

## Combinación Intraoperatoria de Agonistas Mu por Vía Intravenosa: Fentanilo-Sufentanilo

Dra. Yesica Ivone Martínez-Baltazar,\* Dr. J Heberto Muñoz-Cuevas\*\*

\* Médico residente, \*\* Médico Anestesiólogo.  
Servicio de Anestesiología. Hospital General de México SS.

En la práctica de la Anestesiología la administración de analgésicos opioides son por excelencia uno de los pilares en la práctica clínica cotidiana, independientemente de la o las vías de administración acorde a la farmacología del opioide, del escenario clínico y del tipo de hospital que se trate; el objetivo fundamental es proveer un estado de anestesia adecuado, donde la analgesia es la base del procedimiento anestésico.

Al referimos a la vía intravenosa de administración, como una vía tradicional, el efecto clínico se puede alcanzar en poco tiempo, dependiendo de las concentraciones plasmáticas que se alcancen, de acuerdo al tipo y modo de titulación así como el perfil farmacocinético del opioide que se trate; sin embargo es el sitio efector y específicamente los receptores opioides, donde se desencadena la respuesta molecular que genera el efecto clínico deseado, tomando en consideración que los opioides por sí mismos pueden generar efectos adversos o indeseables (náusea, vómito, tórax leñoso, hiperalgesia, etc.), al ser administrados en dosis única y/o perfusión continua, por lo que generalmente se administran en conjunto con hipnóticos, benzodiazepinas, agentes inhalados, relajantes neuromusculares y coadyuvantes.

La evolución de la Anestesiología Moderna, se ha ido fortaleciendo en los últimos años en relación al advenimiento de nuevos fármacos que cuentan con perfiles farmacocinéticos más predecibles; nuevas tecnologías y o dispositivos para su administración, nuevos métodos de monitoreo del estado anestésico, y nuevos sistemas organizacionales en los hospitales; sin embargo, la administración de opioides intravenosos es una práctica habitual y cotidiana en todos los quirófanos del mundo en diferentes escenarios clínicos<sup>(1)</sup>.

Esto no significa que aún en estos días, la administración de opioides, se haga de una manera racional, objetiva y que permita titular la dosificación para alcanzar el efecto clínico

minimizando los riesgos de efectos colaterales, ya que tradicionalmente se administra por  $\mu\text{g/kg}$  y casi siempre en bolos intravenosos intermitentes.

En relación a la farmacología de los agentes opioides, los estudios clínicos consideran que su administración es de utilidad en todos los escenarios donde el paciente debe recibir tratamiento médico, diagnóstico y quirúrgico; siempre como componente analgésico independiente; esto implica que dentro del manejo transoperatorio, la coadministración de otros fármacos induce los otros componentes del estado anestésico adecuado, que se requiere para ofrecer calidad y seguridad en el manejo perioperatorio.

El conocimiento de las ventanas terapéuticas basadas en la potencia y eficacia de cada uno de los fármacos que se titulan durante un acto anestésico, permite que el médico anestesiólogo pueda determinar y/o predecir en qué momento se pueden llevar a cabo acciones tales como inducción anestésica, pérdida de la conciencia, estimulación tetánica, laringoscopia, intubación orotraqueal, incisión en piel, incisión en peritoneo, colocación de separadores automáticos, manipulación de cavidades, etc.<sup>(2,3)</sup> de acuerdo a la manera de como se movilizan los agentes anestésicos en los diversos receptores específicos y en función del comportamiento farmacocinético de la combinación de varios fármacos, permite comprender el término de predictibilidad de la respuesta clínica<sup>(4)</sup>.

Durante el acto anestésico siempre se llevan a cabo combinaciones de diversos fármacos que permiten de alguna manera atenuar la respuesta neuroendocrina para cada escenario clínico, de tal manera que el razonamiento de las interacciones farmacocinéticas se basa en el conocimiento de la sinergia y aditividad entre drogas anestésicas e incluso la polifarmacia que algunos pacientes requieren como tratamiento al existir comorbilidades<sup>(5)</sup>.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

El control del dolor es una de las prioridades del personal de Anestesiología, por tal razón la asociación y/o combinación de diversas técnicas anestésicas, tales como sedación consciente, anestesia local y sedación, técnicas tronculares y sedación, técnicas locorregionales y sedación e incluso la anestesia general, sea ésta balanceada y/o intravenosa, dependen de la administración racional de la combinación de fármacos para alcanzar un efecto clínico multimodal, eficaz, seguro, profundo y reversible<sup>(6)</sup>.

## OPIOIDES

Los opioides actúan a través de los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ; fentanyl y sufentanyl son agonistas  $\mu$ , este tipo de receptores se encuentran principalmente en la sustancia gris periacueductal, núcleo trigeminal, núcleo caudado, geniculado, tálamo y cordón espinal. La activación de este tipo de receptores a través de segundos mensajeros que activan señalizaciones intracelulares, produciendo bloqueo de la transmisión sináptica, estabilización de membranas al ocasionar hiperpolarización neuronal, generando efectos tales como: analgesia, euforia, depresión respiratoria, náusea, miosis y disminución de la motilidad gastrointestinal. Mientras que la afinidad del fentanyl al receptor  $\mu$  es de 7 nmol/L, la afinidad de sufentanyl es de 1.6 nmol/L.

## FENTANILO

Es el opioide sintético más empleado en México en todo tipo de procedimientos ya que su titulación tiene gran versatilidad en relación a diferentes vías de administración, sin embargo su perfil farmacocinético no es el más indicado para perfusión continua intravenosa, por el amplio contexto sensitivo de vida media que posee<sup>(7)</sup>.

Sintetizado por Paul Jansen, e introducido a la práctica clínica por Joris de Castro, pertenece a la familia de las 4 anilino piperidinas, es 80 a 100 veces más potente que la morfina, se une fuertemente a la  $\alpha_1$  glicoproteína ácida, por su alta liposolubilidad a pH fisiológico, se distribuye ampliamente en órganos y tejidos, alcanzando altas concentraciones en órganos bien perfundidos después de su administración intravenosa. Se metaboliza principalmente por N dealquilación a norfentanyl. Para fines prácticos se considera que el clearance es hepático, pudiendo estar entre 0.3 L/min hasta 1.2 L/min, teniendo presente siempre las influencias perioperatorias e individuales según el estado físico del paciente<sup>(8)</sup>.

## SUFENTANILO

Fenilpiperidina N-[4 - (metoximetil) -1 - [2 - (2-tienilo) etil]-4-piperidinilo]-N-2-hidroxi-1 fenilpropanoamida-citrato: 2-hidroxi- 1, 2, 3-propanotricarboxilato, es 7 a 10 veces más

potente que el fentanyl, con alta afinidad al receptor  $\mu$  y una lenta disociación de éste. Más del 90% de la droga se une a la  $\alpha_1$  glicoproteína ácida, representando una alta unión con respecto al fentanyl, además de que alcanza un rápido equilibrio tricompartmental, favoreciendo la baja posibilidad de que se acumule, teniendo un contexto sensitivo de vida media menor que el fentanilo, lo que le permite una eliminación más rápida del compartimento plasmático. El metabolismo es hepático a través de O-desmetilación y N dealquilación, excretando metabolitos inactivos por orina y bilis<sup>(9)</sup>.

Los opiáceos intraoperatorios más usados son: morfina, fentanyl, sufentanyl, remifentanyl y alfentanyl, los cuales a diario son utilizados en combinación con otros agentes, analgésicos o no, para mejorar su eficacia o bien disminuir sus efectos indeseables.

La combinación de un opioide con un segundo agente para producir una combinación de analgésicos opioides se clasifican en seis categorías principales: 1) Prolongar la duración analgésica, 2) Mejorar u optimizar la eficacia analgésica (por ejemplo, la sinergia analgésica). 3) Disminuir los efectos adversos; 4) Minimizar los efectos opioides que no son benéficos (o al contrario, aumentar los efectos beneficiosos de opiáceos). 5) Reducir la tolerancia a los opiáceos/hiperalgesia inducida por opioides, y 6) Combatir la dependencia/potencial adictivo/sensaciones de ansiedad<sup>(10,11)</sup>.

Los modelos farmacocinéticos de los opioides (Cuadro I), se basan en las características fisicoquímicas de cada uno de ellos, y el efecto analgésico, no es fácil de cuantificar, ya que se debe establecer una relación de tiempo entre el tipo de administración, basado en su potencia y eficacia, y en la interacción con otros fármacos (hipnóticos, inhalados), siempre existe retraso entre la administración de la dosis vía plasmática hasta alcanzar concentraciones adecuadas en sitio efector, siendo este compartimento ya considerado con una velocidad de entrada del fármaco ( $ke_1$ ), una salida del mismo ( $ke_0$ ), el tiempo para llegar al equilibrio entre el compartimento central y el efecto ( $T_{1/2ke_0} = \ln 2/ke_0$ ), por lo que cabe considerar que con 3  $T_{1/2ke_0}$  se alcanza el 87.5% del proceso y con 5 vidas medias el 97%.

La relación inversa entre la constante de salida del compartimento del efecto ( $Ke_0$ ) y la semivida del equilibrio entre el compartimento central y de efecto ( $T_{1/2ke_0}$ ), entonces a mayor  $ke_0$ , menor  $T_{1/2}$  y el equilibrio entre plasma y efecto se alcanza más rápidamente<sup>(12)</sup>.

## SINERGIA Y ADICIÓN

Según la definición de la Real Academia Española se define como sinergia la acción de dos o más causas cuyo efecto es superior a la suma de los efectos individuales, etimológicamente proviene del griego que significa cooperatividad; de esta manera traspolando a la farmacología, el término sinergia

**Cuadro I.** Perfil farmacocinético de agonistas Mu.

| Características fisicoquímicas                       |           |             |             |               |
|--|-----------|-------------|-------------|---------------|
|  | Fentanilo | Alfentanilo | Sufentanilo | Remifentanilo |
| Liposolubilidad                                      | 813       | 129         | 1.778       | 17.4          |
| pKa  | 8.4       | 6.5         | 8.0         | 7.1           |
| %Fracción no ionizada                                | 9         | 89          | 20          | 67            |
| %Fracción no ligada                                  | 16        | 8           | 8           | 8             |
| Fracción difusible                                   | 1.44      | 7.12        | 1.6         | 5.36          |
| Parámetros farmacocinéticos de opioides agonistas Mu |           |             |             |               |
| Parámetro  | Fentanilo | Alfentanilo | Sufentanilo | Remifentanilo |
| Ke0 (min)  | 0.14      | 0.77        | 0.23        | 0.53          |
| T1/2 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            |
| Emax (Hz)  | 5.1       | 5-4         | -           | 5.5           |
| EC50 (ng/mL)   | 6-10      | 500-600     | 0.5-0.75    | 10-15         |
| $\gamma$   | 4.9       | 4.8         | 6.2         | 2.44          |

Modificado de Ortiz JR, Lora-Tamayo J. Opiáceos. Fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo. Anestesia total intravenosa. Principios básicos. Aguilar Luciano. Bbraun Medical SA. Impreso S.A. de Litografía. 2009.

lo podemos definir como el uso de dos o más fármacos que teniendo diferente mecanismo de acción producen efectos mayores, los cuales pudieran ser deseados o no, que los que se pudieran esperar usándolos de manera individual.

Aditividad se define como las sustancias que se agregan a otras para darles cualidades de que carecen o para mejorar las que poseen, de esta forma se entiende que estas segundas sustancias que se utilizan para tener efectos aditivos actúan en el mismo sitio que las primeras.

Interacción: Acción que se ejerce recíprocamente entre dos o más objetos, agentes, fuerzas, funciones, etc. Ésta es la definición que se tiene de la palabra interacción, fenómeno que en la práctica anestesiológica llevamos a diario, en este caso conociendo la farmacología de los diversos medicamentos utilizados, de tal forma que al usar benzodiazepinas, opioides, halogenados y muchos otros se crea un estado anestésico, o bien los agentes anestésicos interactúan con la polifarmacia de nuestros pacientes, alterando así la farmacología de éstos<sup>(14-16)</sup>.

## EFFECTOS ADVERSOS

Una adecuada analgesia puede verse interrumpida por la aparición de efectos adversos, motivo por el cual muchas veces se utilizan limitadamente los analgésicos opioides, sin duda uno de los efectos más temidos es la depresión respiratoria y la sedación, sin embargo la náusea y el vómito pueden aparecer en el postoperatorio, cobrando singular importancia.

Es bien conocido que aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con opiáceos presenta náusea y vómito,

causado por activación de receptores localizados en el área postrema del cuarto ventrículo, es por esto que la medicación con antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> resulta ser eficaz para el tratamiento o profilaxis de este tipo de evento.

La depresión respiratoria está directamente relacionada con la concentración, en el caso del fentanyl a concentraciones mayores de 3 a 5 ng/mL puede esperarse una depresión respiratoria evidente.

Debe tenerse especial consideración en el paciente anciano, ya que ocurren cambios farmacocinéticos, los cuales incluyen reducción de la masa hepática, en aproximadamente un 40% con respecto a su valor máximo, además de la disminución de su flujo sanguíneo total, aunado a la malnutrición que puede prevalecer en nuestro medio y que condicionará disminución en la producción de proteínas plasmáticas.

La concentración de la  $\alpha_1$  glicoproteína ácida se ve alterada ante la presencia de infecciones virales, procesos inflamatorios y neoplásicos, produciendo aumento de ésta, lo que se traduce en una mayor necesidad de opiáceos.

Se debe tener un estricto control postoperatorio, puesto que el paciente puede despertar lúcido, estimulado por manipulaciones o voces al final de la anestesia, pero puede deprimir su función respiratoria por efecto de las concentraciones residuales una vez que haya cesado la estimulación, en relación a dosis total administrada en función de tiempo y tomando en consideración la posible concentración en sitio efector y plasma al terminar el procedimiento quirúrgico, diagnóstico y/o terapéutico<sup>(17,18)</sup>.

Es de suma importancia tomar en consideración que la base de esta combinación intraoperatoria de agonistas mu

de acción prolongada, depende directamente del adecuado y racional conocimiento de la farmacocinética de estos fármacos y por ende de la comprensión de las ventanas terapéuticas y dispositivos de perfusión intravenosa, que día a día son alternativas de manejo transoperatorio con el objetivo de ofrecer analgesia profunda, de inducción suave, potente acorde al estímulo quirúrgico en función del tiempo, efecto predecible en relación a concentraciones en plasma y sitio efector; así como minimizar mediante analgesia multimodal los riesgos de efectos adversos; tales como náusea, vómito, dolor postoperatorio e hiperalgesia inducida por opioides. Considerando que sufentanilo es una mejor alternativa para perfusión intravenosa continua que el fentanilo debido a la linealidad de su modelo farmacocinético que incluso le ha permitido ser incluido en los programas de perfusión intravenosa continua TCI<sup>(19)</sup>.

En nuestro país, la experiencia con perfusiones intravenosas continuas de opioides es limitada, sin embargo se realizan desde hace muchos años, siendo el fentanilo el opioide más comúnmente perfundido de esta manera, a pesar de ser el opioide con el perfil farmacocinético menos indicado para su titulación continua, por lo que no existe hasta la fecha como alternativa de manejo de infusión controlada por objetivos (TCI); siendo la práctica de perfusiones intravenosas continuas de modo manual, las más utilizadas en nuestro medio, empleando cálculo de dosis y dispositivos de perfusión variados (buretras, gotímetros, bombas volumétricas, bombas inteligentes).

Se tiene experiencia con opioides tales como remifentanilo y sufentanilo que por sus características en relación a volúmenes de distribución y contexto sensitivo de vida media, se dosifican de manera manual en la mayoría de los países, sin embargo estos últimos se han incluido en softwares para perfusores TCI<sup>(20)</sup>.

La perfusión intravenosa continua de fármacos controlada por objetivo permite titular de una manera racional, acorde al paciente y al escenario clínico; mediante datos obtenidos en relación a la concentración en plasma y sitio efector, basados en modelos cinéticos (Marsh y Schnider para propofol, Minto para remifentanilo, Gepts para sufentanilo) que modifican la velocidad de perfusión del medicamento para obtener un efecto clínico preestablecido como sería el control de la respuesta hemodinámica al estrés quirúrgico que se consigue con una analgesia potente.

Al referirnos a la ventana terapéutica de los opioides por vía sistémica, se debe considerar de inicio la administración de un bolo intravenoso inicial y posteriormente el inicio de la perfusión intravenosa continua, por tal razón en relación el fentanilo requiere por lo menos 3.6 minutos, el sufentanilo 5.6 minutos y el remifentanilo 1.6 minutos; considerando su *t<sub>peak</sub>* es necesario impregnar en ocasiones con dos o tres vidas medias; de la misma manera la potencia y eficacia de cada uno de estos fármacos es diversa, aunque se fijen al mismo

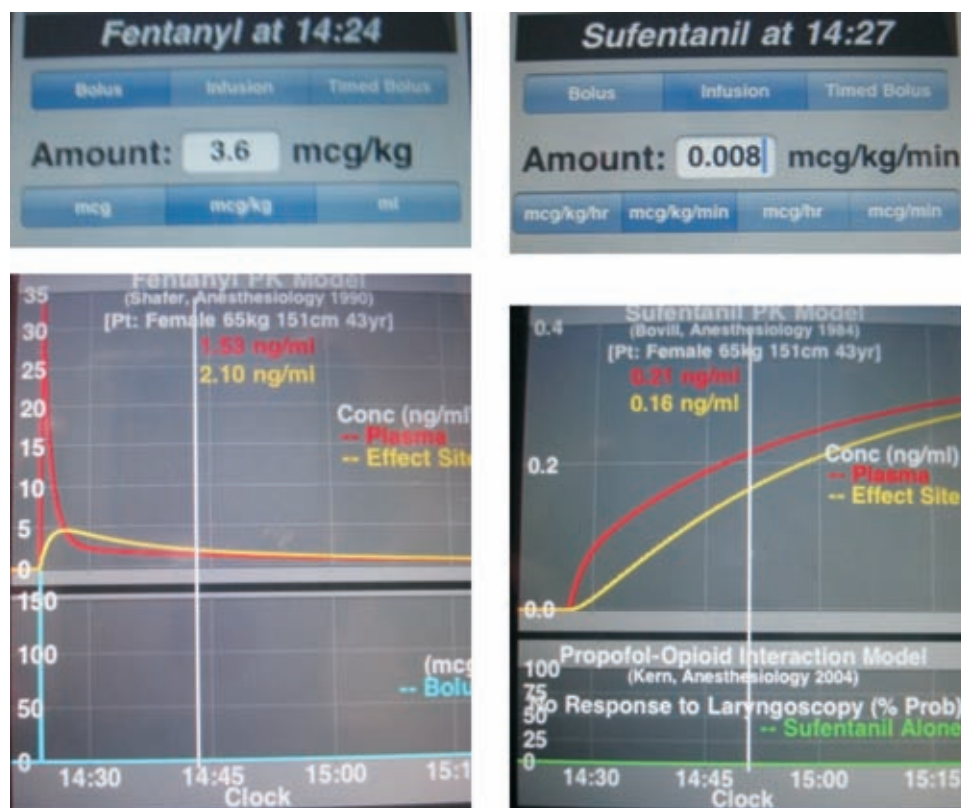
receptor, esto puede dar como resultado diversos efectos farmacocinéticos, considerando las características poblacionales de cada paciente, pudiendo presentar en un inicio hipoxemia, secundaria a la velocidad de administración del opioide, que puede modificar la concentración en plasma y por ende la del sitio efector, que pudieran ser elevadas y traducirse en depresión respiratoria<sup>(21)</sup>.

La administración en bolo y bolos subsecuentes (Figura 1) se ha visto superada en relación a precisión farmacocinética, por la perfusión intravenosa continua por objetivo (TCI) que se realiza desde los años 80's, esto ha permitido que mediante el desarrollo de nuevas tecnologías se puedan razonar los conceptos de concentración plasmática/concentración en sitio efector, donde es importante tomar en consideración la beneficiosa utilidad de los parámetros farmacocinéticos de los opioides intravenosos, esto aunado a la eficacia y potencia de los mismos, puede ofrecer al anestesiólogo la posibilidad de entender los regímenes de infusión adecuados para cada momento que se requiera. Y con esto permitir la interacción de los diferentes fármacos anestésicos para adecuar un estado anestésico acorde a los escenarios clínicos, con la ventaja de conocer la posible predictibilidad del efecto de uno o varios fármacos, sin embargo, esto puede verse modificado una gran variedad de factores desde genéticos, tipo de paciente, de cirugía, de escenario clínico, tipo y modo de administración, tipo de opioide empleado (genérico/de marca) errores en la administración, en la titulación, en la dilución, etc.

En 117 pacientes, ASA I y II, sometidos a diversas cirugías oftalmológicas con anestesia general balanceada, monitoreo tipo I, medicación con midazolam 1 mg, iniciando con un bolo manual de fentanilo (1.2 a 3 µg/kg) y posteriormente en 92 casos se manejó una perfusión intravenosa manual de sufentanilo (0.008 µg/kg/min) y en 20 pacientes con perfusión controlada por objetivo (0.25-0.35 ng/ml TCI). Inducción propofol (1.5- 2 mg/kg), relajación neuromuscular, según fuera el caso con rocuronio 0.3 µg/kg o succinilcolina 1 mg/kg, insertando mascarilla laríngea o intubación orotraqueal; mantenimiento de la hipnosis con sevoflurano (1.5-2%) o desflurano (5-6%), en circuito circular semicerrado, se emplearon coadyuvantes ketorolaco 30 mg, metoclopramida 10 mg, dexametasona 8 mg, ondansetrón 4 mg como dosis promedio. La perfusión intravenosa de sufentanilo se continuó desde el inicio de la cirugía hasta 20 minutos antes de finalizar la misma, previa indicación por el cirujano. Se extubaron en quirófano y se evaluaron Aldrete, Glasgow, Ramsay y EVA en todos los pacientes. A los 5 minutos, 30 minutos, 1 y 2 horas del postoperatorio inmediato, considerando técnica de rescate con dosis de ketorolaco.

De los 20 sujetos que se estudiaron con TCI, 7 eran mujeres y 13 hombres, las concentraciones plasmáticas de fentanyl al momento de la emersión anestésica fueron de entre 0.0007 – 0.0025 (0.00134) mg/mL, mientras que la concentración





**Figura 1.** Simulación farmacocinética de opioides (A) bolo de fentanilo y (B) perfusión manual intravenosa de sufentanilo, mostrando Cp y Ce acorde a función de tiempo.

plasmática de sufentanil fue de 0.0001–0.0008 (0.000456) mg/mL. La náusea se presentó en 8 pacientes, de los cuales ninguno llegó al vómito. El EVA de todos los pacientes fue menor o igual 2. A la salida de quirófano el Aldrete registrado en 88% de los sujetos fue de 10, mientras que en el resto fue de 9.

Los 18 pacientes obtuvieron un puntaje de 3 en la escala de Ramsay al momento de salir de quirófano, a los 5 minutos, 30 min y 1 hora posterior a su egreso de quirófano, 2 sujetos presentaron períodos de apnea a los 10 minutos de su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos, por lo que se reingresaron a quirófano para tener un adecuado control de la vía aérea y la administración de nalbupina 10 mg.

En el grupo en el que se realizó infusión de sufentanil con técnica manual se excluyó a un paciente por referir, posterior a la cirugía, adicción a múltiples sustancias; los 91 pacientes estudiados (52 hombres y 39 mujeres), sus concentraciones plasmáticas de fentanil se mantuvieron entre 0.0003–0.0056 (0.0015) mg/mL al momento de la emergencia, y las concentraciones de sufentanil fueron de 0.0001–0.0007 (0.0003) mg/mL. La escala de EVA en este grupo fue igual o menor a 3 en todos. En la escala de Aldrete 15 pacientes tuvieron una calificación de 9 y 76 sujetos una puntuación de 10. En la escala de Ramsay 89 pacientes obtuvieron un puntaje de 2 y 3, un paciente requirió la administración de nalbupina 10

mg y apoyo ventilatorio a los 10 minutos de su estancia en recuperación por presentar apnea, mientras que uno de los pacientes tuvo una emergencia prolongada administrándose también nalbupina 10 mg.

La náusea se presentó en 15 pacientes sin que progresaran al vómito, a quienes se les administró metoclopramida 10 mg en el caso que hayan sido medicados con ondansetrón o viceversa, en ambos grupos.

Este estudio muestra que la combinación intraoperatoria de agonistas mu tienen un efecto aditivo, permitiendo el uso de concentraciones bajas de ambos opioides obteniendo un buen efecto analgésico en cirugía oftalmológica, ya sea con el uso de infusión manual de sufentanil o bien con el uso de TCI, sin que el uso simultáneo represente un aumento en la incidencia o severidad de los efectos adversos más frecuentes como lo es la náusea y el vómito.

Ambos opioides son agonistas mu, sin embargo sus diferencias farmacocinéticas permiten su uso, sabiendo que la concentración de fentanil decaerá en el transcurso del tiempo anestésico, mientras que las concentraciones de sufentanil alcanzarán un estado el cual es suficiente para mantener un efecto analgésico eficaz, mismo que brindará analgesia postoperatoria, un rápido despertar sin aumentar los efectos adversos.

El despertar es en general una emergencia suave, obteniendo puntuaciones de Aldrete de 9 ó 10 en ambos grupos, al igual

que la evaluación con la escala de Ramsay es similar en ambos grupos con 2 ó 3 puntos.

No obstante hubo una mayor incidencia de depresión respiratoria postoperatoria en el grupo manejado con TCI debido probablemente al exceso de confianza con el uso de estos métodos de infusión.

Si bien el uso de equipos de infusión tan sofisticados como el TCI, son recursos muy valiosos que nos permiten tener un excelente control de los fármacos que administramos no debemos perder de vista que el dominio de la farmacología es nuestra principal y única herramienta en muchos de nuestros centros hospitalarios, evidentemente en

conjunción con la clínica son la base para nuestra práctica diaria. De tal manera que las técnicas anestésicas que se elijan para el manejo de nuestros pacientes tendrán que ser de acuerdo al contexto del paciente, es decir, individualizar los manejos y ofrecerle la mejor técnica que el paciente requiera. Por todo ello, la perfusión intravenosa de opioides y su combinación intraoperatoria, debe llevarse a cabo a través de los mejores recursos con los que se cuente, en su caso las perfusiones manuales son una buena alternativa, sin embargo, los sistemas con TCI en sitio efector para perfusiones continuas de sufentanilo es una opción que debe seguirse investigando.

## REFERENCIAS

1. Aguilera L. Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en las interacciones farmacológicas, *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2003;50:251-2.
2. Kazama T. Reduction by fentanyl of the CP50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 1997;87:213-217.
3. Kazama T, et al. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision and abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 1998;89:894-906.
4. Muñoz-Cuevas JH. Anestesia basada en analgesia. *Rev Mex de Anestesiología* 2007;(30 Supl 1):S180-S184.
5. Rivera R, Antognoni JF. Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology* 2009;110:1176-1181.
6. White P, Kehlet H. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth-Analg* 2007;104:1380-1396.
7. Hughes M, Glass P. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-341.
8. Peng P, Sandler A. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999;90:576-599.
9. Philbin DM. Fentanyl and sufentanil anaesthesia revisited: How much is enough? *Anesthesiology* 1990;75:5-11.
10. Trescot. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; Opioid Special Issue: 11: S133-S153 • ISSN 1533-3159.
11. Smith. Combination opioid analgesics. *Pain physician* 2008;11:201-214 • ISSN 1533-3159.
12. Ortiz JR, Lora-Tamayo J. Opiáceos. Fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo. *Anestesia total intravenosa. Principios básicos*. Aguilar Luciano. Bbraun Medical SA. Impreso S.A. de Litografía 2009.
13. Alfaro-Llamas J. Perfusión intravenosa de opioides en el transoperatorio. *Administración de opioides potentes. Sufentanil*. *Rev Mex de Anestesiología* 2007;(30 Supl. 1):S174-S179.
14. Diccionario de la Real Academia Española.
15. Hendrickx. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesthesia & analgesia international anesthesia research society*. 2008;107:499-506.
16. Shafer. Additivity versus synergy: a theoretical analysis of implications for anesthetic mechanisms. *Anesthesia & Analgesia* 2008;107:507-524.
17. Yeh. Combination of opioid agonist and agonist-antagonist: patient-controlled analgesia requirement and adverse events among different-ratio morphine and nalbuphine admixtures for postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101:542-8.
18. Fidler. Flexible interaction model for complex interactions of multiple anesthetics. *Anesthesiology* 2006;105:286-96.
19. Gept. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995;83:1194-1204.
20. Ramsin. Opioid complications and side effects. *Pain physician* 2008; opioid special issue: 11:s105-s120 • issn 1533-3159.
21. Slepchenko. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003;98:65-73.