



Perfusión intravenosa de opioides en el transoperatorio. Administración de opioides potentes. Sufentanyl

Dr. Joaquín Alfaro-Llamas

Médico Anestesiólogo. Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato

El uso de opioides en los últimos años, se ha incrementado por los enormes beneficios y ventajas que conlleva:

- Produce analgesia profunda.
- Mínima depresión cardiovascular.
- Disminuir la respuesta endocrina al estrés.
- Pueden ser revertidos por antagonistas competitivos.
- No desencadenan hipertermia maligna.

Como efectos negativos importantes producen depresión respiratoria, afectando tanto el volumen como la frecuencia en el ámbito de los centros respiratorios del tronco cerebral, deprimiendo las respuestas a los cambios del pH y del CO₂ y dosis-dependiente.

El mejor conocimiento de la neurofisiología, nuevas formas de administración y los nuevos fármacos han permitido un uso más racional de los mismos. Que requieren mayores conocimientos de su farmacología.

HISTORIA

El opio se extrae de la adormidera (*papaver somniferum*) su cultivo se extiende por Asia menor, India y Extremo Oriente. Y por sus efectos peligrosos conocidos se usó como medicamento hasta el siglo XVIII.

A principios del siglo XIX por intereses comerciales de Inglaterra se produjo una entrada masiva en China lo que trajo como consecuencia una toxicomanía masiva 6,000% de opiomanos en sólo 28 años. Finalizando en dos guerras por las cuales Inglaterra se anexó Hong Kong.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- Opiáceos: Fármacos derivados naturales del opio.

- Opioides: Agonista y antagonistas con actividad similar a la morfina. Naturales y sintéticos.
- Encefalinas: Opioides endógenos.
- Narcótico: Deriva de la palabra griega “estupor”

EL OPIO Y SUS DERIVADOS NATURALES

El opio se extrae del jugo lechoso blanco que proviene de la cápsula de la amapola y debe ser extraído durante la noche porque es muy sensible a la luz ultravioleta. Luego se deseca y transforma en polvo blanco.

Contiene varios alcaloides: Fenantrenos y bencilquinolonas.

El principal fenantreno la *morfina* 10%, codeína 0.5% y тебaina 0.2%.

Bensilisquinolínicos: Papaverina 1% (relajación de musculatura lisa intestinal y esfínteres), noscapina 10% antitusígeno muy utilizado en depresión respiratoria.

RECEPTORAS OPIOIDES

- Encefalinas
- Dimorfinas
- β-Endorfinas

Las dos primeras se producen en el ámbito de la sinapsis con efecto breve por mecanismos de recaptación e inhibición a nivel sináptico y analgesia es de máximo 3 min.

Las β-endorfinas se producen en la hipófisis, llegan al torrente circulatorio distribuyéndose por distintos receptores con un período de acción más largo, se inactiva lentamente con un período de acción de aproximadamente de 30 min. Que puede cambiar en cada individuo.

Los fármacos derivados de la morfina tienen interacción con uno o más receptores opioides imitando la acción de los péptidos opioides endógenos.

Con investigación exhaustiva de las últimas décadas se descubrieron 3 tipos de receptores:

Receptor	Ligando endógeno	Biología molecular	Denominación moderna
μ (Mu)	β-Endorfina	MOR	OP3
κ (Kappa)	Dimorfina	KOR	OP2
δ (Delta)	Encefalinas	DOR	OP1

Los receptores opioides son miembros de la familia de receptores *acoplados a proteína G*, los cuales consisten en 7 dominios hidrofóbicos que atraviesan la bicapa lipídica de la membrana celular. El receptor δ propuesto por Martín y cols. para explicar los efectos disfóricos de la nalorfina y ketamina, no es un receptor opioide pues no revierte con naloxona con una especial afinidad por los dextro y no por los levoisómeros de algunos benzomorfanos pero están relacionados con el receptor NDMA y pueden estar envueltos en el proceso de información nociceptiva de la médula espinal.

Los receptores opioides están ampliamente distribuidos en el SNC. La densidad de los *receptores μ* es mayor en el SNC y se relaciona con la regulación de la nocicepción y de la integración sensiomotora.

La distribución de los receptores δ es menos extensa.

Los receptores κ están relacionados con la nocicepción como la sustancia gris periacueductal, la regulación del balance hídrico y la ingesta de alimentos.

Opioides: Clasificación por su estructura química

1. Estructura pentacíclica:

- Naturales del opio: Morfina y codeína.
- Semisintéticos: Nalorfina y heroína.
- Derivados morfinomiméticos: Oxicodona, nalbufina, naloxona.

2. Estructura hexacíclica (derivados de la tebaina) buprenorfina, etorfina.

3. Estructura tetracíclica: Butorfanol, dextrorfanol.

4. Estructura tricíclica: Pentazocina, ciclazocina.

5. Estructura bicíclica:

- 4 fenilpiperidinas; petidina, meperidina.
- 1,2 y 1,3 -dinilpropilamida: *Fentanyl* y *sufentanyl*

6. Derivados de 3,3- denilpropilamida: Metadona, dextropropoxifeno.

7. Aminotetralina: Dezocina.

8. Otros: Tramadol, meptazinol.

Mecanismos de acción: En adicción a acción independiente, los sistemas actúan sinéricamente entre ellos para proporcionar analgesia. La unión de la encefalina al receptor delta (δ OP1) puede promover o inhibir la actividad del receptor μ (μ OP3) dependiendo si predomina leu o metaencefalina.

La leuencefalina potencia la analgesia inducida por opioides mientras que la metaencefalina la antagoniza. Los agonistas mu pueden producir analgesia en humanos así como efectos adversos como alteraciones locomotoras, sedación, diuresis y trastornos del SNC.

Los ligandos naturales para los receptores opioides son los péptidos opioides endógenos y todos los opioides de los mamíferos pertenecen a tres familias: Endorfinas, encefálicas y dimorfinas. Todos los péptidos opioides endógenos comparten un fragmento tetrapeptídico N-terminal común, con metionina y leucina y parecen tener una función de señal o mensajera. La β endorfina se une primariamente a los receptores μ mientras que las met y leuencefalinas se unen a los receptores μ y δ, las dimorfinas parecen ser el ligando natural para los receptores opioides κ(kappa).

Cada uno de éstos es derivado de distintos precursores, la proopiomelanocortina (POMC) proencefalinas y prodormofina. POMC expresada en la pituitaria y en la médula adrenal es la precursora de la β endorfina y otros péptidos como la ACTH MSH.

- Características de los receptores opioides
- Distribuidos ampliamente en el SNC
- Los ligandos endógenos son las endorfinas o péptidos opioides
- La morfina y sus derivados mimetizan la acción de las endorfinas
- Está ligado a la proteína G
- Inhiben adenilciclasa
- Activan corrientes de K
- Suprimen corrientes de Ca

Hay evidencia de un control GABAérgico sobre la expresión del gen de proencefalina.

En la médula espinal existe una plasticidad relacionada con la función de proencefalinas en las neuronas de la lámina I y II luego de la estimulación primaria aferente.

El SNC interviene en la respuesta al estrés, función sexual, balance hídrico, control autonómico, modulación nociceptiva y la respuesta al dolor, están también relacionados con el control y actividad de la liberación hormonal de la pituitaria y de la médula adrenal, la regulación del sistema inmune y crecimiento celular. Y en el desarrollo temprano del sistema nervioso como neuromoduladores y agentes neurotróficos.

La clave elemental son los receptores opioides en las membranas de las células nerviosas y otros tejidos que per-

miten a los opioides modificar los eventos intracelulares y alterar su función celular.

Las acciones de los opioides son primariamente inhibitorias, por alteraciones en la regulación de los canales de K⁺ y Ca²⁺. La activación de los receptores μ y δ incrementa la conductancia al K⁺ por apertura de los canales el agonista κ causan el cierre de N- canales de Ca²⁺ – reduciendo su conductancia. Es probable que la inhibición mediada por opioides de neurotransmisores como la sustancia P sea regulada por los cambios del Ca libre intracelular. La activación del receptor delta causa aumento transitorio en Ca²⁺ por apertura de los canales del mismo dependientes del voltaje sensible a la dihidropiridina. La activación de un receptor opioide no se lleva a cabo directamente sino a través de las proteínas ligadas al nucleótido guanina (proteína G). Dando por resultado un decremento en la actividad adenilciclasa y por ende disminución de la concentración intracelular de AMPc, éste sirve como un segundo mensajero intracelular activando y regulando proteincinasas específicas que catalizan la fosforilación de varios sustratos proteicos, que pueden ser enzima o canales iónicos.

Se han descrito receptores tisulares periféricos para opioides regulados por el sistema inmunitario como respuesta a una lesión local. Estos mecanismos aumentarían el número de receptores en el término de horas (6-8 h). Estas perspectivas permitirían que opioides poco liposolubles administrados por infiltración pudieran bloquear las vías del dolor sin pasar a la circulación evitando los efectos adversos. Puede ser una posibilidad.

La biología molecular abre nuevas áreas de investigación en las acciones de los opioides y sistemas relacionados. El colonado de receptores y las variantes del acoplamiento proporcionan nuevos blancos, pero en el futuro se podrán desarrollar agentes selectivos.

FARMACOCINÉTICA

Es el estudio de los fármacos en el cuerpo se incluyen los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción, y los datos se derivan de las mediciones de la concentración en plasma.

Los opioides no poseen efectos en el plasma pero poseen sitios de acción llamados *receptores* en diferentes tejidos.

La combinación del fármaco con este receptor inicia un efecto, su intensidad depende del número de receptores ocupados, su interacción es reversible y su efecto puede ser aumentado o disminuido al aumentar o disminuir la ocupación de tales receptores.

La concentración del fármaco a nivel del receptor es más importante que en el plasma pero no se puede medir, por tanto si el plasma es el vehículo de transporte es generalmente proporcional pero no necesariamente igual. Y su

nivel de concentración plasmática afecta a la concentración del receptor.

El comienzo y duración de acción están relacionados con el aumento y disminución del número de receptores ocupados.

La captación del fármaco está determinada por su tasa de distribución y por la capacidad del tejido para acumular el fármaco.

La tasa de *distribución* está determinada por el flujo sanguíneo, gradiente de concentración entre el plasma y el tejido y cociente de permeabilidad del fármaco. Para que un opioide alcance un tejido tiene que atravesar las membranas biológicas por disolución y difusión en la matriz de lipoproteína de la membrana.

Las propiedades más importantes para su difusión (coeficiente de permeabilidad) son:

- Tamaño molecular
- Ionización
- Solubilidad en lípidos

Los opioides son moléculas pequeñas y la permeabilidad no está limitada por el tamaño. La ionización, es importante pues los *no ionizados* son los que atraviesan la membrana. Cuando el pH esté más alejado del tejido más droga no ionizada y éste será altamente disponible para atravesar la membrana (pH debido a la matriz lipoproteica de la membrana, a mayor solubilidad en lípidos de una droga, la atravesía más rápidamente).

La capacidad de un tejido está determinada por la afinidad de una droga por este tejido en particular (coeficiente de *partición tejido/plasma*) y la masa del tejido.

La *afinidad* depende de la unión de la droga, la disolución, transporte activo hacia el tejido, la diferencia de ionización de la droga dependiente del pH entre plasma y tejido.

La *concentración* del opioide en plasma está determinada por la distribución y redistribución hacia sus sitios de acción (receptores), almacenamiento (sitios inactivos) y tejidos y órganos de eliminación.

La *eliminación* es el resultado de la biotransformación y/o excreción. Para opioides es en el hígado excepto el remifentanyl que se metaboliza por esterasas inespecíficas en plasma y otros tejidos.

La *biotransformación* de los opioides es usualmente hacer metabolitos inactivos o de menor actividad que facilitan la excreción por uno o más sitios, generalmente el riñón.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Subcutánea, (SC). Intramuscular (IM) intravenosa (IV) oral (VO) nasal, epidural, intratecal, intraventricular, intraarticular. Sublingual, parches dérmicos.

MAGNITUD DEL EFECTO

Comienzo de acción: Solubilidad del fármaco sangre/tejido, tamaño, flujo sanguíneo, dosis, vía de administración, determinan la magnitud y duración de acción. La rapidez de inicio de acción depende de la relación con la liposolubilidad, tamaño de la molécula, grado de ionización y fracción unida a proteínas.

Metabolismo: Hepático por el sistema citocromo P450. Todas las patologías que disminuyan el flujo sanguíneo hepático prolongan la duración de acción. La vida media de eliminación dependerá del volumen de distribución y de la depuración de la droga. Y la relación dosis-efecto y concentración plasmática efecto es variable de 1 a 10 veces dependiendo del volumen de distribución variando por factores como: edad, sexo, edo. general, patología agregada, magnitud, velocidad de inyección.

Los factores responsables de la variación:

- Biodisponibilidad del fármaco
- Función hepática y renal
- Función cardíaca
- Edad
- Patología agregada
- Actividad enzimática
- Diferencias genéticas y ambientales
- Interacciones medicamentosas

Edad: Los neonatos y menores de 3 meses son los más sensibles a la depresión respiratoria a nivel de SNC, y a la falta de desarrollo de músculos **intercostales**. Es necesario monitorizar intensamente. Pasan fácilmente la barrera hematoencefálica.

Los pacientes mayores de 60 años son más sensibles a los narcóticos. Sus concentraciones plasmáticas son más altas, probablemente farmacocinéticas (menor depuración, vida de excreción más prolongada, mayor volumen de distribución), farmacodinámicas (sensibilidad de receptores aumentada).

FÁRMACOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

- Agonistas puros: *Morfina, neperidina, fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil, D-propoxifeno, ¿Tramadol? y codeína*
- Agonistas parciales: *Buprenorfina*
- Agonistas antagonistas: *Nalbufina*
- Antagonistas: *Naloxona, naltrexona*

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

ANALGESIA

Se distinguen dos tipos de estímulos nociceptivos conducidos por diferentes vías y fibras neurales. Uno, dolor “prime-

ro o rápido” conducidas por fibras mielinizadas Δ con una velocidad de conducción de 5 a 15 milisegundos. Son de alto umbral a una estimulación mecánica es sentido inmediatamente y bien localizado. El dolor “segundo o lento” conducido por fibras amielínicas C de conducción lenta 0.5 a 2 milisegundos y su nocicepción es displacentera, difusa y pobremente localizada. Los opioides modulan selectivamente el segundo dolor y poco efecto sobre el primero.

Las fibras Δ y C entran en el asta dorsal de la médula espinal y hacen sinapsis con neuronas en las capas superficiales de la médula, lámina 1, sustancia gelatinosa (lámina 2) y algunos en lámina 5, y luego hacen sinapsis en el asta dorsal, la información nociceptiva se transmite al tracto espinotalámico.

En el asta dorsal los aferentes nociceptivos primarios se conectan con neuronas:

- Relevan la información hacia centros superiores en el cerebro.
- Son interneuronas excitatorias locales que relevan información a neuronas de proyección.
- Son interneuronas inhibitorias que regulan el flujo de la información nociceptiva a centros superiores.

Existen dos sitios anatómicos para la analgesia mediada por receptores opioides, supraespinal y espinal. El asta dorsal de la médula es el sitio primario. De las capas superficiales: láminas I, II y III del asta dorsal de la médula, contienen una variedad rica en neurotransmisores y neuromoduladores; noradrenalina, 5-HT, GABA, glutamato, sustancia P, somatostatina y colesistoquinina, así como encefalinas y dimorfinas. Estas neuronas hacen sinapsis con las terminales aferentes nociceptivas y dendritas de neuronas del asta dorsal que reciben información nociceptiva aferente.

Los receptores se localizan presinápticamente en las terminales aferentes primarias y dendritas de neuronas postsinápticas, y la inhibición descendente de las neuronas espinotalámicas está mediada en parte por activación de estas interneuronas y los pépticos opioides regulan su transmisión nociceptiva por una combinación de acción pre y postsináptica.

Presinápticamente inhiben la liberación de sustancia P, glutamatos y otros.

Postsinápticamente disminuyen la amplitud de los evocados por vía aferente potenciales postsinápticos exitatorios e hiperpolarizando la célula.

EFFECTOS DE LOS OPIOIDES

SNC: Producen analgesia, somnolencia, modificaciones del estado de ánimo y embotamiento. Sin pérdida de la conciencia. La circulación no se afecta pero la depresión respi-

ratoria y la retención de CO₂ pueden producir **vasodilatación cerebral y aumento de la presión del LCR, y no se observa con una buena ventilación**. Aumenta la PIC en pacientes que hipoventilan. Reducen la sensibilidad al CO₂ de los centros sin iniciar la ventilación espontánea. Pueden aumentar las pausas respiratorias, retrasar la espiración y producir respiración irregular y/o periódica con volúmenes corrientes reducidos, normales o aumentados.

Efectos excitatorios, convulsiones por excitación de células piramidales del hipocampo.

Efectos urinarios: Aumento del tono y peristaltismo, retención urinaria.

Efectos respiratorios:

Aumentar las pausas respiratorias

Retrasar la respiración.

Producir respiración irregular y/o periódica con volúmenes corrientes reducidos, normales o aumentados.

La intensidad y duración de la depresión respiratoria se relaciona con:

- Dosis administrada
- Velocidad de inyección
- Interacciones farmacológicas
- Estado y edad del paciente
- Farmacocinética del medicamento usado

Los agonistas puros producen un efecto más intenso: fentanyl, sufentanyl, alfentanyl.

En el período postoperatorio existen factores que estimulan la respiración: dolor, frío, ruido, contacto físico, aspiración de secreciones, traslado, pero al dejar de ser estimulados se deprimen nuevamente.

Tórax leñoso: Aumento del tono muscular:

Grado 0 ausencia de rigidez

Grado I escasa rigidez

Grado II rigidez moderada

Grado III rigidez severa

Es más frecuente con altas dosis, bolo y rapidez de inyección. Se puede prevenir con dosis de cevamiento con relaxantes musculares.

Efectos cardiovasculares. Bradicardia y vasodilatación, que dependen de la dosis y velocidad de acción.

SUFENTANYL

Es más liposoluble que el fentanyl 1,745 vs 955, con un menor volumen de distribución (2.8 l/kg) por esto es más potente.

Su eficacia es semejante. Su vida media de excreción B es menor 2.5 a 2.9 h. Con mayor índice terapéutico.

La afinidad a receptores es 8 veces mayor que el fentanyl con mayor afinidad a receptores $\mu 1$ que a los $\mu 2$ se une tam-

bien a receptores Δ y $\kappa 1$. Su comienzo de acción es intermedio entre el fentanyl y alfentanyl y la duración de acción depende de la dosis y el tiempo de administración. A dosis bajas 0.5- 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y medias 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ no hay diferencia con el fentanyl.

A dosis altas o en goteo continuo se espera una menor duración de acción, con menor depresión respiratoria, por su vida media de eliminación más corta.

Es un opioide cinco a diez veces más potente que fentanyl con idéntica eficacia. Más liposoluble y menor volumen de distribución. Su índice terapéutico (LD50/ED50) es semejante al de la morfina (26.716 su potencia es superior 4,500 que la morfina con eficacia similar). Estimula la liberación de serotonina.

Es 4-10 veces más potente que el fentanyl, su principal uso al comienzo fue para cirugía cardiovascular con dosis hasta de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sin efectos hemodinámicos. O bien 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para inducción e infusión para mantenimiento 0.006 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En combinación de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de midazolam. Hasta la salida de la circulación extracorpórea que se redujo a la mitad.

La depresión respiratoria es similar a la acción analgésica. A dosis bajas produce efecto breve en los centros de ventilación. La concentración plasmática en el sitio de acción cae rápidamente por debajo del umbral debido a la redistribución en tejidos periféricos en 60 min. Después al tejido graso. Si se administran dosis mayores o repetitivas, la concentración plasmática y la biofase se mantendrán por arriba del umbral de acción y deprimirá el centro respiratorio. La redistribución no asegura la caída plasmática pero el metabolismo y la excreción hepática y pulmonar serán determinantes para la caída plasmática. La depresión respiratoria dependerá del $t \frac{1}{2} B$ y factores que lo modifiquen.

La afinidad de los receptores del sufentanyl es 8 veces superior a la del fentanyl y mayor a los $\mu 1$ que a los $\mu 2$ esto explica la menor duración y magnitud de la depresión respiratoria. La analgesia dura más que la depresión respiratoria.

En la alcalosis hay vasoconstricción cerebral, disminuyendo la salida del fármaco del SNC y prolongando su acción. La hemodilución disminuye las proteínas plasmáticas aumentando el fármaco libre. En acidosis el sufentanyl libre en plasma es de 29%, fentanyl de 25% y alfentanyl 6%.

La velocidad de inyección influye en la llegada del fármaco al SNC, por esto la dosis calculada debe ser inyectada lentamente 30-60 seg (3 min) por vía IV. La probabilidad de apnea es directamente proporcional a la dosis, es conveniente administrar dosis medias o altas con un paciente bien intubado.

Las dosis en cirugía general varían entre 0.25 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en combinación con hipnóticos y de 1 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ aislado. Y las dosis de mantenimiento 0.008-0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

La concentración plasmática analgésica debe ser de 0.1 a 0.2 ng/ml y en procedimientos más doloroso de 0.2-0.4 ng/ml o hasta 1 ng/ml.

El tiempo medio de concentración sérica es de 8 (TMCS) es igual al propofol pero su vida media es de 577 min, después de una infusión de 8-9 h. En infusiones de más de 4 h de fentanyl y alfentanyl el fentanyl requiere 2 veces más de tiempo para disminuir la concentración plasmática en un 20%.

Tiene una rápida distribución y comienzo de acción, eliminación más rápida que el fentanyl con una depresión respiratoria más corta, pero con una duración de analgésica más prolongada por su mayor afinidad a receptores $\mu 1$ que $\mu 2$.

En la preparación preoperatoria resulta obvio la realización de la anamnesis así como un examen del estado general del paciente, catalogar y calificar el mismo y valorar su premedicación.

El monitoreo durante el trans y postanestésico inmediato, mediante monitores invasivos o no invasivos dependiendo del tipo de cirugía y clasificación del estado físico, neurológico, hemodinámico de cada paciente.

Valoración continua de nuestro paciente en la unidad de recuperación hasta tener la seguridad que puede trasladarse a su habitación o si es necesario a la UCI.

Sin olvidar dejar analgésicos suficientes para minimizar el dolor a la recuperación de analgésicos potentes que estamos usando.

Esquema de infusión para anestesia, sedación o analgesia endovenosa

Anestesia		Sedación o analgesia		
Mantenimiento dosis de carga	$\mu\text{g}/\text{kg}$	Mantenimiento $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Dosis de carga $\mu\text{g}/\text{kg}$	Mantenimiento $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Alfentanyl	50 - 100	0.5 - 2	10 - 20	0.25-1
Fentanyl	5 - 10	0.03 - 0.1	2	0.25-1
Sufentanyl	1 - 3	0.01 - 0.05	0.5	0.01
Ketamina	1,000 - 2,000	20 - 60	500 - 1,000	0.01
Propofol	1,000 = 2,000	40 = 120	250 a 700	10 a 40
Midazolam	20 a 120	0.25 a 1.0	25 a 75	0.25 a 1
Metohexital	1,000 a 2,000	40 a 120	250 a 1,000	10 a 40

Narcóticos usados por vía peridural

Fármaco	Dosis peridural en bolo	Inicio de analgesia	Duración de analgesia
Morfina	4 a 5 mg	23 \geq 6 min	12 - 19 h
Fentanyl	100 - 200 μg	10 - 20 min	2 - 3 h
Meperidina	25 - 100 mg	5 - 10 min	6h
Buprenorfina	60 - 300 μg	10 - 20 min	6 - 10 h
Sufentanyl	10 - 75 μg	5 - 10 min	2 - 6 h

REFERENCIAS

1. Aldrete JA. Texto de anestesiología teórico-práctica. 2^a edición. Editorial El Manual Moderno. México, D.F. Santafé de Bogotá 2004.
2. Bailey P. Respiratory effects of postoperative opioid analgesia. In: Seminars in anesthesia 1996;543-352.
3. Bovill JG, Warren PJ, Schuler JL, et al. Comparison of fentanyl, sufentanyl, and alfentanyl anesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. Anesth Analg 1984b;63:1081-1086.
4. Bovill JG. Pharmacokinetics of sufentanyl, 55 th Congress of IARS, march 8,1981:12.
5. Sebel PS, Bovill JG. Cardiovascular effects of sufentanyl anesthesia. Anesth Analg 1982;61:115-253.
6. Cafiero T, Mastronardi. Sufentanyl in balanced anesthesia for neurosurgery, comparative study with fentanyl. Erva Anestesiol 2000;66:787-91.