

Fospropofol. Conceptos actuales

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Jorge Arturo Nava-López,** Dr. Sergio Alberto Rocha-Alvarado,**
Dr. Fernando Ismael Vargas-González****

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Anestesiólogo. Residente de Medicina Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

*** Residente de Anestesiología. Hospital General de Durango, SSA.

**** Residente de Anestesiología. Hospital General del Estado de Sonora, SSA.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva.
Fundación Clínica Médica Sur
E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 20-05-12.

Aceptado para publicación: 31-07-12.

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

RESUMEN

El propofol es el medicamento más utilizado para la sedación y la anestesia total intravenosa. Es una macroemulsión lipídica que tiene varias desventajas, entre las que destacan el dolor en el sitio de la inyección, un estrecho rango terapéutico que favorece la sobredosificación, un alto aporte de lípidos y el riesgo de inducir infecciones. El fospropofol es una prodroga hidrosoluble del propofol, que carece de los efectos adversos del propofol y que tiene un comportamiento más predecible relacionado con el nivel plasmático máximo y tiempo de recuperación. Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas lo posicionan como una buena alternativa para la sedación. En esta revisión, se describen la farmacología, indicaciones clínicas actuales y efectos adversos del fospropofol.

Palabras clave: Fospropofol, propofol, sedación, farmacología.

SUMMARY

Propofol is the anesthetic mainly used for monitored anesthetic care sedation and during intravenous anesthesia. Propofol, a lipid macroemulsion, have several disadvantages including pain on injection, narrow therapeutic window with potential to cause deep sedation, high lipid intake during long-term sedation, and risk of infection. Fospropofol is a water soluble prodrug of propofol. Due to its water solubility, fospropofol eliminates the known lipid-emulsion associated disadvantages of propofol and provides a more predictable peak onset of activity and more gradual recovery. The pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles of fospropofol make it an attractive agent for sedation. This review discusses the pharmacology and clinical uses of fospropofol, as well as, the benefits and disadvantages.

Key words: Fospropofol, propofol, sedation, pharmacology.

Uno de los grandes avances que ha dado la medicina en años recientes ha sido el desarrollo de medicamentos con mejores perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos que permiten una mayor predictibilidad y facilidad en su uso. Estos avances en el área de la anestesiología han permitido hacer una transición de procedimientos de larga estancia con una alta morbilidad, a cirugías «fast track» o ambulatorias que reducen la estancia hospitalaria y favorecen una pronta recuperación del paciente.

El propofol es un medicamento hipnótico cuyas características farmacológicas han demostrado que puede titularse de forma fácil en función del procedimiento que se requiera. De las propiedades farmacocinéticas que han dado popularidad al propofol en los procedimientos ambulatorios se encuentran su tiempo brazo-cerebro corto, su vida media Ke_0 rápida y su baja vida media sensible al contexto, lo que favorece una inducción rápida y fácilmente ajustable, con un despertar rápido, placentero y libre de efectos indeseables. El propofol

actúa sobre los canales de cloro de los receptores tipo A del GABA (ácido gama-aminobutírico) y puede interferir con la función de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), favoreciendo la acción depresora del GABA sobre el sistema nervioso central y ofreciendo hipnosis al paciente⁽¹⁾.

Una de los principales problemas del uso de propofol es que requiere de una emulsión para poderse administrar vía endovenosa, lo que ocasiona dolor y puede ser además medio de cultivo para diversos organismos patógenos. Con el advenimiento del fospropofol se dejan a un lado estos inconvenientes. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con el fospropofol y describir los estudios experimentales y clínicos en los que se fundamenta su empleo en la práctica de la anestesiología.

FOSPROPOFOL

El fospropofol disódico (fosfato 2.6-diisopropilfenoximetil, sal disódica/ $C_{13}H_{19}O_5PNa_2$) es una nueva prodroga constituida por una molécula 2.6 diisopropilfenol con un grupo metil fosfato sustituida en el primer carbón hidroxil y que tiene como base estructural un anillo de benceno (Figura 1)⁽²⁾. Esta molécula tiene la particularidad de volverse hidrosoluble al sustituir el grupo hidroxil por un grupo fosfato. En otras palabras, el fospropofol es sometido a hidrólisis por los fosfatos alcalinos de la superficie endotelial, produciendo la liberación del metabolito propofol, formaldehído que es convertido a formato y fosfato (Figura 2)⁽²⁻⁴⁾. El mecanismo de acción del fospropofol es mismo que para propofol descrito previamente.

Hasta el momento, la farmacocinética del fospropofol no se encuentra clara, debido a que los estudios clínicos de fase I y II realizados para fundamentar su comportamiento farmacológico presentan inconsistencias en su metodología. Lo anterior llevó a los investigadores responsables de su publicación a retractarse de forma oficial en diversas revistas médicas del gran impacto en la anestesiología⁽⁵⁾. Es conocido que las características farmacocinéticas del propofol liberado a partir del fospropofol difieren de las del propofol administrado en emulsión con concentraciones pico menores y una duración plasmática prolongada⁽⁶⁾.

El modelo farmacocinético del fospropofol se basa en cinco compartimentos: dos compartimentos en los que se distribuye el fospropofol posterior a ser administrado y los tres compartimentos clásicos al cambiar a propofol (Figura 3)⁽²⁾. El proceso enzimático que libera al propofol del fospropofol ocurre después de 15 a 20 minutos, lo que determina un inicio de acción lento. La dosis máxima recomendada de fospropofol es de 12.5 mg/kg, la cual lleva a la pérdida de la consciencia en aproximadamente 4 minutos⁽⁷⁾.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Schywalsky⁽⁸⁾ fue el primero en realizar un estudio experimental en un modelo murino Sprague-Dawley, formando dos grupos de estudio: uno con propofol y otro con fospropofol. Encontró que el fospropofol en comparación con el propofol presenta una vida media prolongada, su volumen de distribución es mayor, el tiempo de inicio de acción es prolongado al igual que la duración del efecto y tiene una mayor potencia con respecto a la concentración.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cohen⁽⁹⁾ realizó un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego en 127 pacientes a los que se les realizó una colonoscopia. Utilizó diferentes dosis de fospropofol (2, 5, 6.5 y 8 mg/kg) en comparación con 0.02 mg/kg de midazolam. Los pacientes fueron premedicados con 50 µ de fentanilo 5 minutos previos a la administración del hipnótico. El incremento de la sedación valorada con la escala MOAA/S (Modified observer's assessment of alertness/sedation) fue proporcional con el aumento en la dosis de fospropofol, siendo del 35% con 2 mg/kg y del 96% con 8 mg/kg, con una $p < 0.001$. En el 92.3% de los pacientes, la sedación y el confort fue mayor con fospropofol a dosis de 6.5 mg/kg en comparación con el 69.2% del grupo con midazolam. Los médicos entrevistados durante el estudio respondieron que de ser necesario volverían a utilizar fospropofol a dosis de 6.5 mg/kg en lugar de 8 mg/kg.

Lo anterior, originó que Cohen¹⁰ realizará un estudio doble ciego, multicéntrico de fase III en 314 pacientes sometidos

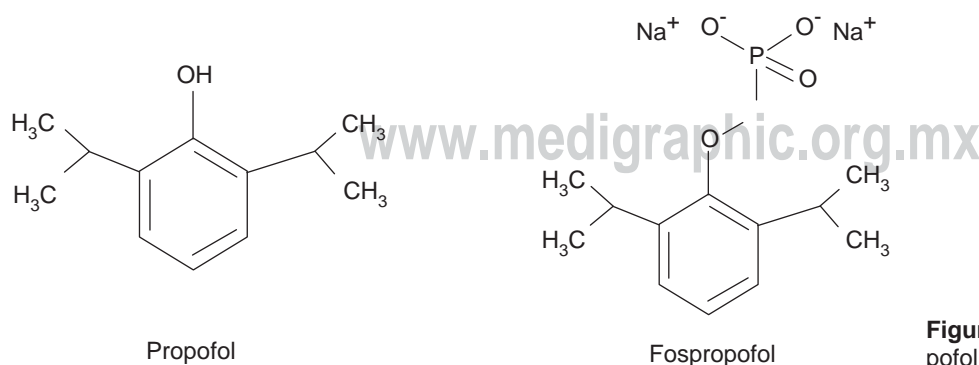


Figura 1. Estructura química de propofol comparada con el fospropofol.

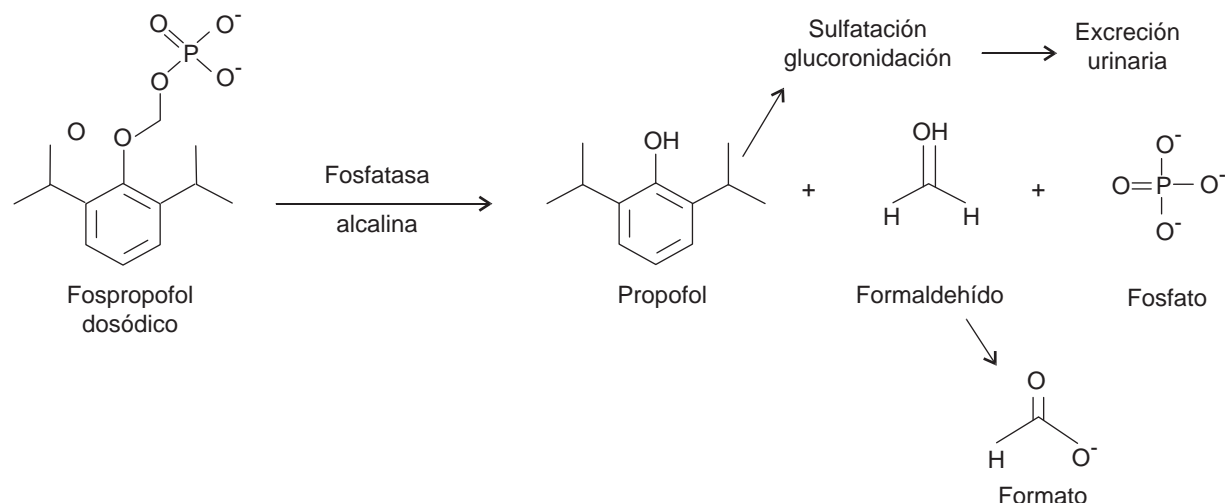


Figura 2. Transformación de fospropofol a propofol.

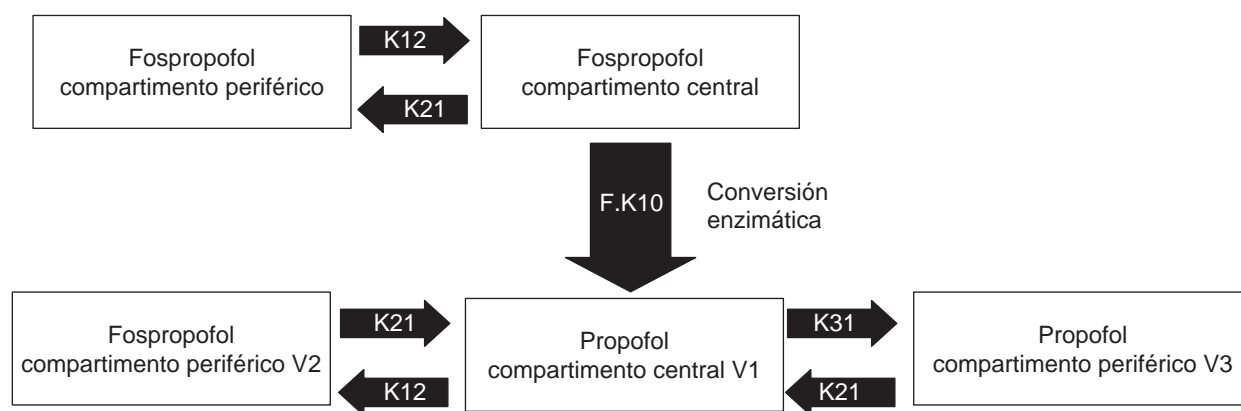


Figura 3. Farmacocinética del fospropofol.

a colonoscopia, en donde comparó el efecto de fospropofol a 6.5 mg/kg y de midazolam a 0.02 mg/kg. Se les administró 50 µ de fentanilo previo al hipnótico. EL 87% del grupo con fospropofol presentó una sedación menor o igual a 4 de acuerdo a la escala MOAA/S, en contraste con el 69% de los pacientes tratados con midazolam. La pérdida de memoria fue mayor en el grupo con midazolam con un 60%, mientras que en el grupo de fospropofol fue de 51%. La retención de memoria fue del 70% en el grupo de fospropofol y de 41% en el grupo con midazolam. Finalmente, la satisfacción del médico fue mayor en el grupo de fospropofol que en el de midazolam con una $p < 0.001$. Un aspecto que también fue evaluado fue el tiempo que tardaban los pacientes en iniciar con amnesia, el cual fue para los pacientes del grupo de 6.5 mg/kg de fospropofol significativamente menor en relación con el grupo de 2 mg/kg⁽¹¹⁾.

Gan⁽¹²⁾ realizó un estudio multicéntrico de fase III en 314 pacientes, en el cual se evaluó la seguridad y la tolerabilidad

del fospropofol en procedimientos ambulatorios de cirugía menor. En este estudio, al igual que en otros realizados con fospropofol, se premedicó a los pacientes con 50 µ de fentanilo, y posteriormente, 6.5 mg/kg de fospropofol hasta lograr una calificación de la escala MOAA/S menor o igual a 4. Se observó que en el 60% de los pacientes se logró una sedación adecuada para la realización de procedimientos menores, con la aplicación de una o dos dosis de fospropofol y sólo en el 5% se requirió administrar otros hipnóticos. Al igual que en estudios previos, los eventos adversos presentados fueron parestesias en 63% y prurito en 28%. Este estudio demostró que fospropofol a dosis de 6.5 mg/kg tiene un perfil de seguridad amplio para procedimientos ambulatorios de cirugía menor.

Silvestri⁽¹³⁾ realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en pacientes sometidos a broncoscopia flexible, donde el objetivo primario fue valorar el grado de sedación con la administración de fospropofol (definiendo sedación como

la proporción de pacientes que no responden al llamado de su nombre en 3 mediciones consecutivas tomado cada 2 minutos) o un MOAA/S menor o igual a 4. Se estudiaron a 252 pacientes divididos de forma aleatoria en dos grupos: uno medicado con 2

mg/kg y otro con 6.5 mg/kg, ambos premedicados con 50 µ de fentanilo. Se demostró que a dosis de 6.5 mg/kg, se obtiene una mejor sedación referida por el paciente como más satisfactoria y dentro de los límites de seguridad y eficacia.

REFERENCIAS

1. Bryson EO, Frost EA. Propofol abuse. *Int Anesthesiol Clin* 2011;49:173-180.
2. Pergolizzi JV, Gan TJ, Plavin S, Labhsetwar S, Taylor R. Perspectives on the role of fospropofol in monitored anesthesia care setting. *Anesthesiol Res Pract* [Internet] 2011 [Cited: May 5, 2012]. Available in: <http://www.hindawi.com/journals/arp/2011/458920/>
3. Harris EA, Lubarsky DA, Candiotti KA. Monitored anesthesia care (MAC) sedation: clinical utility of fospropofol. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5:949-959.
4. Moore GD, Walker AM, MacLaren R. Fospropofol: a new sedative-hypnotic agent for monitored anesthesia care. *Annals of Pharmacotherapy* 2009;43:1802-1808.
5. Shah A, Mistry B, Gibiansky E, Gibiansky L. Fospropofol assay issues and impact on pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation: retraction. *Anesthesiology* 2010;112:1058.
6. Krasowski MD. GPI-15715 Guilford. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2005;6:90-98.
7. Gan TJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clinical Pharmacokinetics* 2006;45:855-869.
8. Schywalsky M, Ihmsen H, Tzabazis A, Fechner J, Burak E, Vornov J, Schwilden H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:182-190.
9. Cohen LB. Clinical trial: a dose-response study of fospropofol disodium for moderate sedation during colonoscopy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2008;27:597-608.
10. Cohen LB, Cattau E, Goetsch A. A randomized, double-blind, phase 3 study of fospropofol disodium for sedation during colonoscopy. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2010;44:345-353.
11. Rex D, Cohen L, Klein J, Wang C. Fospropofol disodium is effective and safe for sedation in patients undergoing colonoscopy: results of a phase 3, randomized, double-blind trial. In *Digestive Disease Week*; Washington, DC, USA; 2007.
12. Gan TJ, Berry BD, Ekman EF, Muckerman RC, Shore N, Hardi R. Safety evaluation of fospropofol for sedation during minor surgical procedures. *Journal of Clinical Anesthesia* 2010;22:260-267.
13. Silvestri GA, Vincent B, Wahidi MM, Robinette E, Hansbrought JR, Downie GH. A phase 3, randomized, double blind study to assess the efficacy and safety of fospropofol disodium injection for moderate sedation in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Chest* 2009;135:41-47.