



Fundamentos farmacológicos en anestesia intravenosa

Dra. Teresa García. Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Vall d'Hebron

En estos apuntes centraremos nuestra atención en aquellos aspectos farmacológicos necesarios para comprender la farmacodinamia y la farmacocinética de los anestésicos intravenosos, ya que cada uno de los fármacos serán abordados individualmente en otra clase.

Conceptos básicos

-*Fármaco*: sustancia química utilizada en la prevención o el tratamiento de una enfermedad. Los fármacos "NO SE INVENTAN NADA NUEVO", sino que se limitan a estimular o a inhibir los procesos propios de las células.

-*Receptor farmacológico*: sitio de unión específico de los fármacos (*figura 1*).

-*Farmacodinamia*: estudia los mecanismos de acción de los fármacos.

-*Farmacocinética*: estudia los procesos que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio de acción, ej: receptores farmacológicos. Estos procesos son absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

Curvas dosis – respuesta

Son útiles para la representación gráfica de la concentración del fármaco (eje x) y la respuesta farmacológica (eje y). Las figuras 2A y 2B representan las formas aritmética (curva hiperbólica) y logarítmica (curva sigmoidea) respectivamente.

Concepto de fármaco agonista y antagonista

-*Agonista puro*: son fármacos que presentan una alta afinidad por su receptor y gran actividad intrínseca. La unión fármaco-receptor induce un cambio conformacional que da lugar a una respuesta biológica. En la figura 3 se representan dos de las propiedades de los fármacos agonistas: eficacia y potencia. La eficacia es la habilidad de los fármacos agonistas para unirse con su receptor y producir un efecto máximo cuando la ocupación de los receptores es del 100%. Se define como E_{max} . La potencia se entiende como la concentración de fármaco que produce la mitad del efecto máximo y se define como EC_{50} .

-*Agonista parcial (figura 4)*. Comparado con un agonista puro, se caracteriza por presentar:

- Menor afinidad por su receptor
- Menor actividad intrínseca
- Menor potencia
- Menor eficacia
- Menor toxicidad

Ejemplo: la buprenorfina es un opioide agonista parcial que produce menos depresión respiratoria comparado con la morfina, pero también su eficacia analgésica es menor.

-*Agonista indirecto*

No se unen a ningún receptor específico para producir un efecto, sino que son fármacos facilitadores.

Ejemplo: la neostigmina es una amina cuaternaria que inhibe a la enzima acetilcolinesterasa (AChE). Esta enzima es la que degrada a la Ach en el espacio sináptico. Al ser inhibida por la neostigmina, se favorece un incremento de la Ach en el espacio sináptico y la unión de ésta a los receptores colinérgicos nicotínicos de la placa neuromuscular.

-*Antagonista*. Los fármacos antagonistas se caracterizan por tener afinidad por su receptor farmacológico pero carecen de actividad intrínseca. Por tanto, no generan ningún efecto o respuesta biológica. El antagonismo farmacológico puede ser competitivo (reversible o irreversible) y no competitivo. El antagonismo competitivo es cuando el agonista y el antagonista compiten por un mismo sitio receptor. El incremento de la dosis de uno de ellos, favorecerá el desplazamiento del otro de dicho sitio receptor. Por lo tanto, en presencia de un antagonista, se necesitará una mayor concentración de fármaco agonista para conseguir el mismo efecto. Ocurre un desplazamiento de la curva dosis-respuesta hacia la derecha (*figura 5*).

Las tablas 1 y 2 muestran los principales sitios diana de algunos de los fármacos más utilizados en la práctica anestésica diaria.

Farmacocinética

El objetivo principal de la *farmacocinética* es entender y poder predecir el curso de las concentraciones de los fármacos en el tiempo. La capacidad de un fármaco (o cualquier molécula) para atravesar las membranas celulares depende de varios factores como tamaño de la molécula, liposolubilidad, grado de ionización, pH, coeficiente de partición.

Una vez que un fármaco alcanza la circulación se somete a un proceso de distribución. La velocidad de distribución depende de factores como: unión a proteínas plasmáticas, flujo de sangre a los tejidos, tamaño de la molécula, coeficiente de partición tejido/sangre, grado de ionización (determinado por el pH y el pKa) y tipo de transporte.

La unión a proteínas plasmáticas determinará la concentración de fármaco libre (forma activa). Los fármacos ácidos, como la aspirina, se unen sobre todo a la albúmina, mientras que las bases lo hacen mayormente a la α_1 glicoproteína. La unión a proteínas plasmáticas dependerá del pH del plasma (cambios en el pH modifican la fracción ionizada y la cantidad de fármaco activo), la edad y ciertas enfermedades. En determinadas enfermedades (que cursan con hipoalbuminemia) se ve favorecido el incremento de fármaco libre, ej: *enfermedad renal y hepática*. Por lo tanto, los enfermos con hipoproteïnemia tienen más peligro de sobredosificación. El incremento de la α_1 glicoproteína se ve favorecido en diversas situaciones como: obesidad, trauma, quemaduras, período postoperatorio, infarto del miocardio y enfermedad neoplásica.

El flujo sanguíneo determina la velocidad de la distribución y la cantidad de fármaco que llega a los tejidos. Muchos de los fármacos utilizados en anestesia se distribuyen ampliamente en el organismo, en diferentes compartimentos corporales. Hipotéticamente, y en función del flujo sanguíneo, podemos distinguir los siguientes compartimentos:

-*Compartimento central* (representa el 75 % del GC): lo componen los órganos muy irrigados como cerebro, pulmón, corazón, hígado, riñón y glándulas endocrinas.

-*Compartimento periférico superficial* (representa el 18 % del GC): constituido por la musculatura estriada.

-*Compartimento periférico profundo* (representa el 5 % del GC): conformado por el tejido graso.

Ambos compartimentos periféricos (superficial y profundo) se comunican con el compartimento central, pero el paso del fármaco desde el compartimento central hasta el compartimento periférico profundo (*tejido graso*) ocurre a un ritmo mucho más lento.

Modelos farmacocinéticos

A. Modelo de distribución monocompartimental: es el modelo más simple. Todos los órganos y tejidos se representan como un compartimento único. Se define con la siguiente fórmula:

$$C = \frac{D}{V}$$

C: concentración plasmática

D: dosis

V: volumen

B. Modelo de distribución bicompartimental: el modelo monocompartimental es demasiado simple para describir con precisión el comportamiento de la mayoría de los fármacos. Por lo tanto, el compartimento único se divide en compartimentos central y periférico. Muchos fármacos, incluido el tiopental, muestran una buena aproximación a este modelo.

C. Modelo de distribución tricompartmental: algunos fármacos, como el propofol, requieren más compartimentos para permitir predicciones farmacocinéticas más precisas. En este modelo, se añade un tercer compartimento, el compartimento periférico profundo. En una primera fase, se produce la distribución del fármaco en función del gradiente de concentración, es decir, ocurre el paso del fármaco desde la sangre (sitio de mayor concentración) hasta el compartimento central (sitio de menor concentración). Luego, el fármaco se redistribuye desde el compartimento central hacia los compartimentos periféricos (superficial y profundo). Una vez se interrumpe la administración del fármaco, se producirá el mismo efecto pero en sentido inverso, es decir, el fármaco acumulado en los compartimentos periféricos regresará a la sangre para ser eliminado. Por lo tanto, todos los procesos de redistribución de los fármacos requieren la sangre como fase intermedia, es decir, el plasma es la "ventana" a los compartimentos y no es necesariamente equivalente al compartimento central.

Cualquier modelo farmacocinético es una aproximación a la realidad; sin embargo, al aumentar el número de compartimentos, mejora la correlación con la situación real. Todos los fármacos que se utilizan en anestesia siguen un modelo de distribución bi o tricompartmental.

Tiempo de vida media α ($t_{1/2\alpha}$): tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad. En esta primera fase se produce una distribución rápida del fármaco en la que se observa una marcada disminución de los niveles plasmáticos debido a la distribución del mismo desde la sangre hacia los tejidos mejor perfundidos o de fácil equilibrio (compartimento central). Por tanto, no se trata de un tiempo de eliminación, sino de distribución del fármaco.

Tiempo de vida media β ($t_{1/2\beta}$): tiempo necesario para que la concentración de un fármaco se reduzca a la mitad en el segundo compartimento. Existe un componente de redistribución del fármaco hacia el tercer compartimento y empieza a haber un componente de eliminación.

Tiempo de vida media γ ($t_{1/2\gamma}$): tiempo necesario para que la concentración de un fármaco se reduzca a la mitad en el tercer compartimento. Es la fase terminal o fase de eliminación.

Eliminación de los fármacos

La eliminación de los fármacos tiene dos componentes: biotransformación y excreción. Algunos fármacos no precisan de su biotransformación para ser eliminados, sino que se excretan sin cambios (en su forma activa o inactiva). En términos generales, las reacciones de biotransformación generan metabolitos inactivos, más polares e hidrosolubles, lo que favorece su eliminación. Las reacciones de biotransformación son de 2 tipos: reacciones de fase I (oxidación, hidroxilación, hidrólisis) y reacciones de fase II (conjugación, glucuronidación, acetilación). La biotransformación ocurre predominantemente en el hígado, aunque también están involucrados en el proceso pulmones, plasma y riñón.

Constante de eliminación (K_e): indica la probabilidad de que un fármaco se elimine del plasma.

Ejemplos:

- $K_e = 0,02 \text{ h}^{-1}$. El 2 % del fármaco se elimina en 1 h
- $K_e = 0,20 \text{ h}^{-1}$. El 20 % del fármaco se elimina en 1 h

Aclaramiento: volumen de plasma que es aclarado totalmente en una unidad de tiempo. Se expresa en l/min

Anestesia Total Intravenosa (TIVA)

Muchos de los fármacos anestésicos se administran por vía parenteral (vía intramuscular o intravenosa). La anestesia total intravenosa es la técnica en la que los fármacos anestésicos se administran exclusivamente por vía intravenosa. Mediante el uso de la vía intravenosa se consiguen niveles plasmáticos más predecibles al evitarse el metabolismo de primer paso que sufren los fármacos al ser administrados por vía oral.

A diferencia de la anestesia inhalatoria, la TIVA no es una técnica contaminante y reduce la incidencia de NVPO, que son más frecuentes con la anestesia inhalatoria.

La TIVA suprime satisfactoriamente la respuesta al estrés disminuyendo el riesgo de eventos adversos cardiovasculares y tromboembólicos, minimiza la depresión inmunológica y por tanto, la translocación bacteriana, las infecciones y la diseminación tumoral. Los agentes inhalatorios no suprimen la respuesta al estrés privando al paciente de todas estas ventajas.

La exposición del cerebro inmaduro de los animales a los anestésicos induce neurodegeneración apoptótica provocando deterioro cognitivo a largo plazo. El sevoflurano es el agente con mayor capacidad para producir este daño.

Todos estos aspectos son particularmente importantes en cirugía pediátrica, geriátrica y oncológica. La TIVA complementada con técnicas de anestesia locoregional, AINEs y fármacos con eficacia analgésica, como la ketamina y la lidocaína, podría disminuir la recurrencia de la enfermedad neoplásica a largo plazo.

Los agentes intravenosos presentan una farmacocinética y una farmacodinamia bien conocidas. Varios agentes anestésicos han sido empleados por vía intravenosa. El tiopental, por ejemplo, se utilizó ampliamente en los años 1950 y 1960 para la anestesia intravenosa continua; sin embargo, su acumulación en los tejidos y una fase de educción prolongada resultaron grandes desventajas.

Context-sensitive half-life (Vida media sensible al contexto). Es el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad tras detenerse una infusión continua. Este parámetro es distinto no sólo entre fármacos diferentes, sino también para el mismo fármaco en función de la duración de la infusión.

El propofol es actualmente un fármaco hipnótico muy utilizado en anestesia total intravenosa. Se trata de un hipnótico altamente lipofílico que presenta una vida media de distribución inicial (α) muy corta (2-3 minutos), es decir, se distribuye rápidamente desde la sangre al sitio efector (cerebro). La distribución intermedia (β) es de 30-60 minutos. La vida media sensible al contexto del propofol es de 16 minutos después de 2 horas de infusión y de 41 minutos después de 8 horas, algo superior a la del remifentanilo (4,5 minutos y 9,0 minutos). No obstante, la acumulación del Propofol es baja cuando el fármaco se infunde por períodos de tiempo cortos-moderados. El aclaramiento es de 2500 ml min^{-1}

El remifentanilo es un potente analgésico opioide cuyas características farmacológicas nos permiten utilizarlo a dosis suficientemente elevadas para suprimir la respuesta al estrés sin retardo en el despertar. Este fármaco es metabolizado rápidamente por las esterasas plasmáticas.

¿Qué son las Target Controlled Infusión (TCI)?

Se trata de ordenadores integrados a bombas de infusión. Dichos sistemas por lo general requieren la programación de las características individuales del paciente (edad, sexo, peso, administración concomitante de opiáceos). El éxito depende del software (un modelo farmacocinético de tres compartimentos) que calcula continuamente la distribución y eliminación del anestésico y, por tanto, la velocidad de infusión para conseguir la concentración deseada en el plasma (C_pT) o en el órgano efecto. El objetivo de estos sistemas es optimizar la dosificación de los fármacos y conseguir el efecto deseado con mayor precisión y mínimos efectos adversos. Las TCI son válidas para la inducción y el mantenimiento de la anestesia ofreciendo una gran estabilidad de la misma, es posible la compensación por interrupción de la infusión, permiten el ahorro de fármacos y minimizan los efectos adversos. La gran predictibilidad para el mantenimiento y finalización de la anestesia, así como el suave y lúcido emerger de la anestesia, convierte a la TIVA en una técnica cada vez más utilizada.

Tablas y figuras

Figura 1. Interacción fármaco-receptor

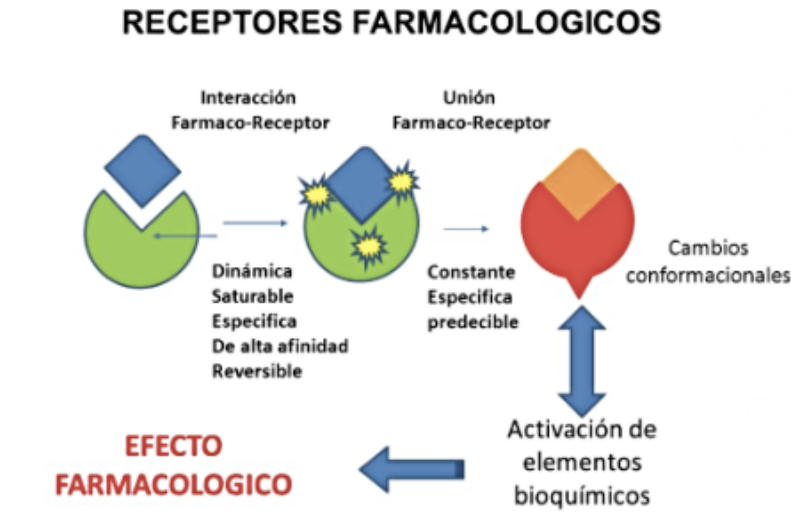


Figura 2. Curvas dosis – respuesta

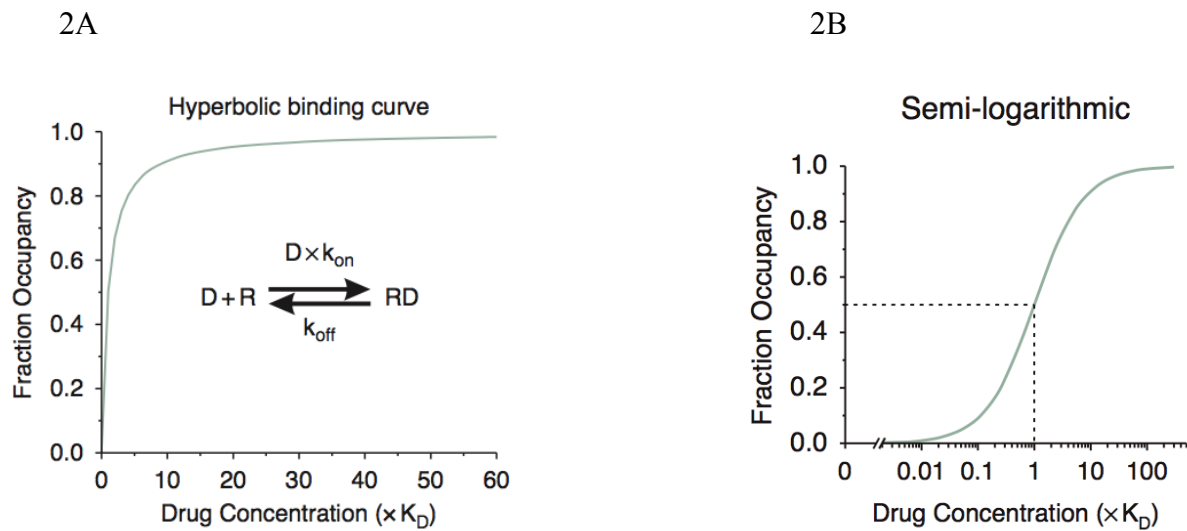


Figura 3. Eficacia y potencia

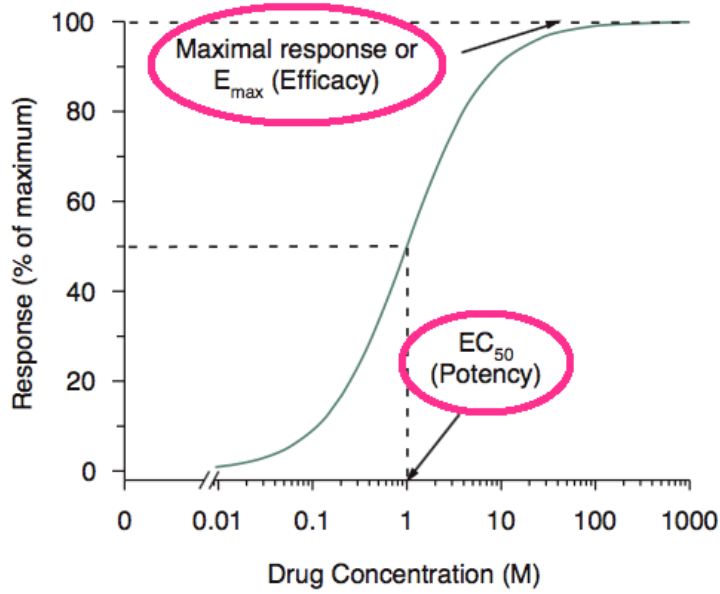


Figura 4. Eficacia y potencia de los agonistas parciales frente a los agonistas puros

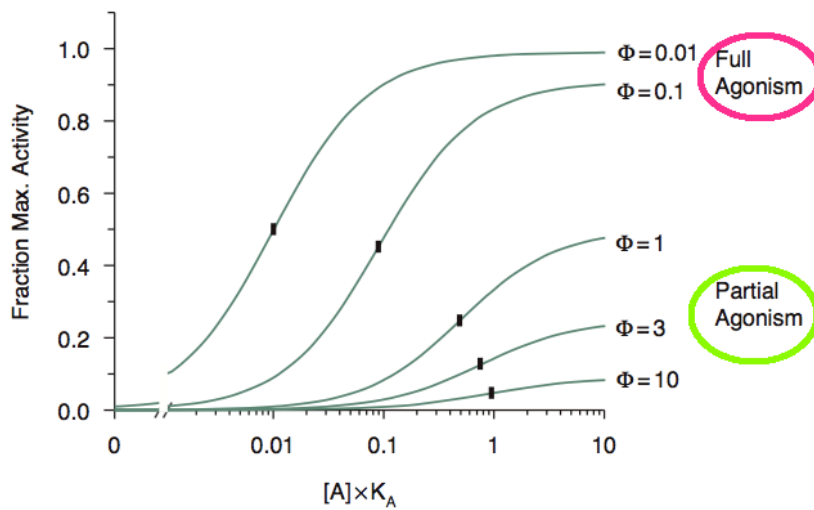


Figura 5. Antagonismo competitivo

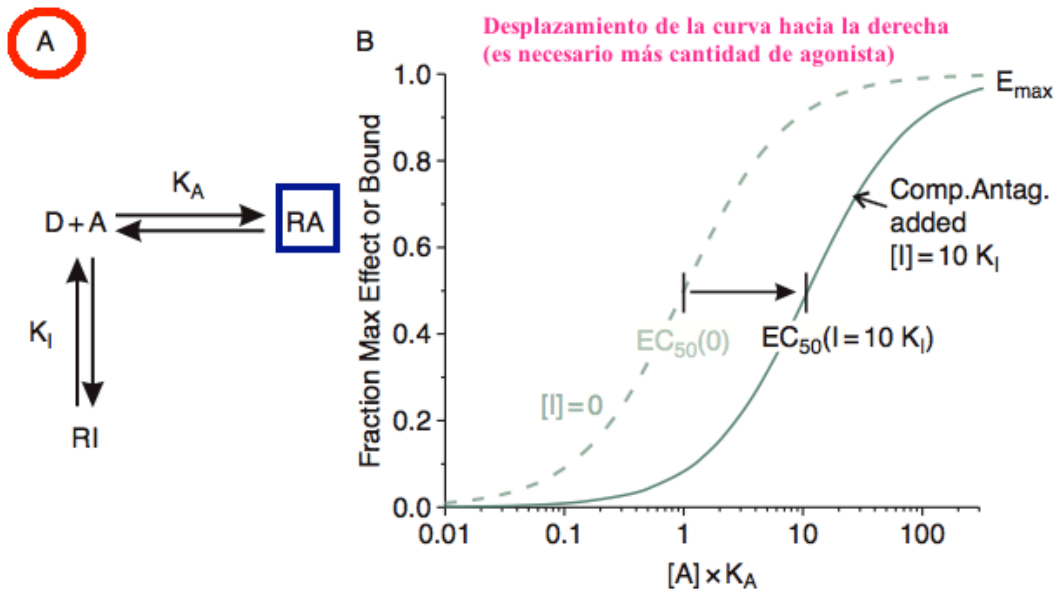


Tabla 1. Principales sitios diana de algunos de los fármacos más utilizados en la práctica anestésica

SITIO DE ACCIÓN	AGONISTA PURO	AGONISTA PARCIAL	ANTAGONISTA
R opioides (μ, δ, κ)	Morfina	Buprenorfina	Naloxona
	Petidina (10 veces menos potente que la Morfina)		
	Fentanilo (50-150 veces más potente que la Morfina)		
	Sufentanilo (400-1000 más potente que la Morfina)		Naltrexona
	Remifentanilo		
	Alfentanilo (10-20% la potencia del Fentanilo)		
	Metadona		
R (M1-M5)	Ach	-	Atropina
	Metacolina		Glicopirrolato
	Carbacol		
	Betanecol		
	Pilocarpina		
Arecolina	Ipratropio		
R GABA_A	Benzodiazepinas	-	Flumacenilo
	Barbitúricos	-	-
	Propofol		
	Etomidato		
	Alcohol		
	Valproato		
Baclofeno			
R NMDA	Ac. Glutámico (NE)	-	Ketamina
R 5HT₃ (CENTRALES Y PERIFÉRICOS)	Serotonina; SR57227	-	Ondansetron
			Granisetron
			Metoclopramida
			Tropisetrona

Tabla 2. Principales sitios diana de algunos de los fármacos más utilizados en la práctica anestésica (Cont)

SITIO DE ACCIÓN	AGONISTA Ach indirectos	AGONISTA PARCIAL	ANTAGONISTA
AchE	Neostigmina	-	-
	Fisostigmina		
	Piridostigmina		
	Edrofonio		

Bibliografia recomendada

1. Buxton I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Brunon L, Lazo J, Parker K, eds., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edn. New York, NY: McGraw Hill; 2006: 1–40.
2. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to receptors and channels (GRAC), 4th edn. Br J Pharmacol 2009; 158 (Suppl. 1): S1–S254.
3. Bourne H, von Zastrow M. Drug receptors and pharmacodynamics. In: Katzung B, ed., Basic and Clinical Pharmacology, 10th edn. New York, NY: McGraw Hill; 2007: 11–33.