

Perfil farmacocinético de los opioides aplicado a la 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.

La cirugía ambulatoria ha crecido en forma importante en los años recientes, no únicamente en número de pacientes que han sido sometidos a esta modalidad sino también a la mayor diversidad de procedimientos que se pueden realizar. Por lo que los fármacos utilizados en anestesiología han tenido que irse adaptando a esta evolución, con la creación de fármacos específicos para anestesia ambulatoria, como desflurano y remifentanyl, además de la adaptación de los viejos conocidos como sevoflurano y fentanyl.

De los opioides sintéticos, el grupo de las fenilpiperidinas tiene gran importancia clínica en la anestesiología moderna, representados por fentanyl, sufentanyl, alfentanyl y remifentanyl, sin embargo en estos momentos, de este amplio grupo de fármacos debemos mencionar que en México sólo contamos con dos de ellos fentanyl y sufentanyl (en algunos centros hospitalarios), ya que desde hace más de 18 años no contamos con alfentanyl y el paso de remifentanyl, ha sido fugaz.

Consideramos importante mencionar que la cirugía ambulatoria no se debe malentender como de menor trauma quirúrgico, menos respuesta inflamatoria o bien menor dolor. Por lo que nos vemos obligados a no descartar la técnica de anestesia basada en analgesia.

Ya que independientemente del diagnóstico quirúrgico, por patología previa o bien la lesión condicionada por la incisión y manipulación quirúrgica, se va a manifestar inflamación de tejidos periféricos, en la que participan numerosos mediadores inflamatorios producidos por células endoteliales y leucocitos en el sitio de la lesión. Por otra parte, los impulsos nerviosos aferentes somáticos y autonómicos generados en el sitio de la lesión activan la respuesta neuroendocrina, mientras que comienza a desarrollarse la respuesta inflamatoria e inmunitaria sistémica, mediada por hormonas, citocinas, productos de secreción de leucocitos activados, fibroblastos y células endo-

teliales, que condicionan compromiso a diferentes aparatos y sistemas (SNC, cardiovascular, respiratorio, endocrino, metabolismo, inmunológico y hematológico). Que pueden en grupo comprometer la vida del paciente, de ahí la importancia que el médico anestesiólogo domine el panorama para un adecuado manejo de la analgesia perioperatoria y subsecuentemente el manejo integral multidisciplinario que el paciente requiere.

Muchos de los mediadores químicos que se liberan activan neuronas especializadas primarias aferentes que llaman nociceptores^(1,2).

Toda esta cascada de respuesta inflamatoria también es acompañada por liberación de interleucinas 1 y 6 así como FNT, hormona antidiurética, corticotropina, condicionando una respuesta hipermetabólica en la fase aguda⁽²⁾. Y teniendo presente que al no controlar este estado de catabolia se retrasa la recuperación de los pacientes⁽³⁾.

Estos argumentos nos obligan a ser incisivos en el manejo de la analgesia perioperatoria, por ende a tener perfecto conocimiento de fármacos como los analgésicos opioides potentes y débiles, los anestésicos locales y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos como parte de la analgesia multimodal que requieren los pacientes sometidos a anestesia para cirugía ambulatoria.

Hablando de las fenilpiperidinas tocaremos su mecanismo de acción, sabemos que provocan hiperpolarización de la membrana disminuyendo la neurotransmisión nociceptiva. Bloqueando la excitabilidad neuronal por aumento de la conductancia de la membrana a potasio, y bloqueando los canales de apertura de calcio. Inhibiendo a nivel presináptico la liberación de la sustancia P, dopamina, noradrenalina y acetilcolina. Y en la membrana postsináptica: disminuye la actividad de adenilciclase, reducción de la velocidad de descarga neuronal, inhibición de la despolarización postsináptica⁽⁴⁾.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

Muchas son las maneras de poder clasificarlos, de las cuales pudiera ser la potencia, hay que compararlos con morfina, de aquí que, alfentanil es 30 veces más potente, fentanyl y remifentanyl son 100 veces más potentes, sufentanil es 1,000 veces más potente que la morfina.

Hay que tener presente que han sido creados con perfiles farmacocinéticos únicos, aunque compartan algunas de sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, lo que les da la propiedad de ser diferentes aunque pertenezcan al mismo grupo, con esta finalidad nos hemos dado a la tarea de recopilar en el cuadro I estas características farmacológicas que los distinguen.

Con lo que respecta a la rapidez del comienzo de acción de los opioides, está directamente relacionada con las propiedades fisicoquímicas y el perfil farmacocinético de cada fenilpiperidina, es decir, la liposolubilidad, el tamaño de la molécula, el porcentaje de fármaco no ionizado a pH de 7.40, la fracción unida a proteínas, el volumen de distribución central, su volumen de distribución de efecto pico para calcular la

dosis de carga o bolo, el porcentaje de decaimiento plasmático pico, el aclaramiento, la Ke_0^{-1} , el t_{peak} , la $t_{1/2 Ke_0^{-1}}$ y el tiempo de equilibrio sangre-cerebro en sitio efector, mientras que parámetros como liposolubilidad, unión proteica, el porcentaje de extracción hepática, la vida media de distribución rápida (α), lenta (β) y aclaramiento, vida media de eliminación (γ) junto con la dosis total administrada y la vida media sensible al contexto determinan la duración del efecto.

Los opioides potentes, una vez administrados al torrente sanguíneo dejan el 100% del fármaco en el compartimiento plasmático o volumen central V1 (en la vía intravenosa no se cumple ningún proceso de absorción), por lo que depende del porcentaje de fármaco no ionizado a pH 7.40 y unido a proteínas plasmáticas y tisulares de cada opioide, para determinar la cantidad de fármaco libre, fármaco ionizado y fármaco unido a macromoléculas, que en condiciones fisiológicas en el espacio extracelular (intravascular e intersticial) se encuentran en equilibrio, la fracción ionizada del fármaco es capaz de alcanzar las membranas celulares y permitir

Cuadro I. Recopilación de las principales características fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas para el estudio de los opioides potentes.

Parámetro	Fentanyl	Sufentanyl	Alfentanyl	Remifentanyl
Peso molecular	336	386	417	412
pKa	8.4	8.0	6.5	7.3
% No ionizado a pH 7.40	8.5	20	90	67
Coeficiente de partición Octanol-H ₂ O	813	1,778	145	18
% Unión proteica	84	93	92	80
% fracción difusible	1.5	1.6	8	13.3
V1 (litros)	12.7	17.8	2.19	5.1
VDc (L/kg)	0.5-1.0	0.2	0.1-0.3	0.1-0.2
Vdss (L/kg)	3-5	2.5-3	0.4-1.0	0.3-0.4
Vd de efecto pico (litros)	75	89	5.6	17
% de decaimiento de la concentración plasmática pico	17	20	37	30
Tiempo de efecto pico				
t_{peak} (minutos)	3.6	5.6	1.4	1.5
Cl (mL/kg/min)	10-20	10-15	4-9	30-40
Ke0 (minutos/litros)	0.1470	0.1190	0.7700	0.5775
% Extracción hepática	0.8-1	0.7-0.9	0.3-0.5	NA
VMD rápida a minutos)	1-2	1-2	1-3	0.5-1.5
VMD lenta b minutos)	10-30	15-20	4-17	5-8
VME g (horas)	2-4	2-3	1-2	0.7-1.2
T $1/2 Ke_0$ (minutos)	4.8	5.8	0.9	1.2
Sitio de efecto equilibrio sangre/cerebro (minutos)	6.8	6.2	1.4	1.1
VMSC (minutos) 4 horas de perfusión	260	30	60	4

Recopiado de:

Coda AB. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Handbook of Clinical Anesthesia. 6th Edition Lippincott Williams and Wilkins 2009:268-288.

Fukuda K. Opioids. In: Miller RD. Miller's Anesthesia. 7th Edition Churchill Livingstone Elsevier, Chapter 2010:27.

Martínez RT, Delgado R, Alonso FA. Farmacología perinatal, Anestesia Obstétrica 2da edición. Editorial Manual Moderno. 2008:21-44.

posteriormente, gracias a su alta o baja liposolubilidad (independiente en cada opioide) adherirse a los receptores opioides específicos para ejercer su efecto clínico, mientras que a nivel intracelular la fracción libre del fármaco cruza la membrana celular y se une a los sitios ácidos fijándose a los lisosomas con pH de 4.5, de esta manera se acumula el fentanyl en las células de varios tejidos (células endoteliales, pulmón, músculo, intestino y grasa), ya que es una base débil, situación que le confiere mayor acumulación (13 veces) al poseer un V1 de 12 litros y un mayor volumen de distribución de efecto pico (75 litros) siendo el opioide potente que más se acumula cuando se utiliza en bolos fraccionados o perfusiones prolongadas, situación que se ve reflejada en su vida media sensible al contexto que muestra acumulación posterior a los 120 minutos de perfusión y requiere 50 minutos aproximadamente para reducir su concentración plasmática al 50%, condición que debe considerarse para que al término de la cirugía ambulatoria durante el proceso de la emersión anestésica el paciente no muestre efectos secundarios (bradipnea y retardo en el despertar) que puedan dificultar su alta hospitalaria⁽⁵⁻¹¹⁾.

Una situación de gran importancia es como va a ser administrado un fármaco ya que su comportamiento va a ser diferente al bolo o a la perfusión.

Cuando se usan en bolos (dosis única o múltiples dosis) vamos a observar una oscilación en la concentración plasmática, pudiendo quedar en la ventana terapéutica, por debajo o bien observar efectos tóxicos de un fármaco. Ya que no hay que olvidar que con esta forma de administración la posibilidad de acumulación se observa más frecuentemente.

Por otro lado, el comportamiento de la perfusión continua, sea por cálculos manuales o bombas asistidas

por computadoras en sistemas TCI, provee de diversas ventajas, dentro de las que destaca como común denominador el poder aproximar la cantidad de fármaco que se encuentra en el plasma pero más específicamente en el sitio efector responsable directo del efecto clínico, mediante modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos basados en algoritmos matemáticos hipotéticos para cada fármaco en particular^(8,9,12).

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, que así como el coeficiente de extracción de estas drogas, por lo que su aclaramiento está 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^(8,13).

Otro factor que puede modificar el metabolismo de fentanyl, sufentanil y alfentanil es la administración conjunta de otros fármacos que manejamos a diario como la dexametasona, prednisona, ketamina, antidepresivos entre otros⁽¹⁴⁾.

En el caso de remifentanyl su aclaramiento es 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 aún en perfusiones prolongadas. El remifentanyl es metabolizado en forma rápida y exhaustiva por esterazas 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. Y transformándose en un fármaco de gran utilidad en el paciente renal o hepático gravemente enfermo^(9,15).

REFERENCIAS

1. Rittener HL, Brack A. Pain and the immune system. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101:40-4.
2. Rodríguez R. Estudio de la respuesta de estrés en dos técnicas analgésicas (remifentanyl continuo frente a fentanilo en bolo) valorando diferentes marcadores (citocinas, proteína C reactiva y cortisol) en el intra y postoperatorio de histerectomías abdominales. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2007;54:221-226.
3. Elena GA, Acosta AP, et al. Estudio comparativo de anestesia total intravenosa con midazolam ketamina-fentanilo y remifentanyl-midazolam; evaluación de respuesta hemodinámica, leucocitaria y de marcadores sistémicos de estrés. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2006;53:275-282.
4. Villarejo DM. Farmacología agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educación continua e Investigación Clínica* 2000;2.
5. Coda AB. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Handbook of Clinical Anesthesia*. 6th. Edition Lippincott Williams and Wilkins 2009:268-288.
6. Fukuda K. Opioids. In: Miller RD. *Miller's anesthesia*. 7th. Edition Churchill Livingstone Elsevier, Chapter 2010:27.
7. Servin F, Billard V. Remifentanyl and other opioids. In: Schuttler J, Schwilden H. *Modern anesthesia*. Editorial Springer 2008:283-312.
8. Delgado C, Martínez S. Opioides en anestesia ambulatoria. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2010:S118-S121.
9. Delgado C, Martínez S. ¿Por qué perfundir opioides de ultracorta duración? *Revista Mexicana de Anestesiología* 2007:S171-S173.
10. Silva J, Martínez S, Opalin G, Alonso Z, Castillo B, Berra G, Urbieta A. *Anestesia para cirugía ambulatoria. Tópicos en anestesiología* Editorial Alfíl 2008:10.
11. Martínez S, Delgado C, Ballesteros N, Torres M, Alonso ZV. Tópicos de anestesia en cirugía otorrinolaringológica. *Tópicos en anestesiología* Editorial Alfíl 2008:18.
12. Vanegas A. *Opiáceos. Anestesia intravenosa* 2da edición, Ed. Médica Panamericana 301.
13. Tafur LA, Milena S, et al. Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente. *Rev Col Anest* 2010:1.
14. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesthesia & Analgesia* 1999;89:7.