

## Remifentanyl para procedimientos endoscópicos en niños

Dra. Nancy Elizabeth Rodríguez-Delgado,\* Dr. Juan Carlos Ramírez-Mora.\* Dra. Diana Moyao-García\*

\* Médicos adscritos al Departamento de Anestesiología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

### INTRODUCCIÓN

Una recuperación rápida y predecible es uno de los objetivos más importantes de la anestesia. Muchos medicamentos se han utilizado en diferentes etapas del procedimiento anestésico con ese fin. Los analgésicos opioides se han empleado comparando su eficacia anestésica, su potencia y su duración. Los opioides son de diversos grupos, naturales, semisintéticos y sintéticos. Sus indicaciones como componentes de la anestesia son la de protección neurovegetativa y analgesia<sup>(1,2)</sup>.

Los estudios farmacológicos del clorhidrato de remifentanyl en el paciente pediátrico indican que el comportamiento clínico no tiene diferencias importantes en el niño (incluyendo neonatos) comparado con el paciente adulto<sup>(3)</sup>.

### FARMACOLOGÍA DEL REMIFENTANYL

#### FARMACOCINÉTICA

El clorhidrato de remifentanyl es un opioide sintético de uso clínico a partir de 1996. Es un metil éster derivado de las piperidinas (3 [4-metoxicarbonil] [(1-oxopropil)-fenilaminol]-1-piperidina) ácido propiónico metil éster) que se une en un 92% a las proteínas. Con fuerte afinidad por los receptores  $\mu$  y menos para los receptores  $\delta$  y  $\kappa$ , no se une significativamente a ningún otro receptor y es antagonizado competitivamente por la naloxona<sup>(3,4)</sup>. El efecto analgésico es mediado a través de la proteína G, lo cual da por resultado una inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores excitatorios y posinápticamente en la inhibición del AMPc, supresión de los canales de calcio sensibles al voltaje, la hiperpolarización de la membrana posináptica a través del incrementando de la conductancia de potasio<sup>(4)</sup>.

**Distribución.** Ross y cols describieron los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética del remifentan-

yl. En pacientes pediátricos divididos en 6 grupos de edad: lactantes menores (< 2 meses), lactantes mayores (> 2 meses-1 años), niños menores (2-6 años) niños mayores (7-12 años), adolescentes (13-15 años) y adultos menores (16-18 años). Se observó que el volumen de distribución fue más grande en lactantes < 2 meses de edad (media de 452 ml/kg) y disminuyó a una media de 223 a 308 ml/kg en pacientes mayores. Fue más rápida la depuración en lactantes < 2 meses de edad (90 ml/kg/min) que en otros grupos (media de 46 a 76 ml/kg/min)<sup>(3-7)</sup>.

**Metabolismo.** El metabolito principal del remifentanyl es el ácido carboxílico farmacológicamente inactivo, por lo tanto no tiene efecto acumulativo. Este opioide es metabolizado por esterases plasmáticas no específicas por lo que su eliminación es rápida, reportándose una vida media de eliminación entre 9 y 11 minutos. Posterior a una infusión prolongada el tiempo que tarda en disminuir la concentración efectiva al 50% después de interrumpir la infusión es de 3-4 minutos, independientemente de la duración de la infusión<sup>(3,4,8,9)</sup>.

**Eliminación.** La excreción renal del metabolito principal es de un 90%. La vida media de eliminación es similar en todos los grupos pediátricos con una media de 3.4 a 5.7 minutos. La depuración es mayor en lactantes y neonatos comparada con pacientes geriátricos (90-92 vs 40 ml/kg/min). Los efectos de la farmacocinética del remifentanyl en niños con patología renal y hepática no han sido reportados; sin embargo, en adultos con estas patologías la depuración no se modifica<sup>(3,4,7)</sup>.

#### FARMACODINAMIA

**Potencia.** Comparado con otros opioides agonistas  $\mu$ , como el fentanyl y el alfentanyl, el remifentanyl es más potente, en adultos el remifentanyl es 10 a 60 veces más potente que el alfentanyl. Entre diferentes grupos de edades pediátricas ha sido poco evaluada<sup>(3)</sup>.

**Efectos hemodinámicos.** Crawford y cols. lo emplearon en pacientes de 2 meses a 6 años para cirugía electiva, y Blair (2004) en pacientes de 3-12 años para cirugía de otorrinolaringología, reportando estabilidad hemodinámica con diferentes dosis de remifentanyl<sup>(3,4,6,10)</sup>. Roulleau (2003) también encontró estabilidad hemodinámica en lactantes para cirugía de paladar. Chanavaz (2005) reporta un descenso en la presión arterial y gasto cardíaco por ecocardiografía en niños de 0.8-13 años de edad para cirugía electiva, el mecanismo es su efecto sobre el sistema nervioso autónomo, el cual es antagonizado de forma efectiva con la atropina a dosis terapéutica.

**Efectos respiratorios.** Hay diferentes estudios en pacientes pediátricos y adultos que demuestran condiciones clínicas satisfactorias para intubación orotraqueal<sup>(3,6,10)</sup>. Otros autores demuestran que la recuperación de la ventilación espontánea es generalmente rápida en el paciente pediátrico en promedio 3-5 minutos<sup>(3)</sup>. La hipoxia es un efecto secundario de la técnica anestésica durante el postoperatorio con una incidencia de 0.1 a 0.9%. Diferentes estudios han reportado con mínima hipoxia postoperatoria en lactantes y niños, sin incremento de la incidencia de apnea en neonatos y lactantes<sup>(3)</sup>.

**Perfil de recuperación.** Como con todos los opioides, los efectos adversos son dependientes de la dosis; sin embargo, éstos son menores con el Remifentanyl por ser un fármaco de eliminación rápida, algunos estudios han repor-

tado una recuperación más rápida comparada con otros opioides<sup>(3,4)</sup>.

**Náusea y vómito.** La incidencia de náusea y vómito es similar a otros opioides<sup>(3,8)</sup>.

## ESTUDIOS CLÍNICOS DEL REMIFENTANYL EN PEDIATRÍA

Se ha reportado una disminución en el consumo de agentes anestésicos con el uso de remifentanyl. Drover (2004), en un estudio para esofagogastroduodenoscopia en 32 niños (3-10 años) donde compararon 3 dosis de remifentanyl (25, 50 y 100 ng/kg/min) con propofol *versus* propofol solo, reportaron que la combinación de estos fármacos reduce la concentración efectiva 50% del propofol de 3.7 µg/ml a 2.8 µg/ml y que la dosis de 25 ng/kg/min resulta ser igual de efectiva que dosis mayores, minimizando los efectos adversos.

El remifentanyl ha sido utilizado en la anestesia ambulatoria tanto en pacientes adultos como pediátricos para procedimientos de corta duración. En el cuadro I se muestra una síntesis de los estudios donde se muestra el tiempo de recuperación y egreso.

Como puede observarse los tiempos de recuperación y egreso con el uso de remifentanyl fueron menores en todos los grupos comparado con otros agentes anestésicos, y similares con diferentes dosis de remifentanyl.

**Cuadro I.**

Autores	Grupos	Edades	Procedimiento	Tiempo recuperación	Tiempo egreso a casa
Glaisyer y cols. (Anesth Analg 2004)	1) Propofol-remifentanyl(11) 2) Propofol-N2O-sevoflurano(10)	2-10 años	Procedimientos oncológicos cortos	1) 13 ± 8 2) 31.6 ± 22.6	1) 67.8 ± 20.8 2) 98.6 ± 43.3
Keidan y cols. (Paediatric Anesthes 2003)	1) Propofol (36) 2) Propofol-remifentanyl (41)	4-14 años	Aspiración de médula ósea	1) 38 ± 19 2) 23 ± 12	1) 52 ± 24 2) 33 ± 15
Davis y cols. (Anesth Analg 2000)	1) Remifentanyl/sevoflurane(52) 2) Remifentanyl/halotano (51)	2-12 años	Adenolectomías Amigdalectomía	1) 22 min 2) 21 min	1) 74 min 2) 78 min
Davis y cols. (Anesth Analg 2001)	1) Remifentanyl-N2O-O2(38) 2) Halotano-N2O-O2(22)	3-8 meses	Piloromiotomías	1) 22.5 ± 12.3 2) 28.5 ± 20.7	- -
Foubert y cols. (Anesth Analg 2002)	1) Remifentanyl 0.2 µgkgmin(15) 2) Remifentanyl 0.3 µgkgmin(15)	1.5-20 meses	Cateterismo cardíaco	1) 27 2) 26	- -
Hackner y cols. (Br J Anesthesia 2003)	1) Dosis altas propofol-bajas de remifentanyl (22) 2) Dosis altas remifentanyl-bajas de propofol (21)	18-43 años	Panendoscopías, microlaringoscopia, amigdalectomías	1) 14.4 2) 13.7	- -
Weil y cols. (Br J Anesthesia 2003)	1) Remifentanyl (30) 2) Alfentanyl (30) 18 años	Mayores de intubación	Laringoscopías directas sin	1) 10.6 2) 10.9	- -

## PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

La endoscopia del tracto gastrointestinal en pediatría es un procedimiento donde se puede revisar parte de la faringe, laringe y esófago; desde el estrecho cricofaríngeo hasta el cardias, observando su calibre, movilidad, compresiones naturales (bronquio izquierdo, aorta y corazón), características de la mucosa, movilidad del cardias y su localización supra o infra diafragmática; en el estómago la distensibilidad de sus paredes, sus pliegues, características de su mucosa, la localización del píloro y su movilidad, en la retroversión la captación del endoscopio a su salida del cardias; en duodeno su calibre y características de su mucosa así como la visualización del ámpula de Vater<sup>(9)</sup>.

Este procedimiento se realiza en quirófano o sala de endoscopia, siempre monitorizado con electrocardiógrafo, oxímetro de pulso de forma obligada y capnógrafo cuando sea posible; se puede efectuar bajo sedación o anestesia general, esta última permite un mejor control de la vía aérea y vigilancia del paciente, particularmente en procedimientos mayores de 15 minutos, estas condiciones se presentan de acuerdo a la edad del paciente, y sabemos que durante el transoperatorio estas condiciones varían de un 10% de lo normal<sup>(9)</sup>.

Las indicaciones más frecuentes son vómito crónico, odinofagia o disfagia, hemorragia de tubo digestivo, dolor abdominal recurrente, ingestión de cuerpos extraños, ingestión de cáusticos, terapéutica. Las contraindicaciones absolutas en pediatría son: choque o perforación de víscera hueca; las relativas como: lesiones de espina cervical, alteraciones en las pruebas de coagulación, pacientes recién operados y falta de un entrenamiento adecuado del endoscopista<sup>(9)</sup>.

Éste es un procedimiento que se ha considerado seguro aunque se han reportado algunas complicaciones en aproximadamente 3-12% del total de los procedimientos como: laceración de la mucosa, desprendimiento dental, bacteriemia, perforación y hemorragia<sup>(9)</sup>.

En general se han reportado complicaciones asociadas a la sedación de 0.2 a 0.35% con una mortalidad debida a complicaciones de la vía aérea de 0.004% en el total de los procedimientos<sup>(9)</sup>. La hipotensión, hipoxia, náusea y vómito ocurre en 2.9% de los pacientes, de los cuales el 35% de los pacientes manifiestan náusea y vómito, además el 50% de los pacientes contacta al médico por dolor generalmente asociado a distensión abdominal por el aire infiltrado durante la endoscopia<sup>(9)</sup>.

Otras complicaciones poco comunes, las cuales se presentan en las primeras 24 horas postoperatorias en un 10-15% de los pacientes son temblor, cefalea, somnolencia y odinofagia<sup>(3-5,7)</sup>.

Uno de los objetivos de mayor importancia en los pacientes sometidos a procedimientos ambulatorios es la recuperación.

Marshall (1999) al igual que otros autores definen recuperación como un proceso continuo al término del proceso intraoperatorio dividido en 3 estadios de recuperación:

- Recuperación temprana. Comprende desde el fin de la anestesia hasta que el paciente recobra sus reflejos de protección (deglución, tos) y la función motora. Es el período durante el cual el paciente permanece en la sala de recuperación postanestésica.
- Recuperación intermedia. Es la recuperación clínica inmediata, donde el paciente inicia la tolerancia a la vía oral, la sedestación, la deambulación, el alta se indicará una vez que haya iniciado la micción, y no existan náusea, ni vómito.
- Recuperación tardía. Es el término de recuperación fisiológica; comprende desde el alta hospitalaria hasta la reincorporación a la vida normal. En algunos grupos de edad puede prolongarse por meses, ej. los pacientes geriátricos.

La recuperación anestésica se manifiesta por la presencia de signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, respiración, temperatura) dentro de parámetros normales para la edad y estabilidad de los mismos, un estado de alerta de similar al preoperatorio, y la capacidad de caminar sin ayuda; así pues el alta se basa en la demostración de que los efectos residuales de la anestesia se han disipado. Todos los pacientes deben cumplir las condiciones óptimas de egreso que son:

- i. Paciente consciente.
- ii. Signos vitales dentro de parámetros normales para la edad.
- iii. Sin complicaciones ni dolor intenso.
- iv. Diuresis normal.
- v. Ingesta de líquidos normal.

Para algunos autores la diuresis y la ingesta de líquidos no son obligatorias, basta con una adecuada hidratación postoperatoria y la presencia de deglución y el reflejo de la tos<sup>(7)</sup>.

Para decidir cuándo un paciente se ha recuperado y puede trasladarse a la unidad de recuperación postanestésica, se utiliza la escala de Aldrete modificada, en la cual un puntaje mayor de 9 indica una buena recuperación, y la evaluación para el alta del paciente a su domicilio con el índice de alta postanestésica a casa, los pacientes con más de 9 puntos pueden recibir el alta.

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se estudiaron 52 pacientes del Servicio Cirugía de Tórax y Endoscopia sometidos a endoscopías del tracto gastrointes-

**ESCALA DE ALDRETE MODIFICADA.**

Características	Puntos
Actividad	
Mueve 4 extremidades voluntariamente o ante órdenes	2
Mueve 2 extremidades voluntariamente o ante órdenes	1
Incapaz de mover extremidades	0
Respiración	
Capaz de respirar profundamente y toser libremente	2
Disnea o limitación a la respiración	1
Apnea	0
Circulación	
Presión arterial $\leq 20\%$ del nivel preanestésico	2
Presión arterial 20 -49% del nivel preanestésico	1
Presión arterial $\geq 50\%$ del nivel preanestésico	0
Conciencia	
Completamente despierto	2
Responde a la llamada	1
No responde	0
Saturación arterial de oxígeno (SaO <sub>2</sub> )	
Mantiene SaO <sub>2</sub> > 92% con aire ambiente	2
Necesita O <sub>2</sub> para mantener SaO <sub>2</sub> > 90%	1
SaO <sub>2</sub> < 90% con O <sub>2</sub> suplementario	0

— Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970; 49: 924-934.— Aldrete JA. The Post – Anesthesia Recovery Score revisited. *J Clin Anesth* 1995; 7: 89-9**ÍNDICE DE ALTA POSTANESTÉSICA A CASA.**

Criterio	Características	Puntos
Signos vitales	Signos vitales estables para la edad y el nivel basal	
	Presión arterial y pulso $\pm 20\%$ del basal	2
	Presión arterial y pulso 20 – 40% del basal	1
	Presión arterial > 40% del basal	0
Nivel de actividades	El paciente debe ser capaz de deambular como antes de la intervención	
	Paso firme, sin marearse o alcanzar el nivel basal	2
	Necesita ayuda	1
	Incapaz de deambular	0
Náuseas y vómitos	Las náuseas y vómitos deben ser mínimos al alta	
	Mínimo: tratado eficazmente con medicación i.v.	2
	Moderado: tratado eficazmente con medicación oral	1
	Grave: persiste a pesar del tratamiento	0
Dolor	El dolor debe estar ausente o ser mínimo al alta, controlable por vía oral	
	Mínimo	2
	Moderado	1
	Grave	0
Sangrado	Debe estar dentro de las pérdidas esperables en ese tipo de intervención	
	Mínimo: no precisa cambio de apósitos	2
	Moderado: menos de dos cambios de apósitos	1
	Grave: más de tres cambios de apósitos	0

Chung F. Are discharge criteria changing? *J Clin Anesth* 1993; 5: 64S-68S.

tinal en un ensayo clínico controlado doble ciego bajo anestesia general con sevoflurano- remifentanyl comparado con la técnica tradicional<sup>(10)</sup>.

El tiempo de alta de recuperación se definió como, el tiempo transcurrido en minutos desde el ingreso a la sala de recuperación hasta el alta los pacientes a su domicilio o a la

sala de hospitalización; mostró una media de 44.81 minutos, mediana 43.50 minutos, DE 18.61 minutos en el grupo placebo, comparado con el grupo de remifentanyl, que muestra una media de 32.88 minutos, con mediana 31.00 minutos, DE 14.94 minutos, con un valor de  $p = 0.014$  que es

estadísticamente significativo. En nuestro estudio el remifentanyl demostró ser un fármaco que proporciona una recuperación rápida y segura en pacientes pediátricos programados para procedimientos endoscópicos del tubo digestivo<sup>(10)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Inturrisi ChE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clinical Journal of Pain* 2002;18:S3-S13.
2. Reisine T, Pasternak G. Analgésicos opioides y sus antagonistas; Goodman & Gilman; Las bases farmacológicas de la terapéutica; Novena edición. McGraw-Hill 1996;1:557-597.
3. Davis PJ, Cladis FP. The use of ultra-short-acting opioids in paediatrics anaesthesia the role of remifentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:787-796.
4. Bqrkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanyl: a novel, short-acting,  $\mu$ -opioid. *Anesth Analg* 1996;83:646-51.
5. Egan TD, Kern SE, Muir KT. Remifentanyl by bolus injection: a safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and age effect investigation in human volunteers. *Br J Anaesth* 2004;92:333-43.
6. Crawford MW, Hayes J, Tan J. Dose-response of remifentanyl for tracheal intubation in infants; *Anesth Analg* 2005;100:1599-1604.
7. Kinder RA, Davis PJ, Dear G L. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001;93:1393-1401.
8. Servin FS. Remifentanyl: an update. *Curr Opin Anesthesiol* 2003;16:367-372.
9. Blanco RG, Penchynna GJ, Trujillo A. Procedimientos endoscópicos del tubo digestivo en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:791-799.
10. Rodríguez-Delgado Nancy Elizabeth, Moyao-García Diana, Ramírez-Mora Juan Carlos. Ensayo clínico doble ciego para evaluar la recuperación postoperatoria en pacientes pediátricos programados para procedimientos endoscópicos del tracto gastrointestinal bajo anestesia general. Tesis de Postgrado. Hospital Infantil de México Federico Gómez; Agosto 2006.

