
5

**OPIÁCEOS:
FENTANILO, ALFENTANILO, SUFENTANILO, REMIFENTANILO.**

José Ramón Ortiz

Jose Ignacio Lora-Tamayo

INTRODUCCIÓN

Hay bastantes fármacos opiáceos, derivados de la morfina, aunque sólo algunos son los más empleados en el curso de una anestesia intravenosa (alfentanilo, fentanilo, sufentanilo y remifentanilo), y a estos nos ceñiremos.

Son todos derivados de la fenilpiperidina, y actúan sobre receptores opioides, proteínas transmembrana cuya activación induce reducción de la actividad espontánea de la neurona, menor capacidad de respuesta cuando es estimulada, y menor capacidad para liberar o emitir sus neurotransmisores específicos, sean activadores o inhibidores. Estos receptores se encuentran en el sistema nervioso central, pero también en otros tejidos periféricos.

Se conoce con certeza la existencia de cuatro tipos (con subtipos a su vez) de receptores opioides: el μ (mu), el δ (delta), el κ (kappa) y el σ (sigma), aunque los más importantes a efectos prácticos son los tres primeros. Las respuestas varían según el receptor activado (Tabla 1).

Función	Tipo de receptor	Localización
Analgésia	μ, δ, κ	Espinal y supraespinal
Depresión respiratoria	μ, δ	Tronco cerebral: centro respiratorio
Rigidez muscular	μ	Núcleos basales
Estreñimiento	μ	Sistema nervioso entérico y centros espinales
Retención urinaria	μ	Sistema nervioso autónomo y centros espinales
Náuseas y vómitos	μ, κ	Área postrema y sistema nervioso entérico
Diuresis	μ : inhibición κ : estimulación	Hipotálamo/hipófisis ¿Riñón?
Hipotermia	μ	Hipotálamo
Conducta	μ : euforia y sedación κ : disforia, sedación	Sistema nervioso central
Bradycardia	$\mu > \delta = \kappa$	Tronco cerebral
Hipotensión	$\delta = \kappa > \mu$	Sistema nervioso autónomo, tronco cerebral
Dependencia física	μ : intensa; κ : moderada	Sistema nervioso central
Adicción	$\mu > \kappa$	Sistema nervioso central
Liberación de prolactina	μ	Hipotálamo/hipófisis
Liberación de GH	$\delta > \mu$	Hipotálamo/hipófisis
Liberación e inhibición de ACTH	μ, κ	Hipotálamo/hipófisis
Inhibición de ADH	κ	Hipotálamo/hipófisis
Inhibición de LH y FSH	μ, δ	Hipotálamo/hipófisis

Tabla 1. Principales efectos producidos por la activación de los receptores opioides.

El alfentanilo, fentanilo, sufentanilo y remifentanilo son opiáceos agonistas puros, que fundamentalmente interactúan con receptores μ , y causan analgesia, euforia, depresión respiratoria, miosis, aumento de presión en vías biliares, grados crecientes de sedación en función de la dosis y náuseas y vómitos. Estos fármacos se utilizan fundamentalmente en la anestesia intravenosa total (TIVA) como analgésicos.

El efecto más importante sin duda es la reducción de la intensidad del dolor y de la respuesta emocional al mismo, mediante la interacción sobre los receptores μ situados en el córtex anterior del cíngulo, el córtex prefrontal lateral y la sustancia gris periacueductal y periventricular.

La analgesia producida es dosis – dependiente, pero en la práctica está limitada por los efectos secundarios (sobre todo somnolencia, estupor, coma y depresión respiratoria), aunque en el curso de una anestesia general, problemas como la depresión respiratoria no suponen un problema siempre que en la educación del paciente esté en adecuadas condiciones.

El alfentanilo, fentanilo, sufentanilo y remifentanilo una vez inyectados en el plasma siguen una cinética de primer orden y se ajustan a un modelo tricompartmental (Figura 1)⁽¹⁻³⁾. Son bases débiles (Tabla 2), y este hecho junto a su liposolubilidad condicionan su potencia, ya que sólo la forma ionizada del fármaco interactúa con el receptor. La forma no ionizada es capaz de atravesar las membranas plasmáticas. Los opiáceos se unen reversiblemente a diversas proteínas plasmáticas (globulinas, lipoproteínas o glicoproteínas). La fracción difusible, es decir, aquella que atraviesa las membranas plasmáticas (no unida a proteínas plasmáticas) y no ionizada es la responsable del gradiente en la biofase, junto a la liposolubilidad y el coeficiente de partición plasma-tejido.

	Alfentanilo	Fentanilo	Sufentanilo	Remifentanilo
Liposolubilidad	129	813	1.778	17.4
pKa	6.5	8.4	8.0	7.1
% Fracción no ionizada	89	9	20	67
% Fracción no ligada	8	16	8	8
% Fracción difusible	7.12	1.44	1.6	5.36

Tabla 2. Características fisicoquímicas.

Liposolubilidad = coeficiente de partición octanol: agua.

pKa = pH al cual el opiáceo está disociado al 50%

Fracción no ionizada = fracción de base libre

Fracción no ligada = fracción no unida a proteínas

Fracción difusible = fracción no ionizada * fracción no ligada /100

Después de su inyección en el compartimento central (V_1) los opiáceos sufren un proceso de eliminación (metabolización o excreción, k_{10}) y de distribución a los compartimentos periféricos rápidos muy vascularizados (V_2) o lentos y poco vascularizados (V_3) a unas velocidades variables determinadas por las diferencias de concentración y las constantes de velocidad (k_{12} y k_{13} , respectivamente) (Tabla 3).

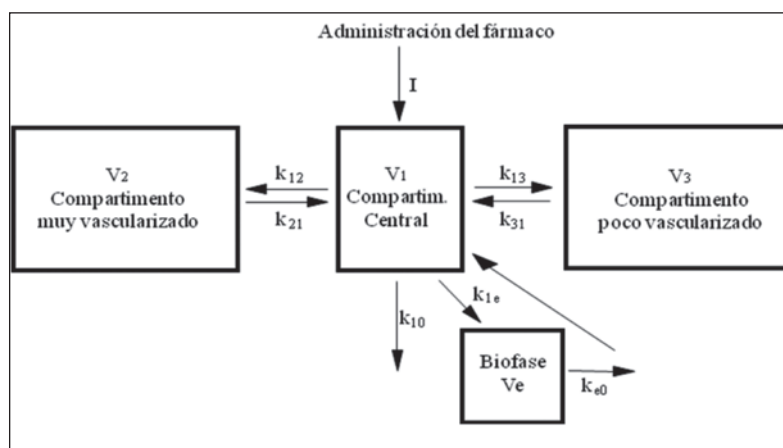


Figura 1. Modelo tricompartmental con inclusión del compartimento de efecto (biofase).

	Alfentanilo	Fentanilo	Remifentanilo	Sufentanilo
$V_1(L)(\text{central})$	8.9	12.7	7.1	14.3
$V_2(L)(\text{rápido})$	13.8	50.3	15.6	63.1
$V_3(L)(\text{lento})$	12.1	295.2	10.2	261.6
$V_{SS}(L)$	34.8	358.2	32.9	330.0
$V_{d_{ep}}(L)$	23	75	17	89
$K_{10}(\text{min}^{-1})$	0.0398	0.0492	0.3955	0.0643
$K_{12}(\text{min}^{-1})$	0.1040	0.3800	0.3234	0.1084
$K_{13}(\text{min}^{-1})$	0.0170	0.1790	0.0222	0.0231
$K_{21}(\text{min}^{-1})$	0.0673	0.0960	0.1468	0.0246
$K_{31}(\text{min}^{-1})$	0.0126	0.0077	0.0155	0.0013
$\alpha(\text{min}^{-1})$	0.2107	0.6734	0.8128	0.2103
$\beta(\text{min}^{-1})$	0.0231	0.0370	0.0760	0.0104
$\gamma(\text{min}^{-1})$	0.0070	0.0015	0.0146	0.0009
$T_{1/2\alpha}(\text{min}^{-1})$	3.3	1.0	0.85	3.3
$T_{1/2\beta}(\text{min}^{-1})$	30	18.7	9.1	66.4
$T_{1/2\gamma}(\text{min}^{-1})$	99.7	475	47.6	763
$Cl_{met}(L/\text{min})$	0.36	0.63	2.81	0.92
$Cl_{distr\text{ rap}}(L/\text{min})$	0.93	4.83	2.30	1.55
$Cl_{distr\text{ len}}(L/\text{min})$	0.15	2.23	0.16	0.33
$Cl_{met} / Cl_{distr\text{ rap}}$	0.38	0.13	1.22	0.59
$Cl_{met} / Cl_{distr\text{ len}}$	2.40	0.28	17.56	2.78

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos.

El mayor o menor tamaño de V_2 y V_3 depende de la unión a proteínas tisulares y de la liposolubilidad

(coeficiente de partición plasma - tejido). Estos compartimentos no se corresponden a zonas anatómicas claramente definidas, sino que son a menudo estimaciones matemáticas que permiten ajustar la concentración plasmática (Cp) en el tiempo a una ecuación triexponencial propia del modelo farmacocinético tricompartmental.

Así, $C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$, donde A, B y C son concentraciones plasmáticas obtenidas por extrapolación, representativas de las Cp de opiáceos cuando están distribuidos en los diferentes compartimentos. El signo negativo indica reducción de la Cp en el compartimento central, es decir, salida desde el compartimento central hacia los periféricos. La constante α , indica la velocidad de desaparición del opiáceo en el plasma durante la fase de distribución rápida (que incluye la distribución al compartimento V_2 y V_3) y la eliminación. La constante β , refleja la caída de la concentración del opiáceo durante la fase de distribución lenta (incluye el proceso de distribución y eliminación al compartimento lento). La constante γ , indica la velocidad de caída de la Cp durante la fase de eliminación, (tanto la excreción como la metabolización) y la redistribución desde los compartimentos rápido y lento al central.

Las semividas (también llamadas vidas medias) de distribución o eliminación se calculan gracias a las constantes híbridas y al logaritmo neperiano de 2 (=0.693). Así la semivida de la fase distribución rápida ($T_{1/2\alpha}$) se calcula como $0.693/\alpha$, la semivida de la fase de distribución lenta ($T_{1/2\beta}$) = $0.693/\beta$ y la semivida de la fase de eliminación = ($T_{1/2\gamma}$) = $0.693/\gamma$.

El aclaramiento (cantidad de opiáceo que desaparece del plasma por unidad de tiempo) se calcula gracias a las constantes k. Así, hay un aclaramiento de distribución rápida ($Cl_{distr\ rap}$), que es la cantidad de plasma que es limpiada de opiáceo por unidad de tiempo (L/min) por distribución al compartimento muy vascularizado, un aclaramiento por distribución lenta ($Cl_{distr\ lent}$) que es la cantidad de plasma que es limpiada de opiáceo por unidad de tiempo (L/min) por distribución al compartimento poco vascularizado, y un aclaramiento por eliminación (Cl_{met}) que es la cantidad de plasma que es limpiada de opiáceo por unidad de tiempo (L/min) por metabolización o excreción. La relación entre los aclaramientos por eliminación y por distribución rápida por un lado y entre los aclaramientos por eliminación y por distribución lenta condicionan que factor tendrá más importancia en la desaparición del opiáceo del plasma. En el caso del fentanilo, la distribución desempeña un papel muy importante, mientras que en el caso del remifentanilo, la eliminación es más importante.

FENTANILO

PRESENTACIÓN

Es el patrón de este grupo, y frente al cual se efectuarán todas las comparativas.

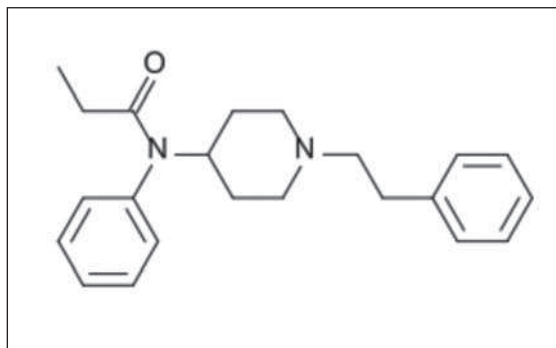


Figura 2. Estructura química del fentanilo.

El fentanilo es un opioide sintético agonista relacionado con las fenilpiperidinas, de estructura química N-(1-(2-feniletíl)-4-piperidinil)-N-fenil-propanamida, de fórmula química $C_{22}H_{28}N_2O_5$ y una masa molecular de 336 u. m. a. (Figura 2). El peso molecular (es más correcta la denominación de masa molecular) no es un dato más, sino que es un factor importante en el transporte dural. Se ha demostrado in vitro en duramadre de cadáver que hay una relación inversa constante de la permeabilidad dural y la masa molecular. El fentanilo es una excepción a esta regla ya que cruza la duramadre mucho más rápido que lo que se podría deducir por su masa molecular; se argumenta que el perfil y el volumen molecular tienen más importancia. También queda por determinar el papel de la aracnoide, que es probablemente la principal barrera para los fármacos opioides⁽⁴⁻⁵⁾.

Se presenta en ampollas de 3 ml (Fentanest®), con una concentración de 0.05 mg/ml. No requieren una conservación especial, ya que se mantienen a temperatura ambiente, si bien, es recomendable protegerlas de la luz.

FARMACOCINÉTICA

El citrato de fentanilo es 75-125 veces más potente que la morfina. Es muy liposoluble, lo que determina inicialmente el rápido comienzo y la corta duración de su acción analgésica por vía parenteral. Es el fármaco que menos se une a proteínas plasmáticas de los 4, pero debido a su alto pKa (8.4) su fracción difusible es la más pequeña de todas (1.44%). En dosis única la semivida es corta, de 1-2 h, ya que al ser tan liposoluble los volúmenes de distribución V_2 y V_3 son muy grandes, con constantes de velocidad de difusión hacia los compartimentos periféricos (k_{12} y k_{13}) elevadas. Esto hace que desaparezca del plasma fundamentalmente por distribución.

Sin embargo, en caso de administración repetida o infusión continua prolongada, se acumula en los depósitos ricos en lípidos y esto hace que la semivida se prolongue; de ahí que en situación de equilibrio estacionario, la semivida suba a 7 e incluso a 12 h. En el caso de la infusión continua de fentanilo, hay que considerar que debido a la rápida distribución de este fármaco, la obtención de unos niveles plasmáticos

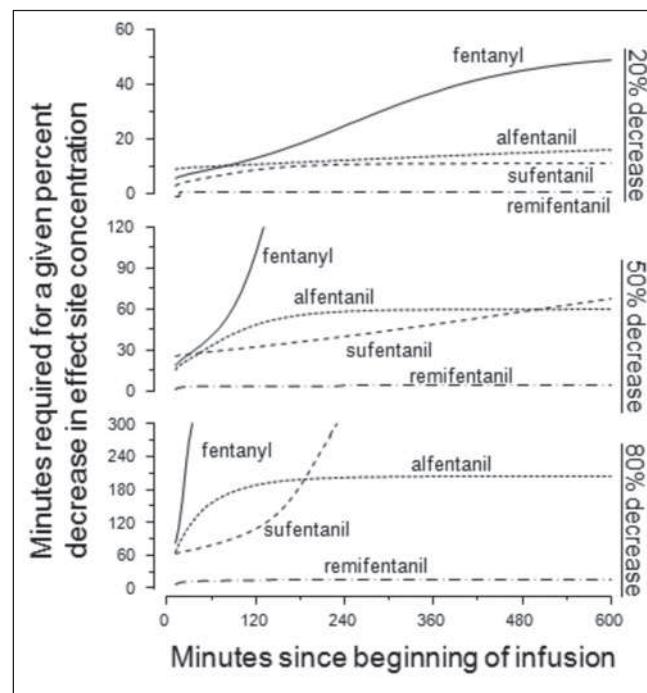


Figura 3.

diana adecuados es muy difícil con una perfusión estándar y bolos a demanda, salvo que recurramos a un sistema automatizado de infusión TCI (*target controlled infusion*)⁽⁶⁾. No se alcanzará un estado de equilibrio hasta que exista equilibrio entre el compartimento central y los periféricos y la cantidad de fentanilo por infusión continua sea igual a la cantidad eliminada. Este equilibrio, que sigue un patrón exponencial, se suele alcanzar en un 87.5% al transcurrir 3 semividas de distribución, y en un 96.8% al pasar 5 semividas de distribución. La distribución es lógicamente diferente según se trate del compartimento rápido V_2 (muy vascularizado) o del lento V_3 (poco vascularizado), y dependerá de los valores de k_{21} y k_{31} . El compartimento rápido como es lógico se equilibra antes (30-45 min) que el lento (8 h).

Una vez alcanzado el estado de equilibrio, si se suspendiese la infusión, la concentración plasmática de fentanilo se reduciría por la eliminación y metabolismo del fármaco, a una velocidad determinada por k_{10} . Esto hace que la concentración en el compartimento central V_1 disminuya y se favorezca la redistribución desde los compartimentos periféricos V_2 y V_3 , a velocidades determinadas por las constantes k_{21} y k_{31} . El fentanilo es el fármaco que tiene una redistribución más rápida de los 4 derivados de la fenilpiperidina. Este paso, inverso a la distribución inicial, permite establecer el concepto de aclaramiento redistributivo, que es la cantidad de V_2 y V_3 en L/min que es limpiada de fentanilo por redistribución al compartimento central. La razón entre el aclaramiento metabólico y el redistributivo es importante, ya que a mayor aclaramiento distributivo, más tiempo tardan en disminuir las concentraciones plasmáticas del fármaco, como sucede con el fentanilo. Todos estos factores combinados, unos V_2 y V_3 muy grandes con una relación $Cl_{met} / Cl_{redistr\ rap}$ y $Cl_{met} / Cl_{redistr\ lent}$ muy pequeña (la menor de los 4 fármacos) hace que el tiempo de vida media sensible al contexto sea muy grande (el mayor después de 2 h de infusión), con valores de hasta 5 h cuando se emplean infusiones prolongadas de 8 h de duración. El resultado de todo esto, supone que las perfusiones largas de fentanilo van a tener un efecto residual duradero, muy conveniente desde el punto de vista de la analgesia residual, pero claramente contraindicado si se mira desde el punto de vista de la depresión respiratoria (Figura 3).

El fentanilo se metaboliza por N-dealquilación hepática, hidroxilación, e hidrólisis amida a metabolitos inactivos que se excretan por la bilis y la orina. La semivida de eliminación del fentanilo es de 185 a 219 min, reflejo del gran volumen de distribución de este fármaco. El aclaramiento por metabolización es muy pequeño y desaparece lentamente durante la fase de eliminación a partir de la 2ª hora.

El inicio de acción del fentanilo depende de la vía de administración, y aparece a los 30 s (iv), antes de 8 min (im), en 4-10 min (intradural - epidural), 12-18 h (transdérmico) o 5-15 min (transmucoso oral). El efecto pico aparece a los 5-15 min (iv), antes de 15 min (im), antes de 30 min (intradural - epidural) y en 20-30 min (transmucoso oral).

La duración de acción es de 30-60 min (iv), 1-2 h (im), 1-2 h (intradural - epidural), 3 días (transdérmico) o 1-2 h (transmucoso oral).

FARMACODINAMIA

Los primeros efectos manifestados por el fentanilo aparecen en el SNC y órganos que contienen músculo liso. El fentanilo produce analgesia, euforia, sedación, disminuye la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez de las extremidades, y sequedad de boca. Causa depresión ventilatoria a dosis dependiente principalmente por un efecto directo depresor sobre el centro de la ventilación en el SNC. Esto se caracteriza por una disminución de la respuesta al CO_2 manifestándose en un aumento en la $PaCO_2$ de reposo y desplazamiento de la curva de respuesta del CO_2 a la derecha. El fentanilo en ausencia de hipoventilación disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal.

Puede producir rigidez del músculo esquelético, especialmente en los músculos torácicos y abdominales, cuando se administra rápidamente por vía i.v. en grandes dosis (como las utilizadas antiguamente en cirugía cardíaca, al usar fentanilo como inductor anestésico único). Los opioides pueden inducir actividad mioclónica debido a la depresión de las neuronas inhibitorias que podría parecer actividad convulsiva en ausencia de cambios en el EEG. El fentanilo puede causar náuseas y vómitos por estimulación directa de la zona *trigger* de los quimiorreceptores en el suelo del cuarto ventrículo, y por aumento de las secreciones gastrointestinales y enlentecimiento del tránsito intestinal. También puede causar espasmo del tracto biliar y aumentar las presiones del conducto biliar común, llegando incluso a inducir un cólico biliar. En tratamientos continuados, especialmente en pacientes de la Unidad de Dolor, con fentanilo transcutáneo o transmucoso se produce estreñimiento secundario a la reducción de las contracciones peristálticas propulsivas de los intestinos y aumento del tono del esfínter pilórico, válvula ileocecal y esfínter anal. El fentanilo administrado a neonatos muestra marcada depresión del control de la frecuencia cardíaca por los receptores del seno carotídeo. La bradicardia es más pronunciada con el fentanilo comparada con la morfina y puede conducir a disminuir la presión sanguínea y el gasto cardíaco.

Al ser muy liposoluble atraviesa la barrera placentaria, pudiendo causar depresión respiratoria neonatal.

En la TIVA se debe considerar que aunque el fentanilo (y los otros mórficos) tienen un efecto (la analgesia) difícil de cuantificar, al asociarse a otros hipnóticos, reducen su MAC. En este sentido, el sufentanilo es el más potente, seguido del remifentanilo y del fentanilo (ambos similares) y siendo el menos potente el alfentanilo. Lógicamente la dosis plasmática alcanzada, y por tanto la dosis en el compartimento efector o biofase influye sobre el efecto observado. Esta relación se cuantifica según la fórmula:

$$E = E_{\max} \times C_e^\gamma / EC_{50} + C_e^\gamma$$

Donde E = efecto observado, E_{\max} = efecto máximo, C_e es la concentración en la biofase, γ la pendiente de la curva y EC_{50} es la concentración en la biofase que produce el 50% del efecto máximo (Tabla 4).

	Fentanilo	Alfentanilo	Sufentanilo	Remifentanilo
ke₀ (min⁻¹)	0.14	0.77	0.23	0.53
T^{1/2} ke₀ (min)	4.7	0.9	3	1.3
Tep (min)	3.6	1.4	5.6	1.6
E0 (Hz)	19.2	20.1	-	20
E_{max} (Hz)	5.1	5.4	-	5.5
EC₅₀ (ng/ml)	6-10	500-600	0.5-0.75	10-15
γ	4.9	4.8	6.2	2.44

Tabla 4. Parámetros farmacodinámicos.

RELACIÓN FARMACOCINÉTICA – FARMACODINAMIA

El modelo FC-FD establece la relación entre la administración del fármaco y la consecución del efecto. Hay una demora desde la administración del opiáceo hasta la obtención del efecto, debido al tiempo que emplea el opiáceo en llegar al compartimento de efecto o biofase. Este compartimento actúa como un compartimento más, aunque se considera a efectos de cálculo como de volumen despreciable (Figura 1). Hay varios modelos que intentan explicar esta situación (el paramétrico, que necesita definir los parámetros FC y FD para obtener la curva de concentración – efecto, o el semiparamétrico, que no

necesita realizar esos cálculos, lo realiza desde la integración y computación. En cualquier caso, hay que considerar que el compartimento de efecto tiene una velocidad de entrada del fármaco (k_{e1}) y una de salida (k_{e0}). El tiempo que se tarda en alcanzar el equilibrio entre el compartimento central y el de efecto depende de la k_{e0} ($T^{1/2}k_{e0} = \ln 2 / k_{e0}$). Con $3 T^{1/2}k_{e0}$ se alcanza el 87.5% del proceso y con $5 T^{1/2}k_{e0}$ el 97% del equilibrio.

Existe una relación inversa entre la constante de salida del compartimento de efecto (k_{e0}) y la semivida del equilibrio entre el compartimento central y el de efecto ($T^{1/2}k_{e0}$). Por eso, a mayor k_{e0} menor $T^{1/2}k_{e0}$ y más rápidamente se alcanzará el equilibrio entre el compartimento plasmático y la biofase y por lo tanto el efecto deseado. Con una k_{e0} de 0.14 min^{-1} , el fentanilo es el que actúa más lentamente de todos, siendo el más rápido el alfentanilo (0.77), después el remifentanilo (0.53) y a continuación el sufentanilo (0.23).

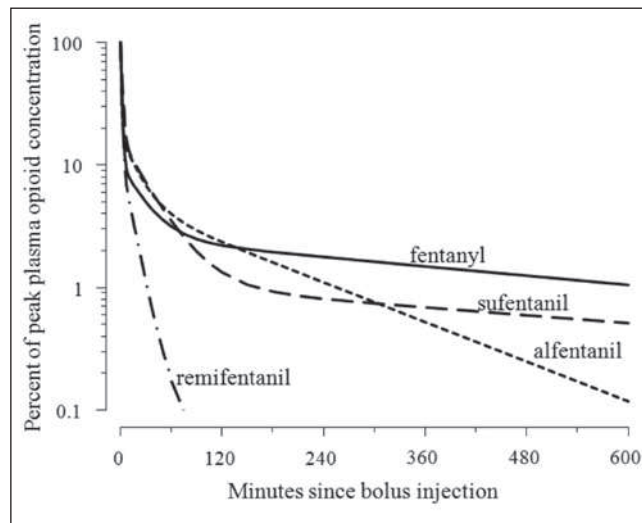


Figura 4. Porcentaje de las concentraciones plasmáticas pico tras la administración en bolos.

La forma de administración del fármaco influirá sobre el tiempo en alcanzar el efecto pico. No es lo mismo una administración en bolos que mediante un sistema automatizado TCI. Mediante un sistema

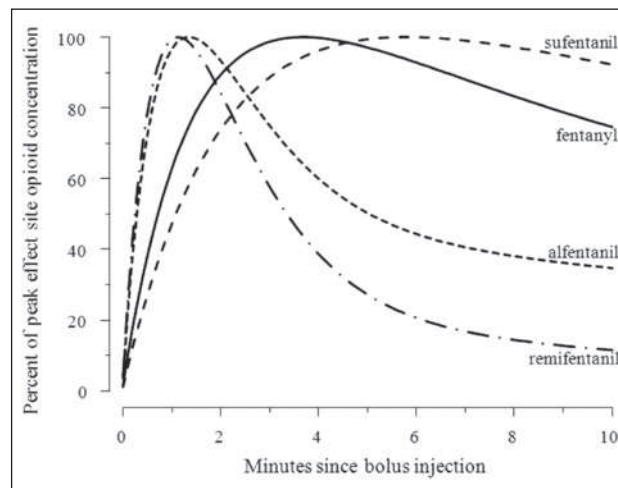


Figura 5. Porcentaje de las concentraciones pico de los diferentes opioides en la biofase tras la administración en bolos.

TCI, las concentraciones plasmáticas se mantienen estables desde el principio, simulando la concen-

tración plasmática en estado de equilibrio ($C_{ss} = \text{Concentration}_{\text{steady state}}$). La velocidad (dC_e/dt) a la que tardan en equilibrarse la biofase y el compartimento plasmático dependerá de k_{e0} y la diferencia de concentraciones entre ambos ($C_{ss} - C_e$).

$$C_e = C_{ss} (1 - e^{-k_{e0}t})$$

$$dC_e/dt = k_{e0} (C_{ss} - C_e)$$

Con la administración en bolos, los niveles plasmáticos iniciales se reducen rápidamente por aclaramiento distributivo y metabólico (aclaramiento inicial) según la concentración en la biofase va aumentando (Figura 4). Cuando ambas concentraciones (la plasmática y la de la biofase) se equilibran, se alcanza el efecto pico (no confundir con efecto máximo). El tiempo que se tarda en llegar a esto se denomina tiempo del efecto pico (t_{ep}), que depende de $T^{1/2}k_{e0}$ y también de $T^{1/2}\alpha$ (aclaramiento inicial).

Cuanto antes disminuya la concentración plasmática, antes se alcanzará el efecto pico, y mayor será la concentración en la biofase (Figura 5). De todos los factores que modifican el tiempo en alcanzar el efecto pico, el más importante parece ser $T^{1/2}k_{e0}$. En caso de valores semejantes de k_{e0} , el aclaramiento distributivo pasa a ser el factor más condicionante ej. el efecto pico se alcanza antes con el fentanilo (k_{e0} 0.14) que con el sufentanilo (k_{e0} 0.23) porque su aclaramiento plasmático es mayor y desaparece antes del compartimento plasmático. Si ambas constantes fueran similares, otros factores no tan importantes pasarían a ser los condicionantes del tiempo necesario en alcanzar el efecto pico, como la velocidad de administración del bolo, el gasto cardíaco o el flujo sanguíneo cerebral.

La edad retrasa el inicio de acción pero no modifica el efecto pico. Hay que considerar también que el volumen del compartimento central se reduce en torno a un 20% y el aclaramiento aproximadamente un 30% con la edad. También se reduce la EC_{50} con la edad.

Según el momento de estímulo que se quiera abolir (ej. Intubación, incisión quirúrgica, ventilación espontánea...) la concentración plasmática del mórfico será diferente (Tabla 5)⁽⁷⁾. El efecto deseado se mantiene mientras se mantenga el equilibrio con la biofase y la concentración plasmática no decaiga. Al cerrar la infusión continua i.v., la concentración plasmática disminuye (y también en paralelo en el compartimento de efecto) de forma exponencial. Cuando esa reducción alcanza un determinado porcentaje necesario para que cierto efecto ya no se produzca (ej. abolición del estímulo a la incisión) hablamos de tiempo de disminución sensible al contexto. Más interesante clínicamente es el tiempo de disminución relevante, que es el tiempo necesario para que la concentración plasmática disminuya de C_{90} (90% de no respuesta al estímulo quirúrgico) hasta C_{50} (50% de respuesta) en función de la duración de la infusión. El tiempo medio del efecto se define como el tiempo medio de respuesta después de mantener la anestesia a un nivel de C_{90} en función de la duración de la infusión.

	Fentanilo	Alfentanilo	Sufentanilo	Remifentanilo
Intubación	3-6	250-400	0.8-1.2	6-10
Incisión	3-5	200-350	1-3	4-8
Mantenimiento en cirugía mayor	4-8	250-450	1-3	4-8
Mantenimiento en cirugía menor	2-5	100-300	0.25-1	2-4
Ventilación espontánea	<1-2	<200	<0.2	<1-2
Analgesia postoperatoria	1-2	50-100	0.2-0.4	1-2

Tabla 5. Rango de concentraciones plasmáticas (ng/ml) en la TIVA.

En el caso del fentanilo, la combinación FC-FD es poco favorable para la administración en bolos repetidos, porque tiene un t_{ep} alto y un $Cl_{dist\,rap}$ elevado, por lo que la $C_{p,ep}$ tras un bolo supone sólo el 17% de la C_p inicial. Por este motivo se debe administrar una dosis elevada para poder obtener una C_T adecuada a los 4 min. Se podría alcanzar antes (en 2 min) aumentando más la dosis, pero como el t_{ep} es independiente de ella hay riesgo de sobredosificación. Si se desean mantener niveles adecuados hay que administrar bolos suplementarios de 50-150 μg a intervalos de 15-20 min durante los primeros 60-90 min. La administración repetida puede llevar a demorar la reaparición de la ventilación espontánea durante la educación anestésica (por un reducido Cl_{met}). Este efecto adverso se acompaña sin embargo de un beneficio claro, y es que el fentanilo es el mórfo que administrado en bolos repetidos produce una mayor analgesia residual postoperatoria.

Si se administra el fentanilo en infusión i.v. continua (Tabla 6) se debe dar primero un bolo inicial para obtener una adecuada C_T y después una velocidad de infusión al principio a dosis elevadas para mantener los niveles plasmáticos y salvar el proceso de distribución, y después a dosis decrecientes suficientes para mantener el efecto adecuado. El fentanilo tiene una k_{e0} muy pequeña, y por eso los cambios del ritmo de infusión o los bolos suplementarios tardan de 4-5 min en equilibrarse con la biofase. Por este motivo es necesario adelantarse a las variables necesidades quirúrgicas de analgesia si se desea que la administración de fentanilo sea eficaz.

	Fentanilo	Alfentanilo	Sufentanilo	Remifentanilo
Bolo de carga	5-15	50-150	1-5	0.5-1
Velocidad infusión	0.03-0.1	0.5-3	0.01-0.05	0.1-1
Bolos adicionales	0.5-2	5-10	0.05-0.2	0.1-1
Concentración plasmática	1-4	40-60	0.15-0.5	4-20

Tabla 6. Guía orientativa de infusión manual de opiáceos.

Bolo de carga ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Velocidad de infusión continua ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

Bolos adicionales ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Concentración plasmática (ng/ml)

La relación $Cl_{met} / Cl_{dist\,rap}$ y $Cl_{met} / Cl_{dist\,lent}$ es muy pequeña, y en caso de infusiones de duración prolongadas, los tiempos de vida media y de disminución sensible al contexto se alargan. Para poder extubar al paciente con garantías hay que mantener bajos niveles plasmáticos hacia el final de la cirugía que permitan la ventilación espontánea pero a su vez la mayor analgesia residual posible.

INDICACIONES Y USO

El fentanilo se usa por su corta duración de acción en el periodo perioperatorio (premedicación, inducción y mantenimiento), y para el control del dolor postoperatorio. El fentanilo es también usado como suplemento analgésico en la anestesia general o regional⁽⁸⁾, ya sea vía i.v., intratecal o epidural, para el control del dolor postoperatorio.

REACCIONES ADVERSAS

Pueden ser cardiovasculares (hipotensión y bradicardia), pulmonares (depresión respiratoria y apnea), del SNC (visión borrosa, vértigo, convulsiones y miosis), gastrointestinales (espasmo del tracto biliar, estreñimiento, retraso del vaciado gástrico, náuseas y vómitos) y musculoesqueléticas (rigidez muscular).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La depresión ventilatoria puede ser aumentada por anfetaminas, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa. La analgesia se potencia con los agentes α_2 -agonistas (ej. clonidina, adrenalina). Los efectos sobre el SNC y depresión ventilatoria pueden ser potenciados por benzodiazepinas, opioides, anestésicos volátiles y óxido nítrico.

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El fentanilo puede ser administrado vía intravenosa, intramuscular transmucosa, transdérmica, epidural o intratecal. La dosis debe ser individualizada teniendo en cuenta la edad, peso, estado físico, medicaciones asociadas, tipo de anestesia y procedimiento quirúrgico (Tabla 7)⁽⁹⁾.

Premedicación	i.v./im 25-100 μg (0.7-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
Analgesia	i.v./im 25-100 μ (0.7-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) infusión: 15-150 $\mu\text{g}/\text{h}$ (0.3-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) transmucoso oral: 200-400 μg (adulto 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, niño 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, anciano 2.5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) cada 4-6 h. Máxima dosis para adultos y niño de 400 μg .
Inducción	Bolo i.v. de 5-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Infusión de 0.25-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Suplemento anestésico	Bolo i.v. de 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Infusión de 0.25-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Único anestésico	Bolo i.v. de 50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Infusión de 0.25-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Epidural	Bolo de 50-100 μg (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) Infusión de 10-60 $\mu\text{g}/\text{h}$ (0.2-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)
Intradural	Bolo de 5-20 μg (0.1-0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
Intradural ambulatorio	Bolo de 15-20 μg (0.2-0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
Anestesia regional iv	Añadir 50 μg (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) al anestésico local
PCA-iv	Bolos de 4-8 μg (0.08-0.16 $\mu\text{g}/\text{kg}$) Infusión de 6 $\mu\text{g}/\text{h}$ (0.12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) Intervalo de cierre de 3-10 min
PCA-epidural	Bolos de 15-75 μg (0.3-1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) Infusión de 15-100 $\mu\text{g}/\text{h}$ (0.3-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) Intervalo de cierre de 10 min
Transdérmico	Inicial: 25-50 $\mu\text{g}/\text{h}$ Mantenimiento 25-100 $\mu\text{g}/\text{h}$ El cálculo inicial de dosis se basa en: 60 mg de morfina im = 360 mg de morfina oral = 100-200 $\mu\text{g}/\text{h}$ de fentanilo transdérmico

Tabla 7. Guía orientativa de administración del fentanilo.

ALFENTANILO

DESCRIPCIÓN

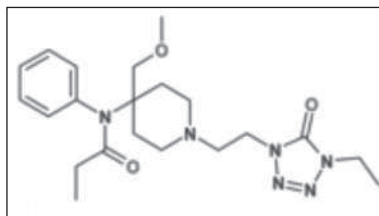


Figura 6. Estructura química del alfentanilo.

El alfentanilo es un opioide sintético agonista, análogo del fentanilo. Su estructura química es: N-[1-[2-(4-etil-5-oxo-1,4-dihidrotetrazol-1-il) etil]- 4-(metoximetil)-4-piperidil]-N-fenil-propanamida, y su masa molecular, 414 u. m. a. (Figura 6).

Su inicio de acción aparece a los 2 minutos (3 a 5 veces más rápido que el fentanilo) pero con menor potencia de acción (un quinto a un décimo de la del fentanilo) y breve duración de acción, en torno a los 10 minutos (un tercio de la del fentanilo).

Se presenta en viales de 2 ó 10 ml, comercializados con el nombre de Limifen[®], con una concentración de 0.5 mg/ml. Se almacenan a temperatura ambiente (15-30°C).

MECANISMO DE ACCIÓN

El alfentanilo actúa como un agonista estereoespecífico de los receptores opioides presinápticos y post-sinápticos en el SNC y otros tejidos. Es menos liposoluble que el sufentanilo, y se une más a proteínas plasmáticas (92%), lo que hace que tenga un volumen de distribución más pequeño, y sea por tanto más susceptible al metabolismo hepático. Por este motivo su aclaramiento en el hígado es más rápido y su semivida de eliminación más corta que el fentanilo.

Es una base más débil que otros opioides (Tabla 2), y precisamente por su bajo pKa, existe una mayor fracción de la porción no unida a proteínas en forma no ionizada, y por tanto con capacidad de penetrar en el SNC. El rápido comienzo de acción se debe a este bajo pKa. Aproximadamente el 90% del alfentanilo está en forma no ionizada con un pH fisiológico, que junto a su volumen de distribución pequeño y una gran capacidad de difusión permite atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica.

FARMACODINAMIA

La unión del alfentanilo a los receptores opiáceos inhibe la actividad de la adenilciclase, manifestándose como una hiperpolarización de la neurona, resultando en la supresión de respuestas evocadas espontáneas. Puede interferir con el transporte de los iones calcio por la membrana, e interferir en la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina, dopamina, norepinefrina y sustancia P. La depresión de la transmisión colinérgica en el SNC puede jugar un papel importante en el efecto analgésico así como en los efectos colaterales. El alfentanilo no altera las respuestas de las terminaciones de los nervios aferentes a los estímulos nocivos o altera la conducción de los impulsos nerviosos a lo largo de los nervios periféricos.

No produce cambios clínicos significativos en el flujo sanguíneo o la tasa metabólica cerebrales, ni tampoco en la presión intracraneal.

FARMACOCINÉTICA

El inicio de acción aparece en 1-2 min (vía iv), menos de 5 min (im) o en 5-15 min (epidural).

El efecto pico aparece en 1-2 min (vía iv), menos de 15 min (im) o en 30 min (epidural).

La duración de acción es de 10-15 min (vía iv), 10-60 min (im) o de 1-2 h (epidural).

El tiempo medio de eliminación del alfentanilo es de 70 a 98 minutos, siendo más corta que para el sufentanilo y fentanilo. La brevedad de la duración de la acción es el resultado de la redistribución en los tejidos y por el metabolismo hepático. El tiempo medio de eliminación del alfentanilo es más corto en niños por el menor volumen de distribución y por el menor porcentaje de tejido adiposo.

El 96% del alfentanilo se elimina desde el plasma por el metabolismo hepático (citocromo P₄₅₀), con formación de metabolitos inactivos por N-dealquilación. La conjugación con el ácido glucurónico es otra importante vía del metabolismo. El tiempo medio de eliminación del alfentanilo puede prolongarse en la cirrosis hepática, pero no en la enfermedad colestásica. La farmacocinética se afecta poco en caso de insuficiencia renal.

RELACIÓN FARMACOCINÉTICA – FARMACODINAMIA

Cuando se administra el alfentanilo en bolos, se observa que es el fármaco de este grupo que junto al sufentanilo mantiene los niveles plasmáticos más altos durante la primera hora. Esto favorece su empleo en los procedimientos cortos. El motivo es porque el alfentanilo es menos liposoluble (V_2 y V_3 pequeños) que el fentanilo, con un pKa bajo (a pesar del 92% de unión a proteínas plasmáticas) y la fracción difusible más alta (7.12) (Tablas 2 y 3).

Posee el menor Cl_{met} del grupo, y mantiene niveles plasmáticos más altos que el fentanilo hasta la 2ª h y que el sufentanilo hasta la 5ª h. Después desaparece más rápido que ellos porque los volúmenes de distribución V_2 y V_3 del alfentanilo son mucho menores.

Las dosis repetidas no resultan en acumulación significativa del alfentanilo, como sucede con el fentanilo. Un pequeño volumen de distribución y un tiempo medio de eliminación corto disminuye la acumulación y otorga un rendimiento muy útil para la infusión continua.

Cuando se administra el alfentanilo en infusión continua el tiempo de vida media sensible al contexto aumenta mucho durante las 2 primeras horas de infusión (debido a V_2 y V_3 pequeños con relación $Cl_{met} / Cl_{distr\ rap}$ reducida pero con $Cl_{met} / Cl_{distr\ len}$ elevada). Después se mantiene constante durante la siguiente hora (Tabla 3).

A pesar que la Cp_{ep} tras un bolo es elevada (37% de la Cp) y se consigue en 1 minuto, si se desea mantener niveles plasmáticos adecuados es necesario repetir la dosis en bolo (0.5-1 mg) hasta 7 veces durante la 1ª hora (el t_{ep} es bajo y el $Cl_{distr\ rap}$ reducido). Una vez que se alcanza la C_T mediante bolos e infusión continua (idealmente mediante un sistema TCI) los cambios de ritmo de infusión o de bolos suplementarios modifican la concentración plasmática del fármaco, pero el equilibrio con el compartimento de efecto es muy rápido por una alta ke_0 . Esto favorece que en cualquier momento se puedan obtener concentraciones plasmáticas del fármaco adecuadas a las necesidades de la cirugía con relativa rapidez, suponiendo una ventaja en caso por ejemplo, de intervenciones con picos dolorosos muy intensos y

difíciles de predecir (y por tanto de anticiparnos) (Figura 7).

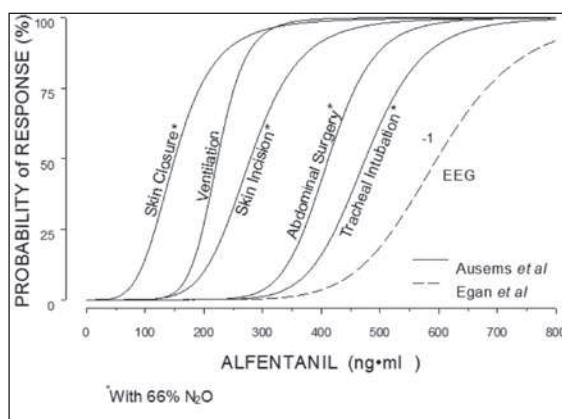


Figura 7. Probabilidad de respuesta ante diversos estímulos en función de las concentraciones plasmáticas de alfentanilo.

INDICACIONES Y USO

Por sus características, el alfentanilo suele emplearse en cirugías de corta duración, como la cirugía ambulatoria, sobre todo cuando hay un estímulo muy doloroso puntual, que desaparece al terminar la cirugía. Como coinductor se administra a dosis de 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v., para el mantenimiento analgésico en bolos a 2.5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 10 min, y si se hace en infusión a 0,5-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

A dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, el alfentanilo proporciona analgesia al paciente despierto pero sedado. A dosis de 8-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, el alfentanilo proporciona protección analgésica contra las respuestas hemodinámicas al estrés quirúrgico hasta 30 minutos. A dosis hasta 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, las respuestas hemodinámicas a la laringoscopia, intubación e incisión pueden ser atenuadas. Dosis de 50-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguidas con una infusión continua de 0.5 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ atenúan la respuesta de catecolaminas y reducen la necesidad de analgésicos postoperatorios (Tabla 8).

Analgesia	iv/im 200-500 μg (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
Inducción	Bolo iv de 50-300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Infusión de 0.15-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Suplemento anestesia	Bolo iv de 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Infusión de 0.05-1.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Único anestésico	Bolo iv de 500-2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Infusión de 1.25-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Epidural	Bolo iv de 500-1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) Infusión de 100-250 $\mu\text{g}/\text{h}$ (2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)

Tabla 8. Guía orientativa de administración del alfentanilo.

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más común al alfentanilo es la depresión respiratoria y la rigidez del músculo esquelético, especialmente de los músculos del tronco. Puede también producir rigidez de los músculos del cuello y extremidades.

El alfentanilo se asocia más a hipotensión arterial y bradicardia que el fentanilo. La bradicardia se debe probablemente al estímulo del núcleo vagal en la médula, especialmente si se asocia a bloqueantes neuromusculares de perfil no vagolítico, como el vecuronio, o en ausencia de anticolinérgicos.

Otras reacciones adversas son: euforia, disforia, convulsiones, miosis, náuseas, vómitos, espasmo del tracto biliar y prurito.

El alfentanilo atraviesa la barrera placentaria y puede causar depresión respiratoria fetal.

Cuando se administra vía epidural puede producir depresión respiratoria diferida (hasta 8 horas después de una dosis única), prurito, náuseas, vómitos y retención urinaria.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La magnitud y duración de los efectos cardiovasculares y sobre el SNC pueden ser aumentadas cuando el alfentanilo es administrado en combinación con otros depresores del SNC. La eritromicina y la cimetidina pueden aumentar el riesgo de prolongar la depresión respiratoria por disminución del aclaramiento del alfentanilo.

Los requerimientos de los anestésicos volátiles se reducen de un 30 a un 50% en los primeros 60 minutos que siguen a la inducción con alfentanilo. Los efectos depresores circulatorios y de la ventilación se potencian por otros opioides, sedantes y anestésicos inhalatorios, incluyendo el óxido nítrico.

La depresión respiratoria se potencia además por las anfetaminas, IMAO, fenotiacinas y antidepresivos tricíclicos.

La analgesia del alfentanilo se potencia por los agentes α_2 agonistas.

SUFENTANILO

DESCRIPCIÓN

El sufentanilo es un opioide sintético 5-10 veces más potente que el fentanilo, de fórmula $C_{22}H_{30}N_2O_2S$, con una masa molecular de 287 u. m. a. (Figura 8).

No está comercializado en España. En el extranjero se distribuye bajo diferentes marcas como Sufenta® o Sufentanil®, con una concentración de 0.05 mg/ml. Se almacena a temperatura ambiente y debe protegerse de la luz.

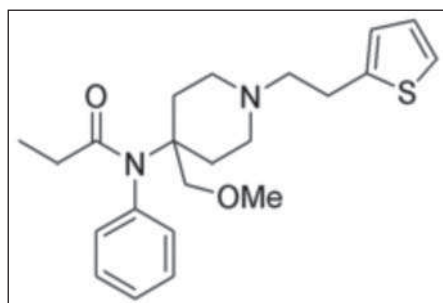


Figura 8. Estructura química del sufentanilo.

FARMACODINAMIA

El sufentanilo atenúa la respuesta hemodinámica a estímulos como la intubación o la incisión quirúrgica de forma similar al fentanilo.

Puede causar bradicardia dosis dependiente, posiblemente por estímulo del núcleo vagal de la médula, y por tanto, a veces se puede acompañar de hipotensión por disminución del gasto cardíaco.

Induce depresión respiratoria, debido a disminución de la respuesta de los centros respiratorios del tronco encefálico a los incrementos del CO₂.

Al igual que el fentanilo o el alfentanilo, no tiene efecto significativo sobre el flujo sanguíneo cerebral o la presión intracraneal.

Su principal indicación es como analgésico (también para sedación) intraoperatorio.

FARMACOCINÉTICA

El sufentanilo es el menos liposoluble del grupo, con volúmenes de distribución grandes, semejantes a los del fentanilo pero con mayor unión a proteínas plasmáticas y una fracción difusible del 1.6%. La k_{12} y k_{13} son pequeñas y similares a las del alfentanilo, por lo que mantiene niveles plasmáticos parecidos durante la 1ª hora.

Sufre metabolismo hepático por N-y-O dealquilación. Su Cl_{met} es mayor que los del fentanilo y alfentanilo (Tabla 3).

RELACIÓN FARMACOCINÉTICA – FARMACODINAMIA

Cuando se administra el sufentanilo en bolos, los niveles plasmáticos son más bajos que los del fentanilo a partir de la 2ª hora y que los del alfentanilo hasta la 5ª hora.

Cuando se usa una infusión continua de sufentanilo, la combinación de grandes V_2 y V_3 (similares al fentanilo) junto a una relación $Cl_{met} / Cl_{distr\ rap}$ 4 veces mayor y una relación $Cl_{met} / Cl_{distr\ len}$ 10 veces más grande que el fentanilo condicionan que el tiempo de vida media sensible al contexto sea menor que en el caso del fentanilo, aumentando lentamente con las infusiones prolongadas, hasta 60 min en caso de infusiones de 10 h de duración (Tablas 3 y 4). Precisamente es su menor acumulación, junto a una mayor potencia, las dos principales ventajas del sufentanilo frente al fentanilo.

Analgésia	iv/im 10-30 µg (0.2-0.6 µg/kg) intranasal 1.5-3 µg/kg
Inducción	Bolo iv de 2-10 µg/kg Infusión de 0.1-0.5 µg/kg/min durante 20 min, después ajuste de dosis
Suplemento anestésico	Bolo iv de 0.6-4.0 µg/kg Infusión de 0.005-0.05 µg/kg/min
Único anestésico	Bolo iv de 10-30 µg/kg Infusión de 0.05-0.1 µg/kg/min
Epidural	Bolo de 10-50 µg (0.2-0.7 µg/kg) Infusión de 5-30 µg/h (0.1-0.6 µg/kg/h)
Intradural	Bolo de 1-10 µg (0.02-0.2 µg/kg)
Intradural ambulatorio	Bolo de 5-10 µg (0.1-0.2 µg/kg)
PCA-i.v.	Bolos de 2-10 µg (0.04-0.2 µg/kg) Infusión de 2-20 µg/h (0.04-0.4 µg/kg/h) Intervalo de cierre de 3-10 min
PCA-epidural	Bolos de 4-8 µg (0.08-0.16 µg/kg) Infusión de 4-8 µg/h (0.08-0.16 µg/kg/h) Intervalo de cierre de 10-20 min

Tabla 9. Guía orientativa de administración del sufentanilo.

REMIFENTANILO

DESCRIPCIÓN

El remifentanilo posee la misma estructura básica del fentanilo pero añade un grupo metilpropanoico asociado al anillo piperidínico. Perteneció al grupo de las 4-anilidopiperidinas. Es el clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[4 -metoxicarbonil-4-[(1-oxopropil)-fenilamino]-1-piperidina] propanoico. Su fórmula molecular es $C_{20}H_{28}N_2O_5HCl$ con una masa molecular de 412.9 u. m. a. (Figura 9). Se comercializa en viales liofilizados de 1,2 y 5 mg (Ultiva®), que pueden almacenarse a temperatura ambiente sin problemas.

FARMACOCINÉTICA ^{3,12-16}

Tiene una potencia analgésica similar al fentanilo. La introducción de un grupo metil-éster en la cadena N-acil del anillo de la piperidina aumenta la susceptibilidad para el metabolismo por las esterasas y condiciona el rápido fin de su efecto. El remifentanilo tiene una duración de acción mucha más corta que el fentanilo, alfentanilo y sufentanilo por ser rápidamente inactivado por las esterasas no específicas de la sangre y otros tejidos. No parece ser sustrato de las butiriltransferasas (pseudocolinesterasa) por lo que no se afecta su metabolismo por el déficit de esta enzima o por los anticolinérgicos, a diferencia del suxametonio.

Su inicio de acción aparece en 30 segundos, con un efecto pico en 3-5 min y una duración del efecto de 5-10 min. Su semivida es muy corta, 3 a 10 minutos, e independiente de la función hepática o renal.

El remifentanilo se metaboliza rápidamente a través de las esterasas plasmáticas inespecíficas. El principal metabolito del remifentanilo, con un grupo ácido carboxílico, aparece en la orina en un 90%. La

vida media de este metabolito es superior a la del remifentanilo pero carece prácticamente de efecto. También puede ser hidrolizado por N-dealquilación en un 1.5% a un segundo metabolito. El efecto de acumulación del remifentanilo es mínimo comparado con el resto de los opiáceos.

El remifentanilo es el opioide menos liposoluble de su grupo, pero como su pKa es menor que el fisiológico, su fracción difusible es alta (5.36%). Tiene unos volúmenes de distribución pequeños pero unos k_{12} y Cl_{met} elevados, que condicionan una cinética rapidísima, completamente diferente a los otros 3 opioides tratados hasta ahora, con una corta duración de acción y una vida media de 8 a 10 minutos, siendo predecible la terminación efecto, sin efecto acumulativo. El remifentanilo se comporta siguiendo el modelo bicompartimental durante la primera hora y pasando al modelo tricompartmental después de una hora de infusión. Esto condiciona que se trate de un fármaco a usar básicamente en infusión continua (Tabla 3).

El principal problema que plantea su uso es la ausencia de analgesia residual en el despertar. Es necesario anticipar su sustitución con analgésicos de mayor duración, de modo precoz.

Está contraindicado su uso por vía epidural o intratecal, debido a que contiene glicina.

FARMACODINAMIA ^{3,17}

El remifentanilo es de 20 a 30 veces más potente que el alfentanilo. El efecto analgésico pico se produce de 1 a 3 minutos después de la administración. No se recomienda el uso del remifentanilo a altas dosis para producir pérdida de consciencia por la alta incidencia de rigidez muscular.

El comienzo de acción y el aumento de la semivida media están alargados en el paciente anciano por lo que deber reducirse las dosis de remifentanilo en un 50% (algunos autores recomiendan una reducción de las tasas de infusión de hasta el 70%). Sin embargo, tras el ajuste de dosis se observa que el tiempo de recuperación no está prolongado en los ancianos.

Las dosis de remifentanilo en el paciente obeso deben calcularse en función del peso corporal ideal.

El remifentanilo con N₂O mantiene intacta la reactividad cerebral vascular al CO₂ y un flujo sanguíneo cerebral similar a la anestesia con N₂O/isoflurano o fentanilo/N₂O. La reducción de la presión de perfusión a altas dosis de remifentanilo (y alfentanilo) son debidas a la posibilidad de causar hipotensión y bradicardia moderada. Asociado al propofol o tiopental puede reducir la presión arterial. Estos efectos no son mediados por la liberación de histamina, y son más acentuados con la administración en bolos.

Se produce una reducción de la presión arterial del 17-32% a dosis de 1 µg/kg en la inducción junto con el tiopental y propofol. Utilizando el remifentanilo a dosis de 0.5-1 µg/kg con propofol, la incidencia de hipotensión está en el 2-3%.

Produce como el resto de los opiáceos depresión respiratoria dosis-dependiente⁽¹⁹⁾, más marcada que el alfentanilo después de una dosis en bolo, pero de más rápida recuperación. El remifentanilo utilizado a dosis de 1 µg/kg seguidos de una infusión de 0.5 a 1.0 µg/kg/min produce depresión respiratoria.

Velocidades de infusión de 0.1 µg/kg/min permiten la respiración espontánea en pacientes despiertos, a 0.05 µg/kg/min en pacientes anestesiados con isoflurano y menos de 0.05 µg/kg/min en pacientes anestesiados con propofol. Puede aparecer rigidez muscular en el 9% de los pacientes después de la utilización del remifentanilo (similar a la del fentanilo). La utilización de un hipnótico potente o un relajante muscular la reduce al 1%.

Aparecen náuseas y vómitos en más del 10% de los pacientes. Los escalofríos, bradicardia, apnea y depresión respiratoria aparecen del 1 al 10%.

El remifentanilo tiene una alta k_{e0} con un t_{ep} pequeño, que junto a los valores farmacocinéticos de volúmenes pequeños de distribución con Cl_{met} elevado, le otorgan un perfil muy favorable para la TIVA.

La Cp_{ep} se consigue prácticamente en 1 minuto con una C_p del 32%. Los cambios de la concentración plasmática, que se reflejan enseguida al variar el ritmo de infusión, tiene a su vez una rápida correlación en la biofase (alta k_{e0}) (Tabla 4 y Figura 10).

Como efectos adversos, puede además sedación y los efectos propios de los opioides (náuseas, espasmo del tracto biliar, rigidez muscular...).

Por último, hay que considerar que el aclaramiento del remifentanilo se reduce en un 20% durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea e hipotermia.

RELACIÓN FARMACOCINÉTICA – FARMACODINAMIA

La administración en bolos continuados se usa raramente salvo en casos muy puntuales. Su rápida metabolización lo hace poco apropiado para esta forma de administración.

En infusión continua, su elevado Cl_{met} junto a unos V_2 y V_3 pequeños, le confieren un tiempo de vida media sensible al contexto constante. Después de una infusión prolongada el tiempo de vida medio sensible al contexto (*Context-Sensitive Half Time*), que es el tiempo que tarda en disminuir la concentración efectiva al 50% después de interrumpir la infusión, es de 3 - 4 minutos para el remifentanilo (44 minutos para el alfentanilo) independientemente de la duración de la infusión. La cinética del remifentanilo está condicionada por su metabolismo, sin que los fenómenos redistributivos o la duración de la infusión tengan apenas importancia. Por este motivo, el tiempo que tarda en reducirse a la mitad las concentraciones plasmáticas de remifentanilo es independiente del tiempo de infusión. Esta combinación de características lo convierte en un opioide muy interesante para la TIVA⁽¹⁸⁾. La combinación de características farmacocinéticas (volúmenes de distribución pequeños y Cl_{met} alto) y farmacodinámicas (alta k_{e0} y t_{ep} pequeño) del remifentanilo es casi ideal. La Cp_{ep} se consigue casi al minuto con una C_p del 32%.

La administración ideal es un bolo de carga seguido de una infusión continua (Tabla 10). Los cambios en C_p se equilibran rápidamente en la biofase, tal como indica la k_{e0} elevada. La administración de bolos de 0.5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ permite profundizar la analgesia en poco tiempo sin riesgo de acumulación o efecto residual. Precisamente la rápida recuperación del efecto hace necesario adoptar pautas de analgesia postoperatorias (ej. Morfina 0.15-0.2 mg/kg con bolos suplementarios de 2-5 mg , o fentanilo a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ con bolos suplementarios de 1.5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$). También se han descrito fenómenos de tolerancia e hiperalgesia, que parecen ser menos frecuentes al no sobrepasar tasas de infusión continua superiores a 0.20-0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ⁽²⁰⁻²¹⁾.

Inducción	Bolo de 1 µg/kg en 30-60 s Infusión de 0.5-1 µg/kg/min
Mantenimiento anestésico	Bolo suplementario de 0.5-1 µg/kg en 30-60 s Infusión de 0.05-0.4 µg/kg/min: Con N ₂ O al 66%: velocidad inicial de 0.4 µg/kg/min (rango de 0.1-2 µg/kg/min) Con isoflurano a 0.4-1.5 MAC: velocidad inicial de 0.25 µg/kg/min (rango de 0.05-0.2 µg/kg/min) Con propofol: velocidad inicial de 0.25 µg/kg/min (rango de 0.05-0.2 µg/kg/min)
Analgesia	Bolo de 0.5-1 µg/kg Infusión de 0.025-0.1 µg/kg/min Infusiones mayores de 0.2 µg/kg/min se suelen asociar con depresión respiratoria
Analgesia en el periodo postoperatorio inmediato	No se recomiendan los bolos Infusión de 0.025-0.2 µg/kg/min

Tabla 10. Guía orientativa de administración del remifentanilo.

El remifentanilo solo se administra por vía intravenosa.

En ancianos se recomienda reducir la tasa de infusión hasta entre un 50-70%.

REMIFENTANILO EN OBSTETRICIA

Hay una situación excepcional en Anestesia en lo relativo al uso de opioides, y es la anestesia para la cesárea. Normalmente la anestesia espinal es la técnica de elección en cesáreas, aunque hay circunstancias donde la anestesia general es de elección, como sucede cuando un inadecuado control hemodinámico, ya sea por la intubación o por la cirugía, pueden ser claramente perjudiciales para la madre o para el feto. En esta tesitura, debemos considerar la opción del remifentanilo. Su empleo está ampliamente extendido en múltiples campos de la Anestesia, excepto, en la anestesia obstétrica donde tendemos a ser conservadores. El remifentanilo comenzó a aplicarse en la analgesia obstétrica cuando la técnica epidural estaba contraindicada, por la presencia de alteraciones de la coagulación⁽²²⁻²⁴⁾. Se había descrito en otros campos de la anestesia⁽²⁵⁾: en pacientes con cardiopatías⁽²⁶⁻²⁷⁾, hepatopatías⁽²⁸⁾, enfermedades neurológicas⁽²⁹⁾, insuficiencia renal⁽³⁰⁾ preeclampsia⁽³¹⁾ con necesidad de evitar estímulos intensos y donde el remifentanilo había demostrado previamente su utilidad⁽²²⁻³²⁾. La estabilidad hemodinámica conseguida fue en general satisfactoria, y se guardó un prudente respeto hacia posibles efectos adversos sobre el neonato. Se desarrollaron estudios que valoraban la transferencia placentaria del remifentanilo y su repercusión en el neonato, tanto en la analgesia como en la anestesia obstétrica⁽³³⁻³⁶⁾.

Posteriormente se han ido incorporando nuevos grupos de autores⁽³⁷⁾ cuya experiencia con el remifentanilo en cesáreas indica resultados satisfactorios con un bolo de 1 µg/kg en la inducción, sin apenas repercusión fetal, que sostienen que puede ser un fármaco de utilidad para el control hemodinámico en las gestantes de alto riesgo. Debido a la posibilidad de depresión neonatal, es conveniente seleccionar estrictamente los casos, y no considerarlo como una norma de aplicación general e indiscriminada. Se necesitan estudios con series mucho más amplias para determinar la incidencia real de depresión respiratoria neonatal por remifentanilo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93: 725–36.
2. Aguilera L. Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en las interacciones farmacológicas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2003; 50: 251-2
3. Lora Tamayo JI. Opiáceos; Alfentanil, remifentanil, sufentanil, fentanil. En: *Anestesia total intravenosa. Principios básicos.* Luciano Aguilera Celorrio. Ed Springer-Verlag Francia 2002. España 2002; 81-99.
4. Bernards CM, Hill HF. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dural, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anesthesiology.* 1990; 73: 1214-19.
5. Moore RA, Bullingham RE, McQuay HJ et al. Dural permeability to narcotics: in vitro determination and application to extradural administration. *Br J Anesth.* 1982; 54: 1117-28.
6. Gepts E. Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia.* 1998; 53 Suppl 1: 4-12.
7. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2001;86: 523-7.
8. Choyce A, Peng P. A systematic review of adjuncts for intravenous regional anesthesia for surgical procedures. *Can J Anesth.* 2002; 49: 32–45.
9. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Analgesia opiode controlada por el paciente versus analgesia opiode convencional para el dolor postoperatorio (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 1996; 4: 821-833.
11. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology.* 1995; 83: 968-75.
12. Hartmunt Burkle, MD, Stuart Dunbart, MD, and Hugo Van Aken, MD, PhD. Remifentanil: A Nobel, Short-Acting, μ - Opioid. *Anaesth Analg.* 1996; 83: 646-51.
13. Breen, D, Wilmer, A, Bodenham, A et al. Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanil in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. *Critical Care.* 2004; 8: R21-30.
14. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology.* 1993; 79: 893-903.
15. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI 87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 1993; 79: 881-892.
16. Hans P, Bonhomme V. Anesthetic management for neurosurgery in awake patients. *Minerva Anaesthesiol.* 2007; 73: 507-12.
17. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg.* 1993; 77(5): 1031-1040.
18. Mertens MJ, Engbers FHM, Burm AGL, Vuyk J. Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanil during propofol/remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003;90: 132-41.
19. Nelson, Reed Y, Bretz, Brad, Egan, Talmage D. Prolonged apnea after remifentanil. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2007; 19: 60-3.
20. Singler B, Troster A, Manering N et al. Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesthesia Analgesia.* 2007; 104: 1397-403.
21. Lenz H, Raeder J, Hoymork SC. Administration of fentanyl before remifentanil-based anaesthesia has no influence on post-operative pain or analgesic consumption. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52: 149-54.
22. Jones R, Pegrum A, Stacey RG. Patient-controlled analgesia using remifentanil in the parturient with thrombocytopenia. *Anaesthesia.* 1999; 54: 461-5.
23. Novoa L, Navarro M, Vicito M, Hernandez J, Arxer A, Villalonga A. Analgesia y anestesia obstétrica con remifen-

-
- tanilo a una paciente con enfermedad de Von Willebrand. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2003; 50: 242-4.
24. Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, Alahuhta S. Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anesth Analg.* 2002; 94: 913-7.
 25. Hawkes CA, Dhileepan S, Foxcroft D. Extubación precoz en pacientes quirúrgicos cardíacos adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 26. Wadsworth R, Greer R, MacDonald JMS, Vohra A. The use of remifentanil during general anaesthesia for caesarean delivery in two patients with severe heart dysfunction. *Int J Obstet Anesth.* 2002; 11: 38-43.
 27. Orme RM, Grange CS, Ainsworth QP, Grebinik CR. General anaesthesia using remifentanil for caesarean section in parturients with critical aortic stenosis: A series of four cases. *Int J Obstet Anesth.* 2004; 13: 183-7.
 28. Carvalho B, Mirikitani EJ, Lyell D, Evans DA, Druzin M, Riley ET. Neonatal chest wall rigidity following the use of remifentanil for cesarean delivery in a patient with autoimmune hepatitis and thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth.* 2004; 13: 53-6.
 29. Imarengiaye C, Littleford J, Davies S, Thapar K, Kingdom J. Goal oriented general anesthesia for cesarean section in a parturient with a large intracranial epidermoid cyst. *Can J Anesth.* 2001; 48: 884-9.
 30. Owen MD, Poss MJ, Dean LS, Harper MA. Prolonged intravenous remifentanil infusion for labor analgesia. *Anesth Analg.* 2002; 94: 918-9.
 31. Johannsen EK, Munro AJ: Remifentanil in emergency caesarean section in pre-eclampsia complicated by thrombocytopenia and abnormal liver function. *Anaesth Intensive Care.* 1999; 27: 527-9.
 32. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur RK, Hughes D, Carabine U. Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999; 82: 283-5.
 33. Van de Velde M, Teunkens A, Kuypers M, Dewinter T, Vandermeersch E. General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanil-based technique. *Int J Obstet Anesth.* 2004;13: 153-8.
 34. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology.* 1998; 88: 1467-74.
 35. Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong AS, Lee BB, Ng FF. Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology.* 2006;104: 14-20.
 36. Alexander R. Haemodynamic changes with administration of remifentanil following intubation for caesarean section [abstract]. *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19(suppl 24): A571.
 37. Palacio FJ, Ortiz-Gómez JR, Fornet I, López MA, Morillas P. Uso del remifentanilo en bolus en la cesárea de la paciente de alto riesgo: Estudio sobre 12 casos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2008; 55: 86-89.

