

# ***Fentanilo***

## **1.- Grupo Farmacoterapéutico:**

- Analgésico opioide.

## **2.- Formas farmacéuticas registradas:**

- *Solución inyectable (fentanilo base):*
  - 0.05 mg / 2 ml
  - 0.05 mg / ml
  - 0.1 mg / 2 ml
- *Parches:*
  - 4.2 mg / parche(25 mcg/h)
  - 8.4 mg / parche (50 mcg/h)
  - 10 mg / parche(100 mcg/h )
  - 12.6 mg / parche (
  - 16.8 mg / parche(

## **3.- Indicaciones terapéuticas:**

### **Solución inyectable intravenosa:**

- Como suplemento narcótico analgésico en anestesia general o local.
- Para administración con un neuroleptico como Droperidol como medicación anestésica, para la inducción de anestesia y coadyuvante en el mantenimiento de anestesia general o local.
- Para uso como agente anestésico con oxígeno en pacientes de alto riesgo en cirugía mayor.

### **Parches:**

- Control del dolor crónico, persistente, de moderado a severo.
- Dolor intratable que requiera de analgesia opioide.

## **4.- Dosificación:**

### **Solución inyectable intravenosa:**

- La dosis debe ser individualizada de acuerdo a la edad, peso, estado físico, condición patológica, uso de otras drogas y tipo de cirugía y anestesia.
- El efecto de la dosis inicial debe ser tomado en cuenta en la determinación de dosis suplementarias.
- Para evitar la bradicardia, es recomendado administrar una pequeña dosis intravenosa de un anticolinérgico justo antes de la inducción.
- Se puede administrar Droperidol para prevenir la náusea y el vómito.
- Uso como suplemento analgésico en anestesia general:
  - Dosis baja: 2 mcg / Kg. Es muy útil para cirugía menor con dolor.
  - Dosis moderada: 2 a 20 mcg / kg. Cuando la cirugía es más complicada, se requerirá de una dosis mayor. La duración de la actividad depende de la dosis.
  - Dosis alta: 20 a 50 mcg / kg. Durante procedimientos de cirugía mayor, cuando la cirugía tome más tiempo y cuando la respuesta al stress va en detrimento del bienestar del paciente, se han usado dosis de 20 a 50 mcg / Kg de fentanilo con óxido nitroso/oxígeno y han mostrado tener un efecto atenuante. Cuando las dosis en este rango han sido usadas durante cirugía, es esencial la observación y la ventilación post-

operatoria en vista de la posibilidad de la extensión de la depresión respiratoria postoperatoria.

- Dosis suplementaria de 25/250 mcg (0.5 a 5 ml) deben ser adaptadas a las necesidades del paciente y a la anticipación del tiempo para finalizar la operación.
- Uso como agente anestésico:
  - Cuando la disminución a la respuesta de stress quirúrgico es especialmente importante, se pueden administrar dosis de 50 a 10 mcg / Kg con oxígeno y un relajante muscular. Esta técnica proporciona anestesia sin necesidad de usar agentes anestésicos adicionales, En ciertos casos dosis de hasta 150 mcg / Kg se pueden requerir para producir este efecto anestésico. Este ha sido utilizado para cirugía de corazón abierto y otras cirugías mayores en pacientes para quienes la protección del miocardio del exceso de demanda de oxígeno es particularmente indicada.
- En niños de 2 a 12 años:
  - Se recomienda una dosis reducida de 2 a 3 mcg / Kg.

**Parches:**

- Deberá administrarse de manera individualizada basado en las condiciones del paciente y deberá evaluarse en intervalos posteriores después de la aplicación del parche.
- Deberá ser aplicado en partes planas de la piel no irritadas como el torso y la parte superior de los brazos en las cuales no se encuentre irradiada la piel.
- En aquellas zonas de la piel en donde se encuentre vello o pelo esto no deberá ser rasurado sino cortado con tijeras.
- En el caso de que se necesite hacer aseo de la zona en la cual se aplicará el parche, esta limpieza se hará solo con agua, no deberá utilizarse jabón, aceites o lociones, ya que estas pueden alterar las condiciones de la piel.
- La zona a aplicar el parche deberá estar completamente seca.
- Deberá colocarse inmediatamente después de retirar la capa protectora. Deberá ser presionado firmemente en el lugar, con la palma de la mano por aproximadamente 30 segundos, asegurándose que el contacto del parche sea completo, especialmente alrededor de los bordes.
- Puede estar por un período de 72 horas. Un nuevo parche deberá ser aplicado en un sitio diferente, después de haber sido removido el parche anterior. Deberán pasar varios días para poder aplicar un nuevo parche en el mismo sitio.
- La selección de la dosis deberá ser establecida por los antecedentes opioides del paciente, incluyendo el grado de tolerancia a los opioides si es que existe alguno, así como las condiciones actuales del paciente y su estatus médico.
- En pacientes en los cuales nunca se ha utilizado opioides se deberá utilizar la dosis más baja como dosis inicial: 25 mcg/h
- En pacientes con historia de analgesia opioide, se deberá hacer una conversión de la dosis oral o parenteral de analgesia opioide con fentanilo parches, mediante el siguiente procedimiento:
  - Calcular los requerimientos previos de analgesia por 24 horas.
  - Convertir esta cantidad a una dosis de morfina equianalgésica utilizando la siguiente tabla (tanto la dosis I.M. como la oral están consideradas equivalentes a 10 mg de morfina en efecto analgésico):

Nombre de la droga	I.M.	Oral	
Morfina	10	30	Asumiendo dosis repetidas
		60	Asumiendo una dosis

			o dosis intermitentes
Hidromorfina	1.5	7.5	
Metadona	10	20	
Oxicodona	15	30	
Levorfanol	2	4	
Oximorfina	1	10	rectal
Diamorfina	5	60	
Petidina	75	--	
Codeína	130	200	
Buprenorfina	0.4	0.8	sublingual

- En la siguiente tabla se muestra el rango de dosis de morfina oral e intramuscular por 24 horas que esta recomienda para la conversión de la dosis de fentanilo parches. Con esa tabla se calcula la dosis de morfina para 24 horas correspondiente a la dosis de fentanilo parches:

<b>Morfina Oral 24 horas (mg /día)*</b>	<b>Fentanilo Parches (mcg / h)</b>
<135	25
135 – 224	50
225 – 314	75
315 – 404	100
405 – 494	125
495 – 584	150
585 – 674	175
675 – 764	200
765 – 854	225
855 – 944	250
945 – 1034	275
1035 - 1124	300

\* En trabajos clínicos a dosis de 10 mg IM o 60 mg oral de morfina cada 4 horas por 24 horas (60 mg/día dosis total IM o 360 mg/día dosis total oral) fue considerado aproximadamente equivalente a 100 mcg de fentanilo parches

- Tanto para los pacientes que toman por primera vez, como para aquellos que ya tienen tolerancia a los opioides, la evaluación inicial del efecto analgésico máximo de fentanilo parches no podrá ser hecha hasta después de 24 horas de aplicación inicial del parche. Este retraso es debido al incremento gradual de la concentración sérica de fentanilo en las 24 horas posteriores a la aplicación inicial del parche.
- La terapia analgésica previa deberá ser suspendida gradualmente después de la aplicación de fentanilo parches hasta que la eficacia analgésica sea obtenida.
- El parche de fentanilo deberá ser intercambiado cada 72 horas, la dosis deberá ser ajustada individualmente hasta obtener el efecto máximo de analgesia. Si la analgesia es insuficiente después de la aplicación inicial, la dosis puede ser incrementada después de 72 horas. De ahí en adelante ajuste de la dosis podrá tomar lugar cada 72 horas. Los incrementos a la dosis deberán ser realizados con 25 mcg/h, aunque deberá tomarse en cuenta los requisitos analgésicos suplementarios (90 mg de morfina oral es igual a fentanilo parches 25 mcg/h), y el estado de dolor del paciente.
- Se puede utilizar más de un parche a la vez, cuando se requieran dosis mayores de 100 mcg/h.
- Algunos pacientes podrán requerir dosis suplementarias periódicas de analgésicos de corta duración para “abolir” el dolor.
- Si se requieren dosis mayores a 300 mcg/h, se deberán considerar o adicionar otros métodos alternativos de analgesia.

- Si es necesario discontinuar el uso de parches, el recambio con otros opioides deberá ser gradual, iniciando con dosis bajas e incrementándolas lentamente. Esto debido a que los niveles de fentanilo caen gradualmente después de remover el parche. Esto toma aproximadamente 17 horas o más para que dichas concentraciones de fentanilo lleguen al 50%. En general, la discontinuación de la analgesia opioide debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia.
- Para desechar el parche una vez utilizado, este deberá ser doblado hacia la parte adhesiva para que las partes de este se unan.

### **Pautas de tratamiento especiales:**

#### **Solución inyectable intravenosa:**

- Se recomienda reducir la dosis en los ancianos y en los pacientes debilitados.
- Deben ser administrados con precaución en los pacientes que presentan hipotiroidismo descontrolado, enfermedad pulmonar, disminución en la reserva respiratoria, alcoholismo, con daño en la función hepática o renal. Requieren un prolongado monitoreo postoperatorio.

#### **Parches:**

- En pacientes con algún deterioro hepático podría ser necesario disminuir la dosis.
- En pacientes con un padecimiento renal podría ser necesario reducir la dosis.
- Los adultos mayores pueden tener una eliminación reducida, una vida media prolongada y pueden ser más sensibles al medicamento que los pacientes más jóvenes, por lo que se deberán observar cuidadosamente por alguna señal de toxicidad y en caso necesario reducir la dosis.
- Los pacientes con fiebre pueden presentar mayores efectos adversos, ya que se puede incrementar la concentración sérica del fentanilo en un tercio si la temperatura de la piel aumenta por arriba de 40 °C., por lo que deberá ajustarse la dosis en caso de ser necesario.

### **5.- Contraindicaciones:**

#### **Solución inyectable intravenosa:**

- Hipersensibilidad al fentanilo u otros morfínomiméticos.
- Depresión respiratoria.
- Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

#### **Parches:**

- Hipersensibilidad al fentanilo u otros morfínomiméticos.
- Menores de 14 años.
- Para el manejo de dolor agudo o que requieran analgesia por un período corto de tratamiento.
- En el manejo de dolor post-operatorio.
- En el manejo del dolor moderado.
- En el manejo del dolor intermitente.
- Depresión respiratoria.
- Asma aguda o severa.

### **6.- Precauciones y Advertencias:**

#### **Solución inyectable intravenosa:**

**a. Generales:**

- Puede provocar depresión respiratoria, la cual está relacionada con la dosis y puede ser reversible por un antagonista narcótico específico como la naloxona, pero dosis adicionales de naloxona pueden ser necesarias después porque la depresión respiratoria puede tener una mayor duración que la duración del antagonista opioide.
- La analgesia profunda es acompañada por una marcada depresión respiratoria, la cual puede persistir o recurrir en el período postoperatorio. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo la adecuada supervisión.
- Debe contarse con equipos de resucitación y antagonistas narcóticos. La hiperventilación durante la anestesia puede aflorar la respuesta del paciente al CO<sub>2</sub>, esto puede alterar la respiración en el período postoperatorio.
- Puede causar rigidez muscular involucrando particularmente los músculos torácicos, pero puede ser evitada siguiendo las siguientes medidas: inyección intravenosa lenta, premedicación con benzodiazepinas y el uso de relajantes musculares.
- Pueden presentarse movimientos de tipo mioclónicos no epilépticos.
- Puede ocurrir bradicardia y posiblemente asistolia si el paciente ha recibido una insuficiente cantidad de anticolinérgicos, o cuando es combinado con un relajante muscular no vagolítico. La bradicardia puede ser tratada con atropina.
- Puede producir hipotensión, especialmente en pacientes hipovolémicos. Deben tomarse las medidas apropiadas para mantener una presión arterial estable.
- El uso de opioides en bolos inyectados rápidamente debe ser evitado en pacientes con compromiso de la distensibilidad intracerebral, en tales pacientes la disminución transitoria de la presión arterial media ha sido ocasionalmente acompañada por una reducción de la presión cerebral de corta duración.
- Los pacientes con tratamiento crónico con opioides o con historia de abuso de opioides pueden requerir de dosis mayores.
- Cuando es administrado con Droperidol, el usuario debe estar familiarizado con las propiedades especiales de cada medicamento, particularmente por la diferencia en la duración de la acción. Cuando esta combinación es utilizada, hay una mayor incidencia de hipotensión y el Droperidol puede inducir síntomas extrapiramidales que pueden ser controlados con agentes antiparkinsonianos.
- No se debe manejar ni utilizar maquinaria hasta que haya transcurrido suficiente tiempo después de la administración del fentanilo.

**b.- Tolerancia y dependencia:**

Puede ocurrir tolerancia y dependencia.

**c. Embarazo:**

- No se recomienda la administración intravenosa durante el parto o la cesárea porque atraviesa la placenta y porque el centro respiratorio fetal es particularmente sensible a los opioides, pudiendo causar depresión respiratoria en el recién nacido.

**d. Lactancia:**

- Puede pasar a la leche materna, por lo que no se recomienda la alimentación al pecho durante las 24 horas siguientes a la administración del medicamento.

**Parches:****a. Generales:**

- No debe ser usado en el manejo de dolor agudo o post-operatorio, ya que no hay oportunidad de ajuste de dosis durante períodos cortos y podrían resultar serios riesgos de hipoventilación.

- Los pacientes que hayan experimentado eventos adversos serios deben ser vigilados durante 24 horas después de la eliminación, ya que las concentraciones de fentanilo en suero disminuyen poco a poco y se reducen en aproximadamente a un 50% en 17 horas. Después (entre 13 y 22 horas).
- Los parches no deben ser divididos, cortados o dañados en cualquier otra forma ya que esto conduce a una liberación descontrolada del fentanilo.
- Puede provocar depresión respiratoria significativa que puede persistir después de retirar el parche. Esta depresión aumenta conforme la dosis de fentanilo se incrementa.
- Es posible que cause más efectos adversos en pacientes con obstrucción crónica o algún otro padecimiento pulmonar. En ellos los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio y aumenta la resistencia del conducto aéreo.
- Deberá ser utilizado con precaución en aquellos pacientes con evidencia de presión intracraneal alta, conciencia alterada o coma.
- Deberá ser usado con precaución en pacientes con tumor cerebral.
- Puede producir bradicardia y por lo tanto deberá ser usado con precaución en pacientes con bradiarritmias.
- Los pacientes con algún deterioro hepático deberán ser observados cuidadosamente por si se presentara algún indicio de toxicidad, ya que como es metabolizado en hígado puede retardarse su eliminación.
- Los pacientes con un padecimiento renal deberán ser observados cuidadosamente por si algún indicio de toxicidad se presentara.
- Debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar pues puede causar espasmo del esfínter de Oddi. y pancreatitis aguda.
- Puede afectar la habilidad mental y/o física necesaria para efectuar adecuadamente las actividades de manejar u operar máquinas.

**b.- Tolerancia y dependencia:**

La tolerancia y la dependencia tanto física como psicológica puede desarrollarse con la administración repetida de los opioides. La adicción iatrogénica seguida de la administración de opioides es rara.

**c. Abstinencia:**

En algunos pacientes son posibles síntomas de abstinencia como náusea, vómito, diarrea, ansiedad y temblores, después de la conversión a fentanilo parches desde su analgésico opioide previo.

**d. Síndrome de abstinencia:**

Puede producirse este síndrome por cesación abrupta, reducción rápida de la dosis, disminución del nivel sanguíneo de la droga y/o la administración de un antagonista. Se caracteriza por todas o algunas de las siguientes manifestaciones:

**e. Embarazo:**

Aunque no se ha establecido la seguridad de fentanilo durante el embarazo, no deberá usarse en las mujeres con potencial de embarazo a menos que los beneficios esperados superen los posibles riesgos.

**f. Lactancia:**

- Puede pasar a la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

**7.- Efectos secundarios:**

**Solución inyectable intravenosa:**

- Son las asociadas a otros opioides intravenosos: depresión respiratoria, apnea, rigidez muscular (la cual puede involucrar a los músculos del tórax), movimientos mioclónicos, bradicardia, hipotensión (transitoria), náuseas, vómito y mareo.
- Otros efectos menos frecuentes son laringoespasma, reacciones alérgicas (como anafilaxia, broncoespasmo, prurito, urticaria) y asistolia,
- En casos raros se ha observado depresión respiratoria secundaria de rebote después de la operación.
- Cuando se utiliza con Droperidol se pueden observar escalofríos y/o estremecimientos, episodios alucinatorios postoperatorios y síntomas extrapiramidales.

**Parches:**

- Las reacciones adversas más serias son la hipoventilación, la dependencia y la sedación.
- Otros efectos adversos son: náuseas, vómito, constipación, hipotensión, bradicardia, somnolencia, cefalea, confusión, alucinaciones, euforia, prurito, sudoración y retención urinaria.
- Ocasionalmente se han reportado reacciones dérmicas tales como rash, eritema y prurito. Generalmente estas reacciones se resuelven dentro de las 24 horas después de retirar el parche.

**8.- Interacciones:**

**Solución inyectable intravenosa:**

- Medicamentos como barbitúricos, benzodiacepinas, neurolepticos, gases halogénicos, y otros depresores no selectivos del sistema nervioso central como el alcohol, pueden potenciar la depresión respiratoria de los narcóticos. Cuando los pacientes han recibido estos medicamentos, la dosis de fentanilo requerida puede ser menor que la usual. Igualmente la dosis de otros medicamentos depresores del sistema nervioso central deberá ser reducida.
- Se recomienda suspender los inhibidores de la MAO, semanas antes de cualquier procedimiento quirúrgico o anestésico.
- Cuando se utilice ritonavir debe reducirse la dosis del fentanilo para evitar su acumulación la cual puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria.
- El uso concomitante con droperidol puede aumentar el riesgo de hipotensión.

**Parches:**

- El uso concomitante con otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo opioides, sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculoesqueléticos, antihistamínicos sedantes y bebidas alcohólicas, pueden provocar un efecto aditivo depresor. Es posible la aparición de hipoventilación, hipotensión y sedación profunda o se puede producir coma.
- El ritonavir con fentanilo transdérmico puede resultar en un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos y puede causar una depresión respiratoria severa, por lo que no es recomendable su uso concomitante.

**9.- Sobredosis:**

**Solución inyectable intravenosa:**

- Se manifiesta por una extensión de las acciones farmacológicas del fentanilo. Dependiendo de la sensibilidad individual, el cuadro clínico es determinado primariamente por el grado de depresión respiratoria, la cual puede variar desde la bradipnea hasta la apnea.
- En caso de hipoventilación o apnea se debe administrar oxígeno y la respiración se debe asistir y controlar. Debe administrarse un antagonista narcótico como Naloxona, para el

control de la depresión respiratoria. Esto no debe excluir el uso inmediato de más contramedidas. La depresión respiratoria puede durar más que el efecto del antagonista, por lo que pueden requerirse dosis adicionales.

- Si la depresión respiratoria se asocia con rigidez muscular, un agente bloqueador neuromuscular intravenoso puede ser necesario para facilitar la asistencia o control de la respiración.
- El paciente debe ser observado cuidadosamente, debe ser mantenido el calor corporal y una adecuada administración de fluidos.
- Si la hipotensión es severa o si persiste, la posibilidad de hipovolemia debe ser considerada y si se presenta, debe ser controlada con la adecuada administración de líquidos parenterales.

#### **Parches:**

- Las manifestaciones de la sobredosis con fentanilo son una extensión de su actividad farmacológica, y la más seria es la depresión respiratoria.
- Las medidas a tomar en la depresión respiratoria son la remoción del parche, la estimulación física y verbal al paciente.
- Estas acciones pueden ser seguidas de la administración de un antagonista opiode específico como la naloxona. La depresión respiratoria seguida de una sobredosis puede durar más que el tiempo de acción del antagonista opiode. Los intervalos de la administración intravenosa del antagonista opiode deberán ser cuidadosamente seleccionados debido a la posibilidad de renarcotización después de que el parche es removido. Puede ser necesaria la administración o infusión continua de naloxona. El dar retroceso al efecto narcótico puede resultar en la aparición aguda del dolor y en la liberación de catecolaminas.
- Si la situación clínica lo justifica deberá asistirse la respiración y administrarse oxígeno, mantener el aporte de líquidos y mantener la temperatura corporal adecuada.
- Si se presenta hipotensión severa o persistente, deberá considerarse la hipovolemia y ser manejada con un apropiado suministro de fluidos parenterales.

#### **Bibliografía:**

Agencia Española de Medicamentos ([www.egemed.es](http://www.egemed.es)); Compendium Suisse des Médicaments ([www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch)); FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)); Medicines UK ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)); Expedientes para registro Fentanyl® y Durogesic®