



## Combinación remifentanyl-hipnóticos y su interacción con la profundidad anestésica

Dr. Diego Dulanto-Zabala, Dr. A Renedo-Fernández, Dr. B Herrero-Pereda

Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital de Basurto. Bilbao (España).

### REMIFENTANYL: INTRODUCCIÓN

Remifentanyl es un opioide de acción ultrarrápida, metabolizado por esterasas plasmáticas inespecíficas; con un perfil farmacocinético único entre el resto de los opioides utilizados en la práctica anestésica. La rápida desaparición de los efectos del remifentanyl y su breve semivida sensible al contexto, lo convierten en un fármaco adecuado para ser utilizado en cualquier situación y tipo de pacientes<sup>(1)</sup>.

### PERFIL FARMACOLÓGICO DEL REMIFENTANYL

Combinado con fármacos anestésicos volátiles o intravenosos, el remifentanyl presenta los efectos de ahorro típicos de los opioides. Remifentanyl puede utilizarse con seguridad en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

En pacientes quirúrgicos entre 0 y 18 años no existen diferencias farmacocinéticas significativas respecto a los adultos. En ancianos es necesario reducir las dosis y en pacientes obesos se deben realizar las correcciones respecto al peso ideal.

La rápida desaparición de los efectos del remifentanyl hace que la analgesia postoperatoria debe programarse con tiempo suficiente para que los efectos máximos de ésta, coincidan con el final de la intervención y así poder extubar a los pacientes sin dolor.

### PROFUNDIDAD ANESTÉSICA

No podemos, aún, conseguir la misma profundidad anestésica en todos los pacientes. Existen muchas variables que lo condicionan; la edad, el peso, patologías, tratamientos concomitantes... La morbilidad de los episodios de sobre-dosis (hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria...) e infradosis (memorización, movimientos, hipertensión, ta-

quicardia, broncoespasmo, etc.) hacen indispensable medir la profundidad anestésica para mantener a cada paciente en su «ventana» terapéutica (Figura 1). La vigilancia clínica es indispensable pero imperfecta. La vigilancia farmacológica es estadística, y se basa en la probabilidad de presentar un efecto clínico. La vigilancia neurofisiológica mide el efecto de ciertos fármacos sobre el sistema nervioso central y resulta un monitor muy útil en anestesia. Algunas técnicas neurofisiológicas miden los efectos corticales mediante el estudio del electroencefalograma (análisis espectral, análisis biespectral, entropía); otras sobre los efectos subcorticales y medulares, mediante el estudio de la variabilidad del intervalo R-R del electrocardiograma (análisis fractal, análisis espectral); también se ha estudiado la contractilidad del esfínter esofágico inferior, vasomotricidad cutánea, etc. como medidas de la profundidad anestésica.

La medición de la profundidad anestésica consiste en la evaluación de un conjunto de efectos farmacológicos (amnesia, pérdida de conciencia, hipnosis, analgesia, arreflexia...) que se corresponden con «dianas» moleculares anatómicamente identificables.

La interacción de fármacos opioides con los hipnóticos debe ser tenida en cuenta a la hora de valorar correctamente estos nuevos monitores<sup>(2)</sup>.

### EFFECTO DE LA INTERACCIÓN DE FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y OPIOIDES, SOBRE EL BIS Y LA ENTROPIA

#### BIS-Entropía e hipnosis

Tanto el BIS (Indice biespectral) como la entropía son monitorizaciones sobre el componente hipnótico de la anestesia. Sus valores, cuando se administran únicamente hipnóticos, están directamente relacionados con las escalas de

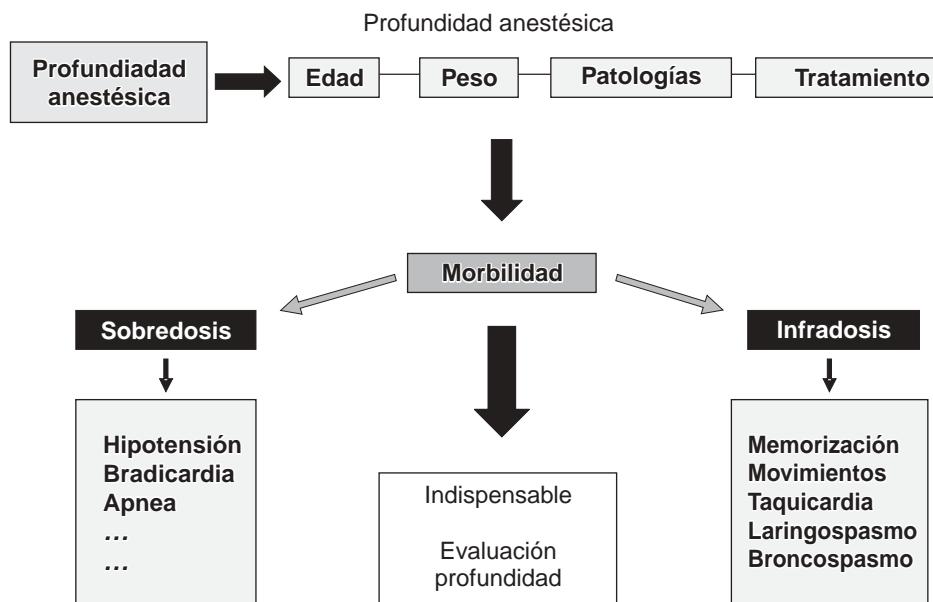


Figura 1.

sedación. Estos valores disminuyen de forma lineal con el aumento de las concentraciones de fármaco administrado, sea halogenado o intravenoso. Como excepción están el óxido nitroso, que es «ciego» al BIS y a la entropía<sup>(3)</sup> y la ketamina, que puede elevar estos valores.

La monitorización de la profundidad de la hipnosis por el BIS y la entropía tiene límites. Los valores disminuyen cuando las concentraciones de hipnóticos son más elevadas, pero esto no previene el movimiento ni la respuesta a la estimulación dolorosa. Con concentraciones teleexpiratorias de sevoflurano inferiores a 0.2% o superiores a 1.4% no es lineal; lo mismo sucede con concentraciones bajas de propofol. La disminución de concentraciones de fármacos hipnóticos basada «solo» en el BIS o la entropía expone al paciente a riesgos de despertar intraoperatorio, con elevación brusca de los valores de BIS o entropía.

## REMIFENTANYL/BIS-ENTROPÍA

Administrados a dosis bajas, todos los opioides, incluido el remifentanil no modifican los valores del EEG, el BIS y la entropía. Sólo a dosis muy altas pueden modificar estos valores.

Remifentanil potencia el efecto de todos los fármacos hipnóticos, ya sean hipnóticos intravenosos o agentes halogenados<sup>(4)</sup>. La evaluación del efecto del remifentanil no es directa (no modifica *per se* ni el BIS ni la entropía más que a concentraciones no utilizadas en clínica).

Las variaciones de BIS o entropía durante la estimulación nociceptiva reflejan el grado de analgesia y las interacciones farmacodinámicas.

Las elevaciones del BIS o la entropía cuando estamos administrando hipnóticos (halogenados o intravenosos) a concentraciones adecuadas, deben interpretarse como insuficiente analgesia, en vez de inadecuada hipnosis (Cuadro II).

La monitorización de la profundidad de la anestesia permite titular mejor los fármacos hipnóticos, y puede evitar episodios de sobredosis o despertar intraoperatorio por falta de hipnosis.

En el anciano, las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas reducen las necesidades de fármacos para conseguir el efecto deseado. Las variaciones hemodinámicas se hallan retrasadas respecto a los adultos jóvenes. Nuevas formas de administración de remifentanil (*TCI-Target Controll Infusion*) permiten, junto con una adecuada monitorización, ajustar las dosis de fármacos y evitar efectos deletéreos debidos a dosis excesivas.

Actualmente se están desarrollando nuevos monitores de nocicepción para permitir ajustes más perfectos de los fármacos administrados a los pacientes<sup>(5)</sup>.

## CONCLUSIONES

Remifentanil es un potente opioide que permite reducir las necesidades de fármacos hipnóticos, tanto intravenosos como halogenados.

Todos los opioides, incluido el remifentanil, tienen poca repercusión sobre el BIS y la entropía a las dosis utilizadas en la clínica diaria.

Las nuevas monitorizaciones (BIS, entropía, etc.) pueden ayudar a administrar de forma más adecuada los fármacos anestésicos.

**Cuadro I.** Utilización racional de los datos.

Respuesta clínica	Valores BIS/Entropía	¿Qué hacer?
PA ↑ FC ↑ respuesta somática o simpática	> 60	↑ Hipnótico y/o remifentanyl según la estimulación dolorosa
Estabilidad	> 60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliminar artefactos</li> <li>• ↑ Hipnótico</li> </ul>
PA ↓, inestabilidad	> 60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratar la hipotensión</li> <li>• Eliminar artefactos</li> <li>• ↑ Hipnótico y/o remifentanyl según la estimulación dolorosa</li> </ul>
PA ↑ Fc ↑ respuesta somática o simpática	40-60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ Remifentanyl</li> <li>• Valorar antihipertensivos</li> </ul>
Estabilidad	40-60	Situación idónea
PA ↓, inestabilidad	< 40	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratar la hipotensión</li> <li>• ↓Hipnótico y/o remifentanyl</li> </ul>
PA ↑ FC ↑ respuesta somática o simpática	< 40	↓ Hipnótico y/o remifentanyl
Estabilidad	< 40	↓ Hipnótico y/o remifentanyl
PA ↓, inestabilidad	< 40	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratar hipotensión</li> <li>• ↓ Hipnótico y/o remifentanyl</li> </ul>

Nuevas formas de administración de remifentanyl (TCI) junto con la monitorización de la profundidad anestésicas permiten un ajuste perfecto de las dosis y reducen la aparición de efectos deletéreos debidos a dosis inadecuadas.

El desarrollo de monitores de nocicepción, junto con nuevos sistemas de infusión de remifentanyl y otros fármacos, puede ayudar a controlar mejor a los pacientes durante los procedimientos quirúrgicos.

## REFERENCIAS

1. Beers R, Camporesi E. Remifentanyl update: clinical science and utility. *CNS Drugs* 2004;18:1085-1104.
2. Barker SJ. To much technology? *Anesth Analg* 2003;938-939.
3. Sleigh JB, Barnard JPM. Entropy is blind to nitrous oxide. Can we see why? *Br J Anesth* 2004;92:159-191.
4. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hyp-
- nosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004;100:1353-1372.
5. Huiku MT, Kymäläinen MK, Uutela KH, et al. A novel index of nociception correlates with remifentanyl concentration and responds to surgical incision in general anesthesia. *Anesthesiology* 2005;103:A67.

