

## Alfentanyl en Pacientes con Cardiopatías Congénitas

Fco. Javier Molina-Méndez\*, Pastor Luna-Ortiz\*\*, María Del Carmen Lespron-Robles\*\*\*, Milagro Rojas-Gonzalez†, Octavio Gonzalez-Chon\*\*\*, Bernardo Fernández-Rivera\*\*\*, Jorge Romero-Borja\*\*\*, María De Lourdes Bernal-Flores\*\*\*, Alejandro Ruiz-Duron§

### RESUMEN

Se estudiaron 39 pacientes con diferentes cardiopatías congénitas programados para corrección total de la misma bajo circulación extracorporea, administrándose anestesia balanceada con halogenado e infusión de clorhidrato alfentanyl en diferentes tiempos durante el acto anestésico quirúrgico, monitorizándose electrocardiograma de superficie, presión arterial invasiva, presión venosa central, tomándose muestras sanguíneas arteriales para verificar concentraciones plasmáticas de alfentanyl así mismo las variables hemodinámicas para correlacionar dichas muestras; dichos tiempos de medición fueron: control, 3 min, incisión de piel, esternotomía, circulación extracorporea, cierre de esternón y fin de la cirugía; concluyéndose que las dosis administradas provee adecuada anestesia, así mismo se conserva estabilidad hemodinámica. Obteniéndose concentraciones plasmáticas adecuadas de anestesia cuando dichos niveles fueron de 192-303 ng/ml.

**Palabras Claves:** Cardiopatías congénitas, Alfentanyl, Circulación extracorporea

### SUMMARY

#### ALFENTANYL IN PATIENTS WITH CONGENITAL CARDIOPATHIES

Trabajo realizado en el Instituto Nacional De Cardiología "Ignacio Chávez" México. D.F.\*Subjefe de anestesiología; \*\*Jefe de anestesiología; \*\*\*Médico adscrito de anestesiología; †Exresidente de anestesiología; §Cirujano cardiotorácico. Correspondencia: Fco. Javier Molina Méndez. Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Juan Badiano No. 1. México D.F.

39 patients with several cardiopathies scheduled for correction under extracorporeal circulation were studied. Alfentanyl was infused as a supplement of halogenated inhaled anesthetic. The hemodynamic and plasma levels of alfentanyl were evaluated during the procedure. Plasma levels of alfentanyl of 193 - 303 ng/ml were adequated for surgical anesthesia, and adequated hemodynamic parameters

**Key Words:** Cardiopathies: congenital; opioids: alfentanyl; surgery: extracorporel circulation

A finales del siglo XIX, grandes dosis de sulfato de morfina (1-2 mg/kg) en ocasiones en combinación con escopolamina fue administrada en pacientes quirúrgicos como anestésico único<sup>1</sup>; asociándose esta técnica con una alta morbilidad<sup>2</sup>, por lo que se relegó hasta 1969 cuando Lowenstein reintroduce nuevas técnicas anestésicas con grandes dosis de opioides en cirugía cardiovascular<sup>2,3</sup>, así mismo se percata de las desventajas de estas por su amnesia incompleta, respuesta hipertensiva al estímulo quirúrgico, hipotensión secundaria a liberación de histamina asociado esto último a morfina, así como bradicardia<sup>3</sup>. Con estos antecedentes se inicia la investigación para desarrollar opioides sintéticos más potentes y menos tóxicos, siendo desarrollado en primer término el citrato de fentanyl en 1960; 50-100 veces mas potente que la morfina<sup>2</sup>. En 1974 se sintetiza el citrato de sufentanyl con más potencia analgésica que el fentanyl; así misma se desarrolla el clorhidrato de alfentanyl en 1978 con

potencia analgésica intermedia y de duración mas corta. Las técnicas anestésicas con opioides tienen la ventaja de ofrecer excelente estabilidad cardiovascular<sup>4</sup>.

El clorhidrato de alfentanil es un analgésico opioide, derivado de la fenilpiridina análogo al fentanyl<sup>5</sup>, agonista puro de los receptores opioides pre y postsinápticos en el sistema nervioso central y otros tejidos<sup>6</sup>, con disociación rápida para los receptores  $\mu^7$ , simulando la acción de las endorfinas<sup>6</sup>. La unión de un agonista opioide exógeno o ligandina endógena inhibe la actividad de la adenilciclasa produciendo hiperpolarización de las neuronas con supresión espontánea de la respuesta evocada. Los opioides interfieren en el transporte de calcio e interactúan presinápticamente para interferir con la liberación de neurotransmisores incluyendo acetilcolina, dopamina, norepinefrina y sustancia P<sup>6</sup>.

Durante el bypass cardiopulmonar se aumenta el volumen de distribución, vida media de eliminación y la fracción libre del alfentanil<sup>7</sup>; la depuración total del alfentanil en niños y adultos al parecer es igual<sup>8</sup>, aunque existen reportes donde la depuración es mayor en niños<sup>9</sup>, así mismo la vida media de eliminación es el doble en el paciente cirrótico<sup>10</sup>; en los pacientes con insuficiencia renal la depuración y eliminación del alfentanil no se altera, pero el volumen de distribución se aumenta significativamente<sup>11</sup>.

Las concentraciones plasmáticas entre 50-150 ng/ml producen analgesia y sedación ligera<sup>12</sup>. Estudios en animales con diferentes dosis de alfentanil (160, 320, 640,  $\mu\text{g/kg}$ ), conservan el flujo sanguíneo cerebral, presión arterial media, y resistencia vascular cerebral en condiciones de hipoxia o hipercarbia, sugiriendo que puede ser útil cuando los mecanismos compensatorios cerebrales están alterados<sup>13</sup>. Existen estudios que indican que el alfentanil se asocia a mínima depresión cardiovascular<sup>14</sup>.

Estudios efectuados en humanos demuestran que 1200  $\mu\text{g}$  de alfentanil bloquea el aumento en las

concentraciones de la hormona del crecimiento y antidiurética durante cirugía, bypass cardiopulmonar y después de cirugía<sup>15</sup>. La concentración plasmática adecuada para un procedimiento anestésico varía entre 270 y 412 ng/ml dependiendo del estímulo quirúrgico<sup>16</sup>.

Se han comunicado métodos para alcanzar concentraciones plasmáticas entre 300 y 400 ng/ml de alfentanil en cirugía general en combinación con óxido nitroso al 65% más oxígeno; ellos recomiendan una dosis de carga de 176  $\mu\text{g/kg}$  y posteriormente infusión constante de 1.3  $\mu\text{g/kg/min}$ ; así mismo infusiones de 12.5 a 50  $\mu\text{g/kg/min}$  ofreciéndose estabilidad hemodinámica durante cirugía de revascularización coronaria, durante este estudio la administración de alfentanil inicia con la inducción de 3 mg/min más 2 mg en bolo para facilitar la intubación orotraqueal (dosis media de inducción  $60 \pm 20 \mu\text{g/kg}$  y a la intubación  $6.5 \pm 2-3 \text{ mg}$ ) después se inicia la infusión a 50 mg/hr hasta iniciar bypass cardiopulmonar disminuyendo la dosis a 12.5 mg/hr. Si durante la cirugía se presenta aumento del 20% de la presión arterial media se administra bolo adicional de 2.5 mg (dosis media de  $1030 \pm 240 \mu\text{g/kg}$  para un tiempo de  $5.4 \pm 0.09 \text{ hrs}$ ) alcanzando concentraciones plasmáticas de 0.54 a 1.76  $\mu\text{g/ml}$ . La conciencia se recupera  $3.1 \pm 1.4 \text{ hrs}$  después, con una concentración plasmática promedio de  $0.27 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ <sup>18</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 39 niños programados para corrección quirúrgica de diferentes cardiopatías congénitas; 23 masculinos, y 16 femeninos, con una edad promedio de  $7.23 \pm 4.7$  años y peso de  $15.56 \pm 7.0 \text{ kg}$  clasificados en ASA (Sociedad Americana de anestesiología) II - III y NYHA (Asociación de corazón de Nueva York) II - III (figura 1).

Se recibieron en sala de operaciones sin premedicación, monitorizándose electrocardiograma de superficie (osciloscopio) en DII,  $\text{SpO}_2$ , iniciándose la inducción anestésica con flujos altos de oxígeno al 100% más halotano en concentraciones máximas inspiradas de 2 vol% con sistema Bain; se procede a canalización de venas periféricas y administración de bromuro de pancuronio intravenoso a dosis de 100  $\mu\text{g/kg}$  para efectuarse intubación traqueal 3 minutos después bajo laringoscopia directa, manteniéndose anestesia con fracciones inspiradas de oxígeno al 100% a 3 - 6 lts/min e isoflurano entre 0.5 - 1 vol.%; excepto durante circulación extracorporea donde el oxígeno se mantiene a 1 lt/min y el halogenado suspendido, administrándose dosis suplementarias de

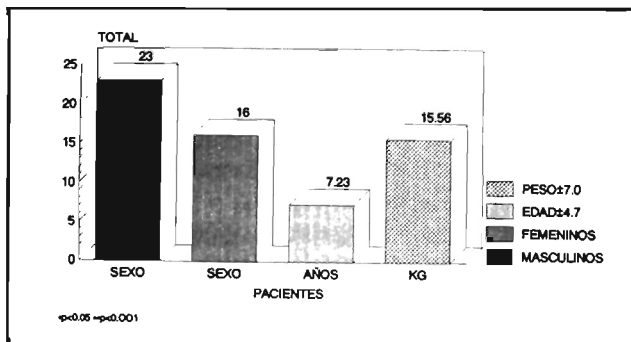


Figura 1.

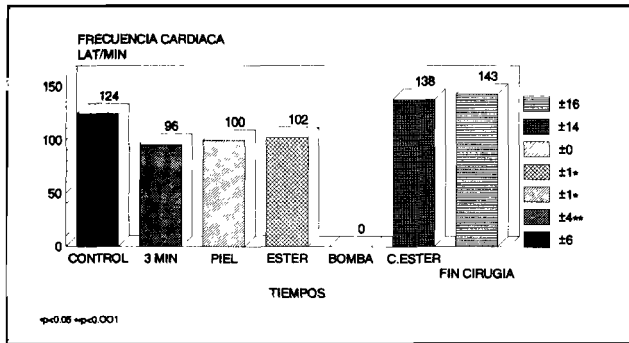


Figura 2.

bromuro de pancuronio a 50 µg/kg ; así mismo se monitoriza CO<sub>2</sub> al final de la espiración con capnografía continua, procediéndose a colocación de catéter central por vena yugular interna o subclavia, complementándose la monitorización con sonda vesical y temperatura esofágica y rectal. Una vez complementada la monitorización se inicia infusión por catéter central de clorhidrato de alfentanil a través de una bomba de infusión calculándose dosis inicial de 10 µg/kg/min con un rango variable de 5-20 µg/kg/min dependiendo de los parámetros clínicos, corroborando anestesia adecuada. La circulación extracorporea se efectuó con técnica habitual administrándose heparina 300 U/kg, durante la misma se suspendió el halogenado cambiándose la infusión de alfentanil a vía periférica a dosis de 4-8 µg/kg/min, utilizándose oxigenador de fibra hueca, así mismo se purga con solución cristaloide y en ocasiones (6 pacientes) con sangre para mantener hematocrito de 25%, administrándose flujos entre 100-120 ml/kg/min, llevándose a hipotermia moderada (25°C).

Después de circulación extracorporea y cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, se aumentan paulatinamente la dosis de alfentanil a los rangos anteriormente mencionados. Se revierte heparina con sulfato de protamina 1:1. Al cierre total de esternón se suspende infusión de alfentanil

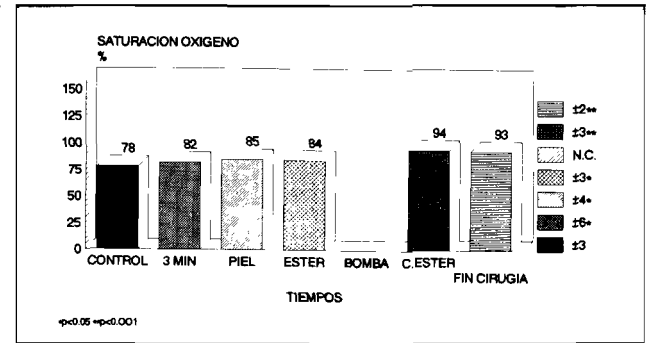


Figura 4.

pasándose paciente intubado a terapia intensiva postquirúrgica.

Durante el estudio se toman mediciones de frecuencia cardíaca, presión arterial, SpO<sub>2</sub>, concentración de halogenado en volúmenes %, y dosis de alfentanil en estos momentos de mediciones: Control antes de la infusión de alfentanil, a los 3 minutos, incisión de piel, esternotomía, circulación extracorporea, cierre de esternón y fin de cirugía; extrayéndose dosis de sangre de 1 ml de sangre arterial, dichas muestras fueron congeladas a - 4°C para efectuar separación por centrifugación para medición por radioinmunoensayo y fotometría de masas del plasma para alfentanil, reportándose los datos en ng/ml.

El análisis estadístico es reportado en media y desviación estándar; así mismo se aplica la prueba de variables múltiples de Wilcoxon, siendo significativa si p < 0.05.

## RESULTADOS

Fueron estudiados 39 niños programados para corrección quirúrgica total de diferentes cardiopatías congénitas: 9 tetralogías de Fallot (TF), 3 transposiciones de grandes arterias (TGA) 3 estenosis

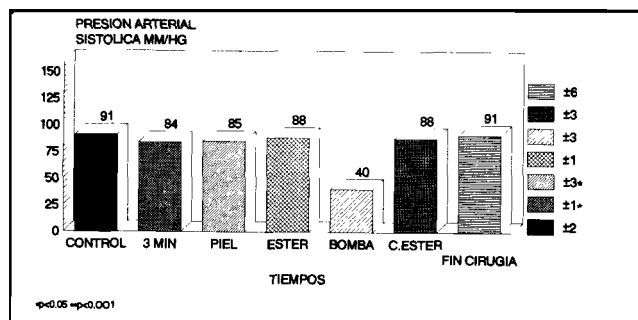


Figura 3.

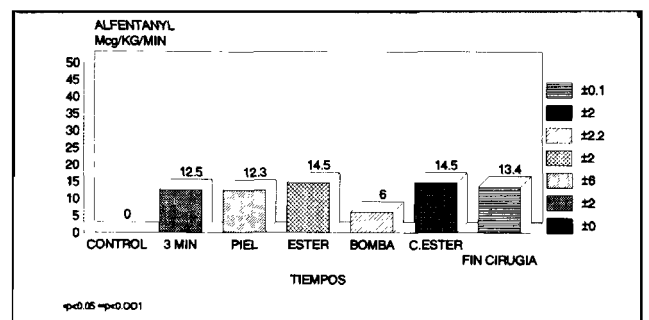


Figura 5.



en incisión de piel y  $240 \pm 12$  ng/ml en esternotomía, estas concentraciones se encuentran en rangos recomendados para analgesia moderada y disminución de la concentración alveolar mínima del halogenado en un 33%<sup>12</sup>, y concentración plasmática suficiente para otros autores durante la incisión de piel<sup>16</sup>.

En estudios previos efectuados durante cirugía con circulación extracorpórea, se suspende la infusión de alfentanyl, en nuestro trabajo se mantuvo la infusión a dosis de 4.8 y 6.2 µg/kg/min alcanzando concentraciones plasmáticas de  $125 \pm 18$  ng/ml similar a lo reportado por otros autores<sup>19</sup>. Esta disminución importante durante circulación extracorpórea confirma que la farmacocinética del alfentanyl no es estable durante este tiempo, probablemente debido a hemodilución, temperatura, cambios en el flujo sanguíneo regional y concentración de proteínas durante circulación extracorpórea<sup>19</sup>. Los cambios farmacocinéticos más importantes incluyen: volumen de distribución, vida media de eliminación y fracción libre de alfentanyl los cuales se incrementa hasta un 100%<sup>2, 7</sup> como lo demuestran estudios donde el flujo sanguíneo hepático disminuye 30% así como un 40 - 50% la concentración de proteínas, debe tomarse en consideración que la heparina disminuye en forma indirecta la unión a proteínas del alfentanyl<sup>21</sup>.

Aunque no se cuantificaron catecolaminas durante la cirugía existen reportes que la administración de 1200 µg de alfentanyl suprime la respuesta metabólica endógena, en relación a nuestro trabajo se administraron un promedio de 10 - 20 mg durante circulación extracorpórea dosis suficiente o mayores a la mencionada para disminuir dicha respuesta al estrés<sup>15</sup>.

Posterior a la circulación extracorpórea (CEC) se mantienen dosis promedio de 13.4 - 16.5 µg/kg/min con concentraciones plasmáticas adecuadas de 257 - 303 ng/ml que caen en rangos aceptados por otros autores<sup>16</sup>. Después de la CEC, la mayoría de los pacientes presentaron taquicardia de 124 lat/min a  $138 \pm 16$  al terminar la cirugía, debe considerarse que en 28 pacientes se utilizó dopamina a dosis de  $8 \pm 2$  µg/kg/min no encontrándose reportes de iguales características<sup>19</sup>.

En nuestro trabajo se valoró el porcentaje de SpO<sub>2</sub> por oximetría de pulso, encontrándose cambios significativos; lo cual podría explicarse por que nuestros pacientes presentan cortocircuitos simples de derecha a izquierda o mixtos; que posteriormente a la cirugía mejora el flujo sanguíneo pulmonar, disminuye el cortocircuito y mejora por ende la saturación de oxígeno.

## CONCLUSIONES

La administración de alfentanyl en infusión

continúa durante toda la cirugía e inclusive en circulación extracorpórea, combinada con halotano-oxígeno provee adecuada anestesia en pacientes para corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas. El alfentanyl en infusión proporciona estabilidad hemodinámica en las dosis administradas para cirugía de niños. En nuestro estudio la concentración plasmática necesaria para una adecuada anestesia es de 192-303 ng/ml.

## REFERENCIAS

1. Henthora TK. Opiate infusion in :Drug infusions in anesthesiology. R.J. Fragen Ravan Press New York 1991; 95-105.
2. Clotz MA, Nahata MC. Clinical uses of fentanyl, alfentanyl and sufentanyl. Clinical Pharmacy 1991; 10:581-593.
3. Lowenstein E. Narcotics in anesthesia: Past, present and future in: Estafanous, ed. Butterworth publishers 1984; 3-6.
4. Sebel PS. Cardiovascular metabolic and neurophysiologic effects of opioids in: Estafanous ed. Butterworth publishers 1984; 45-49.
5. Bovill JG. Opioids in cardiac anesthesia. Cardiac Anesthesia third ed. W.B. Saunders company Philadelphia 1993; 467-511.
6. Stoeltin RK. Pharmacology and physiology in anesthetic practice 2da ed. J.B. Lippincott company 1991; 90-93
7. Hollander DJM. Pharmacokinetics of alfentanyl before and after cardiopulmonary bypass in pediatric patients undergoing cardiac surgery. J Cardiothor Vasc Anesth 1992;6:308-312.
8. Meistelman C, Sint M. A comparison of alfentanyl pharmacokinetics in children and adults. Anesthesiology 1987; 66: 13-16.
9. Roure P, Jean N. Pharmacokinetics of alfentanyl in children undergoing surgery. Br J Anaesth 1987; 59: 1437-1440.
10. Ferrier CM, Bouffard J. Alfentanyl pharmacokinetics in patients with cirrhosis. Anesthesiology 1985; 62 480-489.
11. Chauvin M, Levraut C, Leuron JC. Pharmacokinetics of alfentanyl in chronic renal failure. Anesth Analg. 1987; 66: 53-57.
12. Hugh CC. Pharmacokinetics of new synthetic narcotic analgesic. In Stafanous. Opioids in anesthesia ed. Butterworth publishers 1984; 50-60.
13. McPherson T. The effects of alfentanyl on the cerebral vasculature. Anesthesiology 1982; 57:3 A354.
14. Camu F, Gepts E. Pharmacokinetics of alfentanyl in man. Anesth Analg. 1982; 61 :8, 657-664.
15. De lange S, Boscoe J. Antidiuretic and growth hormone response during coronary artery surgery with sufentanyl-oxygen and alfentanyl -oxygen anesthesia in man. Anesth Analg 1982;6:434-438.
16. Ausems M, Hugh C jr. Plasma concentrations of alfentanyl required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesthesiology 1986; 65: 362-368.
17. Fragen RJ, Braa K. Pharmacokinetics of the infusion of alfentanyl in man. Br J Anaesth 1983; 55: 1077-1081.
18. De lange S, Bruijn NP. Alfentanyl-oxygen anesthesia: Plasma concentrations and clinical effects during variable-rate continuous infusion for coronary artery surgery. Br J Anaesth 1983; 55: S 183-189.
19. Hollander DJM. Alfentanyl in infants and children with congenital heart defects. J Cardiothor Vasc Anesth 1988;2:12-17.
20. Ausems M. Variable rate infusion of alfentanyl as a supplement of nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesth Analg. 1983; 62: 982-986.
21. Hollander DJM, Pim JH, Anton GL, Bovill JG. Pharmacokinetics of alfentanyl before and after cardiopulmonary bypass in pediatric patient undergoing cardiac surgery: Part I. J Cardiothor Vascular Anesth 1992;8:308-312.