

## Farmacocinética de los agentes intravenosos aplicado a la clínica

Dr. Héctor Santillán-Paredes\*

\* Médico Anestesiólogo adscrito. Hospital Central Norte de PEMEX.

La anestesia moderna observa a la farmacología con otro enfoque; se han desarrollado nuevos conceptos como los modelos compartimentales que permiten esquematizar los procesos cinético-dinámicos implicados en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco, mediante compartimientos o volúmenes y microconstantes, ofreciendo una visión de los fenómenos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Estos modelos hipotéticos se aplican a diario en nuestra práctica anestésica, en poblaciones de pacientes sanos (niños y ancianos) e incluso con procesos patológicos agregados (obesidad, insuficiencia hepática e insuficiencia renal). Se representan de forma gráfica como un compartimiento central ( $V_1$ ) o de mayor irrigación (sangre, cerebro, corazón, pulmones, hígado, etc.) y los compartimientos periféricos ( $V_2$  y  $V_3$ ) de moderada (músculos, huesos) y pobre perfusión (grasa) respectivamente<sup>(1,2)</sup>.

Se define a la farmacocinética como el estudio temporal de la evolución de las concentraciones y cantidades de fármacos y sus metabolitos en los diferentes tejidos del organismo. En otros términos, se describe a la farmacocinética como «lo que el organismo hace con el fármaco». De esta manera podemos describir un principio básico para tener un efecto clínico, cuánto fármaco se necesitará en el sitio efector<sup>(3,4)</sup>.

Ahora, entonces, podemos describir lo que sucede tras la administración de una droga; tendremos primero un aumento brusco de la concentración en los tejidos mejor perfundidos, para posteriormente distribuirse a los tejidos menos perfundidos; cuando esto se representa en una gráfica se observa una disminución brusca de la concentración en el plasma; esta línea observamos que va en relación con el tiempo y que se va aplanando o disminuyendo a cero, pero esto último guarda una relación con el perfil de la droga y el metabolismo del cuerpo hacia el fármaco y la farmacocinética<sup>(3,4)</sup>.

Los procesos de distribución y redistribución del fármaco a los diferentes órganos y sitios de acción dependen del flujo sanguíneo, por lo que las concentraciones plasmáticas, después de un bolo intravenoso, siguen tres fases de descenso en relación al tiempo; después de un bolo se alcanza una concentración plasmática del fármaco acorde a la dosis administrada; posteriormente observamos una marcada disminución de los niveles plasmáticos del fármaco, debido a la distribución del fármaco desde la sangre hacia los tejidos mejor perfundidos o de fácil equilibrio (vida media de distribución rápida o alfa); en la segunda fase el fármaco se redistribuye de la sangre hacia los tejidos con pobre perfusión (vida media de distribución lenta o beta), marcados por los procesos de redistribución y metabolismo en los que el equilibrio de concentraciones con el plasma es más lento, y, por último, la fase terminal (vida media de eliminación o gama), que representa el tiempo total que requiere el fármaco para ser eliminado del organismo, mientras que la eficacia y velocidad de la eliminación o aclaramiento del fármaco desde el compartimiento central está representada sobre el tiempo con la constante  $k_{10}$  o  $Cl$  ( $mL/kg/min$ )<sup>(5)</sup>.

El sitio efector, o biofase, es el microambiente en el que las moléculas del fármaco se ponen en contacto con sus lugares de acción como receptores, canales y bombas iónicas<sup>(2)</sup>.

### OPIOIDES

En la actualidad no se concibe proporcionar una anestesia general sin el uso de opioides y más aún si se trata de una anestesia endovenosa, pues son la piedra angular en el control del dolor transoperatorio.

Los opioides utilizados en el transoperatorio pertenecen al grupo de los sintéticos relacionados a las fenilpiperidinas. Sus efectos obedecen a su acción sobre los receptores mu

( $\mu$ )<sup>(3,4)</sup>. Dentro de este grupo pertenecen el fentanyl, que en nuestro medio es el opioide más usado por los anestesiólogos; el remifentanyl, opioide de ultra corta acción que se metaboliza en plasma y que no es tan usado en la práctica por los anestesiólogos; el sufentanyl, que es el opioide más fuerte que le da ciertas particulares a su administración, y el alfentanyl, el opioide menos potente cuya poca utilización dentro del medio lo ha llevado a quedar fuera del mercado nacional<sup>(4)</sup>.

Sus mecanismos de acción son mediados por los receptores opioides específicos dispersos por el sistema nervioso central (SNC) y su unión a la proteína G como segundo mensajero, produciendo cambios en la expresión genética. A través de esta proteína se pueden activar canales iónicos, sistemas de segundo mensajero y fosforilar proteínas<sup>(6)</sup>.

Una de las técnicas más utilizadas en la administración de opioides y probablemente debido a su facilidad es la de dosificarlos en forma de bolos; sin embargo, es un paradigma que tenemos que romper, ya que si nos familiarizamos con la perfusión podemos obtener en nuestro manejo del paciente una mayor estabilidad hemodinámica, un despertar rápido y tranquilo; podremos además disminuir la dosis total del fármaco, los efectos secundarios, el requerimiento de antagonismo y el tiempo de alta entre otros beneficios<sup>(7)</sup>.

Un elemento básico (indispensable) que debemos tomar en cuenta es el perfil farmacocinético de estas drogas. Podemos observar que, mediante simulaciones computarizadas, el comportamiento de las concentraciones en el sitio efector disminuye al 50% tras de suspender una infusión dosis equipotentes de fentanyl, alfentanyl, sufentanyl y remifentanyl. Se sabe que en el caso de fentanyl, después de haber sido infundido durante 100 minutos, se requieren de otros 100 minutos para bajar las concentraciones en el sitio efector a 50%, a diferencia del remifentanyl, que aun después de haberlo infundido por 600 minutos, la disminución al 50% alrededor de los seis minutos, debido a su metabolismo plasmático y tisular<sup>(6)</sup>.

Remifentanyl, equipolente a fentanyl es metabolizado por esterasas tisulares inespecíficas, que a diferencia de las colinesterasas no son producidas por el hígado, sino que están presentes en los tejidos como en músculo y eritrocito. Al no depender de un órgano para su eliminación, al suspender la infusión se termina su efecto en un tiempo breve, eliminando los riesgos de recirculación postoperatoria. El uso en bolo es poco recomendado, ya que puede provocar apnea, rigidez importante, hipotensión y bradicardia. Es mejor una perfusión de velocidad moderada (0.25-0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Concentraciones plasmáticas de remifentanyl entre 4 y 10  $\text{ng}/\text{mL}$  son adecuadas para anestesia. Esto se logra con perfusiones entre 0.2-1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante 4 a 10 minutos. Debido a la muy rápida metabolización y poca acumulación (insensible al contexto), por lo que después de 5 a 10 minutos no habrá actividad analgésica residual<sup>(8)</sup>.

El fentanilo se metaboliza en el hígado por el sistema de las monooxigenasas. Las reacciones de N-desalquilación

oxidativa y la hidrólisis dan lugar a la formación de diversos metabolitos inactivos: norfentanilo, despropionilfentanilo, despropionilnorfentanilo y ácido fenilacético. La disminución del fármaco en el SNC se efectúa por redistribución del opiáceo desde los sitios de acción hacia el plasma y a continuación hacia los músculos. Una liposolubilidad demasiado alta como la del fentanilo o el sulfentanilo, determinaría una fijación importante en sitios inactivos de naturaleza lipídica, como los fosfolípidos de membrana, lo que daría lugar a difusiones sucesivas entre sitios específicos, receptores opiáceos y no específicos, lo cual produce una fijación prolongada en los receptores opioides. Estos fenómenos de difusión y redistribución afectan a la duración de acción independientemente de la vida media de eliminación  $T_{1/2 B}$ , lo cual dependerá de la dosis administrada. El gran volumen de distribución del fentanilo es responsable de su larga vida media de eliminación aunque su aclaramiento sea elevado; de hecho, el factor limitante de eliminación del fentanilo no es el metabolismo hepático, sino su volumen de distribución, siendo las constantes de transferencia desde los territorios V2 y V3 inferiores a la constante de eliminación. Por eso, la primera consecuencia del gran volumen de distribución del fentanilo es su acumulación dentro del organismo, lo cual se observa cuando se administra a dosis altas o con perfusiones prolongadas<sup>(4)</sup>.

## HIPNOSEDANTES

Como sabemos, aún no contamos con el agente intravenoso ideal que, entre otras características, tenga tiempos de inicio y terminación de acción rápida y corta, sin efectos depresores cardiovasculares, que no tenga efectos colaterales, que nos dé un suave inicio y despertar sin efectos acumulativos ni metabolitos activos, que sea estable y que no cause dolor en el sitio de inyección.

Es fundamental tener presente que el componente hipnótico de la anestesia general intravenosa puede lograrse con diferentes fármacos (por ej: barbitúricos, benzodiazepinas, etomidato y propofol), que muestran perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos específicos. Durante la infusión de agentes intravenosos en períodos cortos la redistribución y no la eliminación, finalizan el efecto principal de los hipnosedantes. En infusiones prolongadas, el tiempo medio sensible al contexto cobra interés, ya que nos habla de la acumulación de las drogas tras el tiempo de perfusión (tiempo que transcurre desde la finalización de la infusión de un agente intravenoso hasta alcanzar el 50% de la concentración plasmática)<sup>(9)</sup>.

El tiopental es un barbitúrico que tiene un inicio rápido por su alta liposolubilidad; con una disminución rápida de su concentración plasmática, por una distribución tisular, el efecto depresor electroencefalograma (EEG) es dosis-dependiente, tiene efecto venodilatador y es depresor del miocardio a dosis

altas. Su efecto de importancia es una disminución del consumo metabólico de oxígeno, disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneana como consecuencia. Si hay extravasación, puede producir necrosis tisular. Por sus características farmacocinéticas no es adecuado para mantenerlo en infusiones prolongadas en anestesia intravenosa<sup>(2)</sup>.

El midazolam, por su característica lipofílica, tiene una acción rápida; la desaparición de su efecto clínico se da por la distribución del fármaco, aumenta el umbral a las convulsiones y al combinarse con opioides aumenta su efecto hipotensor y depresor respiratorio; comparados con otros agentes, las benzodiazepinas tienen ciertas ventajas cuando se usan como agentes de inducción: una baja incidencia de depresión respiratoria y cardiovascular, un índice terapéutico alto, amnesia anterógrada; baja incidencia de tos, laringoespasma y movimientos musculares; baja frecuencia de náuseas, vómitos y baja incidencia de reacciones de hipersensibilidad<sup>(3)</sup>.

El etomidato es un hipnótico de acción corta que nos da una estabilidad hemodinámica cardiovascular y mínimas acciones depresoras respiratorias; los cambios en SNC son similares al tiopental, tiene un metabolismo hepático por hidrólisis éster; produce mioclonias, dolor a la inyección y hay una incidencia significativa en náuseas y vómitos; reportándose en infusiones una inhibición de la síntesis del cortisol, por lo que es poco aconsejable su uso en perfusión<sup>(3,4)</sup>.

El propofol es un agente popular en anestesia intravenosa por sus características de inicio y despertar rápido, con un menor índice de náuseas y vómito; disminuye la presión intraocular, la presión intracraneana, el flujo sanguíneo cerebral y el consumo metabólico cerebral de oxígeno; el rango terapéutico de concentraciones plasmáticas varía de 1 a 10 µg/mL para administrarlo desde una sedación hasta anestesia intravenosa total. Esto puede variar de acuerdo a la concentración diana para una hipnosis entre 2-6 µg/mL y sedación 0.5 a 1.5 µg/mL. Propofol induce anestesia con 2 a 2.5 mg/kg, el comienzo de la anestesia ocurre por lo regular dentro de los 30 segundos del final de inyección del bolo. Su efecto dura de 3 a 10 minutos dependiendo de la dosis y la velocidad de administración. Esto, basado en el sistema de tres compartimentos, tiene una fijación a proteínas del 95% contando con una primera fase de distribución (2-4 minutos),

fase de eliminación metabólica (30-60 minutos) y una fase de redistribución lenta (6 a 10 horas). Para el mantenimiento anestésico se recomiendan tasas entre 6 a 10 mg/kg/hora. Su alta tasa de aclaramiento plasmático de 30 mL/kg/minuto ha permitido el desarrollo de sistemas de infusión para la modificación rápida de la concentración en el sitio efector con la ventaja de una rápida inducción, mantenimiento del efecto deseado y una emersión suave y predecible, siendo un hecho la calidad superior de la recuperación. La vida media sensible al contexto es de 25 minutos tras cinco horas de perfusión; si se titula de acuerdo a su efecto hipnosis, y su concentración plasmática al declinar al 20% permite despertar al paciente de manera rápida. Es un fármaco adecuado para infusiones en anestesia, y su tiempo medio sensible al contexto es similar en adultos y niños en aproximadamente 20 minutos después de 300 minutos de infusión. Su metabolismo es por conjugación hepática convirtiéndose en propofol-glucurónico, con una excreción urinaria de 87.7% y fecal de 1.6%. Por un mayor efecto inotrópico negativo que tiopental y etomidato, su uso es controversial en pacientes con baja reserva cardíaca. Dentro de sus efectos colaterales cabe mencionar el dolor a la inyección<sup>(5,7)</sup>.

El único anestésico intravenoso es la ketamina, que aunque no produce una hipnosis como tal, produce una anestesia disociativa a dosis de 0.5-1 mg/kg de peso; es una mezcla racémica de dos isómeros activos (ketamina S(+) y R(-)) en una relación 1:1; es liposoluble, y tiene una baja unión a proteínas. Aumenta los niveles de epinefrina y norepinefrina, el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneana, la frecuencia cardíaca, la presión arterial media y tiene un efecto depresor directo sobre el miocardio. Produce analgesia por antagonismo de los receptores ácido N-metil-D-aspartático (NMDA) a dosis de 0.1-0.3 mg/kg y perfusión de 1-10 µg/kg/min. Entre sus ventajas produce mínima depresión respiratoria, tiene un efecto broncodilatador, pero produce aumento de secreciones salivales y bronquiales, movimientos tónicos, nistagmus y alteraciones psicodislépticas al despertar, motivo por el que no se ha aceptado bien su uso en la clínica. La industria farmacéutica ha desarrollado la ketamina S(+), que tiene una eficacia analgésica e hipnótica dos veces más que el compuesto racémico, con una eliminación algo más rápida, y en la clínica con menores efectos psicodislépticos al despertar<sup>(10)</sup>.

## REFERENCIAS

1. White PF. Textbook of intravenous anesthesia. Williams & Wilkins, 1997.
2. Webster NR, Galley JF. Anaesthesia science. Blackwell, 2006.
3. Sepúlveda VP. La anestesia intravenosa II. Edit. Salesianos, 2006.
4. Carrasco JMS. Anestesia intravenosa. Edika Med, 2000.
5. Stoelting RK. Pharmacology & physiology in anesthetic practice. Lippincott-Raven, 1999.
6. Trescot AM, Data S, Lee M. Opioid pharmacology. Pain physician journal: opioid special issue. 2008;11:S133-S153.
7. Egan T. Target-controlled infusions for intravenous anesthetics. Anesthesiology. 2003;99:1039-1041.
8. Egan T. Target-controlled drug delivery. Anesthesiology 2003;99: 11-1219.
9. Huges MA, Glass PSA, et al. Context-sensitive half time in multicompartment pharmacokinetic model for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology. 1992;76:334-341.
10. Longnecker, Tinker, Morgan. Principles and practice of anesthesiology; Mosby, 1998.