



## FONAMENTS FARMACOLÒGICS DELS ANESTÈSICS ENDOVENOSOS

Dra. Àngels Camps, Servei d'Anestesiologia i Reanimació, Hospital Universitari Vall d'Hebrón

El coneixement de l'acció i comportament dels fàrmacs en l'organisme és molt important en anestesiologia ja que es fan servir fàrmacs molt potents per via endovenosa i sovint amb estret marge terapèutic.

La farmacologia consta de dues parts. *La farmacocinètica* que estudia el que l'organisme fa al fàrmac i la *farmacodinàmica* que estudia el que el fàrmac fa a l'organisme o sigui l'efecte.

En els últims anys la farmacocinètica cada vegada està més present en les publicacions d'anestesiologia sobretot a rel de la modalitat d'infusions contínues de fàrmacs per ordinador.

### PH

El ph del organisme és un factor important per l'absorció i distribució dels fàrmacs ja que només fa efecte el fàrmac no ionitzat que és liposoluble. Per tant els àcids i les bases fortes (Pka de 3 o 11) que a ph fisiològic estan molt ionitzats només tenen una petita part que és liposoluble i que travessa les membranes del organisme.

Un cas especial són el relaxants musculars que encara que són molt àcids i estan molt ionitzats al ph normal, els seus receptors estan fora de la cèl·lula i per tant els relaxants no han de travessar cap membrana si es donen endovenosos.

Canvis del ph del organisme modifiquen la fracció ionitzada i per tant la quantitat de fàrmac actiu. Com més ionitzat estigui un fàrmac al organisme més l'afecten petits canvis de ph.

### La unió a les proteïnes plasmàtiques

Un altre factor important en farmacocinètica és la unió a les proteïnes plasmàtiques. La més important és l'albumina. Altres són la  $\alpha$ -1-glicoproteïna i les lipoproteïnes. Només actua el fàrmac lliure, no lligat a les proteïnes. Per tant els malalts hipoprotèics tenen més fàrmac actiu i existeix més perill de sobredosificació.

### Volum de distribució (Vd)

És el volum del organisme en que es considera diluït el fàrmac. Depèn més del fàrmac en si que del individu. Un fàrmac molt unit a les proteïnes com la warfarina té un petit volum de distribució ja que la part lliure que és la que es distribueix, és molt petita.

$Vd = \text{Dosi} / \text{Concentració}$

Hi ha un Vd per cada compartiment. Si s'infon suficient temps un fàrmac, les concentracions als diferents compartiments s'igualen. És el Vd steady state. S'expressa en litres o litres/Kg.

Model monocompartimental: Simplificació de la distribució dels fàrmacs de una manera uniforme per tot l'organisme.

En realitat tots els fàrmacs es distribueixen d'una manera diferent pels diferents òrgans en funció de la seva liposolubilitat. Bàsicament tots els fàrmacs que s'utilitzen en anestèsia es consideren distribuïts d'una manera bi o tricompartmental

*El compartiment central* (V1) és la sang i teixits molt ben perfosos. *El compartiment ràpid* (V2) correspon al múscle i altres òrgans ben perfosos. El tercer compartiment o *compartiment perifèric* (V3) és el greix i és més o menys gran segons la liposolubilitat del fàrmac.

El estudi de la farmacocinètica es realitza injectant una dosi coneguda de un fàrmac al organisme i extraient mostres sanguínies a diferents temps per conèixer la concentració del fàrmac a la sang. La gràfica de “Concentració plasmàtica/Temps” és una corba exponencial i tots els càlculs de concentracions es fan a partir dels models matemàtiques de la corba. Com més mostres hi hagin mes acurat és el model.

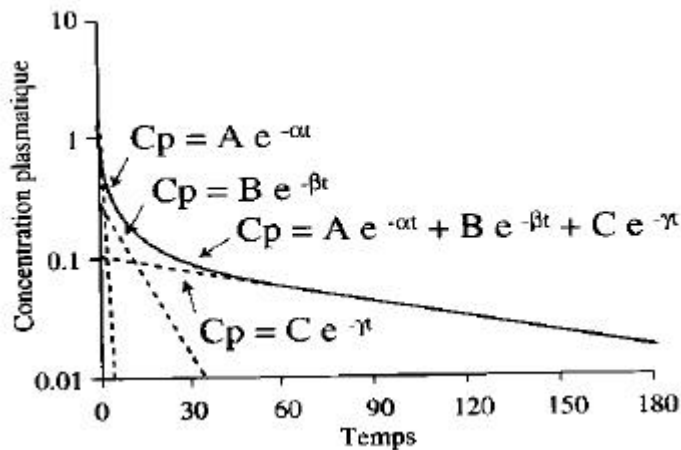


Fig.1: Corba exponencial de la caiguda de concentració plasmàtica i la seva fórmula matemàtica. Cada factor de l'equació correspon a cada una de les rectes en que està dividida la corba. A, B i C es els punts de les ordenades en el temps 0,  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  són el pendent de cada una de les rectes.

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$$

El Temps de vida mitjana ( $t_{1/2}$ ) és el que tarda a disminuir la concentració del fàrmac a la meitat en la primera fase, o sigui quan passa el fàrmac de la sang al segon compartiment. En general és de pocs minuts. No és un temps d'eliminació sinó de distribució.

El temps de vida mitja ( $T_{1/2}$ ) és el temps que tarda la concentració a disminuir a la meitat en el 2<sup>on</sup> compartiment. Hi ha un component de redistribució al tercer compartiment i comença a haver un component d'eliminació.

El temps de vida mitja ( $T_{1/2}$ ) és el temps que tarda la concentració a disminuir a la meitat en el compartiment lent. Hi ha un component d'eliminació i un altre de pas del tercer compartiment cap a la sang quan la concentració d'aquesta comença a disminuir. Aquest és de moltes hores fins i tot en fàrmacs considerats d'acció curta. És el temps on es poden produir les recarregades i remodelacions.

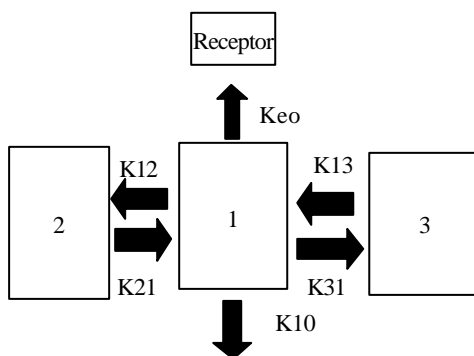


Fig. 2: Compartiments en que es considera dividit l'organisme i les constants de pas als diferents compartiments.

Les constant de pas del compartiment 1 al 2, 2 a l'1, 1 al 3 i 3 a l'1 són  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$ .

### Aclarament (Clearance) (Cl)

És el volum de sang que queda lliure de fàrmac per unitat de temps. S'expressa en litres/min

$$Cl = Vd \cdot Kel$$

$Kel$  o  $K_{10}$  és la constant d'eliminació des del compartiment central. La vida mitja dels fàrmacs depèn del  $k_{el}$  i del volum dels compartiments.

### Biofase

El temps que tarda un fàrmac a arribar al receptor es calcula a partir del efecte màxim al EEG. El temps entre la màxima concentració plasmàtica i el màxim efecte del EEG dona la  $K_{eo}$  o constant de pas de la sang al receptor (biofase o effect side).

### Context-sensitive-Half-Time (CSHS)

Les constants farmacocinètiques són calculades a partir de la corba de caiguda de concentració després d'un bolus, on no s'ha donat temps a omplir els compartiments perifèrics. A rel de la difusió cada vegada més gran de l'administració continua de fàrmacs en anestèsia, s'ha pogut comprovar que la corba de caiguda de concentració plasmàtica ( $C/t$ ), una vegada s'ha deixat d'infundir, és més lenta com més llarga hagi estat la durada de la infusió.

A més, des del punt de vista clínic per a l'anestesiòleg no li és útil el  $t_{1/2}$ ? ja que només ens defineix els primers minuts, ni el  $t_{1/2}$  que sol ser varies hores després d'acabar l'acte anestèsic. Hugues ha descrit un nou concepte en farmacocinètica que és més útil per valorar el comportament dels anestèsics. És el "*Context-sensitive-Half-Time*" (CSHS), que és el temps que tarda un fàrmac que ha estat infundit de una manera contínua, a disminuir la seva concentració a la meitat i aquest va augmentant en funció de la durada de la infusió. Això ha modificat la concepció que es tenia d'alguns fàrmacs.

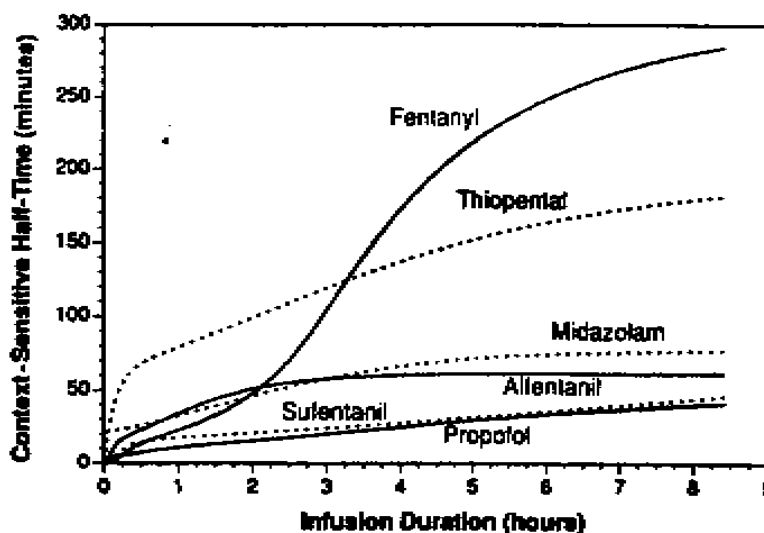


Fig 3. Context-sensitive-half-time (CSHT) dels fàrmacs més habituals en anestèsia. Es pot veure que el Fentanilo després de tres hores de infusió contínua tarda més de 100 minuts a disminuir la seva concentració a la meitat.

## Anestèsia a objectiu de concentració (CACI, TCI)

Tenint en compte que les fórmules que relacionen concentració amb dosi són molt complicades i no es poden realitzar d'una manera senzilla durant l'acte anestèsic, i gràcies a l'evolució de l'informàtica, hi ha molts equips a partir dels anys 90 que han introduït les dades farmacocinètiques de diferents fàrmacs en ordinadors. Aquests, connectats a bombes d'infusió, infundeixen els fàrmacs en funció de la concentració plasmàtica desitjada en cada moment. A aquests sistemes d'infusió se'ls denomina TCI (Target-controlled infusion) o CACI (Computer assisted continuous infusion). Els canvis de concentració plasmàtica (Cpl) s'assoleixen ràpidament mitjançant petits bolus o petites interrupcions que la bomba fa automàticament. Una vegada parada la perfusió segueix mesurant la concentració. S'ha de tenir en compte que les Cpl d'aquests sistemes són concentracions teòriques i hi han grans variacions inter i intraindividuals però tanmateix, molts treballs han demostrat la menor necessitat de fàrmac, la major estabilitat hemodinàmica, el despertar més ràpid així com una seguretat similar al BIS per controlar la profunditat de l'anestèsia que les infusions programades segons dosi.

El programa farmacocinètic més conegut i utilitzat arreu del món és el **STANPUMP** de Shafer. Aquest programa té introduïdes les dades dels 19 fàrmacs més utilitzats per l'anestesiòleg. Però l'única bomba comercialitzada a objectiu de concentració és el **DIPRIFUSOR** que només funciona amb Propofol. És d'un maneig molt àgil amb una roda giratòria que permet modificar la Cpl en funció de les necessitats del pacient. A la pantalla es veu en tot moment la Cpl actual, la velocitat d'infusió i la corba de concentració. Al moment que es para la infusió es veu com va disminuint la Cpl i calcula el temps que falta per arribar a una concentració que prèviament se li ha programat com la concentració de despertar.

En l'actualitat s'està parlant de sistemes d'infusió automàtica on el que es controla és l'efecte. Són els sistemes de circuit tancat (closed loop) o sistemes d'infusió lligat a un aparell d'EEG. En funció del efecte al EEG el sistema disminueix o incrementa automàticament la perfusió de fàrmac. Però això encara no està comercialitzat.

## Concentració plasmàtica 50 (Cp50)

És la concentració plasmàtica en què la meitat dels malalts no tenen resposta a un determinat estímul. Hi ha Cp50 per a la pèrdua de consciència, per a la intubació, per a la incisió...

Aquest valor permet comparar els fàrmacs entre sí, com la CAM dels anestèsics inhalatoris.

La Cp95 es aquella en què només responen el 5% dels malalts.

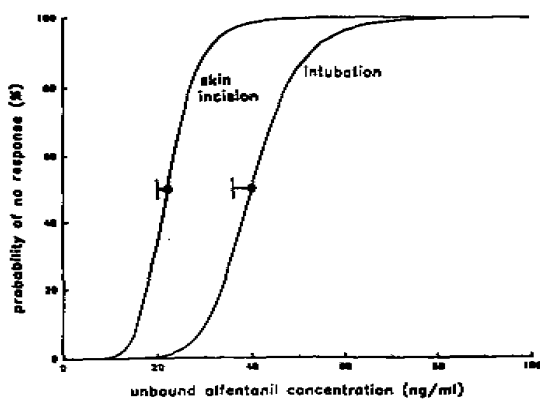


Fig.4: Cpl 50 d'alfentanil per a la incisió i la intubació.

## Interacció entre mòrfics i hipnòtics

Hi ha molts treball que demostren que la Cp 50 dels hipnòtics disminueix en funció de la concentració plasmàtica dels mòrfics i viceversa. El mateix succeeix amb els anestèsics inhalatoris i els mòrfics.

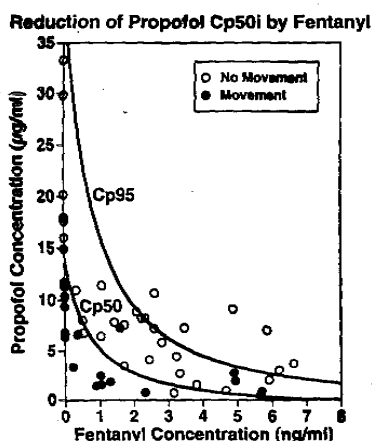


Fig 5: Disminució de la Cp 50 i 95 de propofol al augmentar la Cp de fentanil a la incisió de la pell.

## Bibliografia

- 1.Hull CXF. How far can we go with Compartmental Models?. *Anesthesiology* 1990;72:399-402.
- 2.Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM: Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92:739-53.
- 3.Bailey JM. Technique for quantifying the Duration of intravenous Anesthetic Effect. *Anesthesiology* 1995;83:1095-1103.
- 4.Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG. Computer-assisted Continuous infusions of Fentanyl during Cardiac Anesthesia: comparison with a Manual Method. *Anesthesiology* 1985; 63:41-49.
- 5.Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, et al. Cost Analysis of Target-Controlled Infusion- Based anesthesia Compared with Standard Regimens. *Anesth Analg* 1999;88:77-82.
- 6.Bailey JM, KM Gregg. A technique for Population Pharmacodynamic Analysis of Concentration-Binary Response Data. *Anesthesiology* 1997;86:25-35.
- 7.Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD. Prediction of Movement during Propofol/Nitrous Oxide Anesthesia. Performance of Concentration, Electroencephalographic, Pupillary and Hemodynamic Indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 52-63 .
- 8 . Schuttler J, Ihmsen H.Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study.*Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):727-38.
- 9.Shafer SL Siegel LC et al. Testing Computer-controlled infusion pumps by simulation. *Anesthesiology* 1988;68:261-266.
- 10.Shafer SL,Stanski DR. Improving the Clinical Utility of Anesthetic Drug Pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992: 76:327-330.
- 11.Lemmens HJ, Burm AG, Bovill JG, Hennis PJ et al. Pharmacodynamics of Alfentanil. *Anesthesiology* 1992;76:65-70.
- 12.Stuart PC, Stott SM, Millar A, Kenny GN, Russell D.Cp50 of propofol with and without nitrous oxide 67%. *Br J Anaesth*. 2000 May;84(5):638-9.

13. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M et al. The Interaction of Fentanyl on the Cp50 of Propofol for Loss of Consciousness and Skin Incision. *Anesthesiology* 1994. 81:820-828.
14. Katoh T, Kobayashi , Suzuki A, Iet al . The effect of Fentanyl on Sevoflurane Requirements for Somatic and Sympathetic Response to Surgical Incision. *Anesthesiology* 1999;90:398-405.
15. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of Isoflurane Minimal alveolar concentration by Remifentanyl. *Anesthesiology* 1996: 85:721-8.
16. El-Kerdawy HM, Zalingen EE, Bovill JG. The influence of the alpha2-adrenoceptor agonist, clonidine, on the EEG and on the MAC of isoflurane. *Eur J Anaesthesiol.* 2000 Feb;17(2):105-10.
17. *Farmacología en Anestesiología.* 2003. F.E.E.A. Director: J. Castillo Monsegur.