

¿Por qué perfundir opioides de ultracorta duración?

Dra. Rocío Delgado-Cortés,* Dr. Ramón Tomás Martínez-Segura**

* Hospital Regional General No. 1 "Gabriel Mancera" IMSS, D.F.

** Hospital Central Norte PEMEX, D.F.

Actualmente para cubrir los requerimientos de la medicina perioperatoria, los anestesiólogos enfrentamos retos clínicos y técnicos durante el ejercicio de nuestra profesión, como la gran variabilidad en los escenarios clínicos, realizamos procedimientos anestésicos dentro y fuera del quirófano, por lo que para confrontarlos hacemos uso de drogas con características farmacocinéticas particulares, aquí es donde remifentanyl a una década de su lanzamiento, tiene un impacto en el manejo anestésico perioperatorio de los pacientes. En base a su fácil titulación intravenosa, corta latencia de efecto, gran potencia analgésica de duración breve en relación a sus concentraciones en plasma y sitio efector, su metabolismo por esterasas plasmáticas y tisulares no específicas, independiente de la función hepática o renal (permitiendo que factores como: los cambios en la velocidad y el tiempo de perfusión sean controlables debido a su rápida eliminación reduciendo su acumulación), alcanzando un alto grado de predictibilidad, herramientas que los anestesiólogos debemos conocer y explotar en beneficio de nuestros pacientes.

Recientemente disponible en México, clorhidrato de remifentanyl posee características que lo hace un analgésico opioide sintético único. Disponible en un vial con polvo blanco liofilizado de 2 y 5 miligramos, que contiene glicina por lo que su uso es exclusivamente por vía intravenosa, contraindicado por vía epidural o espinal por ser la glicina neurotóxica. Es un derivado 4-anilil-dopiperidínico del fentanyl que contiene un enlace éster al ácido propanoico, al incorporar el grupo metil éster al anillo piperidina se obtuvo una droga susceptible a inactivación por esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, provocando que tenga una semivida terminal ultracorta, además de que el metabolito resultante no tiene trascendencia clínica por su baja afinidad al receptor opioide. Entre 16 y 18% del metabolismo total puede realizarse en el tejido muscular, cere-

bro, pulmón, hígado, riñones e intestino. En hígado y riñones corresponde 0-3% de manera que los trastornos a este nivel no afectan su eliminación. En voluntarios con déficit congénito o adquirido de colinesterasas plasmáticas, el metabolismo no cambia.

Después de la administración intravenosa del remifentanyl, se observa un descenso muy rápido en la concentración plasmática debido a sus propiedades fisicoquímicas (unión proteica del 70% principalmente a la alfa 1-glicoproteína ácida) y su modelo cinético que favorecen los procesos de distribución y redistribución por los compartimientos dependientes del flujo sanguíneo regional. Su perfil farmacocinético lineal dosis dependiente, posee un volumen de distribución pequeño, igual que su V1 de 5-7 litros en el adulto, generando una distribución inicial rápida del fármaco en la sangre y los tejidos muy vascularizados, por lo que el fármaco se equilibra primero con el cerebro y tienen menor retardo en el inicio de su efecto clínico, otorgándole un rápido tiempo de efecto pico (1.2-1.5 minutos), teniendo un tiempo de permanencia en el receptor muy breve, que junto a su aclaramiento elevado (40-60 ml/kg/min) le otorgan una vida media sensible al contexto corta (4 minutos), que no depende de la duración de la infusión, es decir su capacidad de acumulación es baja aun en perfusiones prolongadas. El remifentanyl es metabolizado en forma rápida y exhaustiva por esterasas inespecíficas de sangre y tejidos, por lo que aunado a su modelo cinético le da un plus para brindar analgesia potente gracias a su gran predictibilidad y facilidad de titulación.

Los autores aconsejan administrar remifentanyl para TIVA y anestesia general balanceada en bolo inicial de 0.5-1 µg/kg⁻¹ de forma lenta (más de 30 segundos) seguido de perfusión continua con tasas desde 0.040 hasta 0.800 µg/kg/min⁻¹ que el anestesiólogo elige y ajusta según las necesidades de analgesia y los estímulos nociceptivos a los que

se somete cada paciente, aunque también es recomendable no utilizar dosis de carga en bolo, para reducir los efectos no deseados, sino iniciar una perfusión intravenosa a $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{-1}$ logrando su efecto clínico alrededor del minuto y medio de iniciada la perfusión.

Remifentanyl es un agonista μ específico, equipotente a fentanyl pero con una acción mucho más corta. Existen dos variables de suma importancia para desarrollar en forma adecuada el uso del remifentanyl: la edad y la masa magra. Con respecto de la edad esta modificación se observa por los cambios del volumen de distribución, durante los extremos de la vida, en el paciente pediátrico se observa aumento del volumen de distribución por aumento del agua corporal total; y en el paciente senil este volumen de distribución está disminuido de forma importante, por lo que se aconseja en estos pacientes disminuir en un 30-50% los requerimientos de la dosis. En ambos casos la fracción libre del fármaco está aumentada, por alteraciones de la unión proteica, con lo cual los requerimientos van a modificarse según la concentración deseada. Por otro lado la dosis de remifentanyl deberá realizarse en función a la masa magra, ya que su comportamiento farmacocinético le confiere un volumen de equilibrio lento (V3) muy pequeño. El paciente obeso mórbido es un paciente desde el punto de vista anestesiológico muy complejo, trasladado a los modelos farmacocinéticos muestra un aumento en V1, V2 y V3 respectivamente, acompañando de forma proporcional al grado de obesidad, por lo que si administramos las dosis de carga y perfusión de remifentanyl por kg de peso real, estaríamos sobredosisificando al paciente y observemos efectos colaterales serios, situación que podemos evitar si lo dosificamos por kg de peso magro o peso ideal. La paciente embarazada cada vez requiere con más frecuencia de someterse a procedimientos anestésicos desde el inicio hasta el término de la gestación, existen cambios fisiológicos que modifican los volúmenes de distribución de los agentes anestésicos, por lo que generalmente se manejan con anestesia regional, sin embargo, los procedimientos de fertilización *in vitro*, la cirugía intrauterina, y los procesos patológicos que contraindican la analgesia epidural o espinal, se están realizando satisfactoriamente con anestesia general con opioides potentes como remifentanyl, por sus pocas repercusiones sobre el neonato. La circulación extracorpórea en hipotermia disminuye la depuración del remifentanyl en el 20% de la actividad de las colinesterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares.

Existen reportes que aconsejan utilizar de preferencia en bombas de perfusión por ser seguras y proveer mayor exactitud, sin embargo también reportan su empleo en perfusiones manuales con microgoteros, aunque esta última modalidad es menos exacta en la dosis del fármaco que se administra y es menos segura. Por tanto, la mejor forma de administrarlo es con bomba de perfusión intravenosa con sistemas TCI. Se comparó vigilancia anestésica monitorizada con remifentanyl en infusión ($0.025 - 0.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{-1}$) contra bolos repetidos ($25 \mu\text{g}$) para litotripsia extracorpórea, demostrando que la perfusión continua brindó mayor comodidad a los pacientes, mientras que el descenso en la saturación de oxígeno fue mayor con las tasas altas de infusión. Su uso en bolo es poco recomendado ya que requeriría ministrar el bolo subsecuente cada 2 minutos, lo que puede provocar grandes fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas y en sistema nervioso central, favoreciendo la aparición de rigidez muscular, apnea, hipotensión y bradicardia si la dosis es administrada en forma rápida, estas modificaciones cardiovasculares son mediadas por efectos vagotónicos centrales y estimulación de receptores opioides en el sistema cardiovascular. Trabajos recientes hablan de la cardioprotección mediada por remifentanyl. Los cambios hemodinámicos pueden aminorarse al ministrar la dosis de carga en más de 60 segundos, además de que responden adecuadamente a carga hídrica previa, atropina, efedrina y a la suspensión de la administración rápida en bolo o reducir la tasa de perfusión intravenosa, por lo que es importante evaluar el estado de hidratación de los pacientes previo a la administración del fármaco.

El remifentanyl fue sintetizado para cubrir las necesidades de la anestesia ambulatoria aunque hoy día se utiliza como analgésico opioide para la anestesia basada en analgesia, sin embargo, su principal desventaja es que al cerrar la perfusión intravenosa se va la analgesia de forma súbita, pues no tiene efectos residuales, lo que obliga a usar analgésicos complementarios para conservar la analgesia adecuada en el postoperatorio, logrando buenos resultados con técnicas de analgesia preventiva y analgesia multimodal aplicadas mucho antes de interrumpir el uso de remifentanyl.

En conclusión remifentanyl utilizado por vía intravenosa proporciona una analgesia rápida, intensa, ajustable, previsible con recuperación rápida independiente del tiempo de duración de la perfusión.

REFERENCIAS

1. Remifentanyl, a new opioid. PS Glass. J Clin Anesth 1995;7:558.
2. Remifentanyl. Farmacología de los morfínicos y antagonistas de la morfina. M Chauvin. 2001. Enciclopedia Médico Quirúrgica E-F a 36-371-A-10. Francia.
3. Remifentanyl. LJ Scott, CM Perry. 2005. Drugs. Adis international. 65(13):1793-1823. New Zealand.
4. Propofol y uso racional de los opioides. Pablo Sepúlveda Voulime. Anestesia Intravenosa Bases teóricas y experiencia clínicas. 2004 Ed. Universidad del desarrollo Santiago de Chile. pp. 77-84.
5. Consideraciones sobre la inducción con remifentanyl. P. Vidal Peralta. Anestesia Intravenosa Bases teóricas y experiencia clínicas. 2004 Ed. Universidad del desarrollo Santiago de Chile. pp.85-100.
6. Target-controlled infusions for intravenous anesthetics. T Egan. Anesthesiology 2003;99:1039-1041.
7. Descripción de los opiáceos. A. Vanegas Saavedra. Anestesia Intravenosa 2003. ed. Panamericana. Bogotá Colombia. pp. 281-342.
8. Placental transfer of drugs administered to the mother. GM Pacifici, R Nottoli. Clin Pharmacokinet. 1995;28(3):235-69.
9. Técnicas anestésicas en cirugía ambulatoria. RT Martínez Segura, FA Alonso Zenil. En Clínicas Mexicanas de Anestesiología. R. Carrillo Esper. Editorial Alfil. Anestesiología en cirugía ambulatoria. Volumen 2 Sep- Nov 2006. pp. 61-79.

