



11202 22
71

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital General Dr. Manuel Gés González
Secretaría de Salud

**MODELOS FARMACOCINETICOS EN
ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
A N E S T E S I O L O G O
P R E S E N T A:

DR. VICTOR MANUEL ESQUIVEL RODRIGUEZ



ASESOR DE TESIS:

DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA
DR. RAFAEL H.R. ZAMORA MERAZ

DICIEMBRE DE 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

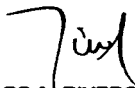


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. CARLOS A. RIVERO LOPEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS

SUBDIRECTORA DE INVESTIGACION



DR. RAFAEL H. ZAMORA MERAZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

Y ASESOR DE TESIS

DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA

ASESOR DE TESIS

INDICE

INTRODUCCION.....	3
PARAMETROS FARMACOCINETICOS BASICOS.....	7
MODELOS FARMACOCINETICOS.....	10
SISTEMAS DE SUMINISTRO.....	17
METODOS DE ADMINISTRACION.....	18
SIMULACIONES Y PROGRAMAS.....	27
GUIA PARA EL EMPLEO DE PROGRAMAS DE FARMACOCINETICA APLICADA.....	29
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	31

INTRODUCCION

La anestesia general ha evolucionado de forma muy importante desde que se considera formada de cuatro elementos, dos indispensables en cualquier acto anestésico, la analgesia y la protección neurovegetativa y opcionalmente de acuerdo al tipo de cirugía se requiere de hipnosis y relajación muscular, este concepto permitió el desarrollo de fármacos con efecto farmacológico independiente, la búsqueda del medicamento anestésico ideal con todas estas propiedades, cambió por el desarrollo de fármacos con efectos específicos y con propiedades que permitan una rápida recuperación y mejores condiciones para el paciente. Revisando a partir de estos conceptos surgen los primeros antecedentes de la anestesia total endovenosa, con la aparición de la neuroleptoanestesia tipo 1 y 2, en donde emplean las propiedades específicas de los fármacos (neurolepticos y analgésicos) para lograr un efecto anestésico con las características ya mencionadas, sin embargo estas técnicas carecen de una base farmacocinética sólida, posteriormente en la busca de la anestesia "monodroga" aparece la "anestesia analgésica" en donde se aplican dosis muy elevadas de narcótico (fentanyl) para conseguir el estado anestésico, los efectos secundarios de esta técnica la limitaron a cirugía en la cual el apoyo ventilatorio post-operatorio era indispensable, como la cirugía cardíaca o neurológica, evidentemente esto obedecía a la falta de medicamentos con propiedades más adecuadas, o a un manejo más racional de ellos (con conocimiento profundo de la farmacocinética). Una vez bien entendido el concepto de especificidad de los fármacos, así como la plena identificación de las necesidades anestésico-quirúrgicas, se han desarrollado una gran cantidad de fármacos buscando en ellos una recuperación más pronta, una menor cantidad de efectos indeseables y por lo tanto que brinden mejores condiciones al paciente, se han desarrollado hipnóticos, analgésicos, relajantes musculares y fármacos coadyuvantes que empleados con un conocimiento profundo de la

farmacocinética y farmacodinamia han permitido un gran desarrollo de la anestesia, la anestesia total endovenosa, ofrece algunas ventajas tanto al paciente como al equipo médico, entre ellas resalta, evitar la contaminación del quirófano, la exposición a fármacos halogenados que pudieran resultar hepatotóxicos o nefrotóxicos, permite un control más preciso de la anestesia, es decir permite predecir con mucha aproximación el tiempo de recuperación del paciente, para implementarla puede ser suficiente un sistema sencillo de suministro o bien puede ser muy sofisticado como la utilización de bombas de infusión controladas por computadora

La anestesia total endovenosa consiste en la administración de medicamentos para lograr un estado anestésico, exclusivamente por esta vía, con ello se logra un mejor control sobre sus efectos y sobre las interacciones farmacológicas potenciales, por otra parte también se evita la contaminación ambiental del quirófano y de la sala de recuperación anestésica, logrando de esta forma una anestesia más segura y con resultados más predecibles.

Los métodos para la administración o suministro de la anestesia total endovenosa son muy variados, pueden consistir desde dispositivos sencillos como un microgotero, hasta mecanismos más complejos como las bombas de infusión controladas por computadora. Independientemente de esto, la característica común a todas estas técnicas es un conocimiento aplicado de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos empleados.

Estos conceptos de farmacología básica aplicada desafortunadamente no son del dominio de todos los anestesiólogos en muchas ocasiones por un lenguaje con alto contenido en análisis matemático aparentemente complicado, el uso de fórmulas complejas y por falta de un concepto integral fácilmente asimilable, todo lo cual convierte a la práctica de la anestesia endovenosa en algo relativamente "empírico" y restringido para ser usado por un pequeño grupo de anestesiólogos.

las características deseables en una anestesia total endovenosa consisten en:

- fácil administración
- obtención rápida de concentraciones adecuadas para lograr una buena hipnosis
- analgesia
- relajación neuromuscular
- estabilidad hemodinámica
- protección neurovegetativa

además, se desea:

- rápida recuperación de algunos de los efectos provocados por los anestésicos (por ejemplo, hipnósis)
- analgesia postoperatoria
- ausencia de fenómenos de remorfización y revascularización

Los procedimientos de anestesia endovenosa deberán de ajustarse a las características propias del paciente tomando en cuenta sus condiciones fisiopatológicas (por ejemplo, limitaciones de la función cardiovascular, hepática o renal), los modelos farmacocinéticos dan respuesta a estas necesidades mediante de la administración de la anestesia total endovenosa.

OBJETIVOS

- 1.- Describir los conceptos farmacológicos básicos, en un lenguaje claro y accesible.
- 2.- Explicar los modelos farmacocinéticos de una forma que sea fácilmente asimilable y que nos permita comprender su utilidad en la práctica clínica para la administración de la anestesia endovenosa.
- 3.- Familiarizarnos con el empleo de programas de farmacocinética que están realizados en base a modelos farmacocinéticos y que se emplean para la realización de anestesia total endovenosa. Así como con un sistema de suministro automatizado (bomba de infusión controlada por computadora).

FARMACOCINETICA

La farmacocinética se encarga del estudio de los fenómenos que suceden al medicamento al entrar al organismo, fundamentalmente 3 procesos:

- absorción
- distribución
- eliminación

Es decir se encarga de estudiar el curso temporal de las concentraciones de un fármaco y/o de sus metabolitos en los líquidos corporales (sangre, plasma y orina) para establecer modelos matemáticos relativamente sencillos que permitan diseñar o utilizar regímenes de dosificación adecuados.

PARAMETROS FARMACOCINETICOS BASICOS

Debemos de partir de 3 pasos fundamentales que se suceden desde la administración de un medicamento en el organismo. Estos pasos en términos generales son:

- a) absorción b) distribución y c) la eliminación

Para el estudio adecuado de la farmacocinética existen algunos parámetros que son de importancia estos son:

- a) Depuración sistémica (Cl)
- b) Volumen de distribución (Vd)
- c) Constante de eliminación (Ke)
- d) Vida media de eliminación ($t_{1/2}$)
- e) Concentración máxima alcanzada (Cmax)
- f) Tiempo en que se logra la concentración máxima (tmax)
- g) Area bajo la curva (ABC).

En la anestesia total endovenosa queda eliminado el paso de la absorción ya que el fármaco se administra directamente a la sangre, por lo tanto el comportamiento del fármaco se debe de estudiar en función de los 2 pasos restantes, es decir la distribución y la eliminación. Este es fundamentalmente el problema que se aborda con los modelos farmacocinéticos en la anestesia endovenosa.

A continuación se describen brevemente los parámetros farmacocinéticos básicos, ya que serán de utilidad para la comprensión en el diseño de los modelos farmacocinéticos.

DEPURACION SISTEMICA (Cl).- Es uno de los parámetros más importantes en farmacocinética ya que nos da una idea clara de la capacidad del organismo para eliminar los fármacos. Este se define como el volumen de sangre que se limpia

por unidad de tiempo y es el resultado de la suma de las depuraciones realizadas en diferentes órganos (por ejemplo, hígado, riñones, pulmones, etc.); es un proceso exponencial que va de rápido a lento, la vida media está relacionada con la depuración en forma importante, en el caso de una depuración alta tenemos una vida media corta. La determinación de la depuración sistémica se basa en el cálculo del área bajo la curva.

DEPURACION HEPATICA.- Es el volumen de sangre que se limpia por unidad de tiempo a su paso por el hígado, este parámetro depende básicamente de la capacidad metabólica del hígado, de la proporción de fármaco libre y del flujo hepático.

DEPURACION RENAL.- Es el volumen de sangre que se limpia por unidad de tiempo en su paso por los riñones, se lleva a cabo principalmente por filtración glomerular y por secreción tubular.

VOLUMEN DE DISTRIBUCION (vd).- Nos indica el volumen en que se diluye el fármaco en el organismo, permitiéndonos tener una idea aproximada de que tan extensamente se distribuye el fármaco en los tejidos corporales. En general se considera que si el volumen de distribución es pequeño, el fármaco se distribuye poco en los líquidos corporales (por ejemplo, volumen intravascular), mientras que volúmenes grandes de distribución, indican una distribución en todo el organismo y en algunos casos depósitos del fármaco en algunos tejidos con afinidades particulares. El volumen de distribución puede cambiar entre un estado patológico y otro por lo que es muy importante considerar estas variaciones para el cálculo de un esquema de dosificación.

CONSTANTE DE ELIMINACION (K_e).- Nos señala la velocidad con la cual el fármaco desaparece de la circulación sistémica, este parámetro se encuentra relacionado con el volumen de distribución y la depuración sistémica, por lo que depende importantemente de la capacidad del metabolismo y la capacidad de eliminación renal, además de la proporción de fármaco libre. Este concepto es muy importante ya que en base a él se pueden establecer esquemas de dosificación racionales.

LA VIDA MEDIA DE ELIMINACION: ($t_{1/2}$).- La vida media de eliminación es el tiempo necesario para que se elimine la mitad del fármaco del organismo. Este parámetro resulta de dividir $0.693/K_e$, evidentemente al ser un parámetro

obtenido de la constante de eliminación también va a depender de los factores ya mencionados. Es un proceso exponencial que depende del volumen de distribución y los procesos de depuración.

LA CONCENTRACION MAXIMA ALCANZADA (C_{max}).- Nos da idea en relación al tiempo de la concentración más elevada del fármaco y sirve para delimitar los niveles sanguíneos que pudieran ocasionar efectos indeseables.

TIEMPO EN QUE SE ALCANZA LA CONCENTRACION MAXIMA (t_{max}).- Se correlaciona con el tiempo en que pueden aparecer efectos indeseables.

AREA BAJO LA CURVA (ABC).- Es el área bajo la curva de los niveles plasmáticos contra tiempo, es un parámetro que nos indica cuanto fármaco se absorbió y por lo tanto cuanto fármaco va a estar disponible para tener efecto farmacológico. Este parámetro depende en forma muy importante de la depuración sistémica ya que si esta es muy alta existirá una menor área bajo la curva.

Es de interés considerar la relación que existe entre los 3 parámetros farmacocinéticos básicos, que son: la depuración, la vida media y el volumen de distribución. Aunque la depuración es igual al producto de la constante de eliminación y el volumen de distribución, es incorrecto inferir, que para esa relación la depuración se ve influenciada por los otros 2 parámetros, la vida media es un parámetro dependiente, la depuración total del organismo es un parámetro de la capacidad directa del organismo para eliminar el fármaco; independientemente del particular volumen de distribución que resulta de la unión entre moléculas del fármaco con los constituyentes de los tejidos y proteínas plasmáticas, cuando existe gran unión con los tejidos y el volumen de distribución es alto, la vida media es el resultado del fenómeno de distribución y eliminación reflejando ambos procesos.

La relación muestra que a grandes volúmenes de distribución sucede una vida media mayor, depuración más importante y vida media de eliminación reducida. La vida media es dependiente de la depuración sistémica y del volumen de distribución. Además la depuración y el volumen de distribución son independientes uno del otro.

MODELOS FARMACOCINETICOS (ANALOGIA)

Para una fácil comprensión de los modelos farmacocinéticos es necesario realizar analogías que nos permitan tener un concepto práctico de lo que está sucediendo realmente en el organismo, lo cual por otra parte permite entender con más facilidad el fundamento matemático de los modelos.

Debemos recordar que la cinética de distribución y la intensidad del efecto de una fármaco depende de 2 factores:

- 1) la velocidad de equilibrio de la fármaco en el sitio de acción
- 2) del tamaño de la dosis

Debemos recordar también que la cantidad de la fármaco involucrada para producir una respuesta no afecta a los parámetros farmacocinéticos de la misma.

Así tenemos que el VOLUMEN DE DISTRIBUCION (tabla 1) es aquel en el que se disuelve el fármaco en el organismo, este volumen puede estar representado por:

1.- Líquidos corporales:

- a) intracelular
- b) extracelular o intersticial
- c) intravascular

2.- tejidos del organismo:

- a) sistema nervioso central
- b) grasa
- c) músculo etc.

3.- otros:

- a) proteínas
- b) receptores
- c) edema.

TABLA 1

Finalmente podemos representar al organismo en una forma esquemática como un recipiente con un volumen "X" que depende del paciente mismo y de su patología, ya que puede ser un niño, un anciano, un paciente con cirrosis hepática, con insuficiencia cardíaca o renal, un paciente obeso, en estado de choque etc.

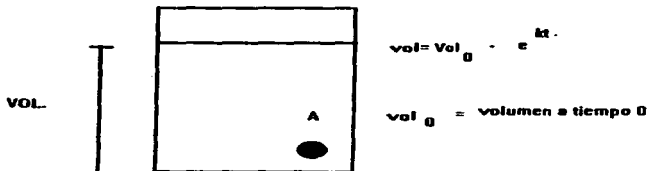
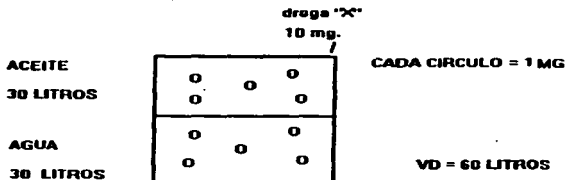
Imaginariamente nosotros vamos a introducir en este recipiente el fármaco, el cual va a estar representado por un número determinado de moléculas dependiendo de la dosis, las cuales se distribuirán a diferentes partes del organismo, o sea se distribuirán de una forma diferente según el fármaco de que se trate. Es difícil saber a que tejidos se irán o a que tejidos es más afín ya que in vivo es imposible tomar muestras de cerebro, riñón, hueso etc., para saber la cantidad del fármaco que va a cada una de ellos; pero si podemos medir que cantidad de la dosis inicial permanece en el plasma en diferentes tiempos, así como la cantidad que exista en la orina. Es mediante estas determinaciones que podemos tener una idea muy aproximada de la proporción de la dosis que se distribuyó en los tejidos (se establece una relación con el efecto y la curva de concentración plasmática contra tiempo, de donde se obtienen los parámetros farmacocinéticos básicos).

Esquemáticamente podemos representar al organismo como un recipiente con capacidad de 60 litros, al cual lo llenamos con 30 litros de aceite y 30 litros de agua teniendo un total de 60 litros, al mismo tiempo administramos una dosis de 10 mg de una fármaco X y medimos, si encontramos una distribución uniformemente igual en ambos medios podremos decir que el volumen de distribución para este fármaco es de 60 litros.

Pero si en el mismo recipiente encontramos que la totalidad del fármaco se encuentra en el aceite podemos decir que tiene un volumen de distribución de 30 litros y que además posee gran afinidad con el aceite.

Tanto en el medio acuoso (agua) como el medio oleoso (aceite) se pueden representar experimentalmente cierto tipo de tejidos corporales por ejemplo: aceite-grasa, agua-plasma. Este simple modelo lo podemos traspolar a modelos más complejos como serían colocar el aceite en un recipiente y el agua en otro distinto, y medir la velocidad de movimiento del fármaco de un recipiente hacia el otro para determinar en que lugar se alcanza una mayor concentración.

ANALOGIA DE LOS PARAMETROS BASICOS



ORIFICIO A = CORRESPONDE A LA ELIMINACION RENAL
 $= e^{-kt}$

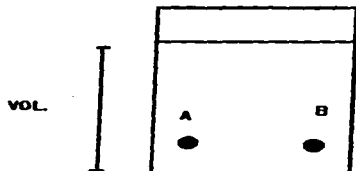
VOL = CANTIDAD DE LA DROGA

e = PROCESO EXPONENCIAL

k = CONSTANTE QUE DEPENDE DEL DIAMETRO DEL ORIFICIO

t = TIEMPO.

ANALOGIA DE LOS PARAMETROS BASICOS



A = ELIMINACION RENAL = e^{-kt}
B = METABOLISMO HEPATICO
e = procesos exponenciales
k = constantes que dependen de los diametros A y B
t = tiempo
vol = cantidad de droga

DEPURACION.- La depuración depende de 2 factores, metabolismo hepático y depuración renal (en general).

Si comparamos la eliminación renal con un modelo hidráulico imaginario, representado por un tanque de agua con un orificio de salida, el cual correspondería en una forma esquemática con la eliminación renal; la velocidad con la cual el orificio dejara escapar el agua proveniente del tanque dependería del diámetro del orificio y de la cantidad de agua contenida dentro del tanque.

Si queremos esquematizar de la misma forma el metabolismo hepático, para representar en forma global la depuración podemos agregar al esquema anterior un orificio más y extrapolar lo anteriormente dicho al nuevo orificio. Cuando alguno de estos orificios presenta un obstáculo para la salida de líquido, podemos hablar de los mecanismos alterados de depuración del organismo, es decir insuficiencia hepática o renal.

MODELOS FARMACOCINETICOS

Consiste en la representación matemática del comportamiento de los fármacos en los diferentes tejidos del organismo, la forma como ingresan, los mecanismos mediante los cuales se eliminan, con qué velocidad entran y salen de los diferentes tejidos y de la sangre, por lo tanto se puede calcular la cantidad del fármaco que se encuentra en los tejidos en cualquier momento. Esto permite establecer una correlación con la farmacodinamia, es decir la correlación con el efecto farmacológico.

El conocimiento del comportamiento de los fármacos en el organismo tiene gran utilidad clínica cuando se hacen las correlaciones ya mencionadas (farmacocinética y farmacodinámica), pues podemos saber que efecto farmacológico se presenta con diferentes concentraciones plasmáticas. Sin embargo algunos fenómenos clínicos nos permiten asumir que los medicamentos no se distribuyen de una forma uniforme en todos los tejidos sino que debido a las características físico-químicas de cada compuesto particular, tendrán afinidades diferentes con cada tejido corporal, así tenemos fármacos anestésicos que son más liposolubles o más hidrosolubles, otros en los que su transporte por las proteínas plasmáticas es diferente, o bien diferentes características de

solubilidad en el plasma, por lo que se distribuyen en los tejidos de una forma diferente.

Los modelos farmacocinéticos de 2 o 3 compartimentos nos ayudan a comprender de una manera más precisa las diferencias en el comportamiento de los fármacos, fundamentalmente los modelos de 3 compartimentos conceptualizan al fármaco ingresando a 3 compartimentos diferentes: un compartimento central que es la sangre o el plasma, un compartimento efector, que sería el sitio o los sitios en donde el fármaco lleva a cabo su efecto es decir, los órganos blanco y un tercer compartimento o compartimento periférico que está representado por los tejidos corporales restantes en donde el fármaco se distribuye sin tener efecto farmacológico, lo cual depende de su afinidad fisicoquímica.

Es bien sabido que un fármaco inicia su eliminación del organismo en el mismo momento en que ingresa a éste, por lo tanto los modelos farmacocinéticos, describen una forma matemática de explicar:

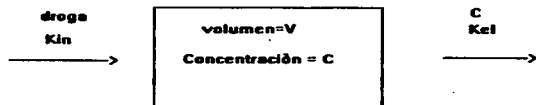
- 1) con que velocidad entra y sale el fármaco entre los diferentes compartimentos**
- 2) establece las constantes de transferencia de un compartimento a otro (microconstantes)**
- 3) se puede calcular la concentración teórica del medicamento en los diferentes compartimentos**
- 4) con que velocidad se alcanza una concentración determinada en cualquiera de los compartimentos**
- 5) con que velocidad se va eliminando el fármaco de éstos**

Todo esto se correlaciona con la velocidad de infusión que se requiere para mantener una concentración deseada en cualquiera de los compartimentos.

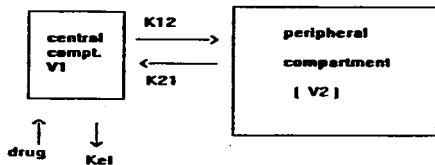
Cuando se establece una correlación con la farmacodinamia, se podrá predecir en que momento se alcanzarán las concentraciones necesarias para obtener un efecto farmacológico deseado, y esta concentración podrá ser elegida para el compartimento central o el compartimento efector, se podrá predecir el tiempo de recuperación de los efectos farmacológicos y por lo tanto permitirá realizar una anestesia endovenosa de máxima calidad, con las dosis adecuadas evitando

MODELOS FARMACOCINETICOS

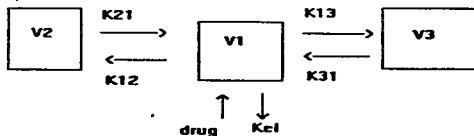
Modelo de un compartimento



Modelo de dos compartimentos



Modelo de tres compartimentos



problemas de sobredosificación, remorfinización, retardo en la emersión etc., es decir tendrá una utilidad clínica muy importante.

En las páginas anteriores hemos explicado en una forma sencilla y esquemática, una serie de conceptos que se utilizan cotidianamente en farmacocinética. Antes de iniciar la descripción de los sistemas de infusión intravenosa tomaremos en cuenta algunas definiciones que serán de utilidad para comprender los modelos aplicados.

DEFINICIONES

CONSTANTES: La disposición de los fármacos sigue un proceso cinético de primer orden, esto es que una fracción constante del fármaco es removido durante un período determinado de tiempo, esta fracción es equivalente a una constante del proceso, si el 10% del fármaco es eliminado por minuto entonces la constante es 0.1 min^{-1} . La cantidad absoluta de fármaco retirada es proporcional a la concentración del fármaco, cuando la concentración es alta, la caída será más rápida que cuando es baja. Estos son procesos exponenciales que no sólo se aplican a procesos de eliminación sino a la absorción y distribución de los fármacos.

VENTANA TERAPEUTICA: Tomando en cuenta la curva de concentraciones plasmáticas podemos determinar la ventana terapéutica, es decir la cantidad mínima de fármaco para obtener un efecto, es lo que correspondería a la concentración mínima efectiva y la concentración a la cual se empiezan a obtener efectos colaterales que corresponderían a la concentración máxima tolerada.

ESTADO ESTACIONARIO (C_{ss}): En el caso que se administre un fármaco por infusión intravenosa como frecuentemente se hace en anestesia es necesario conocer un concepto que se llama estado estacionario (CSS) el cual trataremos de explicar a continuación.

Una vez que se inicia la infusión endovenosa, el fármaco se distribuye a través de V₁ y V₂ así como también se inicia su eliminación del organismo, eventualmente la concentración de V₂ es igual a la concentración de V₁ y también la frecuencia de eliminación se equilibra con la frecuencia de administración. A esta consideración se le llama estado estacionario, bajo tales circunstancias la concentración sanguínea del fármaco es constante.



La frecuencia con la cual el fármaco es eliminado del organismo está determinada únicamente por la depuración total de la fármaco. Para el cálculo de la velocidad de infusión necesaria para mantener una concentración plasmática o sanguínea constante de cualquier fármaco se requiere conocer la depuración del fármaco. El cálculo de la frecuencia de infusión del fármaco es totalmente independiente del número de compartimentos usados en el modelo, describiendo el comportamiento cinético del fármaco, la fórmula para el cálculo del estado estacionario y la frecuencia de infusión es:

$$Q = C_{ss} \times CL$$

Q .- Es frecuencia de infusión

C_{ss} .- es la concentración plasmática en estado estacionario deseada.

Esta ecuación nos da como resultado la frecuencia con la que debemos suministrar la infusión para obtener un estado estacionario en plasma para un fármaco dado. Sin embargo no nos dice nada acerca de la velocidad con la cual la concentración plasmática se logra después de iniciada la infusión endovenosa. Esto último únicamente se puede calcular conociendo y calculando la relación concentración tiempo.

El tiempo requerido para lograr una concentración plasmática en estado estacionario para un fármaco administrado en una infusión intravenosa en forma constante, está principalmente determinado por $t \frac{1}{2} \beta$ del fármaco. Esta es una ecuación monoexponencial que describe el crecimiento del proceso, lo que significa que se requiere un tiempo equivalente a $4 \times t_{1/2} \beta$, antes de que la concentración plasmática esté ligeramente arriba del 90% de la C_{ss} .

Como mencionamos antes toma $4 \times t \frac{1}{2} \beta$, lograr una concentración plasmática cercana al estado estacionario después de iniciada la infusión intravenosa constante. El estado estacionario es rápidamente alcanzado si el fármaco tiene una vida media β corta, sin embargo el periodo requerido para que se incremente la concentración plasmática cerca de la C_{ss} puede ser un poco larga para las fármacos con $t \frac{1}{2} \beta$ larga.

$$C_{ss} = 4 \times t_{1/2} \beta$$

Una vez que se ha logrado el efecto deseado después de la infusión del fármaco tendrá que haber un proceso de regresión en donde el efecto de éste desaparezca; en el caso en particular de la anestesia el efecto desaparecerá cuando el paciente despierte, para medir esto se ha creado el concepto que recibe el nombre "contexto sensitivo de tiempo medio", para explicar este concepto nos detendremos algunos minutos.

La vida media de eliminación es la descripción más frecuentemente usada por los farmacólogos clínicos, para caracterizar el comportamiento farmacocinético de los fármacos, pero esta es útil para cuantificar la concentración del fármaco en el compartimento central. Sólo en los modelos de un compartimento algunas de las limitaciones de la vida media de eliminación como concepto es la apreciación específica de los modelos multicompartmentales, esto ha sido discutido por muchos autores, pero la eterna popularidad de la vida media es ocasionada por su utilidad.

Otros autores han hecho simulaciones usando modelos farmacológicos con diferentes fármacos que tienen por supuesto diferentes vidas medias, haciendo infusiones para mantener una concentración constante en el compartimento central para disminuir al final al 50% de su valor base, desde un minuto hasta 280 minutos, estos datos demuestran que los esquemas de dosificación y duración de la infusión son importantes para los modelos multicompartmentales y que la vida media de eliminación no tiene un valor aparente en la predicción de la declinación de la concentración del fármaco en el compartimento central. Estos simuladores demuestran que la influencia del proceso de distribución está gobernando la disposición del fármaco refiriéndonos por distribución a la transferencia neta de fármaco del plasma al interior de los compartimentos periféricos, así como el proceso contrario, donde hay una neta transferencia de los compartimentos periféricos al compartimento central.

VIDA MEDIA SENSIBLE AL CONTEXTO: El contexto sensitivo de tiempo es el tiempo requerido para que la concentración del fármaco en el compartimento central desde el final de cada infusión decrezca al 50%, y es propuesto como un modo práctico de la disposición del fármaco después de terminada una infusión.

El contexto sensitivo de tiempo medio nos puede dar una idea del tiempo que dura la recuperación con anestésicos endovenosos, dependiendo del tiempo que

haya durado la infusión, también con simuladores se ha demostrado que el tiempo para que la concentración plasmática disminuya 25%, 50%, 75%; no es lineal en cuanto a tiempo se refiere, se requiere de una disminución del 50% de la concentración plasmática del fármaco para que el paciente se despierte, entonces conociendo el contexto sensitivo de tiempo medio se pueden seleccionar fármacos que permitan una recuperación más predecible, rápida y confiable.

SISTEMAS DE SUMINISTRO

En nuestro país la mayoría de los anestesiólogos utilizamos como sistemas de suministro varios métodos, empezando por orden de complejidad podemos mencionar

- a) jeringa y aguja.
- b) infusión con equipo de venoclisis
- c) bombas de infusión de diferentes marcas
- d) en algunos centros hospitalarios sobre todo de investigación se cuenta con sistemas automatizados de suministro de fármacos (bombas de infusión controladas por computadora).

Es evidente que el suministro intermitente de un medicamento con jeringa dará lugar a una concentración continuamente variable y por lo tanto un efecto terapéutico también variable. Varios estudios han demostrado que la infusión endovenosa continua de los anestésicos da mejores resultados. Esto ha llevado a la introducción de las bombas de infusión para la administración de anestésicos endovenosos y se han provisto de aditamentos para realizar algunos cálculos. Estas bombas se programan por el usuario para obtener la dilución deseada, lo cual permite seleccionar una cantidad en forma de dosis por peso, (Mg/Kg) y dosis unidad de peso, unidad de tiempo (mcg/ peso/ minuto) y la bomba calcula automáticamente el volumen de fármaco que debe administrarse. La farmacocinética proporciona una descripción matemática de la forma de disponer el fármaco en el organismo.

Por lo tanto si, se han calculado los parámetros farmacocinéticos es posible calcular un esquema de dosis que permita alcanzar una concentración determinada para obtener un efecto.

SISTEMAS DE SUMINISTRO AUTOMATIZADO:

El suministro automatizado de fármacos requiere de alguna forma de instrumentación electrónica, mecánica o ambas que ajuste la velocidad de dosis sin la intervención humana que nos proporcione la meta deseada (es decir la concentración plasmática o el efecto deseado).

Esta sigue siendo elegida por el clínico. La dosificación programada (sea bolo o infusión) es la forma más simple de suministrar en forma automatizada, generalmente calculada, para obtener una concentración determinada en la sangre o un efecto determinado. Una ecuación matemática que puede simular el proceso es la que da el modelo. Los sistemas de suministro automatizado endovenoso basados en modelos han sido implementados por varios investigadores para proporcionar dispositivos de infusión continua asistida por computadora, que permiten al clínico simplemente seleccionar una concentración plasmática determinada o una concentración con efecto compartamental; la velocidad de infusión se computeriza automáticamente y se suministra al paciente por medio de una bomba de infusión. El clínico selecciona una concentración determinada se computeriza en el disco blandiendo la velocidad de infusión para obtener o mantener la concentración esto por medio de un dispositivo, se le ordena a la bomba de infusión la cual realiza una infusión a la velocidad calculada. A su vez la bomba de infusión después de determinado tiempo, comunica al disco blandiendo para calcular la velocidad de infusión por otro periodo predeterminado para computerizarse nuevamente basándose en la concentración que se desea así como en la cantidad que ya se ha suministrado.

ADMINISTRACION EN BOLOS

La administración de medicamentos en anestesia como ya lo mencionamos va desde la forma más sencilla con una jeringa hasta una computadora. Trataremos

de describir la cinética con el método de dosis intermitente o sea en forma de bolos.

El modelo utilizado en estos casos es un modelo de 2 compartimentos y se describen 3 fases. La administración endovenosa de una dosis rápida y única se llama administración en bolo, puede ser única o en forma repetida.

Primera fase o fase previa a la recirculación:

Esta fase inicia inmediatamente después de la inyección del fármaco y termina hasta la recirculación de éste.

El tiempo que requiere esta fase se encuentra entre 20 y 30 seg, en esta fase la concentración del fármaco en la sangre es alta. De esta manera, a pesar de la brevedad de esta fase, es de suma importancia ya que los fármacos durante este período tienen un efecto clínico evidente pero no necesariamente un efecto máximo. Como ejemplo, podemos mencionar la depresión cardiovascular, la pérdida de conciencia etc. La magnitud de estos efectos se encuentra en relación directa con la magnitud de la concentración pico lograda en el plasma. Desafortunadamente es difícil representar con una ecuación esta fase, por lo que únicamente la citaremos.

Segunda fase:

Esta fase para fines prácticos es la que se presenta inmediatamente después de la administración intravenosa del fármaco, en la cual la concentración plasmática cae rápidamente durante las fases de distribución, esto es ocasionado por la salida del medicamento del compartimento central al volumen total de distribución dependiendo del fármaco que se trate.

La duración de la fase de distribución del fármaco es de 93.75%, después de un tiempo igual a $4 \times 1/2 t_{\beta}$, esta puede ser considerada la duración de la fase de distribución. Concentración inicial a tiempo 0, esta es la concentración de los fármacos después de una inyección es decir a tiempo 0 (Tabla 2).

$$C_0 = a + b$$

C_0 = es la concentración a tiempo cero

a = es el termino que cuando lo sumamos a b da la concentración plasmática sanguínea del fármaco inmediatamente después de la inyección intravenosa para una sola dosis.

Tabla 2

Es en realidad el volumen inicial de distribución (igual al volumen del compartimento central) es mucho menos que el volumen total de distribución de el fármaco (concentración plasmática de el fármaco al instante de la inyección).

B = es el termino dado a la concentración plasmática de una fármaco después de estar totalmente distribuida, después de la inyección. Esto es totalmente hipotético y es extrapolable.

Concentración de una fármaco a un tiempo mayor que 0. La distribución se inicia en el momento después de que el fármaco se esta administrando, la concentración plasmática a cualquier tiempo después de la administración puede ser calculada con la siguiente ecuación.

$$C = a \alpha t + b \beta t$$

Eliminación del fármaco durante la fase de distribución. La eliminación del fármaco también ocurre durante la fase de distribución ocasionando caída de la concentración plasmática.

Durante la mayoría de las anestesianes se administran dosis repetidas, inadecuadamente grandes o a intervalos inadecuados esto puede ocasionar problemas para finalizar el efecto de un fármaco.

Se plantea el siguiente cuestionamiento: ¿es mejor una sola dosis o múltiples dosis pequeñas?; una dosis de algún fármaco puede ser administrada como dosis única o puede ser dividida en dosis pequeñas; en la práctica clínica es en ocasiones más práctico aplicar dosis divididas en dosis pequeñas, los opioides lo simple causan depresión respiratoria si la concentración plasmática es lo

suficientemente alta. Si una misma dosis se divide en dosis más pequeñas la oportunidad de depresión respiratoria disminuye.

Tercera fase o de eliminación:

Esta es la fase en la que la curva concentración tiempo resultante para un bolo intravenoso de fármaco cuando la concentración de el fármaco esta declinando a una frecuencia lentísima, en este momento el fármaco se encuentra totalmente distribuida a través de sus volúmenes de distribución no ocurriendo mas distribución la frecuencia con la que la concentración plasmática decrece esta determina por la eliminación de el fármaco del organismo.

METODO DE UNA DOSIS GRANDE

Quando nosotros interrumpimos una infusión no siempre disponemos de un antagonista para revertir ciertos efectos del medicamento, por lo tanto es importante recordar que el tiempo necesario para que un fármaco presente niveles por debajo de la concentración mínima efectiva está determinado por la cantidad de éste en el organismo, este efecto se encuentra en función de la duración de la infusión, así como con los mecanismos de eliminación y distribución. Para fines prácticos podemos decir que si el tiempo de infusión fue mayor de $4 \times t_{1/2}$, entonces la concentración de un fármaco en todos los compartimentos farmacocinéticos es practicamente la misma, y la velocidad con la que el fármaco disminuye su concentración se determina principalmente por la eliminación.

No debemos olvidar que además de tener una concentración plasmática determinada, deberemos relacionar con un efecto deseado, lo cual finalmente es lo que el anestesiólogo clínico busca, monitoreando síntomas y signos que nos reflejen los efectos de un medicamento, más que el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, este es un punto de especial interés. Cuando la duración del efecto farmacológico es relativamente largo, si la dosis administrada es reducida del compartimento efector por abajo de la CME, la pérdida del efecto será por eliminación más que por un mecanismo de redistribución.

La dosis es un factor determinante de la duración del efecto, esto es algo que todo clínico sabe; la duración del efecto es directamente proporcional con la dosis administrada, este es un principio aplicable a todos los fármacos como por ejemplo: el fentanil, que tiene un efecto corto y una duración de acción larga, dependiendo de la dosis administrada, considerando 2 dosis diferentes de fentanil en bolo. Una dosis de 150 µg para un individuo de 70 Kg (15 µg para un adulto promedio) y otra dosis de 400 µg para este sujeto con un peso aproximado de 70 Kg (400 µg para un adulto promedio) deseamos lograr una concentración efectiva mínima para analgesia postoperatoria de 1 µg/l.

$$t_{1/2\alpha} = 9 \text{ minutos}$$

$$t_{1/2\beta} = 263 \text{ minutos}$$

$$A_x = 1.09 \text{ Kg/l}$$

$$B_x = 0.21 \text{ Kg/l}$$

El efecto de una dosis baja en una analgesia postoperatoria es principalmente por mecanismos de distribución, mientras que el efecto de una dosis alta es mediante distribución y eliminación.

La concentración plasmática y la del compartimento efector se encuentran por abajo de las concentraciones requeridas para analgesia postoperatoria, por redistribución solamente, en el caso de la dosis de 150 µg, sin embargo en el caso de una dosis mayor, o sea de 400 µg, el proceso de la redistribución no es suficiente para reducir la concentración plasmática del fármaco y en el compartimento efector por debajo de la requerida para analgesia postoperatoria, en el último caso, también se requiere de la eliminación. La eliminación es un proceso mucho más lento que la distribución, dando lugar a que la concentración plasmática de fentanil permanezca en niveles por arriba de la MEC durante un tiempo mayor.

Por lo que a duración de fármacos se refiere siempre hemos encontrado fármacos de acción, corta, larga o sea con efecto corto y largo, dependiendo de la dosis administrada de éste. La duración del efecto de un fármaco es relativamente corto si la dosis administrada y su concentración alcanzada en el

compartimento efector se reducen por abajo de la MEC de éste fármaco, tanto mediante procesos de distribución como por eliminación.

La duración del efecto es relativamente largo si la dosis administrada y su concentración alcanzada en el compartimiento efector se reducen por abajo del MEC principalmente por mecanismos de eliminación más que por un proceso de distribución.

INFUSIONES ENDOVENOSAS

Las infusiones endovenosas han sido utilizadas cada vez con mayor frecuencia en la medicina moderna existiendo una gran variedad de justificaciones para ello.

La administración de medicamentos a través de la vía intravenosa proporciona una concentración plasmática constante de los fármacos, esto es especialmente importante cuando los fármacos cuyo rango de concentraciones terapéuticas sea estrecho. La concentración plasmática de tales fármacos cuando son administrados en bolos endovenosos intermitentes con frecuencia pueden encontrarse dentro de rangos tóxicos, o bien en rangos menores a los requeridos con fines terapéuticos. Un ejemplo de este tipo de medicamentos es la teofilina. La teofilina tiene una mínima concentración plasmática de 10 mg/l y una concentración tóxica plasmática mínima de 20 mg/l.

La dosis administrada por infusión endovenosa continua por unidad de tiempo es menor que si los fármacos han sido administradas en forma intermitente. Finalmente, las infusiones intravenosas administradas mediante dispositivos electrónicos, controlan en forma exacta la infusión, el uso de estos sistemas se ha popularizado en los hospitales modernos durante los últimos años. Estas son algunas de las principales causas por las que la administración de los fármacos por infusión sea mucho más fácil.

CALCULO DE LA VELOCIDAD DE INFUSION

Una vez que la infusión intravenosa de un fármaco ha comenzado, éste se distribuye a través de v_1 y v_2 , al mismo tiempo también inicia su eliminación del organismo, eventualmente la concentración del v_2 iguala a la concentración de v_1 , es en este punto en el que la frecuencia de eliminación es igual a la frecuencia de administración. Esta fase del proceso es el que se conoce como estado estacionario. En estas circunstancias la concentración sanguínea de los fármacos administrados se mantienen constantes.

La velocidad con la cual el fármaco es eliminado del organismo está determinada únicamente por la depuración total del fármaco. De esta forma, el cálculo de la frecuencia de infusión necesaria para mantener una concentración plasmática constante de cualquier fármaco, requiere únicamente del conocimiento de las características de depuración del fármaco. El cálculo de la frecuencia de infusión del medicamento es totalmente independiente del número de compartimentos usados en el modelo describiendo el comportamiento cinético del fármaco.

Tabla 3

Fórmula usada para calcular el estado estacionario y frecuencia de infusión es :

$$\text{mantenimiento} = C_{ss} \times Cl$$

$$q = C_p \times Cl$$

q = es la frecuencia de infusión

C_{ss} = es la concentración plasmática de estado estacionario deseada.

El tiempo requerido para lograr una concentración plasmática en estado estacionario para un fármaco administrado en infusión endovenosa continua, la frecuencia de infusión esta principalmente determinada por la $t_{1/2\beta}$, esta es una ecuación monoexponencial que describe el crecimiento del proceso, lo cual significa que tomará un tiempo equivalente a $4 \times t_{1/2\beta}$, antes de que la concentración plasmática se encuentre ligeramente por arriba del 90 % de la C_{ss}.

Como mencionamos antes, toma $4 \times t_{1/2\beta}$ lograr una concentración plasmática cercana al estado estacionario después de iniciada una infusión endovenosa constante. El estado estacionario es obtenido rápidamente si el fármaco tiene una vida media β corta; sin embargo el periodo requerido para que incremente la concentración plasmática en valores cercanos a la C_{ss} puede ser un poco mayor en el caso de los fármacos con $t_{1/2\beta}$ larga. Esto puede ser un poco inaceptable para infusiones de algunos fármacos como por ejemplo en el caso de los relajantes musculares o de los hipnóticos.

Este inconveniente puede resolverse con el uso de dosis de carga. Cuando la infusión se inicia, el fármaco presente en la sangre es eliminado mediante distribución a través de los compartimentos cinéticos, así como por eliminación del organismo. Una vez que la concentración del medicamento en los compartimentos es la misma que en la sangre, el fármaco decaera por un proceso de eliminación; ya que lograr el estado estacionario toma un tiempo determinado, éste puede abreviarse considerablemente mediante la administración de una dosis adicional del fármaco al momento de iniciar la administración de la infusión, el propósito de esta dosis adicional consiste en proporcionar una cantidad de fármaco suficiente para que el proceso de distribución aumente dentro de los compartimentos por arriba o igual a la C_{ss}.

Esta es la que se conoce como dosis de carga.

Existen varias formas para calcular la dosis de carga que son los que distinguen a varios métodos de sistemas de infusión, pero a pesar de los diferentes métodos usados, la frecuencia de infusión para el estado estacionario siempre es calculada con la (Tabla 4) siguiente ecuación:

Tabla 4

$Q = C_{ss} \times Cl$	$C_{ss} = 4 \times t \frac{1}{2} \beta$
$DL = \text{es la dosis de carga} = C_{ss} \times V_c \text{ o } V_d \times c_p$	

La dosis de carga siempre es administrada al mismo tiempo que se inicia la infusión.

La administración de la dosis de carga tiene como objeto aumentar la concentración plasmática cerca de la C_{ss} deseada, sin embargo la rápida distribución del bolo inyectado más el fármaco infundido en el compartimento central a tal volumen de distribución, la concentración plasmática cae rápidamente por abajo del C_{ss} y la concentración plasmática permanece por abajo del C_{ss} hasta que la infusión eventualmente eleve la concentración a la C_{ss} después de un tiempo igual a $4 \times 1/2t \beta$.

Una ventaja de este tipo de dosis de carga es que la concentración plasmática nunca se eleva más allá de la concentración deseada y no se presentan efectos tóxicos o indeseables.

Dependiendo de la forma en que el organismo se libera del fármaco los parámetros farmacocinéticos pueden considerarse como modelos de 2 o 3 compartimentos. Cuando se diseña un esquema deben no solamente reponer el fármaco que se pierde del plasma debido a su depuración terminal sino además la pérdida que sufre el plasma debido a la distribución en los tejidos periféricos, el esquema de infusión que mantenga con precisión una concentración determinada como meta, para esto se han diseñado varios métodos de infusión tratando de obtener los objetivos antes mencionados.

- **Método de Mityenko y Oogilvie:** con este método la dosis de carga es lo suficientemente grande para lograr a través de esta dosis que la concentración plasmática después de la distribución del fármaco sea igual a la de la C_{ss} .
- **Método de doble infusión de Wagner:** una infusión rápida en los primeros minutos seguida de una frecuencia de infusión lenta requerida para mantener un estado estacionario, tanto la frecuencia como la depuración de la primera

infusión son calculadas para que la concentración plasmática del fármaco nunca sea menor que la C_{ss} .

• **Método de infusión BET (Bolus Eliminación Transfer)**

B: es la magnitud o dosis del bolo de impregnación.

E: representa la infusión necesaria para reponer el fármaco eliminado debido a la depuración.

T: es una infusión que disminuye en forma exponencial proporcional a la velocidad de transferencia del fármaco a los tejidos periféricos.

La dosis de carga eleva inmediatamente la concentración plasmática a la C_{ss} . Simultáneamente con la administración de la dosis de carga una infusión del mismo fármaco se inicia y la frecuencia de infusión inicialmente es muy alta, esto mantiene la concentración plasmática en la C_{ss} mientras que el fármaco es distribuido a través del $v\beta$. Como la concentración del fármaco en v_2 se acerca a la de v_1 la frecuencia de pérdida de fármaco a v_1 disminuye y la frecuencia de infusión también disminuye.

Finalmente, cuando la concentración en v_2 iguala a la concentración en v_1 , el fármaco únicamente se pierde por eliminación.

En la descripción de este método o modelo nos hemos detenido para hacer una explicación más amplia ya que es uno de los más utilizados en la práctica clínica.

SIMULACIONES ASISTIDAS POR COMPUTADORA

Existen en la actualidad programas diseñados para la realización de la anestesia total endovenosa, estos programas son básicamente de farmacocinética aplicada y son capaces de realizar los cálculos necesarios para obtener los esquemas de infusión aplicables para obtener una concentración deseada en un modelo de 2 o

3 compartimentos, es decir podemos solicitar un esquema de infusión en donde el centro de control o compartimento controlado sea el compartimento central, el compartimento efector o el compartimento periférico se pueden manejar con variación en la aplicación en bolos o infusiones, o bien los programas proponen esquemas de infusión de acuerdo a las características del paciente.

El PROGRAMA IVA SIM goza de las características ya mencionadas, además tiene la capacidad de realizar las simulaciones para pacientes con determinado grado de disfunción hepática, cardiovascular o renal, permite aplicar programas de acuerdo a las características del sujeto, tiene capacidad para simular 11 fármacos diferentes e imprimir las curvas de concentración en los compartimentos elegidos, igualmente enlista las concentraciones obtenidas en los diferentes compartimentos así como el rango de infusión necesario para obtener dichas concentraciones.

La utilidad clínica de este programa radica en que se puede procesar con las características del sujeto, el tiempo aproximado de cirugía y se puede simular un régimen de dosificación modificable de acuerdo al resultado de las simulaciones, provee una guía bastante razonable para conducir el transanestésico.

Existen otros programas como el PK SIM, cuyas características fundamentales son las de graficar simultáneamente el compartimento central y el efector en base a los datos que nosotros le suministremos, en este programa podemos programar por tiempos la concentración deseada o la velocidad de infusión lo que hace que sea un programa bastante versátil y adaptable a más situaciones clínicas, igualmente es capaz de dar el resumen de la evolución de las concentraciones en los compartimentos que le señalemos.

El punto máximo de control de la anestesia endovenosa lo representa un sistema de infusión controlado por computadora, es decir el aparato de suministro o específicamente la bomba de infusión es controlada por la computadora mediante un programa como el ESTAN PUMP que se alimenta de los datos del paciente e igualmente controla la concentración de los fármacos, ya sea en el compartimento central o efector, regulando la infusión adecuada para este objetivo.

Podemos mencionar otros programas de utilidad para el desarrollo de una anestesia total endovenosa, el PROJECT es un programa que simula el comportamiento de las concentraciones plasmáticas y del compartimiento efector, además permite realizar cambios en las microconstantes preestablecidas creando nuevos modelos farmacocinéticos. Otros programas similares serían el STELPUM que permite el manejo de una bomba de infusión y el RECOVER que permite graficar el tiempo de recuperación teórico según la infusión programada.

GUIA PARA EL EMPLEO DE LOS PROGRAMAS DE FARMACOCINETICA APLICADA EN LA PRACTICA CLINICA.

El anestesiólogo que desea emplear los programas antes mencionados en la práctica clínica, deberá de realizar una valoración preanestésica completa y detallada a fin de conocer adecuadamente el estado físico de su paciente y de esta manera elegir los fármacos que empleara en el manejo anestésico así como las interacciones que existen entre ellos o bien con algún otro fármaco que este tomando el paciente, se establecera el riesgo anestésico quirúrgico y se indicará la medicación preanestésica que vaya de acuerdo al manejo endovenoso planeado. Una vez que conoce las características de su paciente es importante que tenga conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos que va a utilizar, para que de esta manera pueda dar información suficiente a los programas para simular el regimen anestésico planeado, es indispensable que el anestesiólogo conozca los rangos de concentraciones plasmáticas y en el compartimiento efector, necesarias para el procedimiento quirúrgico, esto permitirá que el anestesiólogo valore si la curva de concentración contra tiempo, se encuentra dentro de la ventana terapéutica conocida para cada fármaco y de acuerdo al efecto farmacológico esperado, de esta manera el médico anestesiólogo podrá modificar sus dosis de acuerdo a un parámetro bastante confiable del comportamiento farmacocinético del medicamento, algunos de estos programas imprimen las velocidades de infusión necesarias para obtener la concentración deseada del fármaco, lo que facilita enormemente la administración del anestésico, evidentemente la respuesta clínica del paciente, con la monitorización adecuada son la parte medular del manejo anestésico, la simulación por computadora permite tener una idea bastante cercana del comportamiento del fármaco y por lo tanto de la respuesta del paciente, pero la clínica es la que gobierna a fin de cuentas el manejo

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CHANGEZ BOLUS

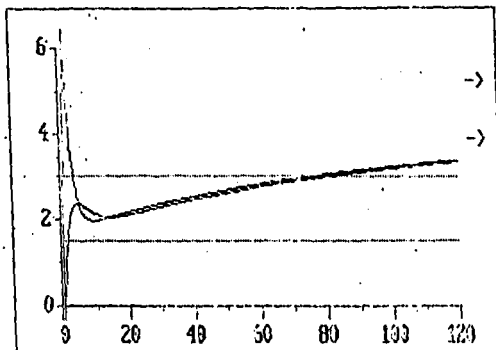
FRN-SCRN

PAUSE

STOP

EX-FILE

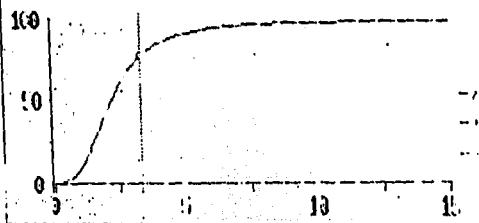
VE



DIERIVAN

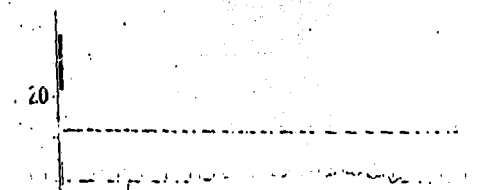
-> Blood level (µg/ml): 3.3

-> Eff. conc. (µg/ml): 3.3



Amount per h. (mg): 52

-> H p o. - E f f c t. (x): 7.



I f p a e l g w n t : 20

I f p a e l n l h : 1.

T t i d s l g : 10.70

T t i d s e l i : 1.07

10.70

anestésico. Las bombas de infusión controladas por computadora (Harvard 22, IMED etc.) son manejadas por programas que controlan la concentración (teórica) en el compartimento central o efector y se puede modificar fácilmente la velocidad de infusión de acuerdo a los cambios de concentración que el anestesiólogo considere necesarios de acuerdo al comportamiento del paciente (estas bombas y programas se utilizan dentro del quirófano). La farmacocinética aplicada permite predecir el tiempo de recuperación o despertar del paciente y así mismo conocer por ejemplo durante que tiempo, el paciente podrá tener analgesia residual y así programar el esquema de analgesia postoperatoria.

CONCLUSIONES

Como se ha señalado, los modelos farmacocinéticos son una herramienta útil para comprender la cinética de distribución y eliminación de los fármacos administrados por vía endovenosa, nos brindan la oportunidad de manejar esta con bases firmes para lograr un procedimiento SEGURO Y PREDECIBLE, el fundamento matemático bastante extenso, no es un punto clave para poder entender de manera clara cual es el papel de los modelos en la práctica clínica.

Se anexa una gráfica de los programas utilizados en el manejo de la anestesia total endovenosa, la información proporcionada permite elaborar regimenes de dosificación que permiten una anestesia bastante predecible, controlando los compartimentos deseados; podemos afirmar que en la práctica clínica el uso de la anestesia endovenosa asistida por computadora brinda mejores resultados en el control transanestésico y en la emersión anestésica.

El conocimiento de los modelos farmacocinéticos no solo brinda una excelente herramienta en la anestesia endovenosa sino que es el pilar para la prescripción adecuada de los medicamentos, podemos igualmente afirmar que inclusive con los mecanismos de suministro más sencillo como sería un microgotero, los modelos farmacocinéticos permiten una anestesia más racional y con mejores resultados.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- J.F. Coetzee, Pharmacokinetics model selection for target controlled infusions of propofol. assesment of three parameter sets. *Anesthesiology* 82: 1328 - 1345 ; 1995
- 2.- Audrey Shafer ,M.D. Van A. Doze, Steven L. Shafer, Paul White Ph.M.d. Pharmacokinetics and pharmacodinamics of propofol ,infusion during general anesthesia. *Anesthesiology* 69: 348 - 356 .1998.
- 3.- Chris Smith, M.B. August Y. The interaction of fentanyl on the cp.50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 81 : 820-828,1994.
- 4.- Pierre Fiset M.D. Lawrence Mathers M.D. Pharmacokinetics of computer controlled alfentanyl administration in childrens undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 83: 944 - 955 , 1995.
- 5.- H.F. Hill ,Chapmann . Steady - state infusions of opioids in human,a concentration-effect relationships and therapeutic margins. *Pain* 43, 69-79 1990.
- 6.- Paul White . Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamina during outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 59:294 -300,1983.
- 7.- Shafer S.L. Pharmacokinetics,pharmacodinamia and rational opioid selection.*Anesthesiology* 74 : 53 - 63 1991.
- 8.- Shafer S.L. Varnel J.R. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump.*Anesthesiology* 73: 1091 - 1102, 1990.
- 9.- Shafer S.L. ,Siegel L.C. Testing computer-controlled infusion pumps by simulation. *Anesthesiology* 68: 261 - 266, 1988.
- 10.- Hull C.J.: Pharmacokinetics and pharmacodinamics of infused anesthetics. *British Journal of Anaesthesia*. vol.31 pp 576 -594 1979.
- 11.- John Normas. The I.V. Administration of drug *British Journal of anaesthesia*, v,55 no 11 pp.1049 -1052 1983.
- 12.- Joachim G, Brian Whiting. The relevance of pharmacokinetics to optimal intravenous anesthesia.*Anesthesiology*,vol.66 jan.1987.
- 13.- Fragen R.. *Anesthesia Endovenous*. Raven Press. 1992.