

*Conceptos básicos
de Farmacocinética
Farmacodinámia
en TIVA*



Dr. Luciano Aguilera

Jefe de servicio de Anestesiología-
Reanimación Hospital Basurto.
Catedrático de farmacología clínica
Universidad del País Vasco.

Introducción

La práctica de la anestesiología, requiere de una gran precisión en la administración de los fármacos, que habitualmente no es necesaria en otras áreas de la medicina. Entre los **objetivos generales** de la anestesia, pueden destacarse por su importancia dos: 1º) obtener una inducción rápida y segura, y 2º) recuperación precoz, sin efectos adversos. La dosificación adecuada de los fármacos constituye el "arte" de la práctica anestésica, en este sentido no cabe duda que las dosis óptimas producen el efecto deseado y administradas de una manera precisa dan lugar a una rápida recuperación. La investigación está dirigida en un sentido doble: hacia la búsqueda de nuevos fármacos que por sus propiedades farmacológicas colaboren con los objetivos antes señalados, y desarrollo de nuevos sistemas de administración que faciliten la obtención de concentraciones plasmáticas (CP) adecuadas evitando la aparición de efectos adversos producidos por dosificaciones inadecuadas.

El desarrollo de la anestesia intravenosa, esta unido a un conocimiento mejor de diferentes aspectos farmacológicos, así como a una colaboración entre las ciencias básicas y las clínicas para un mejor "entendimiento" y aplicación de diferentes *parámetros* (no se modifican por la dosis ni el régimen de administración) y *variables* (pueden cambiar ya que se trata de observaciones clínicas) que ayuden a explicar el comportamiento de los fármacos en la práctica diaria.

Como ha sido comentado anteriormente, el objetivo de toda terapéutica es alcanzar el efecto deseado evitando los adversos mediante una dosificación adecuada, para ello es necesario conocer la evolución temporal de la concentración en el organismo y de su relación con los efectos. Dos conceptos (que engloban varios parámetros) son fundamentales en los fármacos administrados por la vía intravenosa (IV): farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD), los cuales requieren en numerosas ocasiones de la aplicación de diferentes ecuaciones matemáticas, convirtiéndolos en temas demasiado áridos para los clínicos lo cual hasta cierto punto es lógico, esta impopularidad es paradójica máxime si consideramos el importante impacto que tienen en la clínica.

No obstante para poder explicar el comportamiento de los fármacos en el organismo, es fundamental el conocimiento de los aspectos antes comentados y de ésta manera predecir el tiempo que tardará en aparecer el efecto de una dosis determinada y también poder estimar el momento de suspender una perfusión con el fin de obtener una educación más rápida.

FARMACOCINÉTICA

Se puede definir la FC **como la relación que existe entre la dosis administrada y la CP** lo cual implica el estudio de los diferentes procesos de absorción, distribución y biotransformación, en definitiva "que el organismo hace con el fármaco". La FC determina la concentración de los fármacos en el receptor y por lo tanto contribuye a la intensidad de la respuesta observada. Modificaciones en la FC ayudan a explicar respuestas diferentes entre las personas, ya que pueden existir distintas situaciones fisiopatológicas: edades extremas, fracaso orgánico (renal, hepático) situaciones de hipo-hipervolemia. Si a estas circunstancias añadimos que tanto la anestesia general como la loco-regional pueden alterar los diferentes flujos regionales, nos encontramos con unas circunstancias que pueden dar lugar a modificaciones en la FC y por lo

¹ En lo que se refiere al inicio y cese de la acción de los fármacos: en general en la clínica a los tratamientos (antipertensivos, antibióticos antidiabéticos) no se les exige que comiencen inmediatamente su efecto ni tampoco es condición que desaparezca en cuánto se dejan de administrarlos.

tanto a la respuesta observada.

Un conocimiento mejor de los parámetros FC ayudaran a elegir mejor los fármacos y las pautas de dosificación tanto en bolus como en perfusión. Estos aspectos son importantes ya que la respuesta va a depender de dos aspectos fundamentales:

- 1º) concentración en el receptor
- 2º) sensibilidad del mismo hacia ese fármaco.

Tras la administración IV, que origina una absorción del 100%, se produce un aporte hacia los tejidos que están mejor perfundidos (tabla I) para distribuirse posteriormente hacia los peor irrigados, la diferente perfusión tisular da lugar a las *modelos compartimentales* ². La captación por parte de los diferentes tejidos está influenciada por diversos factores (tabla II) la CP disminuye en el compartimento central, mientras que aumenta en los tejidos periféricos, pero cuando se produce una disminución en la CP bien porque se suspende la administración o por efecto de los procesos de biotransformación, se observa un paso inverso:

PLASMA TEJIDOS PERIFERICOS PLASMA

Por lo tanto los tejidos periféricos pueden actuar como “reservorios” de fármacos e incrementar su CP aún después de la suspensión de su administración y producir efectos no deseados: remorfizaciones, recurarizaciones; en definitiva despertar prolongado. La capacidad de los tejidos de “captar” fármaco depende de las características antes señaladas (tabla II) y también las propiedades del tejido que influyen de una manera importante. Un fármaco que se distribuya poco en la masa muscular, en un enfermo con una importante desarrollo muscular, resulta ampliamente distribuido, precisamente por la gran extensión de la musculatura ya que ésta ocupa aproximadamente el 50% de la masa corporal (tabla I).

El efecto de los fármacos desaparece por dos mecanismos:

- 1º.- Distribución hacia los tejidos periféricos.
- 2º.- Biotransformación por los órganos de metabolización-eliminación, o mediante un rápido metabolismo plasmático como es para el remifentanil

A continuación se detallan los parámetros cinéticos

Volumen de distribución (Vd)

Se define como el **volumen aparente** (no se corresponde con ningún espacio anatómico *ad hoc* sino que engloba varios territorios y tejidos) **en el cual una dosis se debería disolver para alcanzar una determinada CP**. Es por la tanto una expresión numérica, matemática, que se expresa en unidades de volumen (litros).

$$CP = \text{Dosis}/Vd.$$

Desde el punto de vista clínico, se trata de la relación que existe entre la dosis y la CP también puede ser definida como el resultado de dividir una dosis administrada entre la CP antes de que comience el proceso de eliminación.

$$Vd = \text{Dosis}/CP.$$

Existen diferentes factores que influyen en el VD (tabla II) y que por lo tanto también influyen en las CP: todas aquellas circunstancias que limiten el paso de las membranas (dificulten la distribución) dan lugar a CP elevadas. Los bloqueantes neuromusculares son muy poco liposolubles y

² Teoría fundamental en la anestesia total intravenosa ya que permite relacionar las CP, con los parámetros FC y establecer sistemas de infusión.

por lo tanto tienen poco Vd, en cambio el sufentanil es muy liposoluble y está dotado de un amplio Vd. El conocimiento del Vd es necesario para el cálculo de la dosis en bolus.

$$\text{Dosis en bolus} = \text{CP} \cdot \text{Vd}$$

Aclaramiento (CL)

Se define el CL como la **capacidad del organismo en “eliminar” o “aclorar” un fármaco del plasma**. En definitiva son los ml. de plasma que resultan “libres” por unidad de tiempo, se expresa en unidades de volumen /tiempo (lts/min) El concepto se puede equiparar al aclaramiento renal el cual no indica la cantidad de (mg) de creatinina que resulta eliminada por la orina, sino el volumen de plasma que resulta “aclorado” de creatinina por unidad de tiempo.

El CL es una capacidad intrínseca del organismo que se mantiene en condiciones fisiológicas constante para cada individuo, y está relacionada con la velocidad de eliminación y la CP.

$$\text{CL} = \text{Velocidad de eliminación} / \text{CP}$$

La velocidad de eliminación del fármaco sí depende de la CP, así para un fármaco cuyo CL es de 1lt/min, si la CP es de 1mg/lt o de 10 mg/lt, la velocidad de eliminación será diferente ya que será de 1mg/min, o 10 mg/min. El CL está al igual que el Vd relacionado con las mismas variables (tabla II) además de por los diferentes procesos metabólicos y también por el Vd, ya que cuanto mayor sea éste, menor CP estará disponible para ser aclarada del plasma

Desde el punto de vista clínico el CL tiene un gran interés, para el cálculo de la dosis a administrar en perfusión.

$$\text{Dosis en perfusión} = \text{CP} \cdot \text{CL}$$

El fármaco puede ser eliminado del plasma bien por la distribución hacia los compartimentos periféricos (distribución intercompartimental) o por biotransformación la cual sólo puede tener lugar en el compartimiento central que está constituido por el plasma y los órganos bien irrigados. Es lo que se conoce como CL “central” que se desarrolla mediante:

- 1°.- Metabolismo hepático
- 2°.- Metabolismo plasmático (esterasas)
- 3°.- Eliminación biliar, renal.

CL HEPÁTICO.-

Mediante los procesos de metabolización, los fármacos liposolubles se convierten en hidrosolubles, favoreciendo la eliminación renal y también se impide su reabsorción por los túbulos renales que está aumentada por la liposolubilidad. En ocasiones la metabolización del fármaco original da lugar a la aparición de diferentes metabolitos con actividad farmacológica (diazepam, propranolol, vecuronio). Esta relacionado con el flujo sanguíneo hepático (FSH) y el índice de extracción o metabolización (IE)

$$\text{CL hepático} = \text{FSH} \cdot \text{IE}$$

Para aquellos fármacos con un elevado IE³ el CL dependerá del FSH: son eliminación perfusión-dependientes y por lo tanto modificaciones en la capacidad metabolizadora hepática no producen grandes cambios en el CL, en cambio alteraciones en el FSH (hipertensión portal) sí dan lugar a modificaciones. Contrariamente si el IE⁴ es pequeño la metabolización depende de la propia capacidad de los sistemas enzimáticos, ya que sólo una pequeña cantidad de fármaco es captado por el hígado y por lo tanto si la capacidad metabolizadora está afectada (hepatitis,

³ El bigado tiene una gran capacidad metabolizadora para ese fármaco, y por lo tanto cuanto más fármaco acceda, mayor metabolización ocurre ... Si se produce disminución en el FSH, hay una metabolización menor.

⁴ La capacidad metabolizadora es escasa, por lo tanto el FSH influye poco en la extracción, y si en cambio todas las situaciones que influyan en los sistemas enzimáticos.

inducción-inhibición enzimática) sí se produce una alteración en el Cl. Son fármacos de eliminación capacidad dependiente.

CL RENAL/BILIAR

Los riñones y la vía biliar colaboran al Cl total mediante la eliminación de los fármacos metabolizados (rocuronio) o sus metabolitos, siempre que sean hidrosolubles.

Tiempo medio de eliminación (t_{1/2})

Se define como el tiempo necesario para que la CP disminuya en un 50% durante la fase de eliminación, se expresa en unidades/tiempo mediante una fórmula y también su expresión grafica (figura I):

$$t_{1/2} = 0.639 \cdot V_d / Cl$$

En ésta fórmula se observa como el t_{1/2} está relacionado directamente con el Vd e indirectamente con el Cl, por lo tanto las modificaciones fisiopatológicas de ambos parámetros afectaran también al t_{1/2}: a medida que aumenta el Cl, se produce una disminución, y en cambio un incremento en el Vd origina una prolongación. Así para el alfentanil el t_{1/2} es de 1.5h y para el fentanil es de 4h lo cual se explica por el Vd pequeño del primero. Para el midazolam en los pacientes obesos comparándolos con los no obesos, se aprecia un importante incremento en el Vd, la explicación es que esta benzodicepina es muy liposoluble y por lo tanto se distribuye más en los obesos que presentan en general un incremento en el Vd. En cambio el t_{1/2} no está influenciado por la dosis administrada el t_{1/2} permite calcular:

1º) el tiempo que debe transcurrir para conseguir la eliminación total del fármaco una vez suspendida la administración (tabla III)

2º) el tiempo necesario en alcanzar la situación de estado estacionario (4-5 múltiplos de su valor). Los fenómenos de acumulación (efectos prolongados) se explican porque la dosificación no se ajusta al t_{1/2}: la acumulación se produce siempre que la velocidad/intervalo de la administración supera al tiempo de eliminación.

NUEVOS CONCEPTOS EN LA INTERPRETACIÓN DEL TIEMPO MEDIO DE ELIMINACIÓN

El t_{1/2} de eliminación es el parámetro más utilizado en la caracterización FC, y tiene una gran importancia cuando los fármacos se administran en bolus. No obstante este parámetro tiene un valor limitado cuando se utilizan perfusiones de fármacos con distribución multicompartmental (como los administrados en la práctica de la anestesia) ya que al existir varios compartimentos (tabla I) se producen "movimientos" del fármaco entre los mismos, originando una disminución precoz de la CP, pero con un retorno posterior del fármaco al compartimento central, produciendo por lo tanto un aumento en el t_{1/2}, encontrándose la paradoja que para un mismo fármaco el t_{1/2} era diferente si se administraba en bolus o en infusión, lo cual es un contrasentido ya que su valor es por definición independiente de la dosis.

MODELOS COMPARTIMENTALES

La naturaleza y evolución en el tiempo del efecto de un fármaco, son procesos complejos y para poder identificar los factores que caracterizan el comportamiento del fármaco se necesita su simplificación: La representación se realiza mediante modelos que son herramientas (basadas en ecuaciones que contienen variables y parámetros) que permiten describir y

⁵ Para explicar este fenómeno se desarrolló el concepto de Vida Media Dependiente del Contexto. (Hughes 1992).

⁶ En definitiva, los modelos aportan al clínico el conocimiento necesario para formular esquemas de dosificación continua de los fármacos, y predecir mediante simulaciones la evolución y características del efecto del fármaco en cualquier tipo de pacientes.

predecir las relaciones concentración-efecto a partir de una información limitada como son las observaciones clínicas. El objetivo de su diseño es el de intentar simplificar la FC de los fármacos IV., para ello se considera al organismo dividido en una serie de compartimentos que representan espacios teóricos con unos volúmenes calculados pero que no se ajustan a ningún espacio anatómico exclusivo, sino que pueden englobar más de uno.

Modelo monocompartimental

Es el modelo más sencillo y el fármaco se comporta como si tras la administración, se "disolviera" en un único compartimento semejante a un recipiente (figura II). Su diámetro sería el VD, la altura la CP, y la salida la velocidad de eliminación. Así cuanto mayor sea el diámetro (mayor VD) menor altura y por lo tanto la velocidad de eliminación será menor: se conoce que cuando más se distribuye un fármaco menor CP y por lo tanto menor velocidad prolongándose el $t_{1/2}$. El CI permanece constante puesto que es la relación entre la velocidad y la CP a diferencia el $t_{1/2}$ se prolonga cuando aumenta el VD.

Modelo tricompartmental

Si bien la mayor parte de los fármacos se ajustan a un modelo bicompartmental, en anestesia el compartimento cinético se ajusta mejor a un tricompartmental que puede ser representado conformado por tres recipientes (figura III) que como ya ha sido comentado anteriormente se refieren a una manera artificial de dividir a la economía humana (tabla I) No obstante es un modelo que necesita de múltiples extracciones y de disponer de técnicas muy precisas para poder determinar las CP en la última fase de eliminación (figura IV).

COMPARTIMENTO CENTRAL (V1): Integrado por el plasma y los tejidos mejor irrigados: corazón, cerebro, riñones, pulmones e hígado, éste compartimento recibe el 75% del gasto cardíaco representa exclusivamente el 10% de toda la masa corporal y es donde inicialmente se distribuye el fármaco para hacerlo posteriormente a los otros compartimentos. Es precisamente en el compartimento central donde tiene lugar exclusivamente el CI del fármaco que puede dividirse en dos tipos:

1°.- CI metabólico ya comentado, dependiente de los diferentes organismos y reacciones de metabolización así como de la eliminación.

2°.- CI intercompartmental por el paso del fármaco desde el compartimento central a los otros compartimentos.

COMPARTIMENTO PERIFÉRICO RÁPIDO (V2): Es el compartimento donde el fármaco difunde con rapidez desde el central. Está constituido por territorios peor irrigados: masa muscular.

COMPARTIMENTO PERIFÉRICO LENTO (V3): Constituidos por los tejidos pobremente perfundidos (piel o grasa), es el compartimento donde el fármaco difunde con lentitud mayor desde el central. Este volumen tiene gran importancia ya que puede "captar" a los fármacos muy liposolubles como el sufentanil incluso después de suspender su infusión, pudiendo actuar como "reservorio" y siendo el responsable de los episodios de "despertar" prolongado.

La suma de los tres compartimentos o volúmenes es lo que se conoce como el "volumen en el estado estacionario o de equilibrio". La evolución temporal de las CP, se describe mediante una ecuación tixponencial y el gráfico ya citado. (figura IV)

1ª.- Después de la administración en el compartimento central (V1) comienza *la fase de*

⁷ Al suspender la administración de un fármaco se continúa depositando (en especial si es muy liposoluble) en este compartimento, de manera que posteriormente se produce un retorno al plasma, pudiendo volver a acceder al receptor, y producir efectos prolongados: recurarizaciones, remorfizaciones. la duración de la perfusión se conoce con el nombre de contexto.

distribución rápida (α) hacia los tejidos peor irrigados (V2)

2ª.- Fase de distribución lenta (β) se caracteriza por el paso del fármaco desde el V1 hacia el territorio englobado en V3 y también por el retorno del V2 hacia V1.

3ª.- Fase de eliminación o terminal (γ) en la cual se produce el retorno desde V3 y V2 hacia V1, y es precisamente en esta fase cuando pueden aparecer fenómenos de efectos prolongados (recurarización, remorfinización) y se desarrolla la mayor parte del verdadero CI metabólico y/o eliminación.

DECLIVE DE LAS CP EN UN MODELO TRICOMPARTIMENTAL TRAS LAS PERFUSIONES: CONCEPTO DE VIDA MEDIA DEPENDIENTE DEL CONTEXTO

En la recuperación de los efectos de los fármacos, interesa conocer/predecir el tiempo que debe transcurrir para que la concentración en el receptor disminuya por debajo del umbral en el cual se produce el efecto. Se ha demostrado de una manera paradójica, que cuando se administraba un fármaco en infusión, los pacientes se recuperaban antes que el t1/2 calculado: **se observaba una discordancia entre su valor y la recuperación del efecto.**

Este fenómeno puede explicarse por el modelo tricompartmental, ya que al suspender (en el compartimiento central) la administración del fármaco, el depositado en los compartimientos periféricos (V_2 V_3) retorna al central (V_1), dando lugar a una prolongación en el t1/2, pero con una recuperación más precoz de los efectos clínicos. Para explicar éste fenómeno se desarrolló la variable Vida Media Dependiente del Contexto⁸ (VMDC), su valor que se calcula mediante simulaciones por ordenador y complicados cálculos matemáticos, se define como el **tiempo necesario para que la CP de un fármaco que ha sido administrado en perfusión, disminuya hasta el 50% después de suspenderla.** También por extrapolación se puede definir el tiempo necesario para que la CP disminuya el % que se desee, se conoce con el tiempo decremental y éste concepto también es aplicable a los inhalatorios⁹.

Dependiendo de las características de los fármacos, y según la duración de la infusión, la VMDC (figura V) puede estar prolongada en grado diferente (fentanil, alfentanil o sufentanil) o permanecer estable (remifentanil) La VMDC a diferencia del t1/2 considera una serie de circunstancias que este último no se tiene en cuenta:

- Los efectos de la distribución intercompartmental.
- La biotransformación.
- Duración de la perfusión.

Para el clínico tiene más interés el conocimiento cuanto tiempo debe transcurrir para que la CP disminuya y el paciente se recupere de los efectos. Como se observa en la figura V el remifentanilo tiene una VMDC, que es estable e independiente de la duración de la infusión (dosis administrada). Igualmente y a pesar que el t1/2 del sufentanilo es mayor (2.5 h) que el del alfentanilo (1.5 h) la recuperación tras la infusión es más precoz ya que su VMDC es más corta, que es debido a que el sufentanilo (por su gran liposolubilidad) tiene un mayor CI intercompartmental lo cual da lugar a

1º.- Cuando se suspende la infusión de sufentanilo, se distribuye más a los compartimientos periféricos por su gran Vd

2º.- Que la concentración en la biofase decaiga más rápidamente por desplazamiento hacia

⁸ La duración de la perfusión se conoce con el nombre de contexto.

⁹ No siempre se necesita una disminución en la CP del 50%, para que el efecto desaparezca o disminuya ya que si se ha realizado una sedación, quizás con una disminución del 20% puede ser necesario para la recuperación de todos los reflejos y el alta precoz.

el V₂ y el V₃.

3°.- Que se produzca un retorno del fármaco del V₂ y el V₃ hacia el V₁ produciendo el ya comentado aumento del t_{1/2}.

El conocimiento de la CP tiene gran importancia ya que el tiempo de recuperación depende de cuanto debe disminuir, para lograr el efecto deseado: recuperación de la consciencia, motilidad muscular. Si una CP se mantiene justo por encima de la necesaria para obtener la respuesta deseada, no cabe duda que la recuperación será mucho más rápida que si los niveles están muy por encima. Por lo tanto el tiempo que transcurre desde que se suspende la perfusión y decae la CP hasta la necesaria para permitir obtener el efecto deseado es un importante factor en la recuperación.

La VMDC no sirve para hacer una predicción del tiempo de recuperación, sí en cambio para predecir la disminución de la CP y relacionarlas con la recuperación del efecto, éstos cálculos se realizan mediante simulaciones por ordenador en base a la aplicación de los diferentes modelos.

EFFECTO COMPARTIMENTO

Es bien conocido que después de la administración de un hipnótico y BNM es necesario esperar un tiempo para poder intubar a los pacientes: el plasma no es lugar de acción de los fármacos utilizados en anestesiología. Actúan por su unión a los receptores que están definidos y localizados: receptor benzodiazepínico en el sistema nervioso central, o acetilcolínico en la placa motora. El lugar donde está el receptor se conoce con el nombre genérico de **biofase o compartimento del efecto** y por lo tanto es precisamente la concentración del receptor (en éste compartimento) la que tiene interés en la clínica no tanto la CP. Aunque no cabe duda que ambas concentraciones están íntimamente interrelacionadas es evidente que no pueden obtenerse concentraciones en el "efecto", pero conociendo las CP y el efecto clínico mediante la aplicación de diferentes modelos se pueden realizar estimaciones.

El retraso (histéresis) que se observa entre la administración y el comienzo de los efectos clínicos está regulada por una constante de tiempo: ke_0 cuanto mayor sea su valor, con mayor rapidez (velocidad) el fármaco accederá y también abandonará el compartimento del efecto. El t_{1/2} ke_0 es el tiempo necesario para que la concentración en el receptor alcance el 50% de la plasmática; en 3-4 múltiplos de este valor se considera que se alcanza el estado estacionario o de equilibrio.

En este sentido interesan fármacos (tabla IV) en los cuales el ke_0 sea elevado ya que obtendremos un inicio rápido de su efecto, y al ser el t_{1/2} ke_0 pequeño en poco tiempo de perfusión se alcanza la situación de equilibrio plasma-biofase (estado estacionario). En la práctica se conocía que algunos fármacos muy liposolubles tardaban mucho tiempo en ejercer su efecto, lo cual volvía a ser un comportamiento paradójico, ya que por su elevada liposolubilidad y según los principios generales de la farmacología, deberían iniciar de una manera precoz su efecto.

Posteriormente se explico su comportamiento, precisamente por su ke_0 pequeño que unido a la gran liposolubilidad¹⁰ daban lugar a un depósito precoz en los tejidos grasos, a costa de un lento acceso al receptor: alfentanilo y remifentanilo, comienzan su efectos antes que sufentanilo (tabla IV).

¹⁰ Acceso rápido al receptor.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FARMACOCINÉTICA

Son varios los factores que pueden influir, aisladamente o en combinación.

Peso.- En los adultos con un contenido graso normal, el H₂O corporal total y el contenido extracelular, se corresponden directamente con el peso corporal: existe una relación entre el Vd y el peso. En éste sentido si bien hay una tendencia a dosificar según el peso ideal, hay trabajos recientes que señalan que la FC del propofol no se modifica con la obesidad, indicando la idoneidad del "índice de masa corporal" para el cálculo de la dosis de inducción, y la de mantenimiento según el peso real, ya que tiende a depositarse en el tejido graso¹¹.

Edad.- En los niños se produce un incremento en el Vd, por aumento del H₂O corporal total, lo cual se refleja en la clínica por una necesidad mayor de dosis. Contrariamente, en los ancianos por su contenido menor en masa muscular y tejido adiposo, además de un "agotamiento" fisiológicos de los procesos de biotransformación, dan lugar a la necesidad de dosis menores.

Estados patológicos.- Son numerosos los trabajos que señalan la modificación de la FC en la insuficiencia hepática renal, o en situaciones carenciales.

Variaciones interindividuales.- Las variaciones en la genética, modifica la FC: acetiladores rápidos vs lentos, porfiria. Las interacciones medicamentosas también producen cambios en la FC.

FARMACODINAMIA

Se define como **la relación que existe entre la concentración plasmática y su efecto**, en definitiva "lo que el fármaco hace en el organismo". Aunque las concentraciones de los fármacos se determinan en el plasma, ya ha sido comentado anteriormente que su lugar de acción es la biofase, y que interesa evaluar las concentraciones en ese compartimento, lo cual en la actualidad es imposible por causas de localización anatómica y método analítico.

No obstante existe una relación entre la CP y la concentración en la biofase. Los diferentes modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos que nos permiten establecer esta unión, se han demostrado muy útiles para explicar muchas observaciones clínicas. Mediante simulaciones FC-FD se pueden calcular diferentes ventanas terapéuticas en cuyos márgenes de dosificación, se encontraría el efecto deseado.

Relación concentración-efecto (Curvas dosis-respuesta)

Ya ha sido comentado anteriormente que los fármacos dan lugar a sus efectos clínicos porque se unen a los receptores, en este sentido se sabe que según la teoría clásica de ocupación de los mismos el efecto está en relación directamente proporcional con el número de receptores ocupados, alcanzando *el efecto máximo (E max)* cuando todos los receptores están ocupados, y por mucho que se incremente la concentración del fármaco la respuesta no va a ser mayor (sí en cambio se pueden aparecer los efectos adversos), sobre la base de lo anteriormente expuesto se define el efecto de un fármaco mediante la siguiente fórmula:

$$E = C E \text{ max} / CE_{50} + C$$

Donde la C es concentración, CE₅₀ es la concentración que produce el 50% de la máxima respuesta, y E max es la concentración que produce el máximo efecto.

El resultado de este modelo es una curva sigmoide (Figura VI), asumiendo que la respuesta depende del número de receptores ocupados, se puede observar una relación hiperbólica

¹¹ Inicialmente tras el bolus, el propofol se distribuye en el V1, y es durante la infusión, cuando se deposita en el tejido graso: En la inducción no es necesario considerar los compartimentos periféricos, si en cambio durante el mantenimiento..

entre la concentración del fármaco (dosis) y la respuesta (efecto) A medida que se ocupan más receptores, el efecto se incrementa, aproximándose al Emax. A continuación se describen tres parámetros que deben ser considerados cuando se analizan las curvas dosis/respuestas:

Potencia Se refiere a la “concentración” de fármaco para obtener un efecto determinado; la potencia de un fármaco no es sinónimo de la magnitud del efecto, por lo tanto baja potencia indica que se necesita una dosis más elevada que otro fármaco para obtener un efecto por ejemplo lo que ocurre con el onset de los bloqueantes neuromusculares (BNM): vecuronio vs rapacuronio. La potencia está caracterizada por la CE50 cuanto menor es este valor más potente es un fármaco y por lo tanto se necesita una dosis menor.

Tradicionalmente la potencia se relaciona con la dosis eficaz 50 (ED50) o la dosis que produce el 50% del efecto. En este sentido interesa destacar que la relación dosis-efecto implica ambos componentes de FC y FD, mientras que la relación concentración-efecto sólo implica el componente FD siendo de un mayor interés y más ajustada a la clínica la terminología concentración-efecto.

En ocasiones fármacos con potencias similares para un efecto farmacológico determinado, presentan otra potencia muy diferente para otros efectos, y también que para la misma potencia de un fármaco (CE50) puede variar para efectos diferentes: el alfentanil presenta diferentes curvas concentración-efecto según el estímulo(intubación, incisión o cierre de la piel) que se quiera bloquear, también se ha demostrado que su CE50 es diferente según el tipo de cirugía (abdominal alta vs baja).

Eficacia

La capacidad de un fármaco de producir un efecto está relacionada con su afinidad por el receptor, y por la activación para producir una respuesta biológica. El grado (proporción del máximo) en el cual un fármaco activa a un sistema biológico se conoce con el nombre de actividad intrínseca o eficacia.

La eficacia de un fármaco es el máximo efecto farmacológico que se puede obtener, por encima del cual a pesar de que se incrementen las dosis no se obtiene un efecto mayor. La eficacia no está relacionada con la potencia ni por lo tanto con la dosis.

La medida de la eficacia es el E max , cuanto menor sea éste menos efectivo es el fármaco en producir un efecto, en este sentido la dosis no influye en la eficacia: con la codeína, a pesar del incremento en las dosis, no se puede obtener analgesia en el preoperatorio. Del mismo modo los opiáceos son más eficaces en el alivio del dolor de alta intensidad frente a dosis máximas de aspirina: la E max de este último es menor que la de los opiáceos frente al efecto analgésico.

Pendiente de la curva

La pendiente de la curva está relacionada con el número de receptores que deben ser ocupados para producir un efecto determinado. Si un fármaco debe ocupar un gran número de receptores antes de que aparezca el efecto su curva será más vertical, ésta es la característica de los BNM que necesitan bloquear más del 75% de los receptores para que haya respuesta clínica, o de los halogenados donde pequeños incrementos en la CAM de 1 a 1.3 hace que el porcentaje de pacientes que no responden a la incisión quirúrgica pase del 50% al 95%

Una curva muy vertical implica que pequeños cambios en las dosis producen grandes cambios en las consecuencias terapéuticas: los fármacos con pendientes verticales requieren de una cuidadosa dosificación con el fin de evitar grandes variaciones en la respuesta o en la apa-

rición de efectos adversos (hemodinámicos, respiratorios) El análisis de la pendiente de la curva (relación entre la concentración–efecto deseado) y el desarrollo de simulaciones mediante ordenador facilita el cálculo de las *ventanas terapéuticas*.

En éste sentido y conociendo la relación entre la CP, el efecto deseado y el tóxico, se pueden determinar los límites de la “ventana terapéutica” entre los cuales en la mayor parte de los enfermos se desarrollará el efecto clínico deseado. Estas tablas se calculan mediante simulaciones, señalando no obstante que los límites no deben ser fijos teniendo que estar regulada la administración por la clínica, considerando la importante variabilidad interindividual.

Un avance importante para intentar identificar esa variabilidad ha supuesto el desarrollo de los **estudios poblacionales**, los cuales se fundamentan en el análisis de los resultados obtenidos en grupos de individuos, para establecer relaciones entre los diversos factores fisiopatológicos y parámetros FC/FD. La experiencia acumulada indica la gran variabilidad de los procesos FC en los grupos poblacionales. Por ello se han diseñado trabajos que valoran el impacto de diferentes variables en los procesos cinéticos, para intentar disminuir la variabilidad inexplicable: sexo, edad, patología asociada modificaciones bioquímicas etc.

FACTORES QUE AFECTAN A LA FARMACODINAMIA

Son diversos los factores que pueden influenciar en la FD y originan respuestas diferentes.

Edad

Es bien conocido que los pacientes ancianos, necesitan dosis menores de fármacos que los jóvenes, lo cual puede ser atribuido a variaciones FC: alteraciones en el contenido graso, en la masa muscular, disminución del gasto cardíaco, o bien en la fisiología de los órganos encargados de la biotransformación. No obstante además de estas modificaciones se han podido determinar alteraciones a nivel de los receptores (número, sensibilidad) que justifican las modificaciones exclusivamente por la FD como ha sido demostrado para los halogenados. En cambio para los fármacos IV el incremento en la respuesta de los ancianos parece que estaría originada por alteraciones tanto de tipo FD como FC.

Los neonatos cuando se comparan con los niños, necesitan dosis muy inferiores, lo cual es debido, además de modificaciones en la FC, a la inmadurez de los sistemas biológicos en el SNC, y de los enzimáticos encargados de la metabolización.

Sexo

Recientemente han aparecido comunicaciones que muestran una respuesta distinta a los opiáceos en las mujeres respecto a los hombres: los receptores κ producen una analgesia mayor en el sexo femenino; en este sentido son muchos los trabajos que señalan la diferente sensibilidad al dolor entre los dos sexos. La depresión respiratoria con la morfina es de mayor intensidad en las mujeres.

Igualmente es conocido que el porcentaje de recuerdos durante la anestesia es más elevado, lo cual puede ser atribuido a una diferente respuesta a los hipnóticos en las mujeres. Los mecanismos para estas diferencias están probablemente relacionados con diferencias en la sensibilidad de los receptores a los anestésicos y analgésicos, el componente hormonal no cabe duda que también puede influir.

Enfermedades

Se ha demostrado una respuesta mayor a los efectos depresores del remifentanil en los cirróticos, a pesar que la FC no estaba modificada la CE 50 es menor en este grupo de enfermos,

indicando una mayor sensibilidad hacia el remifentanil sin conocer la causa exacta de ello. Cabe pensar que puedan ser debido a modificaciones en la FD. Contrariamente en la enfermedad de Crohn se observa un aumento en los requerimientos de alfentanil que han sido atribuidos a modificaciones en la FD.

Interacciones farmacológicas

Una interacción ocurre cuando un fármaco altera la intensidad o los efectos de otro, en este sentido las combinaciones de los fármacos tienen una gran importancia en anestesiología donde al administrarlos IV el resultado de sus interacciones aparecen rápidamente. Los hipnóticos y analgésicos son fármacos que pueden dar lugar a este tipo de reacciones afectando fundamentalmente al control de la ventilación (depresión ventilatoria) y a la respuesta hemodinámica (hipotensión y/o bradicardia)

Considerando que la variabilidad FD es mucho mayor que la FC no cabe duda que las interacciones FD son de mayor importancia. El mecanismo no se conoce habiéndose propuesto varias teorías: 1ª) un fármaco puede aumentar la fijación del otro a su receptor e incrementar la respuesta, hay mayor incidencia de apnea con propofol y opiáceo cuando se administran simultáneamente. 2ª) Puede alterar la señal de transducción como ocurre con el efecto arritmogénico de las catecolaminas en presencia del halotano y 3ª) es la que propugna que a pesar de actuar en dos receptores diferentes y separados tengan un similar mecanismo celular común final.

Variaciones interindividuales

Las variaciones en la respuesta a los fármacos están originadas en ocasiones por alteraciones en la genética de los individuos que dan lugar a distintos grados de metabolización (acetiladores rápidos vs a lentos) y que pueden tener importantes consecuencias clínicas. Las alteraciones farmacogenéticas describen enfermedades que se detectan por respuestas diferentes a fármacos: porfiria, hipertermia maligna, déficit de colinesterasa. También han sido descritos modificaciones FC originada por alteraciones en la actividad enzimática, tales como los fenómenos de **inducción enzimática**

APLICACIONES CLINICAS DE LA FC/FD

Los aspectos comentados sirven para entender el comportamiento de los fármacos y permiten explicar muchas consecuencias clínicas, así como sus efectos adversos. Desde el punto de vista del efecto de los fármacos dos características son de gran interés en la práctica anestesiológica: comienzo y cese del efecto.

Respecto al **comienzo** la *velocidad e intensidad del efecto* está controlada por la dosis y ke_0 , una dosis pequeña da lugar a un inicio más lento que otra mayor, en definitiva y conociendo que la relación entre la dosis-efecto es una curva sigmoidea, con dosis mayores se pueden obtener efectos mayores pero también incremento en la aparición de efectos adversos.

El **cese** del efecto regula la fase de educación, desaparición de la analgesia, o la recuperación del bloqueo neuromuscular. En este sentido ha sido demostrado cuando se utilizan perfusiones de fármacos, el poco valor del $t_{1/2}$ estando superado por la VMDC, mediante simulaciones matemáticas también se puede predecir el tiempo que debe transcurrir para una disminución de la CP del 80% \rightarrow 20% que pueden estar relacionadas con la recuperación de la anestesia: en cirugía ambulatoria para que un paciente esté en condiciones de alta precoz puede ser necesaria una disminución del 80% y en cambio tras la sedación monitorizada sólo se necesita una disminución del 20%.

El conocimiento y desarrollo de diversos parámetros FC/FD han facilitado la aplicación clínica de los sistemas de bucle abierto o **sistemas de administración de CP diana** (TCI) los cuales utilizando diferentes modelos permiten mantener la CP en la que ha sido prefijada mediante el control por parte de la bomba de perfusión de la velocidad de infusión.

El desarrollo de nuevas pautas de dosificación, así como de nuevos sistemas de infusión con diferentes programas informáticos (que incluyan la evaluación respuesta, así como otros parámetros poblacionales altura, masa corporal) constituirán uno de las grandes avances en la anestesia IV, no obstante para el clínico es más importante el conocimiento de estos nuevos conceptos que le desarrollo de complicadas ecuaciones.

TABLA 1 Composición de los tejidos y flujo sanguíneo

	PORCENTAJE DE LA MASA CORPORAL	PORCENTAJE DEL GASTO CARDÍACO
Tejidos bien irrigados: Corazón / Cerebro / Riñones Pulmones / Hígado <i>Compartimento Central V1</i>	10	75
Tejidos bien irrigados: Masa muscular <i>Compartimento Periférico "Rápido" V2</i>	50	19
Tejidos pobremente irrigados: Grasa <i>Compartimento Periférico "Lento" V3</i>	20	6

TABLA 2 Factores que condicionan la captación tisular de los fármacos

● Gasto Cardíaco. Perfusión tisular	● Gradiente de concentración	● Liposolubilidad
● Tamaño molecular	● Fijación a las proteínas de plasma	● Características de los tejidos

TABLA 3 Relación entre $t_{1/2}$ y la cantidad de fármaco eliminado

Nº de vidas medias ($t_{1/2}$) transcurridas	Fracción de fármaco existente	Porcentaje de fármaco eliminado
0	1	0
1	1/2	50
2	1/4	75
3	1/8	87,5
4	1/16	93,8
5	1/32	96,9
6	1/64	98,4

TABLA 4 Parámetros de los fármacos utilizados en anestesia

FÁRMACO	Ke0 (min)	T1/2 Ke0 (min)
Tiopental	0.6	1.01
Propofol	0.2	2.67
Ketamina	1.3	0.67
Midazolam	0.14	4.8
Fentanil	0.10	6.6
Alfentanil	0.77	0.6
Remifentanil	0.6	0.9
Sufentanil	0.11	6.2
Vecuronio	0.1	3.7
Atracurio	0.1	5.9

FIGURA 1 Parámetros de los fármacos utilizados en anestesia

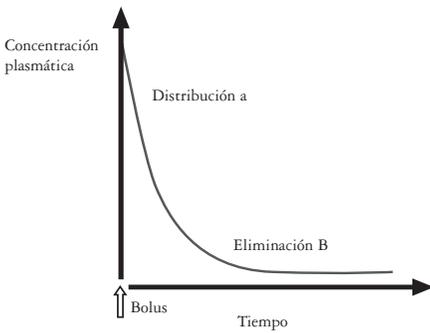


FIGURA 2 Representación de un modelo monocompartimental

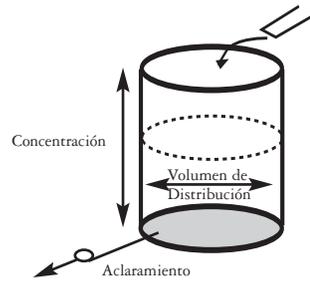


FIGURA 3 Modelo tricompartmental

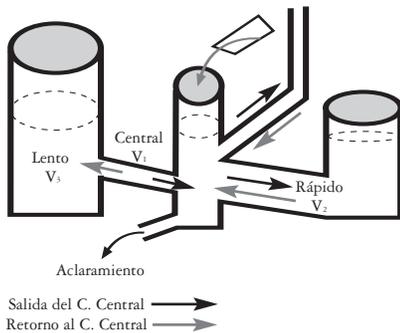


FIGURA 4 Distribución según un modelo tricompartmental

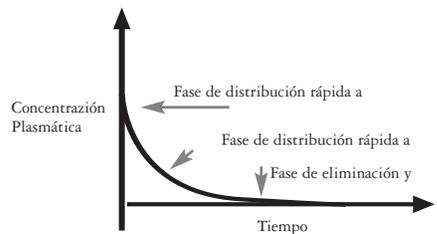


FIGURA 5 Vida media dependiente del contexto

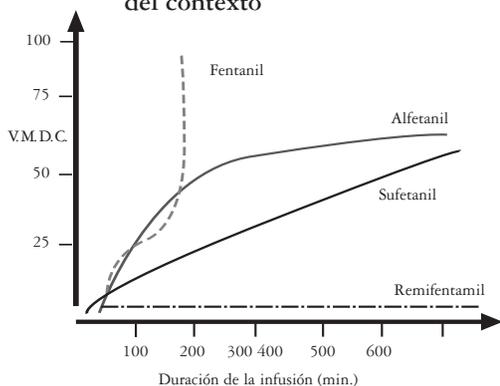
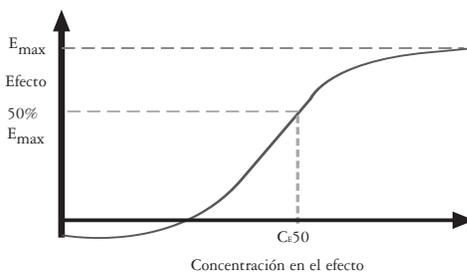


FIGURA 6 Curva concentración efecto



BIBLIOGRAFIA

- Bovill J. Engbers F. Pharmacodynamics of drug action en: Bovill J. Howie M. eds. Clinical pharmacology for anaesthetists. 1st ed. London. W B Saunders, 1999: 35-43.
- Ciccone G. Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anesthesia. Br J Anaesth. 1999; 82: 255-65.
- Egan T. Target-controlled infusions for intravenous anesthetics: Surgif USA not. Anesthesiology 2003; 99:139-1042.
- Egan T. Advances in the clinical pharmacology of intravenous anesthetics: Pharmacokinetic pharmacodynamic, pharmaceutical and technological considerations. ASA Refreshers Courses. 2004. 24: 71-83.
- Eger II E, Shafer S. Tutorial: Context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. Anesth Analg 2005; 101: 688-696.
- Fiset P. Practical pharmacokinetics as applied to our daily anesthesia practice. Can J Anesth 1999; 46: R122-R126.
- Gan T. Glass P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics aspects of intravenous anaesthesia. Anaesth Pharmacol Rev 1995; 3: 28-36.
- Glass P. Intravenous infusion techniques: how to do it and why we should do it. Can J Anaesth 1998; 45: R117-R127.
- Glass P. Shafer S. Reves J. Intravenous drug delivery systems en: Miller R. ed. Anesthesia. vol I 4th ed. New York. Churchill-Livingstone, 1999: 377-420.
- Hughes M A. Glass P. Jacobs J. Context-sensitive half-time in multicompartmental pharmacokinetics models for intravenous anesthetics drugs. Anesthesiology 1992; 76: 334-341.
- Keifer J. Glass P. Context-sensitive half-time and anesthesia: how does theory match reality? Curr Opin Anaesthesiol 1999; 12: 43-448.
- Leal N Rodríguez M, Calvo R Aguilera L Principios de farmacocinética aplicada a los fármacos administrados por en anestesia por vía intravenosa, espina, nasal, rectal y transcutánea. En: Farmacología en anestesiología. Ed: FEEA. Ergon Madrid 2003: 17-27.
- Meistelman C Pharmacokinetics and pharmacodynamics for clinicians. Refresher course lectures (book). European Society of Anaesthesiologists. Amsterdam. 1999:153-159.
- Schnider t, Minto C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics principles of drug action En: Evers a Maze M eds. Anesthetics pharmacology Physiologic principles and clinical practice. Churhill Edimburg 2004: 3-21.
- Telletxea S. Martin de la Fuente A, Aznarez B Aplicación clínica de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos en anestesia total intravenosa. Act. Anest. Reanim 2005. 15: 59-64.
- Youngs E. Shafer S. Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics principles en: White P ed. Textbook of intravenous anesthesia. 1st ed. Baltimore. Williams&Wilkins, 1997: 10-16.