



## FARMACOLOGIA DELS ANESTÈSICS ENDOVENOSOS

**Dra. Angels Camps, Servei d'Anestesiologia i Reanimació, Hospital General Universitari. Vall d'Hebrón**

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 de fàrmacs per ordinador.

Els conceptes clàssics de farmacocinètica <sup>1,2</sup> són:

Model monocompartimental: Simplificació de la distribució dels fàrmacs d'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<sup>3,4</sup>.

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

La gràfica de C/T és una corba exponencial i tots els càlculs de concentracions es fan a partir de les fórmules matemàtiques de la corba.

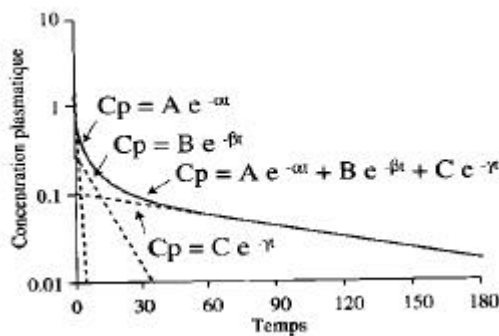


Fig.1: Corba exponencial de la caiguda de concentració plasmàtica i la seva fórmula matemàtica.

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

El Temps de vida mitjana  $a(t/2 a)$  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.

El temps de vida mitja  $b(TI/2b)$  és el temps que tarda la concentració a disminuir a la meitat en el 2n compartiment.

El temps de vida mitja  $g(TI/2g)$  és el temps que tarda la concentració a disminuir a la meitat en el compartiment lent.

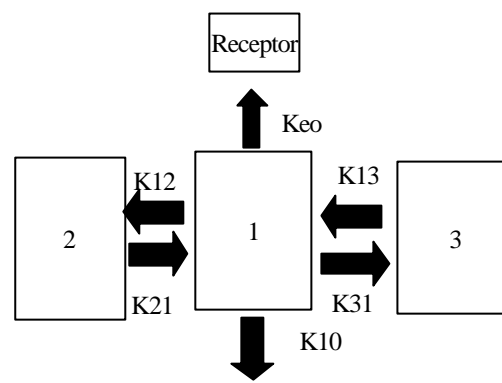


Fig. 2: Compartiments en que es considera dividit l'organisme i les constants de pas als diferents compartiments.

Les constant de pas del compartiment 1 al 2, 2 a l'1, 1 al 3 i 3 a l'1 són  $k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$ .  $K_{el}$  és la constant d'eliminació del compartiment central. La vida mitja dels fàrmacs depèn del  $k_{el}$  i del volum dels compartiments.

El temps que tarda un fàrmac a arribar al receptor es calcula a partir del efecte màxim al EEG<sup>5</sup>. El temps entre la màxima concentració plasmàtica i el màxim efecte del EEG dona la  $Keo$ , o constant de pas de la sang al receptor (effect side)<sup>6, 7, 8</sup>.

Les constants farmacocinètiques són calculades normalment 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 anestesia, s'ha pogut comprovar que la corba de caiguda de concentració plasmàtica

(C/t) , una vegada s'ha deixat d'infundir, és més lenta conforme més llarga hagi sigut la durada de la infusió<sup>9</sup>.

A més des del punt de vista clínic per a l'anestèsista no li es útil el  $t_{1/2\alpha}$  ja que només ens defineix els primers minuts, ni el  $t_{1/2\gamma}$  que sol ser varies hores després d'acabar l'anestèsia. 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)<sup>10</sup>, que és el temps que tarda un fàrmac infundit 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.

### Anestèsia a objectiu de concentració (CACI, TCI, AIVOC)<sup>11,12,13</sup>

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 , que connectats a bombes d'infusió han infundit els fàrmacs programant la concentració desitjada en cada moment.. Els canvis de concentració s'assoleixen ràpidament mitjançant petits bolus o petites interrupcions. A més la bomba calcula el temps que falta per arribar a una concentració que prèviament se li ha programat com a concentració de despertar (en funció d'altre fàrmacs associats). Molts treballs han demostrat la menor necessitat de fàrmac, la major estabilitat hemodinàmica, el despertar més ràpid, així com una major seguretat per controlar la profunditat de l'anestèsia comparat amb el EEG<sup>14,15,16,17,18</sup>.

El programa farmacocinètic més conegut i utilitzat arreu del món es el **STANPUMP** de Shafer (Steven.Shafer@ stanford.edu)<sup>19,20</sup> que li envia a qui li demani. Aquest programa té introduïdes les dades dels 19 fàrmacs més utilitzats per l'anestèsista. Però l'única bomba comercialitzada a objectiu de concentració és el **DIPRIFUSOR** que només funciona amb Propofol.

### Concentració plasmàtica 50 (Cp50)<sup>21,22</sup>

És la concentració plasmàtica en què la meitat dels malalts 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.

### Interferència mòrfics-Hipnòtics<sup>23</sup>

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<sup>24,25,26</sup>.

---

<sup>1</sup> Jacobs JR, Shafer SL, Larsen JL, Hawkins Two Equally valid Interpretations of the linear Multicompartment Mammillary Pharmacokinetic Model. J Pharmac Sciences 1990;79:331-333.

<sup>2</sup> Schwidlen H, Schüttler J, Stoekel H, Pharmacokinetics as applied to total intravenous anesthesia. Anesthesia 1983;38:51-52.

<sup>3</sup> Hull CXF. How far can we go with Compartmental Models?. Anesthesiology 1990;72:399-402.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG Quantification of narcotic effect: The comparative Pharmacodynamics of Fentanyl and Alfentanil. Anesthesiology 1985;62:234-241.

<sup>6</sup> Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Rational Opioids selection. Anesthesiology 1991;74:53-63.

<sup>7</sup> Wakeling HG, Zimmerman HB, Howell S, Glass PSA. Targeting Effect Compartment or Central Compartment of Propofol. Anesthesiology 1999;90:92-7.

<sup>8</sup> Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Ikeda T, Kurita T, Sato S. Investigation of effective anesthesia induction doses using a wide range of infusion rates with undiluted and diluted propofol. Anesthesiology. 2000 Apr;92(4):1017-28.

<sup>9</sup> Bailey JM. Technique for quantifying the Duration of intravenous Anesthetic Effect. Anesthesiology 1995;83:1095-1103.

<sup>10</sup> Hughes M.A. Glass P:S:A et al. Context-sensitive Half-time in Multicompartmental Pharmacokinetic model for Intravenous Anesthetic Drugs. Anesthesiology 1992;76:334-341.

<sup>11</sup> Billard V, Cazala JB et al. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. Ann Fr Anesth Réanim 1997;16:250-73.

<sup>12</sup> Maitre P, Stanski D. Computer-assisted infusions of Drugs. Anesthesiology 1986;65:344-5.

<sup>13</sup> Viviani X, Guidon-Attali C et al. Anesthésie intraveineuse assistée par ordinateur: intérêt, méthode et application. Ann Fr anesth Réanim 1993;12:38-47.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.

- 
- <sup>16</sup> Bailey JM, KM Gregg. A technique for Population Pharmacodynamic Analysis of Concentration-Binary Response Data. *Anesthesiology* 1997;86:25-35.
- <sup>17</sup> Leslie K, Sessier 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 .
- <sup>18</sup> Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):727-38.
- <sup>19</sup> Shafer SL Siegel LC et al. Testing Computer-controlled infusion pumps by simulation. *Anesthesiology* 1988;68:261-266.
- <sup>20</sup> Shafer SL, Stanski DR. Improving the Clinical Utility of Anesthetic Drug Pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992; 76:327-330.
- <sup>21</sup> Lemmens HJ, Burm AG, Bovill JG, Hennis PJ et al. Pharmacodynamics of Alfentanil. *Anesthesiology* 1992;76:65-70.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> 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.
- <sup>24</sup> 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.
- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> 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.