

Lichtenbelt BJ. Mertens M. Vuyk J. Strategies to Optimise propofol-opioid anaesthesia. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004. 43: 577-593.

La combinación opioide-propofol es de uso amplio en la práctica diaria. Gracias a los nuevos dispositivos de técnicas intravenosas y la monitorización de la profundidad anestésica, se ha creado una base para la administración óptima de propofol /hipnóticos.

Se deben tener en cuenta las siguientes estrategias:

1-Aplicación de los conocimientos Fc y Fd del propofol y los opioides, con particular atención a la interacción fd entre ellos.

2-El uso of state of the art en las técnicas de administración.

3-Aplicación de la monitorización de la profundidad anestésica.

La anestesia facilita una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos. Los pacientes reciben una combinación de agentes anestésicos y analgésicos para inducir y mantener una profundidad adecuada. La relajación muscular se puede conseguir con relajantes musculares (facilitando la cirugía). A pesar de los efectos positivos, estos agentes pueden comprometer la estabilidad del paciente. Por eso gracias al conocimiento de la fc y fd de los anestésicos los anesthesiólogos tratamos de buscar la combinación adecuada en búsqueda de tiempos rápidos de inducción y recuperación de la conciencia, sin olvidar condiciones óptimas intraoperatorias, minimizando los efectos adversos.

La anestesia moderna trata al paciente de forma individualizada, para ello se apoya en tres estrategias fundamentales:

1-La herramienta más importante es el conocimiento farmacológico. Así podemos ajustar la administración de los agentes anestésicos a las necesidades específicas de cada individuo. De esta manera cada paciente puede ser sometido a una rápida inducción, mantenimiento estable y rápida recuperación sin efectos adversos.

2-La segunda herramienta capaz de optimizar la anestesia IV, es la aplicación del estado del arte en las técnicas de ad intravenosas, en la actualidad ha tomado gran interés como avance en el estado del arte: target-controlled infusión. Tiene ventajas sobre los métodos manuales convencionales.

3-La tercera herramienta para mejorar la anestesia intravenosa es el uso de la técnicas de monitorización del SNC. BIS, se correlaciona estrechamente con el estado de inconsciencia y las concentraciones de los agentes anestésicos. Puede ser una guía para la ad de los agentes IV. Puede conducir a un mejor control de la anestesia y tratamiento según las necesidades del paciente.

Conocimientos farmacocinéticas-farmacodinámicos:

La relación dosis efecto de los opioides y agentes intravenosos tienen una gran variabilidad interindividual, esto es debido a la diferencia  $f_d$  y  $f_c$  entre pacientes. Con una tasa de 10 mg/kg/h, las concentraciones de propofol en sangre puede variar entre 3 y 5  $\mu\text{g/ml}$ . Las diferencias en gasto cardíaco, perfusión hepática, unión a proteínas y actividad enzimática son los responsables de estas diferencias farmacocinéticas interindividuales.

La variabilidad farmacodinámica puede ser muy grande, casi del orden de un 300-400%. En la inducción anestésica con un sistema TCI de propofol, algunos pacientes pueden perder la conciencia con una target de 1  $\mu\text{g/ml}$ , mientras que otros necesitan 4-5  $\mu\text{g/ml}$ , los factores responsables son desconocidos, diferencia genética en la farmacología del receptor pueden jugar un papel importante.

Si existen diferencias  $f_c$  y  $f_d$  de estos agentes de forma aislada, la administración de estos agentes juntos aumentaría la interacción  $f_c$  y  $f_d$ . La asociación de varios agentes y su correcta dosificación evitaría la posibilidad de efectos adversos de la administración de un agente único y su sobredosificación.

Farmacología del propofol:

La  $f_c$  del propofol se describe según un modelo de tres compartimentos. El equilibrio de su efecto a nivel de la biofase es rápido. Su gran volumen de distribución asociado a un aclaramiento que iguala la perfusión hepática, esta asociado con una vida media contextual que solo aumenta de 20 a 30 minutos con perfusiones desde 2 a 8 horas. Consecuentemente el propofol es muy útil en técnicas de perfusión. Tanto su elevado aclaramiento como redistribución, incluso después de perfusiones prolongadas, permiten una recuperación de la conciencia incluso después de varias horas de anestesia.

El propofol usado como agente único, sin opioides, causa pérdida de la conciencia en el 50% de los pacientes ( $EC_{50}$ ) a una concentración en sangre de 3.4  $\mu\text{g/ml}$ . El propofol usado como agente único durante la cirugía necesita concentraciones en sangre de 10-12  $\mu\text{g/ml}$  para suprimir la respuesta al estímulo quirúrgico.

La dosis de propofol debe ser ajustada para edad y sexo. Schnider et al describieron la relación entre dosis, edad y concentraciones en sangre para la pérdida de la conciencia en voluntarios sanos y sin premeditar. En este estudio, la  $EC_{50}$  para la pérdida de conciencia fue de 2.4, 1.8 y 1.3  $\mu\text{g/ml}$  en voluntarios con edad de 25, 50 y 75 años respectivamente. Los niños requieren una dosis de inducción más alta como resultado de un mayor compartimento central. Los más viejos requieren una dosis de inducción más

baja como resultado de un compartimento central más pequeño y una reducción de su aclaramiento.

El citocromo P450 (CYP)2B6 es el responsable de la oxidación del propofol.

El propofol induce una pérdida del tono simpático en voluntarios sanos.

La hipotensión inducida por propofol está mediada por una inhibición del sistema nervioso simpático y deterioro de los mecanismos de regulación baroreceptora.

Después de la inducción con propofol la hipotensión se puede producir por pérdida del tono vascular en arterias, como resultado de una reducción en el influjo de  $Ca^{2+}$ ,

La reducción de la contracción muscular cardíaca es el resultado de una reducción en la concentración del  $Ca^{2+}$  libre citosólico en la célula miocárdica, se produce un estado inotrópico negativo del músculo cardíaco.

Los pacientes ancianos son muy susceptibles a la hipotensión, por lo que es preciso ajustar las dosis en estos agentes. El propofol incluso a dosis bajas deprime la respuesta ventilatoria a la hipoxemia.

Los efectos adversos del propofol pueden conducir a una depresión hemodinámica y respiratoria, especialmente en pacientes inestables y pacientes ancianos.

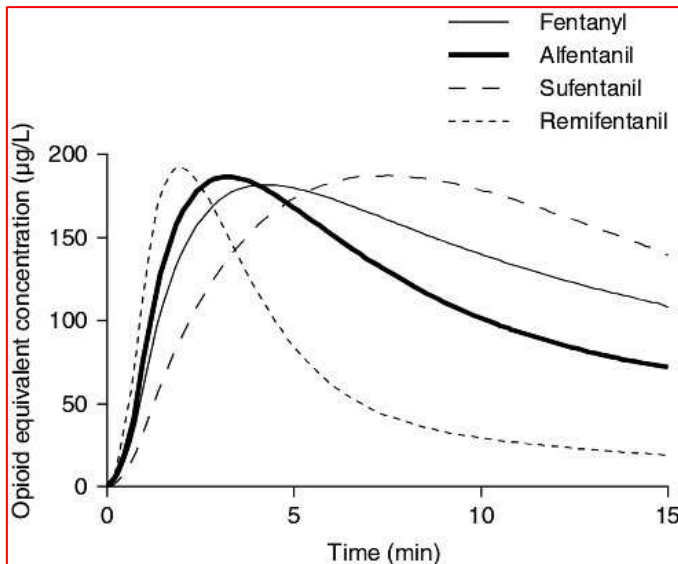
Farmacología de los opioides:

Remifentanil: efecto pico rápido.  $T_{1/2}$  Keo: rápido, volumen de compartimento central pequeño. Debido a su alto aclaramiento por las esterasas, el remifentanilo tiene una vida media contextual de solo unos minutos, independientemente de la duración de la perfusión.

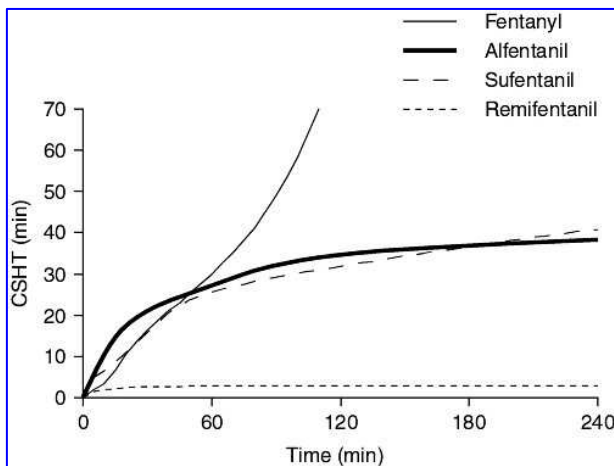
Remifentanil: La vida media contextual después de tres horas de perfusión es de 3 minutos, el efecto depresor sobre el ap respiratorio desaparece a los 5 minutos.

En pacientes con enfermedad hepática, incluso severa, la vida media de eliminación no difiere de los pacientes sanos, en la IR el principal metabolito del remifentanilo se excreta de forma mas lenta, puede acumularse y alcanzar concentraciones activas.

Alfentanil: la vida media contextual es de 47 minutos



El aumento de la edad de 20 a 80 años, se corresponde con un aumento del  $T_{1/2}$  Keo de un 50%, el equilibrio en el lugar del efecto es más lento en el más viejo. En el paciente obeso la dosis de remifentanilo debe basarse en el peso corporal magro más que en el peso corporal total. La relación de potencia es: Fentanest 1µg/L, es equipolente con 0.1 µg/L de sufentanil, 70 µg/L de alfentanil y 2 µg/L de remifentanilo.



Interacción fd entre propofol y opioides.

Interacción cero (interacción aditiva): el efecto de la combinación de dos fármacos es exactamente la suma de los efectos de los dos agentes.

Sinergia: el efecto de los dos agentes es mayor que el esperado.

Supraaditivo o potenciación son sinónimos de sinergismo.

Infra aditiva: el efecto de la combinación es menor que la suma de los efectos de los dos fármacos.

Interacción en la práctica:

Tanto el fentanest como el alfentanilo disminuyen las necesidades de propofol como agente inductor de una manera sinérgica. La concentración plasmática de fentanest de 3 µg/L y de alfentanil de 122 µg/L, reducen la CE50 de propofol para la pérdida de conciencia en un 40%.

La interacción entre fentanest y propofol produce cambios hemodinámicas, en presencia de fentanest, la presión sistólica después de la inducción con propofol puede disminuir hasta en 53 mm Hg.

De todas las combinaciones parece ser que la interacción propofol, remifentanilo es la que presenta mejor perfil, si lo que buscamos es estabilidad de concentraciones y rápido recobro. En consecuencia, la concentración óptima de propofol es más baja cuando se combina con remifentanilo, si la comparamos con el resto de los opioides intravenosos.

Ej: la concentración óptima de propofol EC95 para no respuesta a estímulo quirúrgico en combinación con fentanest es de 5 mg/L, la concentración óptima en asociación con remifentanilo sería de 2.5 mg/L.

	Fentanilo	Remifentanilo
Opioide CE50-CE95 (ng/ml)	1.1-1.6	4.7-8
Propofol CE50-CE95 (µg/ml)	3.4-5.4	2.5-2.8

Vuyk J. Mertens MJ, Martijn J. Olofsen E. Burm A. 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: 1549-1562

Concentraciones óptimas de propofol y opioides: se han derivado estas concentraciones para asegurar anestesia adecuada y la recuperación más rápida de la conciencia después de parar la infusión.

¿Podemos beneficiarnos de la interacción de los fármacos?

I. ¿Es posible beneficiarse clínicamente de la interacción propofol y opioides?

¿Es posible aumentar la velocidad de la inducción basándonos en la interacción de los opioides y propofol?

Dos factores gobiernan la velocidad de inducción con un único fármaco; son la velocidad de la administración y el tiempo en alcanzarse el efecto pico (peak effect). El tiempo en alcanzarse el efecto pico está determinado por la distribución inicial del fármaco y la tasa de equilibrio entre la sangre y el lugar del efecto (Keo).

Es posible mejorar la velocidad de inducción usando la combinación propofol-opioides, simplemente porque en presencia de altas concentraciones de opioides se necesitan concentraciones más bajas de propofol en el efecto compartimento para perder la conciencia y además se alcanzan más rápidamente. Debido a que el tiempo en alcanzarse el efecto pico difiere del propofol y los diferentes opioides, el timing de la administración del bolo opioide en relación al propofol es crítico.

El tiempo para el efecto pico para el propofol, remifentanilo, alfentanil, fentanilo y sufentanil son: 2 m, 90s, 2,3 min, 4,3 min y 7.5 min.

II. ¿Es posible aumentar la estabilidad hemodinámica de la inducción y/o mantenimiento de la anestesia en base a los conocimientos de la interacción propofol-opioides?

Los opioides reducen los requerimientos de las dosis de inducción. Esto debe conducir a una mejora en el perfil hemodinámica durante la inducción de la anestesia. En pacientes ancianos o en pacientes con inestabilidad cardiovascular, altas dosis de opioides/bajas dosis de propofol o agente inductor, puede asociarse con una mejora en la estabilidad hemodinámica durante la inducción de la anestesia. Es preciso datos para soportar esta suposición.

III ¿Es posible disminuir el tiempo en despertar al paciente en el postoperatorio en base a la interacción propofol-opioide?

Con el uso de concentraciones óptimas de propofol-opioide es posible predecir con tiempo el momento del despertar. En general la asociación

propofol-remifentanil permite la recuperación más rápida, comparada con fentanilo, sufentanilo y alfentanil.

IV ¿Cuáles son las concentraciones óptimas propofol-opioides que permitan la respiración espontánea?

Con el propofol el aumento de las concentraciones produce una disminución de las respuestas a la hipercapnia e hipoxemia. Esto significa que en presencia de propofol la hipoxemia será más profunda y la hipercapnia más severa. Todavía no están definidos las óptimas concentraciones de propofol y opioide para asegurar una anestesia adecuada y respiración adecuada.

V Finalmente, el nivel de dolor postoperatorio además de estar influenciado por el tipo de cirugía, también está influenciado por el tipo de opiáceo y de las concentraciones de propofol-opioide usadas intraoperatoriamente. Cuando el propofol es ad a dosis elevadas, las necesidades de opiáceos intraoperatorias pueden ser bajas. Al final de la cirugía, cuando se para la perfusión de propofol, la concentración de opioide pueden ser insuficiente para conseguir una analgesia postoperatoria adecuada. Para prevenir esto puede ser conveniente la administración IV DE MORFINA antes del cierre de la piel.

Técnicas de administración. Estado del arte

Las técnicas de infusión TCI, utilizan los datos del comportamiento farmacocinética del fármaco. La bomba inicia una velocidad elevada, hasta alcanzar la dosis de carga, después hace los cálculos para mantener la concentración programada mediante una velocidad de perfusión adecuada. Después de la dosis inicial, la dosis de perfusión disminuye logarítmicamente para mantener una concentración constante en sangre. La disminución logarítmica en la tasa de infusión es el resultado de una saturación gradual de los diferentes compartimentos.

El desarrollo de los sistemas de control por ordenador se inició desde 1983 cuando Schuttler describió el uso de un ordenador mediante el sistema llamado CATIA (computer assisted total intravenous anaesthesia). Actualmente existe el Diprifusor (incorpora la farmacocinética de Marsh).

La seguridad en la predicción de la concentración del fármaco en sangre por el sistema TCI depende del cálculo cinético de la bomba de perfusión y de la cinética de distribución y eliminación in vivo del fármaco en el paciente. Vuyk (A-A 1995) comparó 5 parámetros cinéticos diferentes de propofol en base a un sistema TCI y su capacidad en asegurar la concentración de propofol en sangre. En este estudio, las concentraciones de propofol medidas excedieron las concentraciones predichas por los sistemas de TCI en un 20%.

Mertens (B J A 2003), publicaron los comportamientos de varios sistemas cinéticos del remifentanilo. Cinética de Egan. Cinética de Minto. Ambos tuvieron buenos comportamientos.

Ventajas de la TCI:

Mejor control y predicción del efecto farmacodinámico.

Rapidez en alcanzar la concentración diana y su mantenimiento

Control del comienzo de acción de la TCI según paciente

Mejora en el tratamiento de la concentración

No necesidad de cálculos

Ajustes automáticos, según peso, sexo etc.

Concentraciones en el efecto compartimento

Estimación del tiempo requerido para alcanzar una concentración más baja.

Tratamiento rápido del efecto según necesidades individuales del paciente.

Monitorización. BIS.

En 1875 Richard Caton describió la EEG como una forma de determinar la actividad eléctrica cerebral en la superficie de la corteza del cráneo de los animales.

El BIS monitor que procesa la actividad electro-encefalográfica, siendo un indicador de la profundidad de la anestesia, mide de forma más específica el estado hipnótico del paciente. Permite un ajuste más objetivo de la profundidad anestésica. Niveles de 45-60 son necesarios para evitar despertar o eventos de memoria intraoperatorios.

**Conclusiones:**

Esta revisión muestra los cambios ocurridos en la práctica anestésica endovenosa durante los últimos 20-30 años. Desde la administración de agentes anestésicos basándose en unos datos de población imprecisos, más o menos como un paciente tipo "caja negra", a una anestesia basada en datos  $fc$  y  $fd$  individualizados con dispositivos avanzados para su administración y cuidadosamente monitorizados, en un paciente más "transparente". El mejor conocimiento  $fc$  y  $fd$  de los anestésicos, junto con técnicas de administración y monitorización nuevas ha mejorado el nivel de control, flexibilidad y seguridad de la práctica anestésica.

La práctica anestésica IV ha cambiado en los últimos años, desde la administración de los fármacos en base a datos más o menos imprecisos ("black box") hasta el uso de la administración de fármacos en base a datos  $fc$  y  $fd$  individualizados con avanzados dispositivos y una cuidadosa monitorización de la profundidad anestésica del paciente ("transparent



patient". De esta forma se ha mejorado el nivel de control, y la seguridad de la práctica anestésica.

Breslin D, Mirakhur RK, Reid JE, Kyle A. Manual versus target-controlled infusions of propofol. *Anaesthesia*. 2004, 59: 1059-1063.

Concluyen que la administración de propofol TCI supone la administración de dosis superiores (comparadas con la administración en régimen manual) de propofol e índice BIS más bajo, debido a que durante el período inicial de la anestesia se administra una dosis importante de propofol.

Esquema o régimen manual de la administración de propofol. Roberts et al (Roberts FL, Dixon J, Lewis GTR, Tackley RM, Prys-Roberts C. **Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; 43: 145-175**). La velocidad de infusión disminuye escalonadamente en períodos de 10 minutos, durante los primeros 30 minutos de la anestesia.

El sistema TCI, permite una adecuación mejor de la profundidad anestésica, con mejor estabilidad cardiovascular y respiratoria.

Pacientes y métodos:

Cirugía ortopédica de más de 30 min.

Todos los pacientes recibieron fentanest 1.5 µg IV. Grupo manual propofol: 1 mg/kg, más infusión a 10 mg/kg, 8 y 6 mg/kg/h a intervalos de 10 minutos (según el régimen estándar de Roberts et al).

TCI: dosis de inducción: 5 µg/ml. En ambos grupos se mantuvo con N2O en O2. No se ad RM. Se insertó una ML.

Resultados: La dosis total administrada fue más alta en el grupo TCI. Dosis total de propofol TCI: 9.9 mg/kg/h versus 8.1 mg/kg/h en el grupo manual. La tasa de propofol más alta en el grupo TCI se produjo durante los primeros 30 min y fue asociado con un BIS más bajo durante este tiempo.

Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-1516.

Resultados: 24 voluntarios. La constante de equilibrio del plasma con el lugar del efecto ( $k_{eo}$ ) es de  $0.456 \text{ min}^{-1}$ . El tiempo del efecto pico después de un bolo valorado visualmente es de 1.6 min (rango 1-2.4 min). Las observaciones en estado de equilibrio demuestran aumento de la sensibilidad al propofol en los pacientes de más edad, con valores de  $C_{50}$

para la pérdida de la conciencia de 2.35, 1.8 y 1.25  $\mu\text{g/ml}$  en voluntarios con edades de 25, 50 y 75 años respectivamente.

Edad (años)	C50 ( $\mu\text{g/ml}$ ) Pérdida de la conciencia
25	2.35
50	1.8
75	1.25

En este estudio usando una correlación semilineal, este CA más rápido fue confirmado mediante la inspección de los datos EEG.

El propósito de este estudio fue encontrar la keo que pueda ser usada para predecir las concentraciones en el lugar del efecto en la práctica diaria.

Métodos:

Voluntarios divididos en tres grupos (n: 8) de edad: 18-34 años, 35-65 años y más de 65 años.

Discusión:

Usamos los datos de EEG para calcular la tasa o constante del equilibrio plasma-efecto biofase.