



## Opioides en anestesia ambulatoria

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

\* Médico Anestesiólogo, Hospital General Regional No. 1. Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro. IMSS.

\*\* Médico Anestesiólogo, Hospital General de México SS/Hospital Central Norte PEMEX.

En el mundo los procedimientos quirúrgicos han alcanzado una gran significancia, incluso tres cuartas partes de ellos son de carácter ambulatorio. La cirugía ambulatoria tiene como objetivo el que los pacientes tengan una estancia intrahospitalaria mínima, así mismo como el retornar a sus actividades diarias en el menor tiempo posible. En la actualidad se puede ofrecer la realización de procedimientos muy sencillos así como cirugía de gran complejidad con la cirugía mínima invasiva<sup>(1)</sup>. De la cual no debemos mal entender que es de menor riesgo anestésico-quirúrgico, sino por el contrario, nos demanda muchos cuidados en el período perioperatorio. Destacando las siguientes: valoración preanestésica adecuada, óptimo estado anestésico, rápido recobro del estado anestésico, control del dolor posterior a la realización del procedimiento quirúrgico y pocas complicaciones. Otorgando a los anestesiólogos un papel primordial en la elección del procedimiento anestésico adecuado a cada escenario y los fármacos que cumplan los objetivos de la anestesia ambulatoria moderna. El 70% de las complicaciones que se pueden presentar durante el postoperatorio son debidas a los procedimientos quirúrgicos y sólo el 30% pueden ser atribuidas al procedimiento anestésico, como son aumento de la incidencia de náusea y vómito, retención urinaria entre otras<sup>(2,4)</sup>.

Esto nos obliga a poseer un amplio conocimiento de los perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y las posibles interacciones entre los fármacos elegidos para el estado anestésico adecuado, sin olvidar sus efectos adversos. En el presente capítulo revisaremos algunas de estas particularidades farmacológicas entre los opioides sintéticos del grupo de las fenilpiperidinas empleados más comúnmente en el mundo para alcanzar analgesia profunda en la anestesia general la analgesia-sedación, así como el uso clínico de los mismos.

Revisando detenidamente la farmacocinética de los opioides encontramos que en nuestro país desde hace más de cuatro décadas empleamos al fentanyl en la práctica anes-

tésica cotidiana. Fentanyl cuenta con un volumen de distribución grande que concuerda con su alta liposolubilidad y su gran captación tisular y al depender totalmente del hígado para su metabolismo su eliminación es lenta, siendo muy sensible a la acumulación cuando se perfunde intravenosamente durante períodos prolongados. Por otro lado alfentanil tiene menores volúmenes de distribución que le confiere una rápida llegada a la biofase (sitio de efecto), observando menor liposolubilidad que fentanyl (menor potencia), con menor unión tisular y por tanto, efecto más breve que fentanyl. Sin embargo, su lento metabolismo hepático favorece su acumulación posterior a su perfusión, siendo menos sensible al contexto que fentanyl dependiente del tiempo. Sufentanil, tiene menor volumen de distribución, comparado con fentanyl con mayor liposolubilidad y por lo tanto mayor potencia (10 veces más) siendo el opioide sintético que se fija al sitio de efecto durante más tiempo. Además sufentanil tiene mayor afinidad por la unión a proteínas plasmáticas, lo cual baja su afinidad tisular: así que tiene una distribución extravascular menor que fentanyl pero mayor que alfentanil, el cual se particulariza por equilibrio sangre cerebro parecido a fentanyl, volumen de distribución muy pequeño, vida media de eliminación corta y tasa de depuración baja. Con lo que respecta a metabolismo hepático de las fenilpiperidinas, fentanyl, alfentanil y sufentanil, es a partir del sistema enzimático microsomal citocromo P450 y sus subfamilias. Este no afecta el aclaramiento de fentanyl ni sufentanil, ya que para ambos el coeficiente de extracción de estas drogas es alto, por lo que su aclaramiento está más relacionado con el flujo sanguíneo hepático. Por lo tanto, situaciones que generen disminución del flujo sanguíneo hepático (hipoperfusión, hipotensión, hipotermia, etc.) prolongan el metabolismo y la eliminación de éstos. En el caso de alfentanil su aclaramiento es más lento y sensible a las variaciones de la acción del citocromo P450 (metabolizadores normales o lentos). Desde 1996, se creó un

opioide sintético con características únicas que lo hacen diferente a los ya mencionados, remifentanil cuenta con características farmacocinéticas muy particulares, aclaramiento rápido por esterasas inespecíficas de sangre y tejidos. Además cabe mencionar que en voluntarios con déficit congénito o adquirido de colinesterasas plasmáticas, el metabolismo no cambia. Lo que hace especial a remifentanil es que posee un volumen de distribución pequeño, otorgándole un rápido tiempo de efecto pico (1.2-1.5 minutos), siendo el tiempo de permanencia del fármaco en el receptor también muy breve, lo que le otorga una gran predictibilidad y facilidad de titulación. Remifentanil tiene una vida media sensible al contexto breve y constante independiente del tiempo y la posología a la que se utilice.

Muchos autores aconsejan administrar remifentanil para TIVA y anestesia general balanceada en bolo inicial de 0.5-1 mg/kg<sup>-1</sup> de forma lenta (mayor de 30 segundos) seguido de perfusión continua con tasas desde 0.020 hasta 0.800 mg/kg/min<sup>-1</sup> que el anestesiólogo elige y ajusta según las necesidades de analgesia y los estímulos nociceptivos a los que se somete el paciente durante el procedimiento anestésico-quirúrgico.

Se comparó vigilancia anestésica monitorizada con remifentanil en infusión (0.025 – 0.15 µg/kg/min<sup>-1</sup>) contra bolos repetidos (25 µg) 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. Hay que recalcar que remifentanil es de uso exclusivamente intravenoso, contraindicado por vía epidural o espinal ya que la glicina que contiene en su preparación es neurotóxica<sup>(3,5-7)</sup>.

El parámetro farmacocinético que marca la diferencia al hablar de opioides para anestesia en cirugía ambulatoria es la vida media sensible al contexto. Concepto que nos habla de el tiempo que tarda en bajar la concentración al 50% una vez que se cerró la perfusión intravenosa y es dependiente del tiempo que duró la perfusión, de forma sencilla podemos decir que es la propiedad que tienen los fármacos de acumularse mientras más tiempo se administren en perfusión intravenosa (también está descrita para los agentes administrados por inhalación). Esta particularidad farmacocinética de los distintos agentes empleados cobra importancia en esta área de la anestesia ambulatoria ya que los pacientes retornarán a sus hogares en poco tiempo cuando elegimos para su manejo drogas con baja sensibilidad al contexto. Por lo tanto, cobra relevancia el hecho que una mala elección de fármacos y/o la terapéutica del cómo los administramos, puede condicionar la presencia de efectos secundarios adversos a la acumulación de drogas y consecuentemente retardando su metabolismo y eliminación así como la emergencia estado anestésico. En este sentido la anestesia intravenosa sea calculada por métodos manuales o bien por TCI,

sabemos facilita conocer aproximadamente la concentración del fármaco que se encuentra en el sitio de efecto, situación que dificulta su titulación aproximada en las técnicas en las que se realiza la administración en bolos fraccionados, ya que conforme se van sumando más dosis la probabilidad de acumulación se hace más probable y por lo tanto es difícil predecir el despertar y la ausencia de depresión ventilatoria durante la emerseión anestésica. En términos generales, para que un paciente pueda recibir anestesia y cirugía ambulatorias debe ser: ASA I, II o III estable, en principio, no se aplica a niños menores de 6 meses, la edad avanzada no es una contraindicación, la urgencia no constituye una contraindicación (con ciertas restricciones), el paciente debe estar acompañado cuando retorne a su domicilio, debe ser vigilado por un allegado durante la noche que sigue a la intervención<sup>(4,5,8)</sup>.

Remifentanil por mucho, cuenta con el perfil farmacocinético más adecuado para estos casos ofreciendo una analgesia óptima independiente del tiempo de infusión, no dependiente de peso corporal ni de la dosis que se esté administrando. Para procedimientos quirúrgicos o diagnósticos, con poco estímulo nociceptivo que no requiere de instrumentación de la vía aérea puede utilizarse para analgesia una tasa de perfusión de remifentanil a 0.040- 0.120 µg/kg/min<sup>-1</sup>, mientras que para procedimientos quirúrgicos con mayor estímulo nociceptivo o que requieren la colocación de mascarillas laringeas o de intubación traqueal para su realización requieren de una analgesia más profunda por lo que recomendamos tasas de perfusión intravenosa de 0.120- 0.520 µg/kg/min<sup>-1</sup>, que se ajustará de forma individual a cada caso, sin descuidar la analgesia multimodal para evitar la hiperalgesia. Remifentanil muestra una vida media sensible al contexto corta (4 minutos aproximadamente tras la administración en perfusión intravenosa de 4 horas). Siendo un fármaco con menor vida media sensible al contexto de los opioides potentes, aunado a una vida media de eliminación de 6 a 9 minutos nos ha obligado a prestar mucha atención a la analgesia postoperatoria óptima posterior a la cirugía, dando lugar a la imprescindible utilidad de la analgesia multimodal preventiva.

Desafortunadamente, en México, no se cuenta en todas las unidades hospitalarias con este recurso y tenemos que echar mano de otros fármacos como es fentanyl, que aunque reiteramos no cuenta con el perfil farmacocinético ideal. Ya que aunque se acumula en el tiempo mucho posterior a infusions prolongadas, la eliminación depende de la depuración, y puede presentar depresión ventilatoria tardía por recirculación. De tal hecho que fentanyl es el más utilizado aun en México para el mantenimiento de la anestesia general balanceada y la TIVA en tasas de perfusión que oscilan entre 0.02-0.08 µg/kg/min<sup>-1</sup>, requiriendo vigilancia estrecha en el transoperatorio con una titulación continua según el es-

quema nociceptivo que observe el paciente, ya que su vida media sensible al contexto requiere de otras 2 horas para bajar su concentración plasmática al 50% (posibilidad de acumulación y retardar la recuperación ambulatoria). Nosotros utilizamos algunas modificaciones en la forma que lo administramos, precedido del bolo inicial entre 3 a 5  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  en procedimientos mayores de 30 minutos utilizamos una tasa de perfusión de fentanil a 0.013  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{-1}$  0.078  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{-1}$  (titulando únicamente fentanil), combinado con ketamina y/o dexmedetomidina como adyuvantes, a dosis mínimas, teniendo prácticamente nulos efectos adversos como son los psicomiméticos o disminuyendo el impacto de depresión en la esfera cardiovascular, pero sí observando sinergia de estos adyuvantes con fentanil, disminuyendo los requerimientos y haciéndolo más predecible (estudio pendiente de publicación)<sup>(3,6-8)</sup>.

Con lo que respecta a alfentanil no está disponible en México, aun cuando existen muchas publicaciones al respecto de su uso y beneficio en anestesia para cirugía ambulatoria. Sufentanil existe en el mercado mundial hace varias décadas pero hace pocos años que lo tenemos disponible en el país y carecemos de experiencia en su empleo para procedimientos con carácter ambulatorio. En la figura 1, se hace evidente que no todos los opioides cuentan con un perfil farmacocinético adecuado para la perfusión ya que después de un determinado tiempo se observa acumulación en algunos de ellos.

## USO CLÍNICO

Existen pacientes que por condiciones patológicas particulares representan muchos riesgos para poder ser candidatos

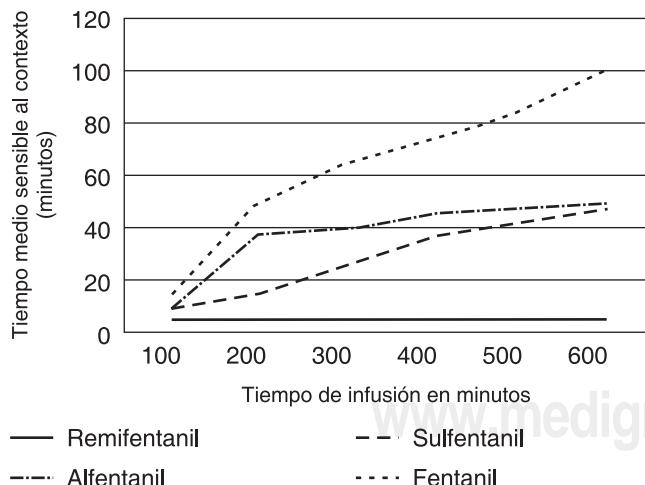
a la ambulación temprana. Las contraindicaciones absolutas y relativas para la anestesia ambulatoria son: paciente ASA III o IV inestables, antecedente o riesgo de hipertermia maligna, obesidad mórbida acompañada de problemas cardíacos o respiratorios (SAOS), paciente en tratamiento con IMAO no selectivos o que es drogadicto o alcohólico, niños con riesgos (prematuros o con infección pulmonar) y paciente no acompañado o que vive solo. Otros pacientes especiales, que debemos considerar más a fondo, son el paciente diabético (ayuno, hiperglucemia, náusea y vómito), el paciente asmático del cual no existe un acuerdo y cada caso debe estudiarse en particular (es preferible no aceptar un paciente asmático para procedimientos ambulatorios si requiere una intervención bajo anestesia general e intubación orotraqueal)<sup>(8,9)</sup>.

## EDAD

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. Además que se ha demostrado que el uso de opioides a dosis analgésicas adecuadas inhiben el área postrema y la relacionada con el reflejo de náusea y vómito<sup>(6)</sup>.

Las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) son una complicación frecuente de la anestesia y la cirugía, estimándose su incidencia en un 25-30% de los pacientes. Más aún, en pacientes de alto riesgo, su incidencia alcanza un 70-80%. Su presencia no sólo determina incomodidad e insatisfacción en los pacientes, sino que además se asocia a morbilidad postoperatoria, como alteraciones electrolíticas, deshidratación y aspiración pulmonar. Por otra parte, al aumentar la tensión en la línea de sutura, puede favorecer la formación de un hematoma o la dehiscencia del sitio quirúrgico. Consecuencia de lo anterior, conlleva a una prolongación de la estada en la sala de recuperación, y a una elevación de los costos en salud. En el caso de la cirugía ambulatoria, puede retrasar el alta de los pacientes.

Dentro de los procedimientos que engloban la anestesia general, la anestesia general inhalatoria presenta un riesgo de náusea y vómito dos veces mayor, comparada con la anestesia general intravenosa total con propofol. Por lo que nos debe quedar muy claro que no sólo los opioides provocan este efecto adverso<sup>(10)</sup>.



**Figura 1.** Contexto sensible de vida media. Tomada de: Tonner and Scholz, Total intravenous or balanced anaesthesia, Ambulatory anaesthesia, 2000:631-636.

La acción emetizante de los opioides se debe a estimulación directa de la zona quimiotáctica gatillo (ZQG), estimulación quirúrgica de los globos oculares, nariz, orofaringe, tráquea, prolongación del vaciamiento gástrico, reducción de la motilidad gastrointestinal (V, VII, IX y X par) y sensibilización del sistema vestibular (VIII par). Considerando la naturaleza multifactorial de las NVPO, con la participación

de múltiples vías y receptores, parece lógico suponer que la administración combinada de fármacos antieméticos con distinto mecanismo de acción es más efectiva que la monoterapia para la profilaxis de la náusea y vómito. De los fármacos que tenemos disponibles son los antagonistas del receptor 5-HT3 (ondansetron, dolasetron, granisetron y tropisetron), metoclopramida y dexametasona<sup>(10)</sup>.

## REFERENCIAS

1. White PF, Henrik K. The Role of the Anesthesiologist in Fast Track Surgery: From Multimodal Analgesia to Perioperative Medical Care. *Anesth Analg* 2007;104:1380-96.
2. García A, Morob B. El camino hacia la normalización de la anestesia ambulatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2003;50:433-438.
3. Vanegas SA. Descripción de los opiáceos, Anestesia Intravenosa 2da edición, Ed. Panamericana. 2008:279-328.
4. Martínez SRT. Técnicas anestésicas en cirugía ambulatoria, Clínicas Mexicanas de Anestesiología. Ed. Alfil. 2006:61-79.
5. Huges MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetics models for intravenous anesthetics drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-341.
6. Servin F. Opioid pharmacology in special patient groups: covariate analysis and clinical implications, Glasgow Meeting - May 2003.
7. Delgado-Cortés R, Martínez-Segura RT. ¿Por qué perfundir opioides de ultracorta duración? *Revista Mexicana de Anestesiología* 2007;30: Supl. 1,S171-S173.
8. Martínez-Segura RT. Anestesia ambulatoria en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2008;31: Supl. 1,S224-S230.
9. Tonner PH, Scholz J. Total intravenous or balanced anaesthesia in ambulatory surgery? *Ambulatory Anaesthesia* 2000:631-636.
10. Lagos AC. Profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios. *Rev Chil Anest* 2009;38:24-33.