesiology* 2003; 99: A 967.
3. Prescribing information: Actiq® (Oral Transmucosal Fentanyl Citrate). *Physician's Desk Reference*®. 58th edition. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.; 2004: 1151-5.
4. Lichtor J, Sevarino F, Joshi G. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anest Analg* 1999; 89: 732-8.
5. Streisand JB, Busch MA, Egan TD. Dose proportionality and pharmacokinetics of oral mucosal transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1998; 88: 305-9.
6. 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: A 370.
7. A multi-disciplinary perspective on oral transmucosal drug delivery in adult and pediatric patients: clinical experiences involving OTFC usage as premedication prior to painful procedures and surgery. *The American Journal of Anesthesiology* 1997; vol XXV (1S).
8. Schechter N, Weisman S, Rosenblum M, Bernstein B, Conrad P. The use of oral transmucosal fentanyl citrate for painful procedures in children. *Pediatrics* 1995; 95: 335-339.
9. Ashburn M, Lind G, Gillie M, the Boer AJ, Pace NL, Stanley TH. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of postoperative pain. *Anest Analg* 1993; 76: 377-381.
10. Klein EJ, Dikema DS, Paris CA. A randomized, clinical trial of oral midazolam plus placebo versus oral midazolam plus oral transmucosal fentanyl for sedation during laceration repair. *Pediatrics* 2002; 109: 894-897.
11. Hester C, Foster A, McLeod M, Griswold J, Badgwell J. The effects of fentanyl citrate in pediatric burn patients. *J Burn Care Rehabil* 1996; 28:66.
12. Robert R, Brack A, Blakeney P, Villarreal C, Rosenberg L, Thomas C, Meyer W. A Double-blind study of the efficacy of oral transmucosal citrate and oral morphine in pediatric patients undergoing burn dressing change and tubing. *J Burn Care Rehabil* 2003; 24: 351-55.
13. Schechter N, Weisman S, Rosenblum M, Bernstein B, Conrad P. The use of oral transmucosal fentanyl citrate for painful procedures in children. *Pediatrics* 1995; 95: 335-9.
14. Aronoff G, Brennan M, Pritchard D, Ginsberg B. Evidence-based oral transmucosa fentanyl citrate (OTFC). Dosing guidelines. *Pain Medicine* 2005; 6 (4): 305-14.
15. Zangh H, Zangh J, Streisand J. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 661-80.
16. Muriel C, García Castaño M, Yusta G. Citrato de fentanilo transmucosa oral. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: 319-26.
17. Wheeler M, Birmingham P, Dsida R. Uptake pharmacokinetics of the fentanyl oralet in children scheduled for central venous access removal: implications for the timing of initiating painful procedures. *Paediatr Anaesth.* 2002; 12: 594-599.
18. NDA 20-747. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review of Actiq® (oral transmucosal fentanyl citrate). Rockville, MD: US Food and Drug administration center for drug evaluation and research; 1997.
19. Dsida R, Wheeler M, Birmingham P, Henthorn T, Avram M, Enders-Klein et al. Premedication of pediatric tonsillectomy patients with oral transmucosal fentanyl citrate. *Anest Analg* 1998; 86: 66-70.
20. Streisand JB, Pauley L, Busch MA, Ashburn MA, Rosenberg J, Kessler RN et al. Subjective opioid effects correlate with serum fentanyl concentrations. *Anesthesiology* 1994; 81: A 382.
21. Cánovas L, Castro M, Souto A, Calvo T, García B, García L. Analgesia con citrato de fentanilo oral transmucosa en procedimientos dolorosos en la población pediátrica. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 415-419.
22. Egan T, Sharma A, Ashburn M. Multiple dose pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000; 92: 665-73.