

Razonando las ventanas terapéuticas de agentes intravenosos en el niño

Dra. Nancy Elizabeth Rodríguez-Delgado,* Dr. J Heberto Muñoz-Cuevas**

* Médico adscrito al Hospital Infantil de México «Federico Gómez» y Hospital General de México.

** Médico adscrito al Hospital General de México.

El objetivo de la medicación en el transanestésico es el efecto clínico deseado (objetivo clínico) el cual es determinado por la concentración en el sitio efector. El equilibrio entre la concentración plasmática y el sitio efector es aparente, sigue una cinética de primer orden y la relación entre la concentración del sitio efector y el efecto clínico es definida matemáticamente por una función sigmoidea de Emax. Los parámetros del aspecto farmacodinámico del modelo incluye el equilibrio de la velocidad constante K_{e0} , y los parámetros de la curva de dosis respuesta, por ejemplo la DE_{50} y el valor del efecto máximo (Emax) que nos permite llegar al punto crucial de la administración del fármaco, es decir el efecto clínico deseado⁽¹⁾.

Los cambios fisiológicos que ocurren en el paciente pediátrico desde el nacimiento hasta la edad adulta pueden influenciar la farmacocinética; estos cambios son en la distribución representada por la composición corporal (mayor contenido de agua, menor contenido de grasa y músculo), y la concentración de proteínas de unión; de igual manera los cambios en el metabolismo se dan por la inmadurez del sistema microsomal citocromo P450 y algunas de las reacciones de metabolismo de fase I y II; y los cambios en la eliminación y excreción de fármacos son modificados por el grado de maduración de la filtración glomerular y de la excreción tubular renal^(2,3).

La velocidad de infusión en estado estable es determinada por el producto de la concentración objetivo y el aclaramiento. El equilibrio entre el plasma y el sitio efector está determinado por varios factores; éstos incluyen la velocidad de entrega del fármaco al sitio efector como es el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo cerebral, así como las propiedades farmacológicas del fármaco (grado de ionización, unión a proteínas y solubilidad en lípidos). Los niños tienen un volumen de

distribución aparente mayor que el adulto esto debido a su gasto cardíaco relativamente más grande, lo cual resulta en una rápida redistribución del fármaco desde el compartimento central. La rápida redistribución del fármaco también es por el aclaramiento incrementado en niños⁽⁴⁾.

La concentración plasma-sitio efector puede ser descrita matemáticamente por un parámetro constante llamado K_{e0} . Los valores de K_{e0} son dependientes de la edad y los valores del adulto no pueden ser usados para el niño; la disminución del K_{e0} con el incremento de la edad refleja la relativa disminución del gasto cardíaco y flujo sanguíneo cerebral en niños; a pesar de que los niños tienen un mayor K_{e0} (que sugiere un rápido inicio de acción, por ejemplo en el propofol) tienen una tendencia a un mayor tiempo hasta el pico del efecto (t_{peak}). En un estudio de modelación farmacodinámica con BIS en cirugía pediátrica en niños de 1 a 16 años Jeleazcov y cols. encontraron una $Ce50_{propofol}$ de 5.2 (2.7) $\mu\text{g/mL}^{-1}$ y el $K_{e0 propofol}$ 0.60 (45) min^{-1} . El $K_{e0 propofol}$ disminuye aproximadamente de 0.91 min^{-1} al año de edad hasta 0.15 min^{-1} a los 16 años. La $Ce50_{remifentanil}$ fue de 24.1 (13) ng/mL^{-1} , $K_{e0 remifentanil}$ 0.71 (32) min^{-1} , $Ce50_{fentanyl}$ 8.6 (7.4) ng/mL^{-1} , $K_{e0 fentanyl}$ 0.28 (0.46) min^{-1} . Ellos encontraron que una media de $K_{e0 propofol}$ de 0.55 min^{-1} resulta en un tiempo en la velocidad de equilibrio $t_{1/2 K_{e0 propofol}}$ de 1.26 minutos⁽⁵⁾.

El tiempo de efecto pico (t_{peak}) o tiempo máximo de la concentración del fármaco en el sitio efector después de un bolo, depende de la disminución de la concentración en el plasma y el incremento de la concentración en el sitio efector. Cuando más rápidamente disminuye la concentración en plasma es más rápido el t_{peak} . La gran variabilidad del t_{peak} en niños puede ser secundaria a la gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos. Muñoz y cols.⁽⁶⁾ estudiaron a niños de 3 a 11 años y adultos con TCI (modelos de Kata-

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

ria, Paedfusor y Schnider) y encontraron un t_{peak} mayor en niños comparados con los adultos con valores de 132 ± 49 y 80 ± 20 segundos, respectivamente. Los estudios de estos parámetros han servido para tratar de establecer las concentraciones efectivas para el efecto clínico deseado como en el estudio de Fuentes R. y cols.⁽⁷⁾ en el que evaluaron la concentración efectiva 50 y 95 (Ce50 y Ce95) a sitio efector para anestesia general en niños con TCI utilizando modelo de Kataria, donde encontraron una Ce50 de $3.8 \mu\text{g/mL}^{-1}$ (IC 95%: $3.1\text{-}4.4 \mu\text{g/mL}^{-1}$) y una Ce95 de $6.1 \mu\text{g/mL}^{-1}$ (IC 95%: $4.6\text{-}7.6 \mu\text{g/mL}^{-1}$) concluyendo que las recomendaciones de la dosis a sitio efector se reducen inversamente proporcional a la edad; no se midieron concentraciones plasmáticas por lo que es una limitación del estudio. West y cols.⁽⁸⁾ utilizando el modelo de Paedfusor con circuito de asa cerrada en niños de 6 a 17 años, encontraron una variación de la concentración predicha de propofol con concentración plasmática (Cp) a la inducción en rango de 1.8 a $8.0 \mu\text{g/mL}^{-1}$ y concentración a sitio efecto (Ce) con rango de 1.4 a $7.3 \mu\text{g/mL}^{-1}$, mientras

que durante el mantenimiento de la anestesia se encontraron rangos de Cp 2.4 a $7.2 \mu\text{g/mL}^{-1}$ y Ce de 2.4 a $7.1 \mu\text{g/mL}^{-1}$; sin embargo, la aplicación clínica de este sistema de control requiere que pueda ajustarse a los diversos escenarios clínicos. De los fármacos opioides el más adecuado para perfusiones intravenosas es el remifentanil por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, se ha reportado para intubación una DE50 de $0.52\text{-}0.56 \mu\text{g/mL}^{-1}$ y DE 95 de 0.71 a $0.75 \mu\text{g/mL}^{-1}$ en niños de 3 a 10 años y en niños de 2 meses a 6 años la DE 50 de $1.7 \mu\text{g/mL}^{-1}$ y DE 98 de $2.88 \mu\text{g/mL}^{-1}$ ⁽¹²⁾.

El estudio de la maduración del aclaramiento de los fármacos utilizados en el paciente pediátrico ha sido aprobado usando la modelación farmacocinética basada en parámetros fisiológicos; la maduración de órganos y sistemas, la composición corporal y la ontogenia de las vías de eliminación de los fármacos tienen un efecto marcado sobre los parámetros farmacocinéticos en los diferentes grupos de edad pediátrica, especialmente en el primer año de vida. El aclaramiento en el

Cuadro I. Parámetros farmacocinéticos en el paciente pediátrico.

Fármaco	Estudio (años*, meses**, semanas°, días°°)	VD _{ss} en Lt/kg (media y DE)	Clearance mL/kg/min (media y DE)	Vida media de eliminación $t_{1/2} \beta$ en min	Ke0	$t_{1/2} \text{ Ke0}$ (min)	Tiempo de efecto pico (T_{peak}) segundos	Comentario
Propofol	Muñoz (3-11)*	5.56	19.6			1.7 con	132 ± 49	Estudio con parámetros de TCI dos modelos pediátrico ⁽⁶⁾ TCI modelo Kataria medición de BIS ⁽⁹⁾ Referidos en artículo de Allegaert ⁽¹⁰⁾ Referido en artículo de revisión referencia ⁽¹¹⁾ Referido en artículo de revisión ⁽¹²⁾
		3.5 (1.6)	37.5 (6.8)			Kataria 0.8		
	Muñoz (3-11)*	2.4 (1.6)	38.7 (6.8)			con		
		8.2 (2.5)	48 (12)			Paedfusor		
	Allegaert (1-25)°° Raoof (2-24)** Raoof (11-43)** Murat (1-3)*						65 ± 14	
Sufentanil	Guay (2-8)*	2.9 (0.6)	30.5 (8.8)	97 (42)				Referido en artículo de revisión referencia ⁽¹¹⁾ Referido en artículo de revisión ⁽¹²⁾
	Davis (10-15)*	1.28 (0.62)	12.8 (12)	76 (32.8)				
Fentanyl	Katz (32 ± 4)°	17 ± 9	19.2 ± 8.2	570 ± 156				Referido en artículo de revisión ⁽¹²⁾
	Wilson	15.2	13.2	12.66				
	(18°°-14*)	4 ± 0.4	13.2 ± 2.0	222 ± 24				
	Thummel (adultos)							
Remifentanil	Davis (1-28)°°	0.325	80.38	4.38				Referido en artículo de revisión ⁽¹³⁾
	Ross (0-2)**	0.452	90.50	5.40				
	(2**°-2*)	0.307	92.10	3.40				
	(2-6)*	0.240	76.00	3.60				
	(7-12)*	0.248	59.70	5.30				
	(13-16)*	0.223	57.20	3.70				
	(16-18)*	0.242	46.50	5.70				
					2.3	1-1.5		

Referido en artículo de revisión⁽¹³⁾

recién nacido de término es sólo 14% comparado con el del adulto, llega a 64% al año de edad y a 90% de la madurez del adulto a los dos años de edad.

Los cambios en el flujo sanguíneo regional pueden influenciar la cantidad de fármaco que va al cerebro. El número de receptores GABA_A o el tiempo del desarrollo en la regulación de los transportadores de cloro en el cerebro pueden cambiar con la edad, alterando la respuesta.

De acuerdo con las diferencias de farmacocinética y farmacodinamia por el crecimiento y desarrollo en el paciente

pediátrico, encontramos estudios que nos guían con los parámetros para la perfusión de agentes intravenosos, algunos referidos en el cuadro I.

El enfoque en la actualidad es perfeccionar la perfusión de anestésicos intravenosos en el paciente pediátrico para igualar la predictibilidad en los sistemas de perfusión del adulto, la conclusión a la que se ha llegado hasta ahora es que la modelación, tomando en cuenta la correlación de la edad y la maduración de órganos y sistemas así como la variabilidad individual, es la clave para la perfusión óptima en el paciente pediátrico.

REFERENCIAS

1. Wilson G. Target controlled infusion anaesthesia in children. *S Afr J Anaesthesiol Analg*. 2010;16:124-126.
2. Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci*. 2013;102:2941-2952.
3. Anderson B, Larsson P. A maturation model for midazolam clearance. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:302-308.
4. Anderson B, Hodgkinson B. Are there still limitations for the use of target-control infusion in children? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:356-362.
5. Jeleazcov C, Ihmsen H, Schmidt J, et al. Pharmacodynamic modelling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *Br J Anaesth*. 2008;100:509-516.
6. Muñoz H, Cortínez L. Estimation of the plasma effect site equilibration rate constant (Ke0) of propofol in children using the time to peak effect. *Anesthesiology*. 2004;101:1269-1274.
7. Fuentes R, Cortínez I, Ibacache M, et al. Propofol concentration to induce general anesthesia in children aged 3-11 years with the Kataria effect-site model. *Paediatr Anaesth*. 2015;25:554-559.
8. West N, Dumont G, van Heusden K, et al. Robust closed-loop control of induction and maintenance of propofol anesthesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2013;23:712-719.
9. Muñoz H, León J, Fuentes R, et al. Prospective evaluation of the time to peak effect of propofol to target the effect site in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53:883-890.
10. Allegaert K, Peeters M, Verbesselt R. Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth*. 2007;99:864-870.
11. Lundeberg S, Roelofse J. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:274-279.
12. Pacifici GM. Clinical pharmacology of fentanyl in preterm infants. A review. *Pediatr Neonatol*. 2015;56:143-148.
13. Sammartino M, Garra R, Sbaraglia F, et al. Remifentanyl in children. *Paediatr Anaesth*. 2010;20:246-255.