



Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente Phentanyl PK/PD, a valid drug

Luis Alberto Tafur*, Ana Milena Serna**, Eduardo Lema***

Recibido: noviembre 8 de 2009. Enviado para modificaciones: diciembre 1 de 2009. Aceptado: febrero 16 de 2010.

RESUMEN

Con la aparición de nuevos medicamentos opioides en el mercado de los fármacos anestésicos, podríamos pensar que disponemos de moléculas capaces de reemplazar al legendario fentanilo. Sin embargo, el estudio de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, nos permite utilizarlo de una manera adecuada, aprovechando su potencia, su excelente analgesia y su seguridad, comparable esta última con los demás opioides cuando se administra con la guía de modelos farmacocinéticos.

Para esto, es necesario tener en cuenta que varios de los medicamentos utilizados con frecuencia durante el acto anestésico (midazolam, dexametasona, prednisolona, ketamina, etc.), pueden influenciar su metabolismo por la enzima citocromo P4503A4.

El conocimiento y la aplicación juiciosa de los modelos farmacocinéticos nos permiten estimar las concentraciones plasmáticas, de modo que nos brinde las mejores condiciones analgésicas, asociadas a un destacado sinergismo con los hipnóticos de uso frecuente, como el propofol y el desflurano. Su aprovechamiento es máximo cuando se utiliza con una indicación específica, como en cirugía prolongada (mayor de 120 minutos) o que

ABSTRACT

With the advent of the new opioids in the anesthetic drug market, we may think that we have molecules available to replace the legendary fentanyl. However, studying its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, fentanyl can still be appropriately used to take advantage of its excellent analgesia and safety, comparable to that of other opioids when administered in accordance with pharmacokinetic models.

We must not forget however that several drugs frequently used during anesthesia (midazolam, dexametasona, prednisolone, ketamin, etc.), may impact the metabolism of fentanyl on account of the cytochrome P450 3A4 enzyme.

The knowledge and judicious application of pharmacokinetic models serve to estimate plasma concentrations in order to ensure the best analgesic conditions associated to synergies with the frequent use of hypnotics such as propofol and desflurane. Fentanyl is best used for specific indications such as extended surgical procedures (over 120 minutes) or procedures that stimulate the patient's pain perception.

* Médico anesthesiólogo, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle; Clínica Visual y Auditiva, Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca, Cali, Colombia

** Médica anesthesióloga, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

*** Médico anesthesiólogo, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle; Clínica Visual y Auditiva, Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca; docente, Departamento de Anestesiología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

represente un estímulo de percepción del dolor importante para el paciente.

Palabras clave: fentanilo, farmacocinética, farmacología, nomogramas, anestesia intravenosa (Fuente: DeCS, Bireme)

INTRODUCCIÓN

El opio fue llamado así por Hipócrates hacia el año 400 a.C. y significa jugo. Los opioides son un grupo de fármacos, derivados o no del opio, con una afinidad selectiva por los receptores opioides, es decir, poseen actividad del tipo de la morfina. El término opiáceo se utiliza para nombrar toda sustancia derivada del opio que tenga o no actividad similar a la morfina (1). La evolución de la anestesia ha ocurrido a la par con el desarrollo de nuevos medicamentos con propiedades excepcionales. Sin embargo, el conocimiento juicioso de la farmacocinética y farmacodinámica de sus predecesores, nos permiten continuar contando con ellos de manera segura y eficiente.

OBJETIVO

Revisar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del fentanilo que proporcionen al lector herramientas de juicio en la selección del mismo como un medicamento vigente.

Se realizó una búsqueda en el PubMed de artículos sobre la farmacocinética y farmacodinámica de los opioides, seleccionando aquellos relevantes para incluirlos en la revisión.

Los opioides pueden dividirse en tres grupos. El primero son los alcaloides naturales del opio, al cual pertenecen los derivados del fenantreno (morfina y codeína) y los derivados de la benzilisoquinolina (papaverina y tebaína).

El segundo son los opioides semisintéticos, entre los que se encuentran los derivados de la morfina (oximorfona e hidromorfona), los derivados de la tebaína (bupremorfina e hidromorfona) y los derivados de la codeína (tramadol).

El tercer grupo corresponde a los opioides sintéticos, al cual pertenecen los morfinaños (levorfanol, nalbufina, naloxona y naltrexona), las fenilheptilaminas (metadona, propoxifeno) y las fenilpiperidinas (meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo).

Key words: fentanyl, pharmacokinetics, pharmacology, nomograms, intravenous anesthesia (Source: MeSH, NLM)

INTRODUCTION

Opium was the name given by Hippocrates around 400 B.C. and it means juice. Opioids are a group of drugs – whether derived from opium or not – that have a selective affinity for opioid receptors, with a morphine-like activity. The term opiate is used to refer to any opium-derived substance, regardless of its morphine-like activity (1). Anesthesia has evolved hand-in-hand with the development of new drugs with exceptional properties. However, the judicious knowledge of the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of their predecessor allow us to continue using them safely and efficiently.

OBJECTIVE

To review the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Fentanyl in order to provide the reader with the tools to select fentanyl as a valid option

A PubMed search of all the articles on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioids was completed, and the relevant ones were included in the review.

Opioids can be divided into three groups: the first are the natural opium alkaloids derived from phenanthrene (morphine and codeine) and the byproducts of Benzylisoquinoline (papaverine and thebaine).

The second group is the semi-synthetic opioids including those derived from morphine (oximorphone and hydromorphone), the thebaine byproducts (bupremorphine and hydromorphone) and codeine byproducts (tramadol).

The third group includes the synthetic opioids such as morphinanes (levorphanol, nalbuphine, naloxone and naltrexone), the Phenylethylamines (methadone, propoxifen) and the phenylpiperidines (meperidine, fentanyl, sufentanyl, alfentanyl and remifentanyl).

La potencia de los opioides en orden ascendente, sigue este acróstico “MEMO ALFERESU”; el menos potente es la meperidina y los más potentes son morfina, alfentanilo, fentanilo, remifentanilo y sufentanilo. El fentanilo es, en promedio, 100 veces más potente que la morfina y el remifentanilo, cuatro veces más que el fentanilo (2)

El 8 % del fentanilo es eliminado sin sufrir ningún cambio y 6 % se excreta por orina y 2 % por materia fecal. Más de 80 % del fentanilo que ingresa al organismo es metabolizado por la citocromo P4503A4, presente en el hígado y en el intestino. El 99 % de los metabolitos del fentanilo corresponde al norfentanilo (metabolito inactivo), el cual es excretado 76 % por orina y 8 % por materia fecal (2,3,4).

Cuando administramos fentanilo, debemos tener presente los medicamentos que inhiben la citocromo P4503A4, ya que esto implicaría menor producción de norfentanilo y mayor disponibilidad de fentanilo, lo que altera completamente la farmacocinética y farmacodinámica de este medicamento (5)

Labroo *et al.* (6) demostraron que el midazolam disminuía la producción de norfentanilo casi en 95 %, tanto en el hígado como en la luz intestinal. Otros medicamentos que afectan esta enzima y que manejamos a diario son: la dexametasona, la prednisolona, la ketamina, los antidepresivos y el alfentanilo, entre otros.

Hacia los años 80, con el uso masivo del fentanilo, empezaron a reportarse casos de depresión respiratoria en las unidades de cuidado posanestésico. Una de las posibles explicaciones era la reabsorción del fentanilo en la luz intestinal después de su excreción en el estómago (7). Los estudios que sustentaban esta hipótesis se llevaron a cabo en animales, pero no existen reportes en la literatura que documenten concentraciones elevadas de fentanilo en la luz intestinal en humanos.

Los casos documentados de depresión respiratoria en la literatura, muestran que la forma de utilización del fentanilo fue en bolos y asociado a otros medicamentos con farmacocinética poco conocida (8,9)

The potency of opioids follows the acronym “MEMOALFERESU” in descending orden; the least potent is meperidine and the most potent are morphine, alfentanil, fentanyl, remifentanyl and sufentanil. In average, fentanyl is 100 times more potent than morphine and remifentanyl is four times more potent than potent than fentanyl (2)

8 % of fentanyl is eliminated unchanged and 6% is excreted in the urine while 2 % is excreted in the feces. Over 80 % of the fentanyl in the body is metabolized by the cytochrome P450 3A4 present in the liver and in the gut. 99% of the fentanyl metabolites belong to norfentanyl (inactive metabolite) of which 76% is excreted in the urine and 8 % in the feces (2,3,4).

When fentanyl is administered, we must keep in mind the drugs that inhibit cytochrome P450 3A4, since this would result in a lower production of norfentanyl and greater fentanyl availability that changes completely the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of the drug (5).

Labroo *et al.* (6) showed that midazolam reduced the production of norfentanyl by nearly 95 %, both in the liver and in the intestinal lumen. Other drugs affecting this enzyme and that we manage on a daily basis are: dexametasone, prednisolone, ketamine, antidepressants and alfentanil, inter alia.

With the generalized use of fentanyl in the 80s, cases of respiratory depression in the post-anesthesia care units began to be reported. One likely explanation was fentanyl's re-absorption by the intestinal lumen after being excreted in the stomach (7). The studies endorsing this hypothesis were done in animals but there are no reports in the literature documenting elevated fentanyl concentrations in the intestinal lumen of humans.

Cases of respiratory depression documented in the literature show that fentanyl was used in bolus form and associated to other medicines of practically unknown pharmacokinetics (8,9).

Con el desarrollo de nuevos agentes anestésicos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas bien establecidas y con el conocimiento de los modelos farmacocinéticos del fentanilo (10,11,12), estos casos de depresión respiratoria en las unidades de cuidado posanestésico, prácticamente han desaparecido según la literatura.

La unión a proteínas del fentanilo es de 84 %, muy similar a la del alfentanilo y el remifentanilo (figura 1).

Su volumen de distribución de 300 a 350 litros se explica por su gran liposolubilidad y su bajo peso molecular. El aclaramiento de 1 400 ml por minuto es superado por el del remifentanilo (3 700 ml por minuto) y muy superior al del alfentanilo (300 ml por minuto) (figura 2).

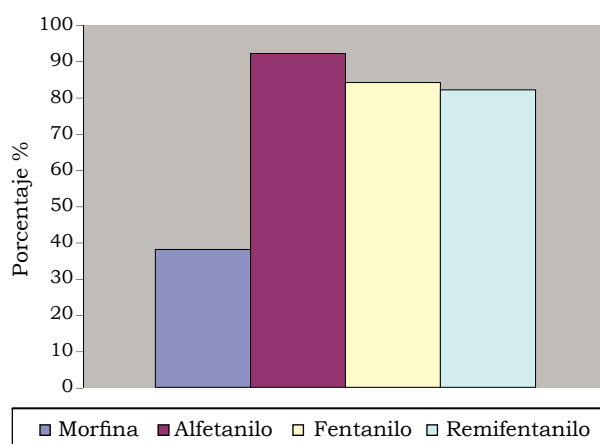


Figura 1. Porcentaje de Unión a Proteínas de Algunos Opiodes.

Fuente: Original de los autores

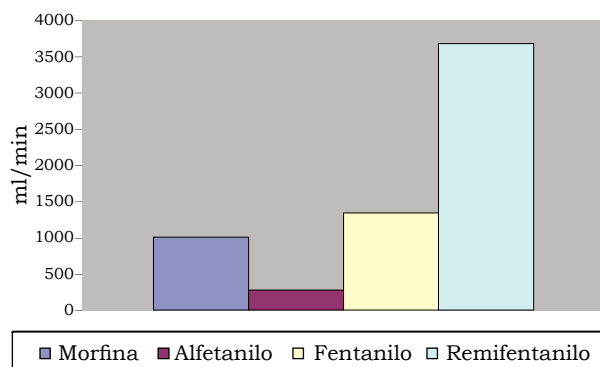


Figura 2. Aclaramiento plasmático de algunos opiodes.

Fuente: Original de los autores

With the development of new anesthetic agents with well-established pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, and with the knowledge about fentanyl's pharmacokinetic models (10,11,12), these cases of respiratory depressions at the PACUs have practically disappeared, according to the literature.

Protein-binding of fentanyl is 84 %, very similar to the binding capacity of alfentanil and remifentanyl (figure 1). Its distribution volume of 300 to 350 can be accounted for in terms of its large liposolubility and low molecular weight. Its clearance of 1 400 ml per minute is exceeded by remifentanyl (3 700 ml per minute) and is far better than alfentanil's clearance (300 ml per minute) (figure 2).

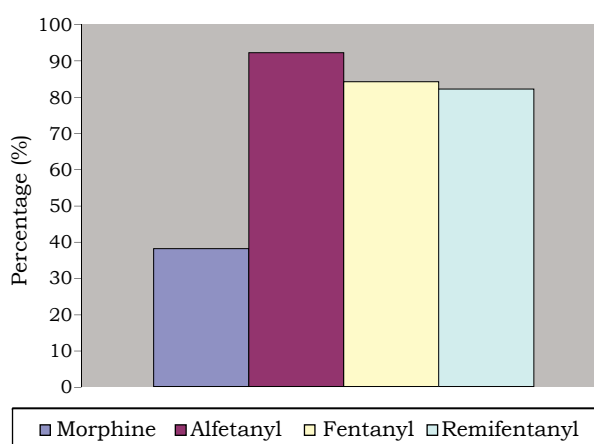


Figure 1. Protein-binding percentages of some opioids.

Source: Original of the authors

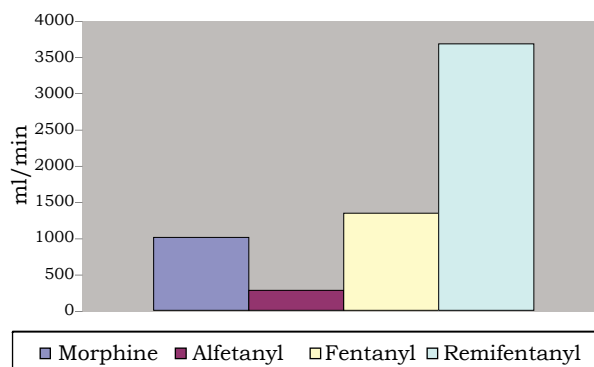


Figure 2. Plasma clearance of some opioids

Source: Original of the authors

El fentanilo parece ofrecer mayor seguridad que el alfentanilo si tenemos en cuenta que, dada la mayor potencia del primero, la masa requerida para anestesia es menor que la del segundo y que, además, el aclaramiento del fentanilo es mayor que el del alfentanilo (13,14,15).

El fentanilo tiene el pK_a más alto de todos los opioides (8,4). Es así como, a un pH de 7,4, el porcentaje de la forma no ionizada no supera el 10 %. Por lo tanto, su inicio de acción depende de su volumen de distribución (figura 3).

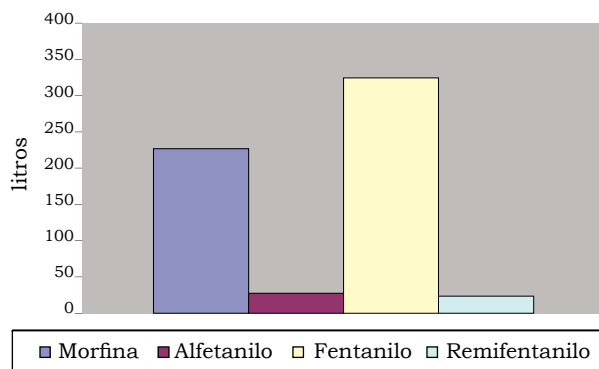


Figura 3. Volumen de distribución de la morfina y algunos opioides sintéticos.

Fuente: Original de los autores

El tiempo medio de KeO, definido como el tiempo que tarda el fármaco en el compartimiento efector en alcanzar la mitad de la concentración plasmática, determina el tiempo de inicio de efecto del medicamento.

La KeO del fentanilo es de 0,10 minutos y su tiempo medio de KeO es de 6,6 minutos. Esto se explica por su elevado pK_a (8,4) que, a diferencia del alfentanilo y el remifentanilo (pK_a de 6,4 y de 7,1), manejan tiempos medios de KeO de 0,6 y 0,9 minutos, respectivamente(7).

Para administrar el fentanilo de una manera farmacocinética (8,16) se dispone de varios modelos. Los más utilizados son el de Shafer (17,18) y el de Scott (19) La gran diferencia entre estos dos radica en los mayores volúmenes de distribución utilizados por el segundo. Estos modelos están basados en poblaciones con un índice de masa corporal normal, es decir, fueron diseñados para poblaciones con un peso promedio entre 65 y 70 kg.

Fentanyl seems to be safer than alfentanil considering that the potency of the former requires a lower volume for anesthesia than the latter; furthermore, fentanyl's clearance is higher than alfentanil (13,14,15).

Fentanyl has the highest pK_a of all opioids (8,4). Hence, at a pH of 7,4, the percentage of the non-ionized form does not exceed 10 %. Its onset of action then depends on the distribution volume (figure 3).

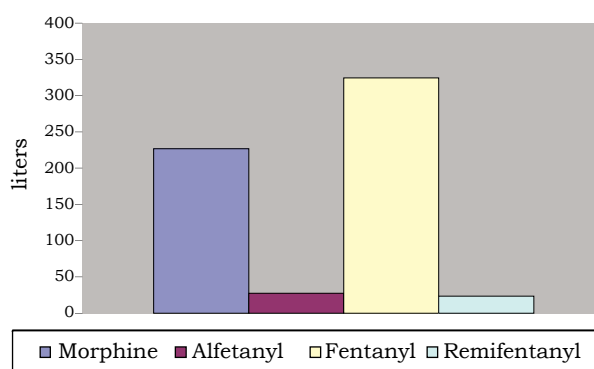


Figure 3. Distribution volume of morphine and synthetic opioids

Source: Original of the authors

The average KeO time - defined as the time it takes for the drug to reach half of the plasma concentration in the effector compartment - determines the time to the onset of action.

Fentanyl's KeO is 0,10 minutes and the mean KeO time is 6,6 minutes. This is due to its high pK_a (8,4) that contrary to alfentanil and remifentanyl (pK_a of 6,4 and 7,1) exhibit mean KeO times of 0,6 and 0,9 minutes, respectively (7).

Several models are available for administering fentanyl in a pharmacokinetic manner (8,16). The most widely used are Shafer's (17,18) and Scott's (19). The big difference between these two models is the higher distribution volumes used by the Scott's model. These models are based on populations with a normal BMI; that is to say, they were designed for people with an average body weight of 65 to 70 kg.

El error promedio de desempeño absoluto varía entre 21 % y 32 % para el modelo de Shafer y entre 21 % y 33 % para el de Scott. El cuadrado del error medio del primero varía entre 34 % y 49 % y el del segundo, entre 27 % y 70 %.

A pesar de que el modelo de Shafer tiene el menor porcentaje de error, éste puede considerarse muy alto, razón por la cual, cuando manejamos estos modelos, es mejor tener precisión que exactitud. Por lo tanto, no importa cuál modelo escojamos siempre y cuando utilicemos el mismo en todos los pacientes. Además, cuando estemos leyendo sobre las concentraciones plasmáticas del fentanilo, debemos tener presente cuál fue el modelo aplicado en ese estudio para no hacer interpretaciones erradas y planear infusiones inadecuadas.

Si a un hombre de 25 años con 65 kg de peso y 1,65 m de estatura, le aplicamos 3 µg/kg de fentanilo, alcanzará un pico plasmático de 27 ng/ml, según Shafer, y de 13 ng/ml, según Scott. La concentración en el sitio de efecto a los cinco minutos será de 3,4 ng/ml y de 2,4 ng/ml, respectivamente (figuras 4 y 5).

The average error in absolute performance varies from 21 % to 32 % for Shafer's models and from 21 % to 33 % for Scott's. The mean square error of the former ranges between 34 % and 49 %, while the latter ranges between 27 % and 70 %.

Despite the fact that Shafer's model has the lowest percentage of error, it is still considered too high; this is why, when using these models, precision is more important than accuracy. So, regardless of the model used, what's important is to always use the same model in every patient. Furthermore, when reading about fentanyl's plasma concentrations we must keep in mind the model used in each particular study in order to avoid misinterpretations or program inappropriate infusions.

If a 25-year old man who weights 65 kg and is 1,65 m tall, receives 3 µg/kg of fentanyl, according to Shafer he will reach a plasma peak of 27 ng/ml, while according to Scott it will peak at 13 ng/ml. The effect-site concentration after five minutes will be 3,4 ng/ml and 2,4 ng/ml, respectively (figures 4 & 5).

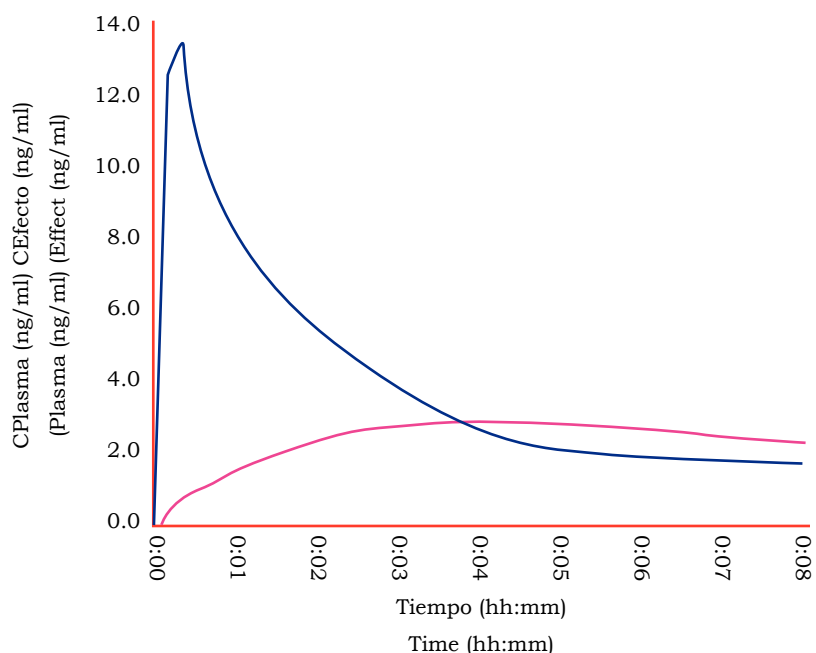


Figura 4. Concentración plasmática de fentanilo, después de la administración de 3 µg/kg, según Scott. Fuente: Construida por los Autores.

Figure 4. Plasma concentration of fentanyl following the administration of 3 µg/kg, according to Scott. Fuente: Source: Developed by the authors

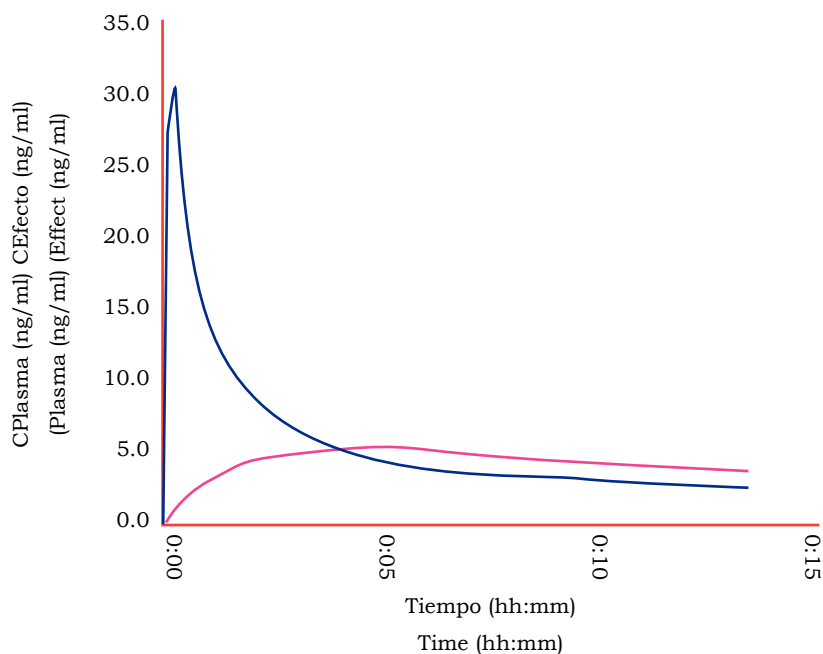


Figura 5. Concentración plasmática de fentanilo, después de la administración de 3 µg/kg, según Shafer. Fuente: Construida por los Autores.

Figure 5. Plasma concentration of fentanyl following the administration of 3 µg/kg, according to Shafer. Source: Developed by the authors

En nuestro caso, preferimos el modelo de Scott por tres razones. La primera es que los textos guía, como Barash, describen concentraciones plasmáticas basadas en este modelo. La segunda es que la probabilidad de falta de respuesta al estímulo quirúrgico en 50 % de los pacientes, cuando se usa propofol a una concentración plasmática de 3,7 µg/ml, se alcanza con fentanilo a una concentración plasmática de 1,1 ng/ml para cirugías de 300 minutos, según el modelo de Scott. La tercera es que la correlación para administrar fentanilo en pacientes obesos, de acuerdo con el nomograma diseñado por Shibutani(20) y la administración haciendo el ajuste del 20 % de más sobre el peso ideal, se aproxima más al modelo de Scott (figura 6).

Cuando se administra solo, la concentración plasmática de propofol requerida para que 50 % de los pacientes no respondan al estímulo durante la incisión quirúrgica, es de 15,2 µg/ml(21) Cuando tenemos una concentración de fentanilo de 1 ng/ml, se disminuye la necesidad de propofol a concentraciones de 5 µg/ml y, a

There are three reasons why we prefer Scott's model. The first is that some textbooks like Barash's describe plasma concentrations based on this model. The second reason is that the probability of non-response to the surgical stimulus in 50 % of the patients when using propofol at a plasma concentration of 3,7 µg/ml, is achieved with fentanyl at a plasma concentration of 1,1 ng/ml for 300-minute surgeries, according to Scott's model. The third reason is that the correlation to administer fentanyl in obese patients, in accordance with the nomogram designed by Shibutani (20) and the administration making a 20 % additional adjustment over the ideal weight, is more consistent with Scott's model (figure 6).

When administered alone, the plasma concentration of propofol required for not having 50 % of the patients respond to the stimulus during the surgical incision is 15,2 µg/ml (21). When the concentration of fentanyl is 1 ng/ml, there is less need for a propofol concentration of 5 µg/ml, and at concentrations of fentanyl of

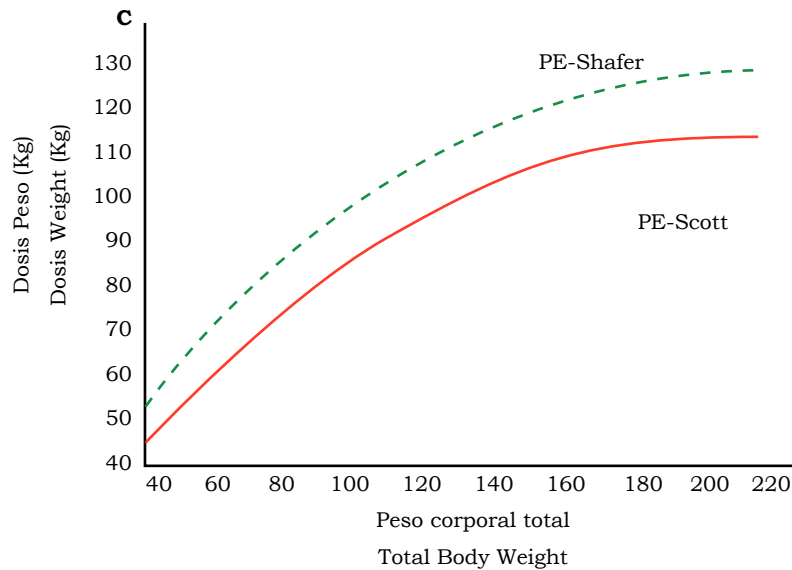


Figura 6. Ajuste para el peso corporal en pacientes obesos de acuerdo con los modelos de Scott y Shafer

Adaptado de: Shibutani K, Inchiosa M, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients. Derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology*. 2004;101:603-13.

Figure 6. Body weight-adjusted for obese patients in accordance with Scott and Shafer

Adapted from Shibutani K, Inchiosa M, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients. Derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology*. 2004;101:603-13.

concentraciones de fentanilo de 2 ng/ml, a 2,5 µg/ml; a concentraciones de 3 ng/ml de fentanilo se disminuye a 1,3 µg/ml y, a concentraciones de 4 ng/ml, a 1,2 µg/ml de propofol. La mayor reducción en la concentración de propofol se obtiene con concentraciones de fentanilo entre 2 y 3 ng/ml (65 % a 80 %, respectivamente) (22). Por encima de estas concentraciones de fentanilo, el beneficio es mínimo y se nota claramente un efecto techo del opioide cuando se combina con un hipnótico.

Con base en lo anterior, podemos deducir que la concentración plasmática óptima de fentanilo para intubar a un paciente, cuando se acompaña de un hipnótico, se encuentra entre 2 y 3 ng/ml en el sitio de efecto. Esto se alcanza con dosis de fentanilo entre 3 y 4 µg/kg de peso. Después de 30 minutos de haber colocado estas dosis, la concentración en el sitio de efecto es de 0,9 ng/ml y 1,2 ng/ml y a los 40 minutos

2 ng/ml, the need for propofol drops down to 2,5 µg/ml; at concentrations of 3 ng/ml of fentanyl, it drops down to 1,3 µg/ml and at concentrations of 4 ng/ml, the requirement of propofol drops down to 1,2 µg/ml. The maximum reduction in the concentration of propofol is achieved at concentrations of fentanyl between 2 and 3 ng/ml (65 % to 80 %, respectively) (22). Above these concentrations of fentanyl, the benefit is insignificant and a clear peak effect of the opioid is markedly observed when combined with a hypnotic.

It can then be concluded that the optimum plasma concentration of fentanyl for intubating a patient, when accompanied with a hypnotic, ranges 2 and 3 ng/ml at the effect-site. This is achieved with fentanyl doses between 3 and 4 µg/kg of body weight. After 30 minutes of administering these doses, the concentration at the effect-site is 0,9 ng/ml and 1,2 ng/ml and at

es de 0,7 ng/ml y 0,9 ng/ml, respectivamente. El riesgo de depresión respiratoria está presente a concentraciones por encima de 1 ng/ml (23,24).

La concentración de fentanilo requerida durante el mantenimiento anestésico depende del tiempo y el tipo de cirugía (1,2). Procedimientos que duran 1 a 5 horas requieren una concentración de fentanilo entre 1,3 y 1,1 ng/ml y de propofol entre 3,4 y 3,7 µg/ml, respectivamente. El tiempo de despertar después de finalizada la infusión varía entre 12 y 20 minutos.

El tiempo de despertar cuando administramos fentanilo con propofol, no depende de las concentraciones del primero (3,4). Así, con concentraciones de propofol de 1,7 µg/ml en el sitio de efecto, el despertar ocurre independientemente de si tenemos concentraciones de fentanilo de 0,8, 1,0, 1,4, 2,0 o 3,0 ng/ml. Lastimosamente, el propofol carece de efecto analgésico, lo cual lo hace insuficiente para el mantenimiento de la analgesia durante el transoperatorio.

En nuestro concepto, el mejor hipnótico para la administración del fentanilo es el desflurano o el sevoflurano (5), ya que por su bajo coeficiente sangre/gas brinda un despertar rápido. Además, por su efecto analgésico, permiten controlar los estímulos dolorosos durante el transoperatorio (30).

Las cirugías con mejor indicación para uso de fentanilo serían aquéllas con duración superior a dos horas y las que presenten mayor estímulo doloroso (columna, ortopedia, *bypass* y de tórax, entre otras) y con un tiempo quirúrgico estimado conocido.

El midazolám, a dosis de 30 µg/kg antes de la inducción, con dosis de fentanilo entre 3 y 4 µg/kg, 3 a 5 minutos antes de la intubación y dosis de 5 mg/kg de tiopental sódico (fragmentada en dos, las dos terceras partes iniciales y la tercera parte un minuto antes de la intubación), con 2 ED95 de cualquier relajante muscular, provee condiciones de intubación excelentes sin necesidad de abrir el vaporizador. Después de la inducción, si ajustamos la tasa de infusión para una concentración plasmática de fentanilo entre

40 minutes is 0,7 ng/ml and 0,9 ng/ml, respectively. There is a risk of respiratory pressure at concentrations over 1 ng/ml (23,24).

The required concentration of fentanyl for maintaining the anesthesia depends on the time and type of surgery (1,2). Procedures lasting 1 to 5 hours require a fentanyl concentration between 1,3 and 1,1 ng/ml and the concentration of propofol should be between 3,4 and 3,7 µg/ml, respectively. The time before awakening upon the end of the infusion varies from 12 to 20 minutes.

The awakening time when administering fentanyl with propofol does not depend on the concentrations of the former (3,4). Hence, at propofol concentrations of 1,7 µg/ml at the effect site, awakening occurs regardless of whether the fentanyl concentrations are 0,8, 1,0, 1,4, 2,0 or 3,0 ng/ml. Unfortunately propofol has no analgesic effect and thus is insufficient for maintaining the analgesia during the transoperative period.

In our opinion, the best hypnotics for the administration of fentanyl are desflurane and sevoflurane (5), because they result in rapid awakening due to their low blood/gas ratio. Furthermore, their analgesic effect allow for controlling any painful stimulus during the transoperative (30).

The best surgical indications for using fentanyl are those lasting over two hours and having a higher painful stimulus (spine, orthopedic interventions, bypass surgery and chest among others) and with a known estimated surgical time.

Midazolam at a dose of 30 µg/kg prior to induction, with fentanyl doses of 3 to 4 µg/kg, 3 to 5 minutes before intubation and 5 mg/kg dose of sodium thiopental (divided into two parts: two thirds for the starting dose and one third for the second dose one minute prior to intubation), with 2 ED95 of any muscle relaxant, provides excellent intubation conditions without having to open the vaporizer. After intubation, if the infusion rate is adjusted for a plasma concentration of fentanyl of 1,2 to

1,2 y 1,4 ng/ml con 0,8 a 1 MAC de desflurano a 0,4 litros, es suficiente para mantener unas condiciones anestésicas adecuadas en cirugías como las de *bypass* y columna. El consumo promedio de desflurano con fentanilo en estas cirugías es de 12 ml por hora, mientras que el consumo con remifentanilo es de 8 ml por hora. En la era de los costos, parece ser muy atractiva esta combinación, con la ventaja de una mejor analgesia posoperatoria y un rápido despertar.

Para administrar el fentanilo de una forma farmacocinética, lo podemos hacer por medio de un sistema de infusión computadorizado (*target controlled infusion*) o con base en nomogramas. Para mantener una concentración plasmática entre 1,1 y 1,2 ng/ml, por ejemplo, debemos iniciar con una infusión de 8 µg/kg por hora durante, por lo menos, quince minutos y, luego, realizar los ajustes pertinentes de acuerdo con el nomograma, según el tiempo, para mantener la concentración plasmática (figura 7). Es necesario aclarar que aun alcanzando este nivel, no obtendríamos la concentración plasmática requerida para la intubación (2 ng/ml). Necesitaríamos entonces una infusión adicional o una dosis de carga de fentanilo.

Una dosis de fentanilo entre 3 y 4 µg/kg, 3 a 5 minutos antes de la intubación, y continuando con una infusión de 2,2 µg/kg por hora desde el momento mismo de aplicada la dosis inicial, provee las condiciones necesarias tanto para la intubación como para el inicio de la cirugía de manera rápida, dado que, de esta forma, obtenemos 2 ng/ml y aseguramos la concentración plasmática elegida, 1,1 a 1,2 ng/ml, para este caso, desde el inicio de la cirugía. Después de iniciada la infusión, se realizan ajustes cada 30 minutos, a 1,8, 1,5, 1,3, 1,2, 1,1 y 1,0 µg/kg por hora para mantener el mismo nivel plasmático (figura 8).

Para cirugía ambulatoria menor de dos horas es preferible usar un bolo de fentanilo así: cirugías con duración entre 15 y 20 minutos, 2 µg/kg; entre 30 y 40 minutos, 3 µg/kg; de 60 minutos, 4 µg/kg; de 90 minutos, 5 µg/kg y de 120 minutos, 6 µg/kg. La concentración en el sitio de

1,4 ng/ml with 0,8 to 1 MAC of desflurane at 0,4 liters, that should be enough for achieving adequate anesthetic conditions for surgeries such as bypass and spine. The average consumption of desflurane with fentanyl in these types of procedures is 12 ml per hour, while the consumption of remifentanyl is 8 ml per hour. In terms of costs, this combination seems very attractive, plus the benefit of a better postoperative analgesia and rapid awakening.

The pharmacokinetic administration of fentanyl can be achieved via a computerized infusion system (target controlled infusion) or based on nomograms. For instance, to maintain a plasma concentration between 1,1 and 1,2 ng/ml, we should start with an initial infusion of 8 µg/kg per hour for at least fifteen minutes and then proceed to any adjustments needed in accordance with the nomogram and the time for maintaining a plasma concentration (figure 7). It must be noted however that even when this level is reached, we will not achieve the required plasma concentration for intubation (2 ng/ml). Thus, an additional infusion or a loading dose of fentanyl is needed.

A fentanyl dose between 3 and 4 µg/kg, 3 to 5 minutes prior to intubation and continuing with an infusion of 2,2 µg/kg per hour from the very moment at which the initial dose was administered, provides the necessary conditions both for intubation, as well as for starting the surgery promptly. In this way we get 2 ng/ml and ensure the desired plasma concentration, 1,1 to 1,2 ng/ml, from the start of surgery. Once the infusion is started, adjustments are made every 30 minutes to 1,8, 1,5, 1,3, 1,2, 1,1 and 1,0 µg/kg per hour, to maintain the same plasma level (figure 8).

For ambulatory surgery less than two hours, the recommendation is using a fentanyl bolus as follows: surgeries between 15 and 20 minutes long, 2 µg/kg; 30 to 40 minutes, 3 µg/kg; 60 minutes, 4 µg/kg; 90 minutes, 5 µg/kg and 120 minutes, 6 µg/kg. The concentration at the effect-site after the time established for each dose is less than 0,8 ng/ml.

Nomograma Fentanil Modelo Scott Fentanyl Nomogram Scott Model

Luis Alberto Tafur B. 2007©

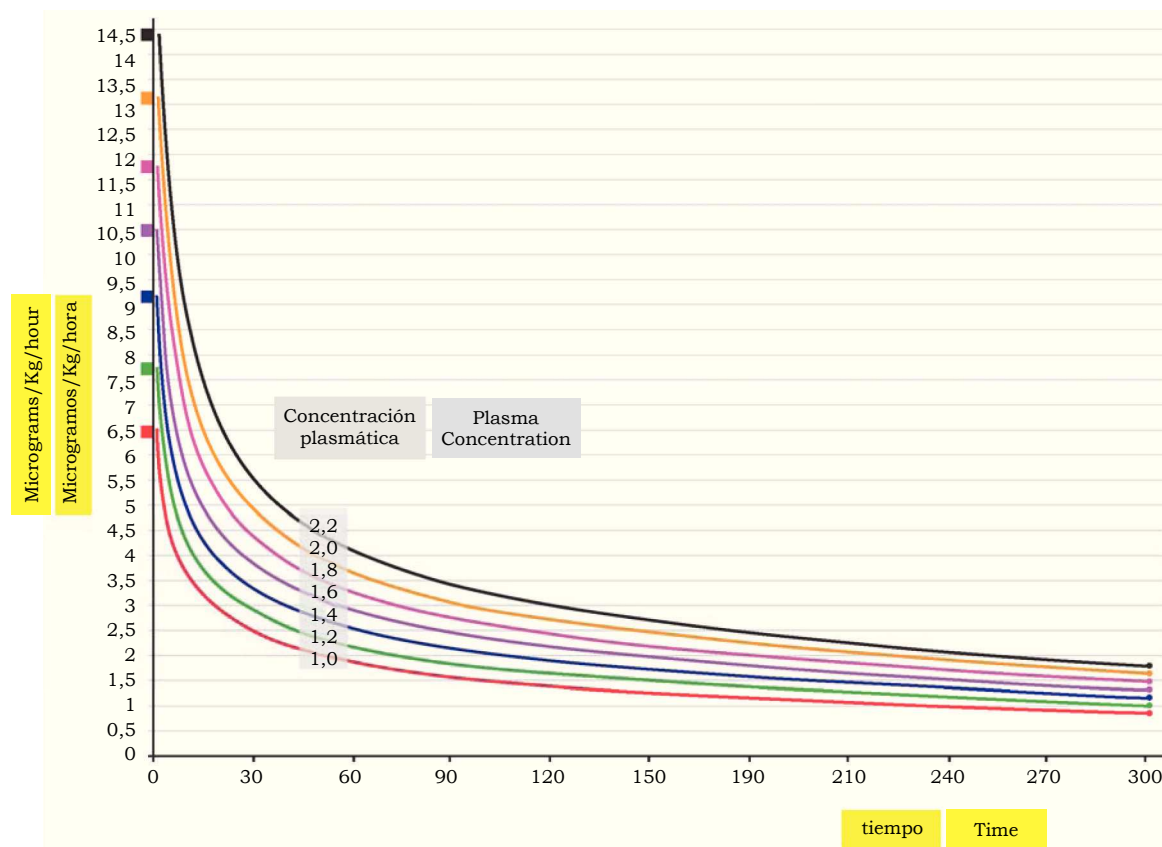


Figura 7. Nomograma para la administración de fentanilo, con ajustes en la infusión, de acuerdo con la concentración plasmática deseada, cada 30 minutos, sin dosis de carga.

Fuente: Construida por los Autores

Figure 7. Nomogram for administering fentanyl, with adjustments in the infusion in accordance with the desired plasma concentration, every 30 minutes, with no loading dose

Source: Developed by the authors

efecto después del tiempo establecido para cada dosis es menor de 0,8 ng/ml.

El midazolam, a dosis de 30 µg/kg antes de la inducción, un bolo de fentanilo de acuerdo con la duración de la cirugía (diluido y lento) 3 a 5 minutos antes de la intubación, dosis de 2 a 3 mg/kg de propofol y 1 a 2 ED(95) de rocuronio, proveen condiciones de intubación excelentes sin necesidad de abrir el vaporizador. Después de la inducción, si mantenemos 0,8 a 1 CAM (Concentración Alveolar Mínima) de sevofluorano a 0,8 litros, es suficiente para unas condi-

Midazolam at a dose of 30 µg/kg prior to induction, a fentanyl bolus in accordance with time of the surgery (diluted and slow) 3 to 5 minutes before intubating, dose of 2 to 3 mg/kg of propofol and 1 to 2 ED (95) of rocuronium, provide excellent intubation conditions with no need to open the vaporizer. Following the induction, if the MAC (Minimum Alveolar Concentration) of 0,8 to 1 of sevofluorane is maintained at 0,8 liters, that should be enough for adequate anesthetic conditions. The patient awakens at a MAC of 0,1 of sevofluorane. For ENT surgeries, the MAC of

Nomograma Fentanil Modelo Scott Fentanyl Nomogram Scott Model

Luis Alberto Tafur B. 2007©

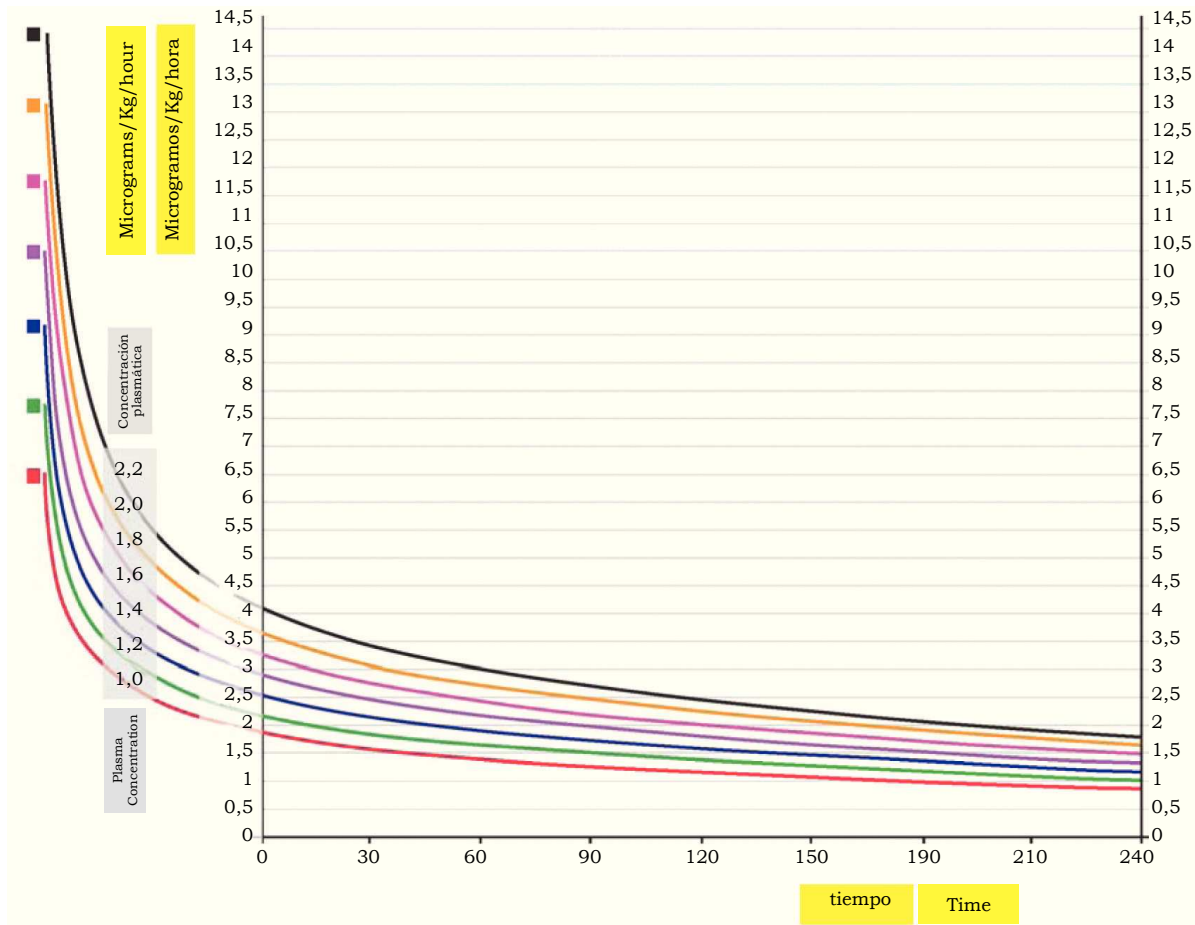


Figura 8. Nomograma para la administración de fentanilo con dosis de carga de 3 a 4 µg/kg, seguido de infusión de 2,2 µg/kg por hora para asegurar 2 ng/ml para la intubación y mantener 1,2 ng/ml en plasma desde el inicio de la infusión.

Nótese que al comparar con la figura 6, la infusión se inicia como si empezáramos en el minuto 60, es decir, omitimos empezar con 8 µg/kg por hora y ajustar al minuto 15 a 3,5, a 3 en el minuto 30 y a 2,4 µg/kg por hora en el minuto 45, iniciando a 2,2 µg/kg por hora. Fuente: Construida por los Autores

Figure 8. Nomogram for the administration of fentanyl with a loading dose of 3 to 4 µg/kg, followed by an infusion of 2,2 µg/kg per hour to ensure 2 ng/ml for intubation and maintaining 1,2 ng/ml in plasma from the start of the infusion

Please note that compared to Figure 6, the infusion starts as if we began at minute 60; that is to say, we did not start with 8 µg/kg per hour and adjust at minute 15 to 3,5, to 3 at minute 30 and to 2,4 µg/kg per hour at minute 45. We started at 2,2 µg/kg per hour. Source: Developed by the authors

ciones anestésicas adecuadas. El despertar del paciente ocurre cuando tenemos 0,1 CAM de sevofluorano. En cirugías de otorrinolaringología, el CAM de sevofluorano con fentanilo a estas dosis es de 0,8 a 1, mientras que el CAM con remifentanilo es de 0,5 a 0,6.

La incidencia de náusea y vómito posoperatorios durante una técnica de inducción con fentanilo y propofol, no es diferente a la de remifentanilo con sevofluorano (7). Diferentes estudios han determinado la incidencia de náuseas y vómito posoperatorios comparando el remifentanilo con opioides tales como el alfentanilo y el fentanilo (8,9,10,11,12,13,14,15,16). La conclusión de la mayoría de ellos, es que la incidencia de náusea y vómito posoperatorios no cambia significativamente con los diferentes opioides.

Rama-Maceiras *et al.* (17), en el 2005 y en un ensayo clínico controlado, demostraron que la incidencia de náusea y vómito fue mayor con fentanilo cuando se comparó con remifentanilo, en pacientes a quienes se les practicó cirugía plástica utilizando un hipnótico como el propofol. Lastimosamente, en el protocolo de este trabajo no se administró el fentanilo de una forma farmacocinética y se desconoce la concentración plasmática asociada a este evento. Además, los criterios para administrar fentanilo fueron los mismos que para el remifentanilo, sin tener en cuenta la farmacocinética tan diferente entre ambos medicamentos. El tiempo promedio de cirugía fue 129 ± 79 min (53 a 325) y el consumo de fentanilo fue de 630 ± 420 μ g (13 a 1 920 μ g). En el análisis de los datos no se aclara si la incidencia de náusea y vómito posoperatorios fue mayor en aquellos pacientes que requirieron mayor dosis de fentanilo.

El interrogante continúa, pero los estudios disponibles por el momento parecieran no mostrar diferencias entre fentanilo y remifentanilo en cuanto a náusea y vómito posoperatorios.

Otro de los efectos adversos del fentanilo, al igual que de los otros opioides(18), principalmente cuando se administran altas dosis o bolos rápidos, es el tórax leñoso o la rigidez muscular(19). El espectro clínico puede ir desde la rigidez muscular leve, pasando por movimientos

sevofluorano with fentanyl at these doses is 0,8 to 1, while the MAC with remifentanyl ranges between 0,5 and 0,6.

The incidence of postoperative nausea and vomiting with the fentanyl and propofol induction technique is no different from remifentanyl and sevofluorane (7). Different studies have established the incidence of postoperative nausea and vomiting of remifentanyl vs. opioids such as alfentanil and fentanyl (8,9,10,11,12,13,14,15,16). Most of them conclude that the incidence of postoperative nausea and vomiting does not change significantly with the various opioids.

In a controlled clinical study in 2005, Rama-Maceiras *et al* (17) showed that the incidence of nausea and vomiting was higher with fentanyl as compared to remifentanyl, in patients who underwent plastic surgery using a hypnotic agent such as propofol. Unfortunately, the protocol in this study did not administer fentanyl in a pharmacokinetic manner and the plasma concentration is unknown. Furthermore, the criteria for administering fentanyl were the same as for remifentanyl, without taking the differences in the pharmacokinetics of the two drugs into account. The average surgical time was 129 ± 79 min (53 to 325) and the amount of fentanyl used was 630 ± 420 μ g (13 to 1 920 μ g). The analysis of the data does not specify whether the incidence of postoperative nausea and vomiting was higher in patients requiring a higher dose of fentanyl.

The question remains unanswered, but the available studies for the moment seem to show no differences between fentanyl and remifentanyl in terms of postoperative nausea and vomiting.

Another adverse event of fentanyl, as of the other opioids (18), particularly when administered at high doses or fast bolus, is the woody chest or muscle stiffness (19). The clinical presentation may range from mild muscle stiffness, ranging from chill-type movements, up to episodes similar to a generalized tonicoclonic seizure (20,21,22). Tension on the laryngeal muscles,

tipo escalofrío, hasta presentar episodios similares a los de una convulsión tónica-clónica generalizada(20,21,22). Asociada a estos episodios, se ha documentado una tensión sobre los músculos de la laringe, especialmente en las cuerdas vocales, similar a un laringoespasma que se revierte con la naloxona (22) o con dosis de relajante muscular plena, 2 a 3 ED(95).

La incidencia de este síndrome, mayor en edades extremas de la vida (36,24), se presenta a concentraciones en el sitio de efecto superiores a 10 ng/ml de fentanilo(33) y se postula que su génesis está relacionada con la modulación de la vía del ácido gamma-aminobutírico en el cordón espinal y en los ganglios basales por medio de la unión de los receptores opioides μ y κ (36). Los estudios en animales también sugieren que la estimulación de los receptores opioides en los ganglios basales induce la rigidez muscular. Otros autores han documentado, en ratas (25), que los receptores de adenosina A1 y A2 en el cordón espinal pueden ser más importantes que aquéllos del sistema nervioso central, para explicar la rigidez muscular.

CONCLUSIÓN

El fentanilo es un opioide con unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas que lo hacen ideal en cirugía prolongada con una gran necesidad de analgesia. El uso concomitante de medicamentos que afectan la CP450, como la dexametasona, el midazolam y los antidepresivos, entre otros, disminuye la producción de norfentanilo (metabolito inactivo). Una dosis para intubación entre 3 y 4 $\mu\text{g/kg}$, después de 30 minutos, alcanza una concentración plasmática por debajo de 1 ng/ml (límite de apnea). El fentanilo administrado de acuerdo con un modelo farmacocinético, ajustando una concentración plasmática entre 1,2 y 1,4 ng/ml, provee un adecuado nivel de analgesia, disminuyendo los efectos adversos como depresión respiratoria. El hipnótico ideal para administrar el fentanilo en infusión continua, en cirugías mayores de dos horas, es el desflurano o el sevoflurano a concentraciones entre 0,8 y 1 CAM.

particularly the vocal folds - similar to a laryngospasm that can be reverted with naloxine (22) or with a full dose of muscle relaxant - 2 to 3 ED (95) has been documented with regards to these episodes.

The incidence of this syndrome (higher in the elderly) (36,24), occurs at concentrations above 10 ng/ml of fentanyl(33) in the effect-site and it has been suggested that it is related to the modulation of the gamma-aminobutyric acid modulation pathway in the spinal cord and in the basal ganglia, through binding of the μ and κ opioid receptors (36). Animal studies also suggest that the stimulation of the opioid receptors in the basal ganglia leads to muscle rigidity. Other authors have documented in rats (25), that the adenosine A1 and A2 receptors in the spinal cord may be more relevant for explaining the muscle rigidity than CNS receptors.

CONCLUSION

Fentanyl is an opioid with particular pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics making it ideal for extended surgical procedures requiring considerable analgesia. The concomitant use of drugs affecting the CP450, such as dexametasona, midazolam and antidepressants, inter alia, reduces the production of norfentanyl (inactive metabolite). A dose of 3 to 4 $\mu\text{g/kg}$ for intubation, reaches a plasma concentration below 1 ng/ml (limit for apnea) after 30 minutes. Fentanyl administered in accordance with a pharmacokinetic model, adjusting for a plasma concentration between 1,2 and 1,4 ng/ml, provides adequate levels of analgesia, reducing any side effects such as respiratory depression. The ideal hypnotic agent for administering fentanyl in continuous infusion, in surgeries over two hours long, is desflurane or sevoflurane at concentrations between 0,8 and 1 MAC.

REFERENCES

- Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics. En Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th Ed. New York. McGraw Hill; 2006. p. 547-90.
- Coda B. Opioids. En Barash PG. Clinical Anesthesia. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 353-83.
- Wang H, Li EY, Xu GW, Wang CS, Gong YL, Li P. Intravenous fentanyl is exhaled and the concentration fluctuates with time. *J Int Med Res.* 2009;37(4):1158-66.
- Coral IS, Moore AR, Strunin L. Plasma concentrations of fentanyl in normal surgical patients with severe renal failure. *Br J Anaesth.* 1980; 52:101.
- Fine, P, Portenoy, RK. Opioid analgesia, 2nd Edition. McGraw Hill, New York 2007.
- Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(9):1072-80.
- Stoeckel H, Hengstmann JH, Schüttler J. Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression. *Br J Anaesth.* 1979; 51(8): 741-5.
- Adams A, Pybus D. Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anaesthesia. *Br Med J.* 1978; 1(6108): 278-9.
- Williams JH. Delayed respiratory depression after use of fentanyl. *Br Medical J.* 1978; 1:441.
- Shafer S, Varvel J. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Rational Opioid Selection. *Anesthesiology.* 1991; 74 (1): 53-63.
- Yassen A, Olofsen E, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Danhof M et al. Mechanism-based PK/PD modeling of the respiratory depressant effect of buprenorphine and fentanyl in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81(1):50-8.
- Magosso E, Ursino M, van Oostrom JH. Opioid-induced respiratory depression: a mathematical model for fentanyl. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004;51(7):1115-28.
- Sternlo JE, Sandin RH. Recurrent respiratory depression after total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil. *Anaesthesia.* 1998;53(4):378-81.
- Krane BD, Kreutz JM, Johnson DL, Mazuzan JE Jr. Alfentanil and delayed respiratory depression: case studies and review. *Anesth Analg.* 1990;70(5):557-61.
- Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31(4):275-92.
- Glass P, Jacobs J, Smith R, Ginsberg B, Quill T, Bai S et al. Pharmacokinetic Model-driven Infusion of Fentanyl: Assessment of Accuracy. *Anesthesiology.* 1990; 73 (6): 1082-90.
- Shafer S, Varvel J, Aziz N, Scott J. Pharmacokinetics of Fentanyl Administered by Computer – controlled Infusion Pump. *Anesthesiology.* 1990; 73 (6): 1091-1102.
- Youngs E, Shafer S. Pharmacokinetic Parameters Relevant to Recovery from Opioids. *Anesthesiology* 1994; 81 (4): 833-42.
- Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;240(1):159-66.
- Shibutani K, Inchiosa M, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of Pharmacokinetic Models for Predicting Plasma Fentanyl Concentrations in Lean and Obese Surgical Patients. Derivation of Dosing Weight ("Pharmacokinetic Mass"). *Anesthesiology.* 2004; 101(3): 603-13.
- Vuyk J, Mertens M, Olofsen E, Burm A, Bovill J. Propofol Anesthesia and Rational Opioid Selection: Determination of Optimal EC sub 50 -EC sub 95 Propofol-Opioid Concentrations that Assure Adequate Anesthesia and a Rapid Return of Consciousness. *Anesthesiology.* 1997; 87 (6): 1549-62.
- Smith C, McEwan A, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith R et al. The Interaction of Fentanyl on the Cp50 of Propofol for Loss of Consciousness and Skin Incision. *Anesthesiology,* 1994; 81(4):820-8.
- Mildh LH, Scheinin H, Kirvelä OA. The concentration-effect relationship of the respiratory depressant effects of alfentanil and fentanyl. *Anesth Analg.* 2001;93(4):939-46.
- Cartwright P, Prys-Roberts C, Gill K, Dye A, Stafford M, Gray A. Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentrations during and after anesthesia in humans. *Anesth Analg.* 1983;62(11):966-74.
- Kaneda K, Han TH. Comparative population pharmacokinetics of fentanyl using non-linear mixed effect modeling: burns vs. non-burns. *Burns.* 2009;35(6):790-7.
- Koehntop DE, Rodman JH. Fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1997; 17:746-52.
- Han T, Kim D, Kil H, Inagaki Y. The effects of plasma fentanyl concentrations on propofol requirement, emergence from anesthesia, and postoperative anal-

- gesia in propofol-nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg*. 2000;90(6):1365-71.
28. Iwakiri H, Nagata O, Matsukawa T, Ozaki M, Sessler D. Effect-Site Concentration of Propofol for Recovery of Consciousness Is Virtually Independent of Fentanyl Effect-Site Concentration. *Anesth Analg* 2003;96:1651-55.
29. Ledowski T, Manopas A, Lauer S. Bronchial mucus transport velocity in patients receiving desflurane and fentanyl vs. sevoflurane and fentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(9):752-5.
30. Feld J, Hoffman W, Paisansathan C, Park H, Ananda RC. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 2007; 19(1): 30-6.
31. Watcha M, White P. Postoperative Nausea and Vomiting Its Etiology, Treatment and Prevention. *Anesthesiology* 1992; 77 (1):162-84.
32. Yang H, Choi P, McChesney, Buckley N. Induction with sevoflurane-remifentanyl is comparable to propofol-fentanyl-rocuronium in PONV after laparoscopic surgery. *Can J Anesth* 2004; 51(7): 660-7.
33. Phitayakorn P, Melnick BM, Vicine AF 3rd. Comparison of sufentanil and fentanyl infusions for outpatient anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1987; 34: 242-5.
34. Flacke JW, Bloor BC, Kripke BJ, Flacke WE, Warneck CM, Van Etten AP, Comparison of morphine, meperidine, fentanyl and sufentanil in balanced anesthesia: a double blind study. *Anesth Analg*. 1985; 64: 897-910.
35. Schuttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, Holder K, A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 1997; 52: 307-17.
36. Jellish WS, Leonetti JP, Avramov A, Fluder E, Murdoch J. Remifentanyl-based anesthesia versus a propofol technique for otologic surgical procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 122: 222-7.
37. Michalowski P, Dershwitz M, Rosow CE, Conlay LA, Chang YC. Total intravenous anesthesia with remifentanyl or alfentanil in ambulatory orthopedic surgery carries minimal risk of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 1998; 89 (3A): A34.
38. Davis PJ, Finkel JC, Orr RJ, Fazi L, Mulroy JJ, Wolfel SK. A randomised, double-blind study of remifentanyl versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 863-71.
39. Gaszynski T, Strzelczyk J, Gaszynski W. Post-anesthesia Recovery after Infusion of Propofol with Remifentanyl or Alfentanil or Fentanyl in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg*. 2004; 14: 498-504.
40. Langevin S, Lessard MR, Trépanier CA, Baribault JP. Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. *Anesthesiology*. 1999;91(6):1666-73.
41. Bloomfield EL. The incidence of postoperative nausea and vomiting: a retrospective comparison of alfentanil versus sufentanil. *Mil Med*. 1992;157(2):59-61.
42. Rama-Maceiras P, Ferreira T, Molins N, Sanduende Y, Bautista A, Rey T. Less postoperative nausea and vomiting after propofol + remifentanyl versus propofol + fentanyl anaesthesia during plastic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005; 49: 305-11.
43. Bowdle A. Adverse Effects of Opioid Agonists and Agonist-Antagonists in Anaesthesia. *Drug Saf*. 1998; 19 (3): 173-89.
44. Streisand J, Bailey P, LeMaire L, Ashburn M, Tarver S, Varvel J et al. Fentanyl-induced rigidity and Unconsciousness in Human Volunteers. Incidence, Duration and Plasma Concentrations. *Anesthesiology* 1993; 78(4): 629-34.
45. Bowdle T, Rooke G. Postoperative Myoclonus and Rigidity After Anesthesia with Opioids. *Anesth Analg* 1994;78:783-6.
46. Roy S, Fortier L. [Fentanyl-induced rigidity during emergence from general anesthesia potentiated by venlafexine] La rigidité induite par le fentanyl, pendant le retour à la conscience qui suit l'anesthésie générale, est potentialisée par la venlafexine. *Can J Anesth*. 2003; 50(1): 32-5.
47. Smith NT, Benthuisen JL, Bickford RG, Sanford TJ, Blasco T, Duke PC, Seizures during opioid anesthetic induction-are they opioid-induced rigidity? *Anesthesiology* 1989;71:85242.
48. Fahrenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med*. 2000; 28 (3): 836-9.
49. Bailey P, Wilbrink J, Zwanikken P, Pace N, Stanley T. Anesthetic Induction with Fentanyl. *Anesth Analg*. 1985; 64: 48-53.
50. Lui PW. Involvement of spinal adenosine A1 and A2 receptors in fentanyl-induced muscular rigidity in the rat. *Neurosci Lett*. 1997; 224(3): 189-92.