



## 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.

### Conceptes bàsics de farmacocinètica

#### 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. Fàrmacs que s'uneixen a les mateixes proteïnes augmenta la seva fracció lliure potenciant la seva acció. És la interacció farmacocinètica.

#### 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.

El model monocompartimental és una 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 perfusió. 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 més acurat és el model.

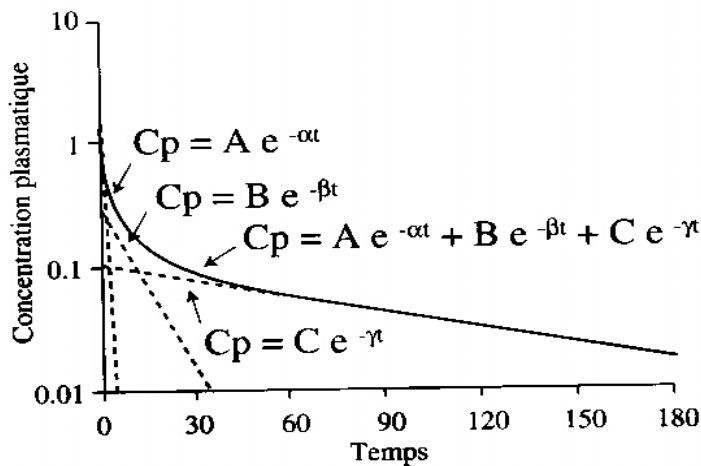


Fig.1: Corba exponencial de la caiguda de concentració plasmàtica i la seva fórmula matemàtica. Cada factor de l'equació correspon a cada una de les rectes en que està dividida la corba. A, B i C es els punts de les ordenades en el temps 0,  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  són el pendent de cada una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

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

El Temps de vida mitjana  $\alpha$  ( $t/2\alpha$ ) 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 mitjana  $\beta$  ( $T/2\beta$ ) 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 mitjana  $\gamma$  ( $T/2\gamma$ ) 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.

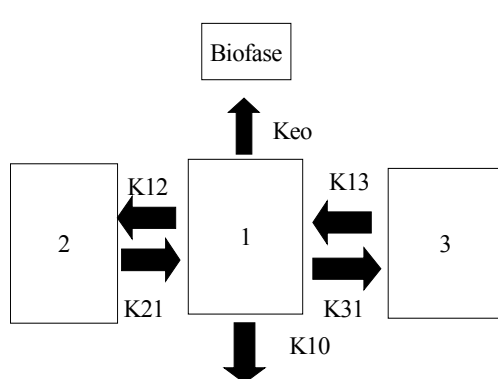


Fig. 2: Compartiments en que es considera dividit l'organisme i les constants de pas als diferents compartiments.

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

### Aclariment (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  $K10$  és la constant d'eliminació des del compartiment central. La vida mitja dels fàrmacs depèn del  $Kel$  i del volum dels compartiments.

### Biofase

El temps que tarda un fàrmac a arribar al receptor es calcula a partir de la seva acció com pot ser el efecte màxim al EEG. 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 (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  $t_{1/2\alpha}$  ja que només ens defineix els primers minuts, ni el  $t_{1/2\gamma}$  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.

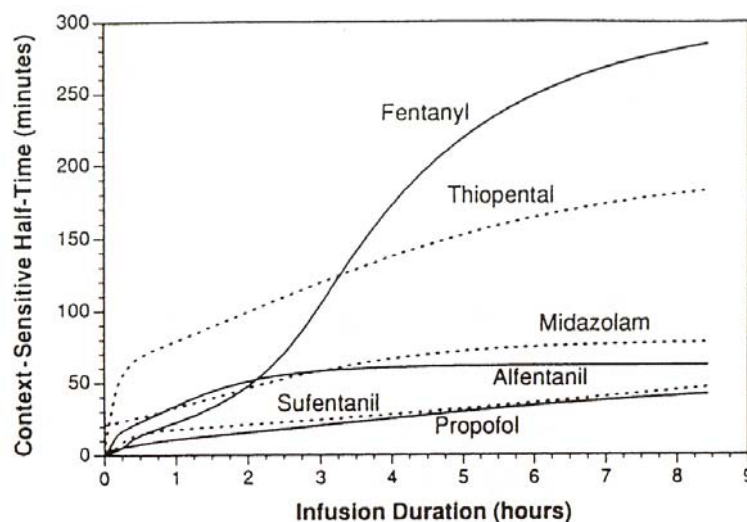


Fig 3. Context-sensitive-half-time (CSHT) dels fàrmacs més habituals en anestèsia. Es pot veure que el Fentanilo després de tres hores de infusió contínua tarda més de 100 minuts a disminuir la seva concentració a la meitat.

## Perfussió contínua de fàrmacs

La perfussió contínua té unes característiques farmacocinètiques especials. La velocitat d'infusió ( $R_0$ ) es calcula en funció de la  $C_p$  que es vulgui obtenir tenint en compte el  $V_d$  i la constant d'eliminació.

$$C_p = \frac{R_0}{V_d \cdot K_{el}} (1 - e^{-K_{el} t})$$

Si la velocitat és més alta, la pendent inicial és més pronunciada i arriba abans a la  $C_p$  desitjada però sempre tarda entre tres i quatre temps de vida mitja a arribar a l'estabilitat.

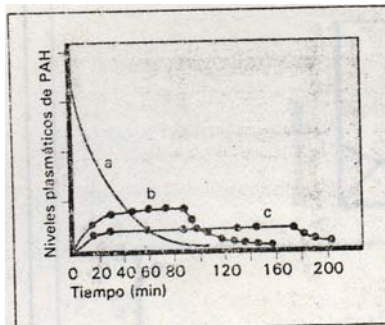


Fig 4: a : Bolus, b: perfussió contínua, c: perfussió contínua a meitat de velocitat.

La perfussió contínua té una gran importància en Anestèsia ja que l'administració contínua produeix efectes més estables i amb menys efectes secundaris. A més cada vegada es fan servir fàrmacs amb temps de vida mitja més curta per la qual cosa la perfussió contínua és la més adequada. El sistema BET (Bolus, Elimination, Transfer) conté els càlculs farmacocinètics per administrar una perfussió contínua. Té en compte la dosi inicial  $B$  (bolus) necessària per omplir el  $V_1$ , després té en compte la  $K_{12}$ ,  $K_{13}$ ... o pas als diferents compartiments i finalment té en compte la  $K_{10}$  o sigui la part que s'elimina constantment.

$$B = V_1 \cdot C_{pd}$$

$$E = V_1 \cdot C_{pd} \cdot K_{10}$$

$$T = V_1 \cdot C_{pd} \sum k_{1i} \cdot e^{-k_{1i} \cdot t}$$

Aquests càlculs farmacocinètics són els que posteriorment es van fer servir per a la utilització de bombes de TCI.

## Concentració plasmàtica 50 (Cp50)

És la concentració plasmàtica en què la meitat dels malalts no tenen resposta a un determinat estímul. Hi ha  $Cp_{50}$  per a la pèrdua de consciència, per a la intubació, per a la incisió, per a la tracció del peritoni...

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

La  $Cp_{95}$  és aquella en què només responen el 5% dels malalts.

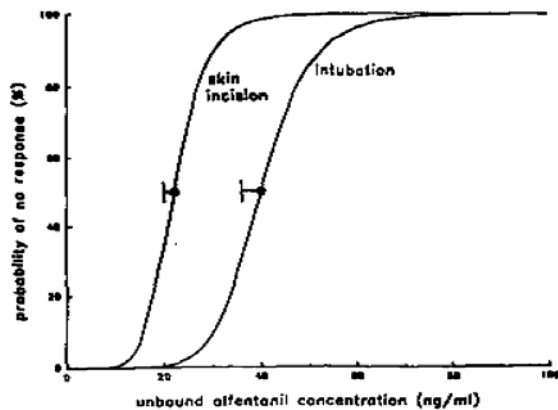


Fig.5: Cp50 d'alfentanil per a la incisió i la intubació.

### Interacció entre mòrfics i hipnòtics

Hi ha molts treballs que demostren que la Cp50 dels hipnòtics disminueix si s'associen a mòrfics o a altres hipnòtics. El mateix succeeix entre els anestèsics inhalatoris i els mòrfics.

Les interaccions poden ser:

*farmacocinètiques* per competitivitat dels enzims metabolitzadors o de les proteïnes transportadores. Un fàrmac pot provocar una alteració del flux hepàtic que alteri la metabolització de l'altre fàrmac. Les alteracions del flux dels teixits pot modificar els volums de distribució. Hi ha fàrmacs que disminueixen la metabolització d'altres fàrmacs per inhibició enzimàtica. Com el Diazeepam i la cimetidina.

*Farmacodinàmiques*: Per competitivitat a nivell dels receptors. Si l'efecte d'un fàrmac augmenta l'efecte d'un altre es diu que són agonistes. Si un disminueix l'efecte de l'altre són antagonistes. La interacció positiva pot ser: 1) implement additiva com l'associació de dos agents inhalatoris o 2) es poden potenciar. En aquest cas es diu que hi ha *sinèrgia*. És el que passa entre dos hipnòtics endovenosos, entre aquests i mòrfics o entre gasos i mòrfics. Els efectes a nivell cardiovascular o pulmonar també es potencien.

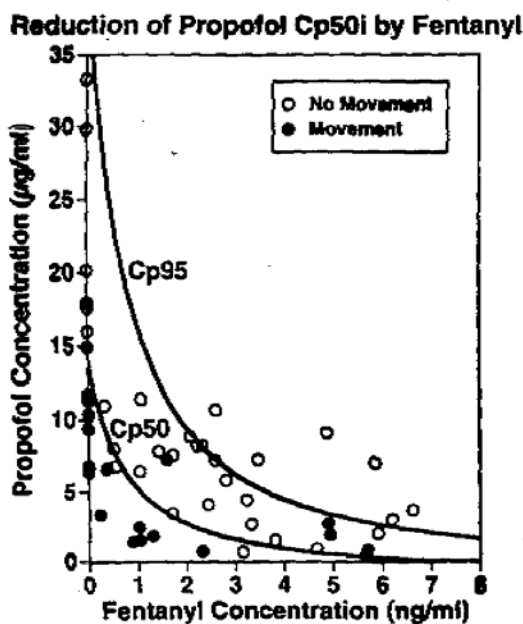


Fig 6: Disminució de la Cp 50 i 95 de propofol al augmentar la Cp de fentanil a la incisió de la pell.

## 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 (Cp) 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 Cp d'aquests sistemes són concentracions teòriques i hi poden haver grans variacions :

1) interindividuals: Dos persones fins i tot del mateix pes no tenen els mateixos volums de distribució ni la mateixa proporció de greix (V3) i

2) intraindividuals: Un mateix individu en una intervenció on ha sagnat molt ha alterat els seus volums de distribució i les proteïnes plasmàtiques.

Però tanmateix, molts treballs han de mostrar que el marge de error es acceptable. Hi ha alguns estudis que han mostrat 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 en anestèsies realitzades en TCI comparat amb 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. La primera bomba que es va comercialitzar a objectiu de concentració va ser el *DIPRIFUSOR* que només funcionava amb Propofol. És d'un maneig molt àgil amb una roda giratòria que permet modificar la Cp en funció de les necessitats del pacient. En l'actualitat hi ha varies empreses que el comercialitzen però tots tenen els mateixos programes farmacocinètics. El de Geps que no té en compte l'edat i el de Marsh que és per nens. Els dos programes tenen en compte el pes. A la pantalla es veu en tot moment la Cp del moment i la Cp a la biofase , la velocitat d'infusió i la corba de concentració. Al moment que es para la infusió es veu com va disminuint la Cp i calcula el temps que falta per arribar a una concentració que prèviament se li ha programat com la concentració de despertar, que està en funció del CSHT. Actualment ja existeixen bombes comercialitzades amb els programes del Remifentanil i Sulfentanil. Hi ha un model on un únic ordinador comanda dues bombes i té el programa del Propofol per una bomba i el del Remifentanil o el Sulfentanil a l'altra.

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 està en experimentació.

## 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.Schwinden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:379-383.
- 4.Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG. Computer-assisted Continuous infusions of Fentanil 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, 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 .
8. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):727-38.
9. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as a constant rate IV infusion in human. *Anst Analg* 1987;66 1256-63.
10. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67:41-8
11. Shafer SL, Siegel LC et al. Testing Computer-controlled infusion pumps by simulation. *Anesthesiology* 1988;68:261-266.
12. Shafer SL, Stanski DR. Improving the Clinical Utility of Anesthetic Drug Pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992; 76:327-330.
13. Lemmens HJ, Burm AG, Bovill JG, Hennis PJ et al. Pharmacodynamics of Alfentanil. *Anesthesiology* 1992;76:65-70.
42. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
97. *Farmacología en Anestesiología*. 2003. F.E.E.A. Director: J. Castillo Monseguer.
20. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR, Reves JG, *Intravenous Drug Delivery Systems*. En: Miller RD, ed *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone Inc., 1994: 389-416.
21. *Pharmacokinetics of Anaesthesia*. Ed Prys-Roberts and CC Hug Jr. Blackwell Scientific Publications. 1984.
22. Ausems ME, Hug CC Jr, Stanski DR, Burm AG. Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Br J Anaesth*. 1992; 69:240-5
23. Vuyk J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2001; 52:445-51.
24. Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, Bovill JG, Burm AG. Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. *Anesthesiology*. 2001 ; 94:949-57
25. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87:1549-62.
26. Vuyk J. TCI: supplementation and drug interactions. *Anaesthesia*. 1998;53 Suppl 1: 35-41
- Westmoreland C, Sebel PS, Gropper A. Fentanyl or Alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. *Anesth Analg* 1994; 78:23-8
27. McClune S, McKay AC, Wright PM, Patterson CC, Clarke RS.. Synergistic interaction between midazolam and propofol. *Anesthesiology*. 1986; 65:362-73.