



Principios de farmacocinética aplicados a la anestesia

J.-P. Haberer

La farmacocinética estudia el devenir de los fármacos en el organismo. La farmacodinámica describe la relación entre la dosis o la concentración plasmática y el efecto farmacológico. La farmacocinética descriptiva identifica los parámetros, volúmenes de distribución y aclaramiento plasmático, que caracterizan la distribución y la eliminación. La eliminación de los anestésicos se realiza principalmente por metabolismo hepático y excreción renal y biliar. Los modelos farmacocinéticos describen la evolución de las concentraciones plasmáticas en función de las modalidades de administración del anestésico. El modelo más adaptado a los anestésicos es el modelo tricompartmental. La precisión predictiva de los modelos estándar se ha mejorado mediante determinados métodos, como la cinética inicial (front-end kinetic) y la farmacocinética de las poblaciones asociada al análisis bayesiano. El efecto farmacodinámico se relaciona principalmente con la concentración del anestésico en el lugar de acción. El concepto farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) describe la relación entre la concentración en el lugar de acción y el efecto clínico. Este principio se aplica a la administración de los anestésicos en las técnicas de anestesia intravenosa con objetivo de concentración (AIVOC). La interacción entre dos anestésicos casi siempre es sinérgica. El modelo de las superficies de respuesta optimiza la administración simultánea de dos anestésicos. La farmacogenética describe la variabilidad interindividual del efecto de los anestésicos ligado sobre todo al polimorfismo de ciertas enzimas del metabolismo.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Farmacocinética; Farmacodinámica; Modelos farmacocinéticos compartimentales; Farmacogenética; Metabolismo hepático; Citocromo P450

Plan

■ Introducción	1
■ Farmacocinética descriptiva	2
Distribución	2
Eliminación de los fármacos	4
Efecto de primer paso pulmonar	6
Aclaramiento plasmático total y área bajo la curva	6
Semivida de eliminación	6
Fijación a las proteínas	7
■ Conceptos farmacocinéticos	8
Procesos de orden cero y de orden 1	8
Modelos farmacocinéticos	8
Cinética terminal y semivida contextual	10
Farmacocinética de población	10
■ Farmacodinámica	11
Interacciones farmacológicas de los agentes anestésicos	13
■ Farmacogenética	13
■ Conclusión	14

■ Introducción

La farmacocinética es el estudio cuantificado del devenir de los fármacos en el organismo desde su administración a su eliminación [1-5]. Así, se interesa directamente por la relación entre la dosis administrada y la concentración del fármaco en la sangre y en el lugar de acción. La farmacodinámica describe la relación entre la dosis administrada o la concentración plasmática del fármaco y su efecto farmacológico [6]. La intensidad y la duración de este efecto dependen de la concentración del medicamento en el lugar de acción y de su evolución en el tiempo. El objetivo de la farmacocinética es mejorar la administración de los agentes anestésicos adaptando las dosis y las modalidades de administración (bolo, perfusión continua) a las necesidades del procedimiento quirúrgico (profundidad de la anestesia, de la relajación muscular, de la analgesia). Los modelos farmacocinéticos son una ayuda para el ajuste de las dosis de los anestésicos que permiten reducir los riesgos de infra o sobredosificación y los efectos secundarios relacionados

con ellos. En anestesia, debido a la administración de los medicamentos durante una duración limitada y a la necesidad de modificar a menudo la concentración plasmática, los modelos farmacocinéticos convencionales presentan ciertas limitaciones. Para optimizar la administración de los anestésicos, la farmacocinética y la farmacodinámica se integran en modelos denominados «farmacocinética/farmacodinámica» (PK/PD) que describen la relación temporal entre la dosis, la concentración plasmática o en el lugar de acción y el efecto farmacológico [7]. Estos modelos son indispensables cuando se administran los anestésicos según la técnica de objetivo de concentración (*target-controlled infusion* [TCI], anestesia intravenosa con objetivo de concentración [AIVOC]) [8-10].

“ Punto importante

Farmacocinética: lo que el organismo hace con el fármaco.

Farmacodinámica: lo que el fármaco hace en el organismo.

■ Farmacocinética descriptiva

En anestesia, los fármacos en la mayoría de las ocasiones se administran por vía intravenosa, lo que suprime la fase de absorción y se acompaña de una biodisponibilidad próxima al 100%. La evolución de la concentración plasmática en función del tiempo es el resultado de la distribución y de la eliminación del fármaco. Estos fenómenos de distribución y de eliminación están descritos por los conceptos de volumen de distribución y de aclaramiento [3, 5].

Distribución

Tras la inyección intravenosa de un anestésico, su concentración plasmática decrece según una curva exponencial [11] (Fig. 1). Inyectado en la sangre circulante, el fármaco deja la circulación para fijarse en los órganos periféricos. En los Cuadros 1 y 2 se resumen los principales factores que rigen esta distribución tisular. Para alcanzar su lugar de acción, el agente anestésico debe atravesar las membranas celulares, el endotelio vascular y la membrana de la célula diana, por ejemplo, neuronas del sistema nervioso central. El transporte a través de las membranas celulares se puede realizar por tres mecanismos, pasivo,

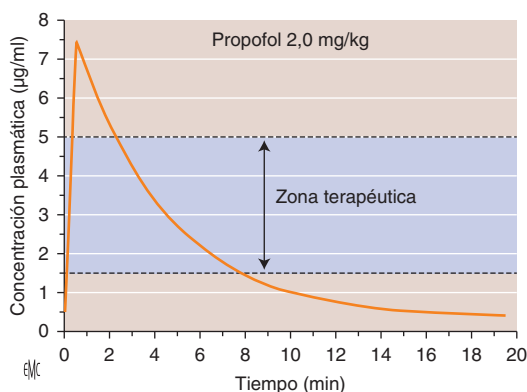


Figura 1. Evolución de la concentración plasmática del propofol tras la inyección de un bolo de 2 mg/kg. La horquilla de las concentraciones necesarias para un acto quirúrgico se sitúa entre 2 y 5 µg/ml. El despertar se observa habitualmente con una concentración inferior a 1,5 µg/ml.

Cuadro 1.

Propiedades fisicoquímicas implicadas en la difusión pasiva de los fármacos.

Peso molecular: la tasa de difusión pasiva es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular (ley de Graham)

Ionización: la ionización de una molécula depende de su estructura y del pH del medio. La mayoría de los anestésicos son ácidos o bases débiles y la relación forma ionizada/forma no ionizada varía con el pH, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log_{10} \left(\frac{\text{receptor de protones}}{\text{donante de protones}} \right)$$

$$\text{Para un ácido AH: } \text{pH} = \text{pKa} + \log_{10} \left(\frac{\text{A}^-}{\text{AH}} \right)$$

$$\text{Para una base B: } \text{pH} = \text{pKa} + \log_{10} \left(\frac{\text{B}}{\text{BH}^+} \right)$$

Unión a las proteínas: únicamente la fracción libre no ionizada difunde a través de la membrana celular

Liposolubilidad: la tasa de difusión aumenta con la liposolubilidad, que se expresa por el coeficiente de partición entre la fase lípida (membrana celular) y la fase acuosa

Cuadro 2.

Factores implicados en la distribución tisular de los agentes anestésicos.

Difusión pasiva (Cuadro 1)

Gradiente de concentración: la tasa de difusión es proporcional al gradiente de concentración en ambas partes de la membrana (ley de Fick)

Flujos sanguíneos regionales: la cantidad de medicamento transferido por unidad de tiempo aumenta con el flujo sanguíneo del órgano

activo y facilitado (intervención de una proteína de transporte sin necesidad de energía). En el caso de los agentes anestésicos, es esencialmente el transporte pasivo el que entra en juego, el cual depende del gradiente de concentración entre la sangre circulante y los órganos periféricos. En el caso de los fármacos hidrosolubles, la difusión pasiva según el gradiente de concentración se realiza por canales proteicos hidrófilos (por ejemplo, curares y canal iónico de los receptores colinérgicos).

En anestesia, esta etapa de distribución tiene una importancia particular: está en el origen de las variaciones más rápidas de la concentración plasmática del agente y, por tanto, de la cantidad de agente que es presentado en cada instante ante los lugares de acción. Las variaciones de la concentración plasmática modulan directamente la cinética de acción del fármaco. De este modo, dos agentes cuya velocidad de eliminación es similar, por ejemplo el fentanilo y el sufentanilo, tienen una cinética de acción muy diferente por el simple hecho de su distribución: el sufentanilo se distribuye rápidamente y de forma extensa, por lo que su concentración plasmática disminuye muy rápido por debajo del umbral de concentración eficaz, mientras que la concentración plasmática del fentanilo que se distribuye más lentamente permanece más tiempo en la zona terapéutica, incluso aunque secundariamente las concentraciones residuales de los dos agentes disminuyan a la misma velocidad debido a una eliminación comparable.

Tras un tiempo variable, en función del fármaco, de la dosis y del modo de administración (inyección única, perfusión), la concentración tisular sobrepasa la concentración plasmática, el gradiente de difusión se invierte y el fármaco deja los órganos periféricos. En la década de 1960, se describió la cinética de distribución hacia los órganos periféricos del tiopental, agrupando los órganos en tres grupos según la importancia de su flujo sanguíneo y de su capacidad de captación del fármaco (Fig. 2): órganos muy vascularizados (*vessel-rich group* [VRG]: cerebro, pulmones, riñones), grupo de los músculos y circulación esplácnica, y órganos con baja vascularización (*vessel-poor*

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2756566>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2756566>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)