



LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULOS

Función cardioprotectora del Remifentanilo

Artículo original: Irwin MG and Wong GT. Remifentanil and Opioid-Induced Cardioprotection. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 29, No S1 (June), 2015: ppS23–S26. ([PubMed](#))

Pérez M (1), Tejón G (2), Abad A (3)

(1) Hospital Clínico Universitario de Valladolid

(2) H.U. Marqués de Valdecilla

(3) Hospital Universitario Vall d'Hebron Barcelona

Resumen

La causa principal mortalidad perioperatoria es cardiovascular; lo cual se debe a varios factores: alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en la población, fenómenos de isquemia-reperusión en cirugía cardiaca, activación protrombótica secundaria al dolor y estrés quirúrgico, desbalance entre consumo y aporte miocárdico de oxígeno a favor del primero; y trombosis coronaria secundaria al desarrollo de fuerzas de cizallamiento intraluminal (1).

El acondicionamiento es un mecanismo innato de protección frente a un evento isquémico potencialmente letal. En la Figura 1 se muestra la clasificación del acondicionamiento (2,3). Los estímulos que lo desencadenan liberan varias sustancias, de las cuales las más reconocidas son los autacoides: adenosina, opioides y bradiquinina. La unión de estas sustancias con su receptor produce la activación de nuevas vías moleculares. Este proceso conduce a la aplicación clínica de medicamentos y al llamado acondicionamiento farmacológico. El Remifentanilo podría ser uno de los fármacos involucrados en este posible efecto cardioprotector, como veremos más adelante.

Introducción

La causa principal mortalidad perioperatoria es cardiovascular; lo cual se debe a varios factores: alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en la población, fenómenos de isquemia-reperusión en cirugía cardiaca, activación protrombótica secundaria al dolor y estrés quirúrgico, desbalance entre consumo y aporte miocárdico de oxígeno a favor del primero; y trombosis coronaria secundaria al desarrollo de fuerzas de cizallamiento intraluminal (1).

que lo desencadenan liberan varias sustancias, de las cuales las más reconocidas son los autacoides: adenosina, opioides y bradiquinina. La unión de estas sustancias con su receptor produce la activación de nuevas vías moleculares. Este proceso conduce a la aplicación clínica de medicamentos y al llamado acondicionamiento farmacológico. El Remifentanilo podría ser uno de los fármacos involucrados en este posible efecto cardioprotector, como veremos más adelante.

El acondicionamiento es un mecanismo innato de protección frente a un evento isquémico potencialmente letal. En la Figura 1 se muestra la clasificación del acondicionamiento (2,3). Los estímulos

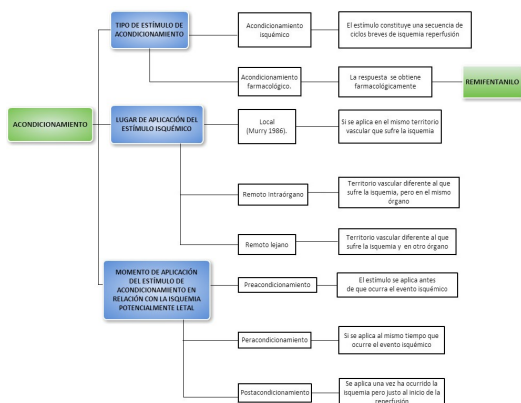


Figura 1. Clasificación del acondicionamiento

Métodos

Revisión del estado actual de la ciencia en la implicación y mecanismos de acondicionamiento farmacológico con opioides y remifentanilo. No se indican las fuentes de información consultadas ni los criterios de búsqueda empleados.

Resultados

Los receptores opioides están involucrados en los procesos de acondicionamiento isquémico. De hecho la hibernación miocárdica comparte ciertas similitudes con la activación de dichos receptores, y puede revertirse a través de un antagonista. Los opioides endógenos que inducen la hibernación en las ardillas (delta encefalina) mejoran la supervivencia de órganos aislados o trasplantados. Éstas y otras evidencias, como la implicación de los mórficos en el preacondicionamiento isquémico remoto, sugieren la existencia de un vínculo protector entre el sistema opioide y el preacondicionamiento, que podría ser provocado con la administración de mórficos (4).

Los opioides inducen cardioprotección aguda y retardada a través de la activación de sus receptores, con efectos similares al preacondicionamiento isquémico. Figura 2.

Se han propuesto varias vías para desencadenar la protección del miocardio frente a la reperfusión, pero todavía es motivo de discusión. Los receptores opioides están involucrados en los procesos de acondicionamiento isquémico. De hecho la hibernación miocárdica comparte ciertas similitudes con la activación de dichos receptores, y puede revertirse a través de un antagonista.

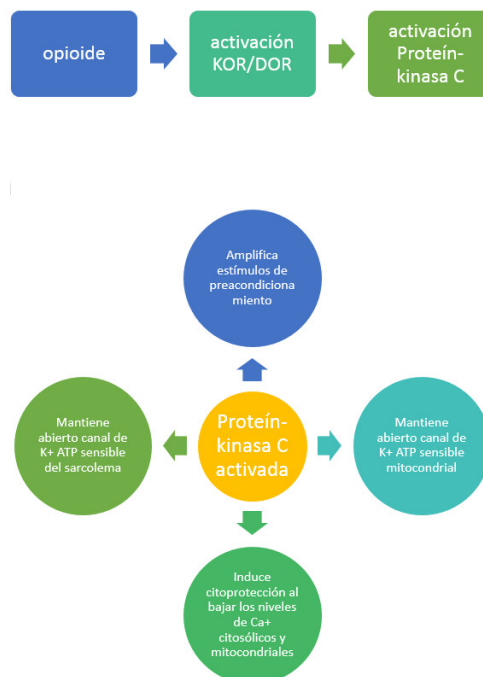


Figura 2. Mecanismos de cardioprotección mediada por opioides

Los opiáceos utilizados en la práctica habitual, como la morfina, son agonistas principalmente del receptor mu (MOR), pero han demostrado propiedades cardioprotectoras, que se explican a partir de una débil afinidad por DOR y KOR o la presencia de un receptor de enlace. En cualquier caso, son necesarias dosis altas de morfina con los consiguientes efectos secundarios intolerables en la práctica.

Las propiedades farmacocinéticas del remifentanilo lo hacen especialmente atractivo. En ratas se demostró la similitud entre el preacondicionamiento isquémico y el acondicionamiento farmacológico con remifentanilo,

además de la posibilidad de que el remifentanilo implique MOR extracardíacos y de que proporcione protección 24 horas después de su administración. Además el remifentanilo tiene efecto sobre el estrés oxidativo y nitrosativo del miocardio, lo que podría influir en la eficacia de la cardioprotección en función del patrón de liberación del fármaco.

Discusión

Numerosos protocolos de acondicionamiento con opioides han demostrado menores niveles de marcadores de lesión cardíaca (CK, CK-MB, TnT, Troponina I cardíaca, albúmina modificada por la isquemia, y proBNP) del tiempo de ventilación mecánica, y de la duración de la estancia hospitalaria con remifentanilo. Parece que la clave de la cardioprotección inducida por remifentanilo reside en su alta potencia para estimular receptores opioides. Además, proporciona un excelente control hemodinámico; pues disminuye la frecuencia cardíaca (que mejora el equilibrio aporte/demanda de oxígeno, protege al endotelio coronario de los daños secundarios a las fuerzas de cizallamiento y al flujo turbulento, y reduce la utilización miocárdica de energía) sin efectos cardiodepresores directos, lo que facilita la rápida recuperación postquirúrgica, facilitando por tanto el fast-track.

También se ha descrito un preacondicionamiento isquémico remoto para proteger otros órganos como cerebro, hígado, intestino o riñón, y es también opioide dependiente. El pretratamiento con remifentanilo atenúa el daño hepático en un modelo de isquemia reperfusión de rata y disminuye la lesión intestinal secundaria a isquemia reperfusión, a través de la óxido nítrico sintasa, que agotaría moléculas de oxígeno libres y

disminuiría la respuesta inflamatoria. El pretratamiento con morfina intratecal o intravenosa también protege de la lesión por isquemia-reperfusión hepática.

La reperfusión, por definición, alivia o reduce la isquemia pero también conlleva una serie de fenómenos complejos que pueden ser perjudiciales entre los que destaca la lesión por isquemia reperfusión, definido como el daño miocárdico causado por la restauración del flujo coronario después de un episodio isquémico.

Es difícil trasladar estos hallazgos de investigación básica a la clínica porque varios fármacos y técnicas utilizados en cirugía pueden producir cardioprotección (estatinas, sildenafil, nitroglicerina, o el propio bypass) y algunos pueden atenuarlo o contrarrestarlo (sulfonilureas, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, AINEs). Además los pacientes ancianos, diabéticos y con enfermedad coronaria son resistentes a la protección farmacológica. Un metaanálisis en cirugía cardíaca concluyó que la anestesia con agentes volátiles parece reducir la mortalidad postoperatoria en cirugía cardíaca en comparación con anestesia total intravenosa, pero estos hallazgos no son extrapolables a la clínica dado que no está claro el papel de opioides y propofol; y los efectos secundarios a nivel cognitivo de los inhalatorios (5). En las últimas décadas, no sólo se han descrito diversos tipos de acondicionamiento sino que se han llevado a cabo experimentos clínicos en humanos, con resultados iniciales alentadores.

Aunque la indicación principal de los opioides en período perioperatorio sigue siendo su potente efecto analgésico, cada vez está más claro su acción protectora del corazón y de otros órganos vitales. Considerando la seguridad relativa del remifentanilo,

dado sus especiales propiedades farmacocinéticas, sería un fármaco muy útil en pacientes con enfermedad cardiaca o en riesgo de isquemia-reperusión. Ésta es un área importante para el desarrollo de investigación clínica futura, posiblemente ensayos multicéntricos.

Bibliografía

1.- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: A large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014, 120: 564-578. [Pubmed](#)

2.-Moreno NL. Acondicionamiento cardiaco: "más allá de la reperusión". *Rev. Colomb. Cardiol.* [online]. 2013, vol.20, (4) :223-229. [PDF](#)

3.-Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986., 74:1124-1136. [Pubmed](#)

4.- Borges JP, Lessa MA. Mechanisms Involved in Exercise-Induced Cardioprotection: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Jul; 105(1): 71-81. doi: 10.5935/abc.20150024. [PDF](#)

5.- Kanbak M, Saricaoglu F, Akinci SB, Oc B, Balci H, Celebioglu B, Aypar U. The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: A pilot study. *Heart Surg Forum* 2007, 10: 17-22. [Pubmed](#)

Correspondencia al autor

María Pérez

mapeherrero@gmail.com

FEA Anestesiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

[Publicado en AnestesiaR el 5 de octubre de 2015](#)

