

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2023;120(2):105-112



Actualización del uso de opiáceos en anestesia: el sufentanilo

García-Trancho Andrea^a, Peralta Covadonga^a, Martínez-Ruiz Alberto^a

(a) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Euzkerraldea-Enkarterri-Cruces Hospital Universitario Cruces. Servicio Anestesiología-Reanimación. Barakaldo, España

Recibido el 14 de noviembre de 2022; aceptado el 21 de marzo de 2023

Resumen:

El sufentanilo es un opiáceo sintético de 5 a 10 veces más potente que el Fentanilo. Sus propiedades farmacológicas específicas le confieren ciertas ventajas como la estabilidad hemodinámica o su rápido inicio de acción y de recuperación. Su uso en anestesia está ampliamente extendido tanto en anestesia general como regional y en analgosedación en unidades de críticos. A continuación, se presenta una revisión de las características farmacológicas del sufentanilo, sus usos actuales y sus ventajas o inconvenientes según la última evidencia disponible.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Opiaceoen erabilera eguneratzea anestesian: sufentaniloa

Laburpena:

Sufentaniloa Fentaniloa baino 5-10 aldiz indartsuagoa den opiaceo sintetikoa da. Bere ezaugarri farmakologiko espezifikoez zenbait abantaila ematen dizkiote, hala nola egonkortasun hemodinamiko edo ekintza eta erreperazio hasiera azkarra. Anestesian asko erabiltzen da anestesia orokorrean zein eskualdekoan, eta analgosedazioan unitate kritikoetan. Jarraian, sufentaniloaren ezaugarri farmakologikoak, egungo erabilerak eta abantailak edo eragozpenak berrikusiko ditugu, eskura dugun azken ebidentziaren arabera.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

PALABRAS CLAVE

Sufentanilo.
Anestesia.
Cuidados críticos.
Opioides.
Cuidados intensivos.
Regional

GILTZA-HITZAK

Sufentaniloa.
Anestesia.
Zainketa kritikoak.
Opioideak.
Zainketa intentsiboak.
Eskualdekoa.

KEYWORDS

Sufentanil.
Anesthesia.
Critical care.
Opioids.
Intensive care.
Regional

Update on the use of opioids in anesthesia: sufentanil**Abstract:**

Sufentanil is a synthetic opioid five to ten times more potent than Fentanyl. Its specific pharmacological properties confer it some advantages like hemodinamical stability or fast onset and recovery time. Its use in anaesthesia is widely extended, in general surgery as well as regional anaesthesia, and for sedation in critical care units. Following a review of the pharmacological properties, current uses and the advantages and disadvantages is presented; following the latest evidence available.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción.

La búsqueda del opiáceo ideal en la anestesia se ha ido modificando con los años hacia la búsqueda del opiáceo adecuado y específico para cada tipo de paciente y procedimiento. El aumento de complejidad de los pacientes y la de las cirugías, junto con una mayor demanda de protocolos de corta estancia (fast-track), hacen que la búsqueda se dirija hacia opiáceos que ofrezcan una estabilidad hemodinámica, puedan usarse de manera prolongada y que permitan una recuperación rápida. El sufentanilo (SUF) posee ciertas de estas características gracias a sus propiedades farmacológicas específicas y podría ser el opiáceo de elección en algunos procedimientos.

Desarrollo.*Propiedades farmacológicas.*

El sufentanilo (SUF) (-N-[4(metioxymetil)-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidinil]-N fenilpropanamida: 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato) es un opioide sintético derivado de la fenilpiperidina. Con una potencia 5-10 veces mayor que la del fentanilo vía intravenosa¹, y de 3 a 5 veces vía epidural, es el opioide más potente del que disponemos en la actualidad (dosis equianalgésica respecto a la morfina de 0.01)^{1,2}.

Comercializado como citrato de sufentanilo, en ampollas de 5 y 50 µg ml⁻¹, su uso ha sido aprobado para administración intravenosa, epidural y subaracnoidea. Fuera de prescripción se utiliza vía intraarticular, transmucosa (intranasal y sublingual) y como adyuvante en bloqueos periféricos³.

Como el resto de opiáceos, el SUF se une a los receptores de opioides del sistema nervioso central. Posee una alta afinidad y especificidad por receptores μ (aunque también están involucrados en sus efectos los receptores κ y δ)^{1,2,4}. Su unión a la subunidad alfa de las proteínas específicas G de membrana produce una inhibición de los canales de calcio, y apertura de los canales de potasio, removiéndolo del espacio intracelular.

Esto resulta en una hiperpolarización de la neurona que inhibe la conducción del estímulo nervioso (a nivel central y periférico) y la liberación de neurotransmisores y sustancia P en las astas posteriores

de la médula. Clínicamente se traduce en un aumento del umbral del dolor, alteración de la percepción consciente y reacción emocional del dolor (en relación a la inhibición de las interneuronas de la médula espinal, sustancia gris periacueductal y núcleos del rafe), inhibición de las vías ascendentes del dolor y de la reacción simpática asociado al mismo.

El resto de subunidades (no alfa) estimulan las protein-quinasas activadas por mitógenos (MAPK), implicadas en la activación de las cadenas de eicosanoides inflamatorios. Usado en la anestesia quirúrgica, suprime la mayoría de respuestas hemodinámicas al estímulo quirúrgico y la liberación de hormonas de estrés (catecolaminas, insulina, GH, AFH, cortisol, activación del sistema renina – angiotensina...).

Es altamente liposoluble atravesando con facilidad la barrera hematoencefálica, una de las características que le confiere su rapidez de acción. Administrado vía intravenosa posee un inicio de acción de 1-3 minutos y de tres a seis para efecto máximo, con escasa acumulación y una eliminación también relativamente rápida. Sus efectos, con duración dosis-dependiente pueden ser antagonizados inmediatamente con la administración de naloxona^{1,2,4}.

De manera dosis dependiente, produce desde una potente analgesia hasta una anestesia total (a altas dosis para anestesia única con opiáceos). La depresión respiratoria, se instaura más lentamente con el uso de SUF y fentanilo, que con alfentanilo y remifentanilo, sin embargo un estudio realizado en voluntarios sanos⁵, muestra que la recuperación de la misma es más temprana con el SUF que con el fentanilo a pesar de mantener una analgesia más prolongada en el tiempo con el primero, sugiriendo un mayor confort con un menor riesgo de depresión respiratoria.

Vía epidural su alta liposolubilidad y capacidad de penetración de la barrera hematoencefálica produce analgesia rápida (15 min), con una duración aproximada de 3h.

Farmacocinética

La distribución del SUF corresponde a un modelo tricompartmental, con un tiempo medio de distribución rápida a tejidos periféricos de 1.4 min y un tiempo de redistribución más lento, de 17 min, con un largo periodo de per-

manencia a altas concentraciones tras una inyección única¹⁻⁶. El tiempo de acción mínimo tras una sola inyección es de 30 minutos, en los que el 97% del SUF habrá desaparecido del plasma, aunque el tiempo de acción relativa se prolonga entre 100-150 min para una dosis de 250-1500 µg. La vida media de eliminación es de 164 min para adultos, 76 min para adolescentes y disminuye hasta 97 min para niños entre 2-8 y años. En neonatos se prolonga hasta 434 min⁷.

Una de las propiedades más atractivas del SUF y que hace que muchos anestesiólogo se decanten por este opiáceo para su uso en infusiones continuas, es la vida media contextual (tiempo en el que la concentración de SUF desciende a la mitad tras la interrupción de la infusión continua y que es dependiente de la duración de la misma), que es de 30-35 min tras 4h de administración. Resulta menor que la del alfentanilo y fentanilo, (este último nunca alcanza una fase de meseta y continua aumentando exponencialmente en el tiempo) aunque mucho más prolongada que la del remifentanilo, que es ultracorto^{1,2,6}. Sin embargo, el SUF no necesita ser suplementado con otros opiáceos para la analgesia postoperatoria, ni produce hiperalgesia. Para administraciones más prolongadas (analgesia en unidades cuidados críticos) asciende a 4h tras 12 días de infusión continua por su acumulación en tejido grasos. Un estudio en relación a las depresiones respiratorias postoperatorias tras la infusión continua de opiáceos, observo que el los pacientes tratados con fentanilo, se producían picos secundarios de elevación en la concentración plasmática en el postoperatorio inmediato, mientras que estos picos no estaban presentes en los que recibieron SUF, sugiriendo un menor riesgo de depresión respiratoria con este fármaco⁸.

Posee una alta ionización (80% con un pKa a pH fisiológico de 8,0) y alta unión a proteínas plasmáticas, especialmente a la alfa 1-glicoproteína ácida (93% en varones, 91% en mujeres postparto y 79% en neonatos), que determinan un bajo volumen de distribución (menor que el del fentanilo): 1.7L kg⁻¹ para adultos, y 2.9 L kg⁻¹ para niños entre 2-8 años¹.

Se metaboliza fundamentalmente en el hígado mediante N-desalquilación, O-desmetilación oxidativa e hidroxilación aromática, y en menor medida en intestino delgado, por lo que su eliminación depende principalmente del flujo hepático más que del aclaramiento renal. También se ve afectado por la administración concomitante de otras drogas metabolizadas por los citocromos p450 (p.e: cimetidina, ranitina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina...). Posee un ratio de extracción de 0.7. El aclaramiento plasmático en adultos es de 12.7 ml kg⁻¹ min⁻¹, 12.8ml kg⁻¹ min⁻¹ en adolescentes y 30,5ml kg⁻¹ min⁻¹ en niños. Estudios para su uso en el trasplante hepático muestran que el aclaramiento extrahepático supone un 50% del total en este tipo de pacientes⁹.

Tan solo el 2% del fármaco es excretado inalterado en orina, mientras que el otro 80% lo hace en

forma de metabolito inactivo (N-fenil-propanamida principalmente) dentro de las 24h siguientes a la administración. El SUF no posee metabolitos activos, lo cual supone una ventaja frente al riesgo de acumulación de estos cuando se administra morfina o meperidina en paciente con insuficiencia renal.

Uso intravenoso en anestesia

El sufentanilo es un fármaco ampliamente extendido en la anestesia general, tanto en anestesia total con opiáceos como combinada con hipnóticos en anestesia total intravenosa, balanceada o analgesia. Una de las características clásicas del SUF es la estabilidad hemodinámica que proporciona. Su uso a dosis estándar tiene efectos sobre el tono vasomotor, con un aumento de la capacitancia venosa y una mínima dilatación arterial. Produce un descenso en el consumo de oxígeno y frecuencia cardíaca, sin efectos deletéreos en la contractilidad miocárdica (estudios ecocardiográficos no han encontrado cambios significativos en el índice cardíaco, la fracción de eyección, la función sistólica ni diastólica)¹⁰. Estos beneficios hemodinámicos y protección ante la estimulación autonómica han hecho que su uso sea extendido en la cirugía cardíaca, la anestesia en pacientes hemodinámicamente inestables o con isquemia miocárdica y la neurocirugía, donde la muchas veces la respuesta hemodinámica al estímulo quirúrgico resulta impredecible. Su uso para sedación o analgesia en pacientes conscientes, también es ampliamente aceptado por sus escasos efectos en el flujo cerebral y menor tasa de depresión respiratoria^{8,11}.

En la inducción combinada con un hipnótico, una dosis estándar de 0.5-1 µg kg⁻¹ es suficiente para la abolición de la respuesta hemodinámica en la intubación en pacientes premedicados con midazolam (concentración plasmática de 1.08 ng ml⁻¹), mientras que se requiere el doble (1.5 - 2 µg kg⁻¹) en pacientes no premedicados: (2.08 ng ml⁻¹)¹.

Para el mantenimiento de anestesia general (balanceada con agentes inhalatorios o combinada con otro agente iv) las dosis varían en función del agente concomitante administrado. Se ha visto que las necesidades son mayores cuando se combina con midazolam respecto al propofol. Al igual que otros hipnóticos y opiáceos, precisa un aumento de la dosis en pacientes con patología inflamatoria aguda en comparación con la cirugía programada debido a la variabilidad en el número de receptores de opiáceos y metabolismo que condicionan la situación clínica. La dosis estándar de carga (sin incluir la utilizada en la inducción) es de 0.25-0.2 µg kg⁻¹, siendo suficiente una dosis total 2 µg kg⁻¹ para anestesia de corta duración (1 -2 horas). La dosis de mantenimiento necesaria varía entre 0.5 - 1.5 µg kg⁻¹ h⁻¹ según las características del paciente y el estímulo de la intervención. Pueden precisarse bolos adicionales 0.1-0.25 µg kg⁻¹ para un refuerzo analgésico (0.5-10 µg kg⁻¹ para estímulos intensos como la incisión, es-

ternotomía...). Existen comercializados sistemas de infusión para SUF de concentración objetivo (TCI), siendo las dosis de 0.2-0.4ng mL-1. (1-3ng ml-1 para cirugía mayor; 0.25-1 ng ml-1 para cirugía menor; menor de 0.4ng ml-1 para mantener ventilación espontánea espontánea).

Para la prolongación de analgesia en el periodo postoperatorio suele suplementarse con dosis de 0.1-0.3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (0.2-0.4 ng ml-1).

En lo que a cirugías específicas se refiere, respecto al control del dolor de los pacientes sometidos a trasplante hepático, se han demostrado los beneficios del uso de anestesia regional, sin embargo, la mayoría de las veces las alteraciones de la coagulación hacen que los riesgos de inserción de un catéter epidural sean inaceptables. El uso de remifentanilo tiene riesgo de hiperalgesia y precisa suplementación con otros opiáceos y no está indicado ante inestabilidad hemodinámica. El SUF parece la opción más adecuada para su uso en perfusión continua, puesto que produce una menor depresión respiratoria y una analgesia más duradera que el fentanilo, siempre teniendo en cuenta el descenso de la capacidad metabólica y la posibilidad de un flujo hepático disminuido hacen necesario un ajuste minucioso de las dosis para evitar la aparición de efectos adverso¹².

En cuanto a la neuroanestesia, en la que los opiáceos de acción corta son de elección, y dentro de ellos el perfil ultracorto del remifentanilo supone una ventaja para la rápida educación y valoración neurológica, no se han observa diferencia de resultados en cuanto a tiempos de extubación en pacientes con remifentanilo Vs Sufentanilo, ni se tampoco en la estabilidad hemodinámica ni incidencia de efectos adversos¹³. Añadiendo la ventaja de que los pacientes tratados con SUF tienen un menor requerimiento analgésicos postoperatorios y parece que una mejor recuperación cognitiva¹⁴.

La monoanestesia con opiáceos, ha sido una técnica muy extendida en cirugía cardiaca (aunque su uso este en descenso por falta de evidencia en la mejoría de resultados) ha tenido al fentanilo y sufentanilo como protagonistas. Se basa en el uso único de altas dosis de opiáceos (acompañados de relajante muscular) para el mantenimiento de la anestesia. Con una inyección de 5-20 $\mu\text{g kg}^{-1}$ se SUF (habitualmente 8 $\mu\text{g kg}^{-1}$) administrada en 2-10 minutos es suficiente para la inducción anestésica e intubación oro-traqueal¹.

A diferencia de los hipnóticos intravenosos y los gases, los opiáceos no producen una depresión de la contractilidad, ni alteración de los reflejos cardiacos, produciendo una inducción gradual y bien tolerada, deseable en los pacientes con escasa reserva miocárdica o hemodinámicamente inestables.

El mantenimiento de la anestesia total precisa concentraciones de 5-20ng ml-1, con dosis totales de 15-30 $\mu\text{g kg}^{-1}$ para una extubación previsible en 12-18h. Debe tenerse en cuenta que el uso de circulación

extracorpórea produce fluctuaciones en las dosis de sufentanilo, secundarias a un descenso primario del fármaco en sangre por hemodilución, y el secuestro del fármaco en músculo y pulmones, que provocará un incremento secundario al salir de bomba. Además, una gran cantidad de SUF queda unido a los circuitos y tubuladuras del bypass.

Aun con la anestesia total con opiáceos en descenso en aras de potenciar los protocolos de corta estancia y extubación rápida, el SUF sigue usándose como opiáceo principal de la anestesia balanceada/equilibrada en la cirugía cardíaca. Un estudio comparativo con diferentes opiáceos, demostró que los opiáceos de acción corta como el sufentanilo y remifentanilo, a pesar de ser más caro que el fentanilo, permitían una extubación igual de rápida con un tiempo de estancia y coste similar¹⁵.

Anestesia pediátrica

La experiencia con el uso de SUF en pacientes pediátricos es amplia, instaurándose como el principal opiáceo dentro de la anestesia general en algunos países 16. Posee un amplio margen de seguridad por el alto aclaramiento de SUF en los niños, siendo las dosis estándar en edades entre los 3-12 años de 5-20 $\mu\text{g/kg}$ y ligeramente inferiores en neonatos (5-15 $\mu\text{g/kg}$) debido a la inmadurez metabólica. Su uso como agente inductor único para intubación en neonatos, produce unas condiciones óptimas de intubación, manteniendo la estabilidad hemodinámica y más aún si se administra atropina como premedicación para evitar la bradicardia¹⁷. La estabilidad hemodinámica que proporciona hace que sea útil en pacientes con cardiopatías congénitas^{18,19}.

Ha demostrado ventajas respecto al fentanilo en cuanto a disminución de la incidencia de agitación en la educación secundaria al uso de sevoflurano, y también una menor aparición de náuseas y necesidades de analgesia postoperatoria²⁰.

Otro de las ventajas del SUF, es su rápida absorción transmucosa, con una biodisponibilidad variable entre el 46 y el 47%, convirtiéndolo en un aliado para el uso intranasal en la sedación y analgesia del paciente pediátrico. A pesar de que su administración también produce sensación de quemazón, parece ser mejor tolerado que el midazolam, y aunque su uso fue controvertido en un principio por la aparición secundaria de efectos adversos como la rigidez torácica, los últimos estudios indican que dosis de 1 $\mu\text{g/kg}$, son seguras y producen una sedoanalgesia eficaz para pequeños procedimientos, solo o combinado con otros agentes intranasales como la dexmetomidina y la ketamina^{21,22}.

Anestesia regional

El uso de opiáceos en la anestesia regional axial, acelera la instauración de la anestesia, prolonga el tiempo analgésico y potencia la efectividad de los bloqueos, esto permite disminuir la dosis de anes-

tésico local 23 y los efectos secundarios del mismo (menor bloqueo motor y simpático). El efecto es dependiente de la dosis, volumen y espacio anatómico. Actúa en las fibras preganglionares y principalmente en los receptores μ -1, estabilizando la reacción al estrés quirúrgico²⁴.

La dosis habitual en anestesia epidural es de 0.5-1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ cuando se usa una baja concentración de anestésico local, y algo menor (0.25 a 0.75 $\mu\text{g kg}^{-1}$) si se incrementa la concentración del mismo (pe: Ropivacaina 0.3%). Dosis iniciales de 0,75 microgramos kg^{-1} , diluidas en 10 ml, permiten una analgesia óptima de cuatro a ocho horas con una analgesia y una adecuada supresión de la respuesta al estrés tanto en cirugía traumatológica, general y urológica, como cirugía torácica^{24,25} pudiendo administrarse bolos suplementarios de 25 a 50 microgramos en función de los signos de disminución de la analgesia. Su uso en anestesia regional pediátrica también está documentado, y se obtienen mejores resultados con el SUF respecto al fentanilo^{26,27}.

La analgesia postoperatoria vía epidural puede administrarse en bolos (0,75 microgramos kg^{-1}) o en perfusión a dosis de 0,2 a 0,3 microgramos/ kg/hora , combinado con anestésico local a diferentes concentraciones, con una alta eficacia, aunque asocia los efectos adversos típicos de los opiáceos como son las náuseas y especialmente prurito²⁸. El SUF administrado de manera aislada por catéter torácico también es eficaz para el control del dolor tras toracotomías, y posee una analgesia más potente y con un inicio de acción más rápido que el Fentanilo²⁹.

Para la anestesia intradural se utilizan dosis de 1.25 μg -10 μg , (usualmente 5 μg) en intervenciones de extremidad inferior y urológica. Al igual que vía epidural, acelera el efecto analgésico, aumenta la potencia anestésica y la duración del bloqueo y permite disminuir el uso de anestésico local³⁰. Comparado con el fentanilo vía intratecal, demuestra un inicio de acción más rápido, con una mayor duración de la analgesia aunque con alta incidencia de prurito, que se controla con el uso de dosis inferiores 1.5 μg^{31} .

Su uso como coadyuvante a los bloqueos regionales periféricos, fuera de prescripción, parece alargar la duración del bloqueo motor y sensitivo^{32,33}. Aunque la utilización de opiáceos a nivel periférico sigue siendo controvertida debido a que no hay evidencia que respalde la presencia de receptores opiáceos a nivel axonal periférico, y su efecto beneficioso parece secundario a la absorción sistémica del fármaco³⁴.

Obstetricia

Aunque no se han demostrado teratogenicidad en estudios realizados en animales, no existen estudios en humanos, por lo que el SUF pertenece a la categoría C de fármacos durante el embarazo. No se recomienda su uso intravenoso para anestesia general en cesárea previo a la sección del cordón umbilical puesto que a pesar de que su concentración en sangre fetal es un 20% menor que en el plasma materno, indu-

ce los mismos efectos secundarios que el resto de los opiáceos en el neonato. No está documentado el paso del sufentanilo a la leche materna por lo que se recomienda suspender la lactancia durante las 24h siguientes a la administración intravenosa del fármaco.

Su uso vía regional (tanto epi como intradural) no tiene efectos deletéreos en el feto³⁵ y permite disminuir la dosis de anestésico local³⁶. Gracias a su alta liposolubilidad, tiene una mayor penetración en la médula espinal comparado con el fentanilo, con una analgesia más rápida (característica útil en caso de cesáreas urgentes) y sus bajas concentraciones plasmáticas en sangre materna gracias a un gran volumen de distribución resultan en una menor concentración en sangre umbilical³⁷.

Para el trabajo de parto, la dosis de inicio en bolo epidural es de 5-15 μg (1.5 - 2.5 μg vía intratecal si se utiliza anestesia combinada) y puede mantenerse a bolos o mediante perfusión continua a dosis de 0.1-0.3 $\mu\text{g/kg/hora}$ (habitualmente perfusiones de 0,3 - 0,5 $\mu\text{g/mL}$). Combinado con anestésico local, obtienen una analgesia óptima³⁷. La dosis necesaria de anestésico y opiáceo es mayor para la anestesia en cesáreas. Vía intradural es de 5 μg - 10 μg . Vía epidural puede aumentar hasta 15 mcg^{38} .

Sedoanalgesia en unidades de críticos

El uso del SUF en la sedación de pacientes críticos, persigue su efecto de estabilización hemodinámica con una analgesia satisfactoria³⁹ y evitar los inconvenientes del uso de la morfina y el fentanilo, como la acumulación tras infusiones continuas prolongadas⁴⁰. Las dosis varían de 0.2 $\mu\text{g/kg/h}$ según el grado de sedación requerida y la administración de otros fármacos asociados (sedación multimodal)⁴¹. Un estudio multicéntrico reciente demuestra que en sedaciones prolongadas de 48-168h la analgesia con SUF es más eficaz que con fentanilo, con un mayor descenso de parámetros inflamatorios y una menor interferencia fisiológica e incidencia de hipotensión, sin observarse diferencias en la incidencia de otros efectos adversos como los vómitos o los escalofríos⁴².

La sedación con remifentanilo tiene la ventaja de un cese de acción más rápido, permitiendo una temprana evaluación neurológica, pero su contraindicación en pacientes inestables y la desaparición inmediata del efecto analgésico hace del sufentanilo una alternativa razonable y extendida^{43,44}.

Reacciones adversas

El sufentanilo posee reacciones adversas comunes al resto de opiáceos, aunque algunos poseen manifestaciones diferentes dado a su estructura molecular específica¹. Comparado con el fentanilo, demuestra una menor incidencia de náuseas y vómitos²⁰. Los síntomas eufóricos también son menos comunes por un efecto limitado en las estructuras dopaminérgicas. Su influencia en el flujo cerebral es menor comparado con fentanilo.

Uno de los efectos secundarios frecuentemente asociados es la bradicardia, relacionada con la velocidad de infusión del fármaco. Puede evitarse con una inyección fraccionada o lenta o administrando atropina como premedicación en la inducción.

Al igual que el remifentanilo, la administración rápida está relacionada con la aparición de rigidez torácica inmediata o tardía, que responde a naloxona. El mecanismo de acción es desconocido. Sin embargo, un estudio reciente parece relacionar la dificultad para la ventilación manual durante la anestesia con SUF al cierre de la vía respiratoria superior, y no a la rigidez torácica⁴⁴. La incidencia de escalofríos postoperatorios parece similar a la del remifentanilo.

La reacción adversa más frecuente en anestesia regional (tanto epidural como intratecal) es el prurito que responde parcialmente a naloxona y parece controlarse con la disminución de la dosis. No se ha demostrado relación con la liberación de histamina (no produce liberación de la misma a diferencia de la morfina)²⁸.

Conclusiones

La complejidad creciente de los pacientes y cirugías en la actualidad exige una revisión continua de los fármacos disponibles para conseguir una adecuación de las características fisicoquímicas a las necesidades requeridas. El sufentanilo parece ser un opiáceo adecuado antes pacientes con riesgo de inestabilidad hemodinámica, pacientes con insuficiencia renal con riesgo de acumulación de metabolitos, y pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Su rápido inicio de acción también supone una ventaja en procedimientos de urgencia, especialmente en técnicas de anestesia neuroaxial. Al alcanzar una fase de meseta en infusiones continuas, con una eliminación predecible, supone una alternativa al remifentanilo, tanto en anestesia como en sedación, especialmente en aquellos pacientes en los que los requerimientos analgésicos sean elevados, sin hacer necesario la suplementación posterior con morfina. En resumen, dentro del abanico de fármacos opiáceos disponibles, el sufentanilo tiene su lugar específico y diferenciado como alternativa razonable, incluso de elección en ciertos procedimientos según la evidencia disponible.

Preguntas.

1. *Cuál de las siguientes respuestas es la incorrecta respecto a las propiedades farmacológicas del sufentanilo:*

- A. Posee una potencia 10 veces mayor que la del Fentanilo.
- B. Su efecto fundamental es sobre los receptores μ .
- C. Su metabolización y eliminación depende principalmente del aclaramiento renal.
- D. Posee una alta ionización y alta unión a proteínas plasmáticas.
- E. Es altamente liposoluble.

2. *Respecto a las ventajas del Sufentanilo, señale la verdadera:*

- A. Vía intravenosa no produce efectos deletéreos en el feto.
- B. Vía epidural no se asocia a prurito al no producir liberación de histamina
- C. No tiene metabolitos activos.
- D. La recuperación de la depresión respiratoria es más rápida que con remifentanilo
- E. Su metabolismo no se ve interferido ante un descenso del flujo hepático.

3. *Respecto al uso del Sufentanilo en anestesia intravenosa es incorrecto.*

- A. La insuficiencia hepática es una contraindicación para su uso.
- B. Su uso produce un descenso del consumo de oxígeno miocárdico sin alteración de la contractilidad.
- C. Puede realizarse una inducción y mantenimiento de anestesia con sufentanilo como único fármaco.
- D. Existen disponibles sistemas de infusión por objetivo de concentración (TCI) para sufentanilo.
- E. Su uso en perfusión continua no produce acumulación significativa en una cirugía de tiempo medio.

4. *Con respecto al uso del Sufentanilo en anestesia regional señale la opción correcta.*

- A. La dosis anestésica de sufentanilo requerida vía epidural es independiente de la concentración de fármaco anestésico local.
- B. La alta liposolubilidad le otorga un inicio de acción más rápido vía epidural e intratecal que el fentanilo.
- C. El prurito es un efecto adverso infrecuente.
- D. La administración continua de sufentanilo vía epidural produce altas concentraciones de fármaco en sangre de cordón fetal.
- E. Se cree que su efecto analgésico como coadyuvante en los bloqueos regionales se debe a su efecto en los nervios periféricos.

5. *En el uso de sufentanilo en analgesia sedación. Señale la opción correcta.*

- A. Está contraindicado en pacientes hemodinámicamente inestables.
- B. Permite una rápida recuperación neurológica para realizar ventanas de sedación debido a una vida media contextual estable en perfusiones continuas prolongadas.
- C. Precisa suplementación con otro opiáceo si se retira la sedación para evitar hiperalgesia.
- D. Produce menos escalofríos que el sufentanilo
- E. No existe riesgo de aparición de tolerancia en perfusiones prolongadas.

Bibliografía.

1. Rosow C, Dershwitz M. Pharmacology of Opioid Analgesics. En: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM. eds. Anesthesiology, 2e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.

2. Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 1988; 36: 286-27.
3. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. *Proc Nat Acad Sci*. 1993; 90: 5391-2.
4. Bailey PL, Streisand JB, East KA, East TF, Isern S, Hansen TW, et al. Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg*. 1990; 70: 8-7.
5. Johnson KB, Healy A. The Clinical Pharmacology of Opioids. In: Johnson KB. eds. *Clinical Pharmacology for Anesthesiology*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
6. Lundeborg S1, Roelofse JA. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Paediatr Anaesth*. 2011; 21(3):274-9.
7. Ourahma S, Marchetti F, Clergue F. Perfusion peropératoire de fentanyl ou de sufentanil: concentrations plasmatiques et modifications respiratoires postopératoires. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993; 12: 357.
8. Raucoules-Aimé M, Kaidomar M, Levrone JC, Le Moing JP, Goubaux B, Gugenheim J, Grimaud D. Hepatic disposition of alfentanil and sufentanil in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*. 1997; 84(5):1019-24.
9. Bhavsar R, Sloth E, Folkersen L, Greisen JR, Jakobsen CJ. Sufentanil preserves hemodynamics and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55: 1002-7.
10. Hans P, Bonhomme V. Anesthetic management for neurosurgery in awake patients. *Minerva Anesthesiol*. 2007; 73: 507-5.
11. Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, Milevoj M, Pettenuzzo T, Gringeri E, et al. Pain Control After Liver Transplantation Surgery. *Transplantation Proceedings*. 2014; 46 (7): 2300-7
12. Djian MC, Blanchet B, Pesce F, Sermet A, Disdet M, Vazquez V, et al. Comparison of the Time to Extubation After Use of Remifentanyl or Sufentanil in Combination with Propofol as Anesthesia in Adults Undergoing Nonemergency Intracranial Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Clinical Therapeutics*. 2006; 28(4): p560-8
13. Martorano PP, Aloj F, Baietta S, Fiorelli A, Munari M, Paccagnella F, et al. Sufentanil-propofol vs remifentanyl-propofol during total intravenous anesthesia for neurosurgery. A multicentre study. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74(6):233-43.
14. Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N. A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanyl for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg*. 2001; 93: 859-5.
15. Constant I, Louvet N, Guye ML, Sabourdin N. General anaesthesia in children: a French survey of practices. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012; 31(9):709-23
16. Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, et al. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr*. 2014; 14 :120.
17. Rakanrattana U, Suksompong S: Comparison of sufentanil and fentanyl for surgical repair of congenital cardiac defects. *J Med Assoc Thi*. 2002; 85 (Suppl. 3): 807-7
18. Glenski JA, Friesen RH, Hassanein RS, Henry DBJ. Comparison of the hemodynamic and echocardiographic effects of sufentanil, fentanyl, isoflurane, and halothane for pediatric cardiovascular surgery. *Cardiothorac Anesth*. 1988 ; 2(2):147-8.
19. Li X, Zhang Y, Zhou M, Xia Q, Li W, Lu Q. The effect of small dose sufentanil on emergence agitation in preschool children following sevoflurane anesthesia for elective repair of unilateral inguinal hernia. *Saudi Med J*. 2013; 34(1):40-5
20. Hitt JM, Corcoran T, Michienzi K, Creighton P, Heard C. An evaluation of intranasal sufentanil and dexmedetomidine for pediatric dental sedation. *Pharmaceutics*. 2011; 21;6(1):175-9.
21. Nielsen BN, Friis SM, Rømsing J, Schmiegelow K, Anderson BJ, Ferreirós N et al. Intranasal sufentanil/ketamine analgesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(2):170-10.
22. Li H, Li Y, He R. Sparing effects of sufentanil on epidural ropivacaine in elderly patients undergoing transurethral resection of prostate surgery. *Yonsei medical journal*. 2015. 56 (3): P832-7
23. Hong JY, Yang SC, Yi J, Kil HK. Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after radical retropubic prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55: 282-7
24. Cosmo G, Congedo E, Lai C, Sgreccia M, Amato A, Beccia G, et al: Ropivacaine vs. levobupivacaine combined with sufentanil for epidural analgesia after lung surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 1020-5.
25. Sendasgupta C, Makhija N, Kiran U, Choudhary SK, Lakshmy R, Das SN: Caudal epidural sufentanil and bupivacaine decreases stress response in paediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2009; 12: 27-33.
26. Cho JE, Kim JY, Kim JE, Chun DH, Jun NH, Kil HK. Epidural sufentanil provides better analgesia from 24 h after surgery compared with epidural fentanyl in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1360-3
27. Sitsen E, Poorten F, Alphen W, Rose L, Dahan A, et al: Postoperative epidural analgesia after total knee arthroplasty with sufentanil 1 mg/ml combined with ropivacaine 0.2%, ropivacaine 0.125%, or levobupivacaine 0.125%: a randomized, double-blind comparison. *Reg Anesth Pain Med*. 2007; 32: 475-5.

28. Bhargava S, Tamaskar A, Chakravarty N, Shende S, Shidhaye RV. Comparative study of thoracic epidural fentanyl with sufentanil for postoperative pain relief in thoracic surgery. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*. 2015; 18(3). Pages 260-4
29. Popping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Opioids added to local anesthetics for single intrathecal anaesthesia. *Eur J Anesthesiol*. 2011; 28 (Suppl. 48): 6-4
30. Motiani P, Chaudhary S, Bahl N, Sethi AK: Intrathecal sufentanil versus fentanyl for lower limb surgeries – a randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2010; 26: 507-6.
31. Azimaraghi O, Marashi SM, Khazaei N, Pourhasan S, Movafegh A. The effect of adding sufentanil to 0.5% hyperbaric bupivacaine on duration of brachial plexus blockade in chronic opium abusers: A randomized clinical trial. *Anesthesiology and Pain Medicine* . 2015; 5(3)
32. Antonucci S. Adjuvants in the axillary brachial plexus blockade. Comparison between clonidine, sufentanil and tramadol. *Minerva Anesthesiol*. 2001; 67(1-2):23-7.
33. Weller RS, Butterworth J. Opioids as local anesthetic adjuvants for peripheral nerve block. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2004; 8 (3): 123–5.
34. Wang K, Cao L, Deng Q, Sun LQ, Gu TY, Song J. The effects of epidural/spinal opioids in labour analgesia on neonatal outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth*. 2014; 61(8):695-14.
35. Chen X, Qian X, Fu F, Lu H, Bein B. Intrathecal sufentanil decreases the median effective dose (ED50) of intrathecal hyperbaric ropivacaine for caesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54: 284-6
36. Bauchat J, Wong CA. Neuraxial Labor Analgesia and Effect on Labor. In: Santos AC, Epstein JN, Chaudhuri K. eds. *Obstetric Anesthesia*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
37. Toledo P. Anesthesia for Cesarean Section and Postoperative Analgesia. In: Santos AC, Epstein JN, Chaudhuri K. eds. *Obstetric Anesthesia*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015
38. Kröll W, List WF. Is sufentanil suitable for long-term sedation of a critically ill patient. *Anaesthesist*. 1992; 41(5):271-5
39. Costa MG, Chiarandini P, Della Rocca G. Sedation in the critically ill patient. *Transplant Proc*. 2006;38(3):803-4.
40. Wappler F, Scholz J, Prause A, Möllenberg O, Bause H, Schulte am Esch J. Level concept of analgesic dosing in intensive care medicine with sufentanil. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998 Jan;33(1):8-13
41. Yang H, Sun R, Chang Y, Fu Y, Li B, Qin B, et al. A multicenter randomized controlled trial of sufentanil for analgesia/sedation in patients in intensive care unit. *Chinese Critical Care Medicine*. 2014; 26 (2); 94-6.
42. The SRLF Trial Group. Sedation in French intensive care units: a survey of clinical practice. *Annals of Intensive Care*. 2013, 3:24????
43. Soltész S, Biedler A, Silomon M, Schopflin I, Molter GP. Recovery after remifentanyl and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth*. 2001; 86: 763-8.
44. Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, Nagasaka HJ . Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis. *Clin Anesth*. 2015.