

# Farmacocinética

*Los alimentos que penetran en el estómago son enviados al hígado, luego a todas las partes del cuerpo y cada parte retiene la virtud del simple que le es propia.*

GALENO

¿No es este el primer concepto de la farmacocinética y la farmacodinamia? El objetivo de la terapia mediante medicamentos es suministrar una concentración efectiva hacia el sitio de acción para conseguir el efecto terapéutico deseado y evitar, al mismo tiempo, concentraciones tóxicas. Existe una variación individual en cuanto a la respuesta a los fármacos que puede deberse a diferencias en la concentración disponible en el sitio de acción y a diferencias individuales de respuesta en la sensibilidad hacia ellos.

Las concentraciones activas —dentro de la ventana terapéutica— son aquellas que producen los efectos terapéuticos en el mayor número de pacientes con un mínimo de efectos adversos. La relación de la concentración plasmática que produce los efectos terapéuticos, con aquella que produce efectos adversos, es conocida como la relación terapéutica.

La relación de extracción es la fracción del medicamento que pasa por el órgano de eliminación y que es depurada después de un paso único a través de dicho órgano.

La farmacocinética ha facilitado resolver muchos problemas de la farmacología clínica y, aun cuando pueden ser necesarios ciertos conocimientos avanzados de matemáticas, su

utilidad en la práctica médica no requiere un entrenamiento matemático avanzado.

La farmacocinética describe los cálculos de dichos procesos y las ratas asociadas del movimiento del fármaco a partir del sitio de administración dentro del cuerpo, su distribución hacia varios órganos blanco, los sitios de unión a los tejidos o sitios de almacenamiento y su eliminación.

Se entiende, entonces, que la farmacocinética es lo que el organismo hace con el medicamento (relación dosis-concentración), dicho de otra forma, es la relación entre la dosis administrada de un fármaco y su concentración en el plasma o sitio efectivo; y la farmacodinamia es lo que el medicamento provoca en el organismo (relación concentración-efecto). Se consideran como las características más importantes para establecer las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas las siguientes: la edad, la presencia de falla renal, la presencia de enfermedades neuromusculares, las quemaduras extensas, el uso y abuso crónico de opiáceos, el peso, la presencia de falla cardíaca congestiva, el abuso del alcohol, el uso crónico de las benzodiazepinas y el embarazo.

El propósito principal de utilizar modelos matemáticos y de describir los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos, es establecer

bases cuantitativas y entender las relaciones dosis-respuesta de un medicamento, lo cual, a su vez, puede dar razones formales para diseñar determinadas dosificaciones (figura 4-1). Se asume que el sitio primario de acción de las propiedades analgésicas, hipnóticas y amnésicas de los anestésicos endovenosos se encuentra en el sistema nervioso central, pero por razones técnicas y conceptuales no es posible aún medir las concentraciones en estos sitios efectivos definidos vagamente. Sin embargo, se acepta que la concentración del fármaco en el sitio efectivo está constantemente en proceso de equilibrio con la concentración del medicamento en el plasma, la cual puede medirse fácilmente y puede servirnos como una ventana a la biofase. Además, se dice que únicamente las moléculas de los medicamentos que no se unen a las proteínas plasmáticas o a otros sitios de enlace pueden alcanzar el sitio efectivo. La dosis administrada se puede valorar como medicamento total (unido y sin unir) en el plasma o en la sangre dependiendo de la fracción sanguínea en la que se está evaluando el fármaco.

La biodisponibilidad es el porcentaje, o la fracción, de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica del paciente. Hay factores que pueden alterar la biodisponibilidad que incluyen las características inherentes de disolución y absorción de la forma química administrada (por ejemplo, una sal, un éster), la forma de

dosificación (cápsula o tableta), la ruta de administración, la estabilidad del ingrediente activo en el tubo digestivo y la extensión del metabolismo del medicamento antes de llegar a la circulación sistémica. Los medicamentos pueden ser degradados por las bacterias gastrointestinales, por la mucosa gastrointestinal o por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica.

Para calcular la cantidad de medicamento que se ha absorbido, se debe multiplicar la dosis por el factor de biodisponibilidad ( $F$ ). Por ejemplo, para la digoxina, el factor calculado es de 0,7 para las tabletas administradas por vía oral; esto significa que si se suministran 250  $\mu\text{g}$ , la dosis absorbida o efectiva puede calcularse al multiplicar la dosis administrada por el factor  $F$ . La cantidad de medicamento absorbida o que alcanza la circulación sistémica es igual a:

$$F \times \text{dosis} = 0,7 \times 250 \mu\text{g} = 175 \mu\text{g}.$$

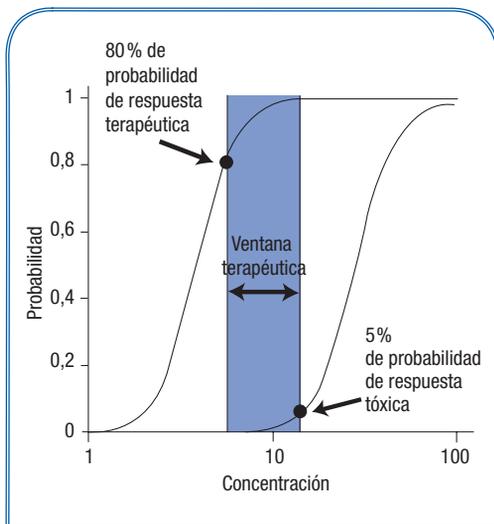
Se debe tener en cuenta que este factor no considera la rata de absorción del medicamento sino que calcula solamente la extensión de la absorción. Esta rata es importante cuando se requiere obtener un efecto farmacológico rápido pero no cuando se suministra en forma crónica.

## MODO DE DOSIFICACIÓN

La biodisponibilidad puede variar entre diferentes fórmulas y formas de dosificación de un medicamento. Por ejemplo, el elixir de digoxina tiene una biodisponibilidad de 77% ( $F = 0,77$ ), aproximadamente, mientras que las cápsulas de gelatina tienen una biodisponibilidad del 100% ( $F = 1,0$ ); por el contrario, las tabletas tienen una biodisponibilidad de 0,7, es decir del 70% ( $F = 0,7$ ). Se debe tener en cuenta que en los medicamentos administrados parenteralmente, su biodisponibilidad generalmente es considerada como del 100% ( $F = 1,0$ ).

Este principio se debe considerar para el cálculo de la dosis cuando el paciente va a recibir una forma diferente de presentación del medicamento para la misma dosificación, es decir:

$$\begin{aligned} &\text{Cantidad de medicamento absorbida a partir de} \\ &\text{la forma de dosificación corriente} = \\ &= \frac{\text{Dosis de la nueva forma de dosificación}}{F \text{ de la nueva forma de dosificación}} \end{aligned}$$



**FIGURA 4-1** Probabilidad de efectos deseables e indeseables de una droga.

Por ejemplo, si un paciente está recibiendo 250 µg de digoxina en forma de tableta y necesita recibirla en forma de elixir, el cálculo sería de 175 µg.

Dijimos que, generalmente, se considera que la biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía parenteral es de 1,0. Los fármacos que son administrados como precursores inactivos (profármacos) deben convertirse a un producto activo, por tanto, son una excepción a esta regla. Si alguno de los precursores inactivos se excreta o se elimina del cuerpo antes de que pueda ser convertido al compuesto activo, la biodisponibilidad será menor de 1,0. Por ejemplo, el cloranfenicol parenteral se administra como éster succinato y dicho éster debe ser hidrolizado al compuesto activo. La biodisponibilidad del succinato de cloranfenicol administrado parenteralmente está entre 55 % y 95 %, teniendo en cuenta que entre el 5 % y el 45 % del éster de cloranfenicol se elimina por vía renal antes de que pueda convertirse en el compuesto activo.

## FORMA QUÍMICA

La forma química ( $S$ ) de un medicamento debe, también, considerarse cuando se evalúa la biodisponibilidad. Por ejemplo, cuando se administra una sal o un éster de un medicamento, el factor de biodisponibilidad ( $F$ ) debe multiplicarse por la fracción del peso molecular total que representa el medicamento activo. Si  $S$  representa la fracción del fármaco suministrado —que es el medicamento activo—, entonces, la cantidad absorbida del medicamento a partir de una sal o de un éster, puede calcularse así:

$$\begin{aligned} \text{Cantidad de medicamento absorbida} &= \\ S \times F \times \text{Dosis que alcanza la circulación sistémica.} \end{aligned}$$

El factor  $S$  debe incluirse en toda ecuación de biodisponibilidad como una constante, recordando la importancia de evaluar la biodisponibilidad de la forma activa del medicamento. Cuando un medicamento se suministra en su forma patrón, o activa, el  $S$  para este medicamento es de 1,0.

La siguiente ecuación considera el factor en la forma de sal y también su biodisponibilidad cuando se calcula la dosis de una nueva forma de dosificación:

$$\begin{aligned} \text{Cantidad de medicamento absorbida a partir} \\ \text{de la forma de dosis corriente} &= \\ = \frac{\text{Dosis de la nueva forma de dosificación}}{S \times F \text{ de la nueva forma de dosificación}} \end{aligned}$$

La aminofilina es la sal de etilendiamina de la molécula farmacológicamente activa (la teofilina); esta corresponde al 80 % u 85 % (por peso) de la sal; por consiguiente, la  $S$  para la aminofilina es de 0,8, aproximadamente. Se considera que las tabletas de aminofilina que no tienen cubierta son completamente biodisponibles (100 %); el factor de biodisponibilidad ( $F$ ) para esta forma de dosificación es, por lo tanto, de 1,0. Es importante considerar que la forma de sal determina la cantidad de teofilina absorbida a partir de una tableta de aminofilina. Podemos, entonces, demostrar que 160 mg de teofilina se absorben de 200 mg de una tableta de aminofilina, así:

$$\begin{aligned} \text{Cantidad de medicamento absorbida o} \\ \text{que alcanza la circulación sistémica} &= \\ = S \times F \times \text{dosis} \\ = 0,8 \times 1,0 \times 200 \text{ mg de aminofilina} \\ = 160 \text{ mg de teofilina.} \end{aligned}$$

Puesto que los medicamentos son absorbidos en el tubo digestivo hacia la circulación portal, algunos de ellos pueden ser biotransformados extensamente en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Este efecto, conocido como de primer paso, puede disminuir sustancialmente la cantidad activa del medicamento que llega a la circulación sistémica y, por lo tanto, su biodisponibilidad.

La lidocaína es un ejemplo de fármaco con un efecto de primer paso tan grande que su administración por vía oral no es práctica. En el caso del propanolol, una porción significativa de la dosis administrada por vía oral se degrada por un efecto de primer paso; por lo tanto, se debe administrar una dosis oral mucho mayor para obtener la misma respuesta farmacológica que la que se obtiene con una dosis intravenosa. Sin embargo, hay algo que se debe tener muy en cuenta: el hecho de que uno de los metabolitos, el 4-hidroxiopropanolol, tiene actividad farmacológica.

## RATA DE ADMINISTRACIÓN

Es la rata promedio mediante la cual el medicamento absorbido alcanza la circulación

sistémica; generalmente, se calcula dividiendo la cantidad absorbida de medicamento por el tiempo en el cual el medicamento se administró (intervalo de dosificación) y por lo general, se representa con la letra griega *tau* ( $\tau$ ).

$$\text{Rata de administración } (R_A) = \frac{S \times F \times \text{dosis}}{\tau}$$

Cuando los medicamentos se suministran en infusión continua, el intervalo de la dosis puede expresarse en cualquier unidad de tiempo que sea conveniente. Por ejemplo, la rata de administración de la teofilina que resulta de la infusión de aminofilina a una rata de 75 mg por hora se calcula así:

$$\begin{aligned} (R_A) &= \frac{S \times F \times \text{dosis}}{\tau} \\ &= \frac{0,8 \times 1,0 \times 75 \text{ mg}}{1 \text{ h}} = 60 \text{ mg/h} \\ &= \frac{0,8 \times 1,0 \times 75 \text{ mg}}{60 \text{ min}} = 1 \text{ mg/min.} \end{aligned}$$

Cuando los medicamentos se suministran a intervalos de dosis fijas, la rata de administración calculada es un valor promedio. Por ejemplo, el promedio de rata de administración de la teofilina en mg por hora que resulta de una dosis oral de 300 mg de aminofilina cada 6 horas, puede calcularse así:

$$\begin{aligned} (R_A) &= \frac{S \times F \times \text{dosis}}{\tau} \\ &= \frac{0,8 \times 1,0 \times 300 \text{ mg}}{6 \text{ h}} \\ &= 40 \text{ mg/h.} \end{aligned}$$

## CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DESEADA

### Enlace proteico

Los datos de laboratorio de las concentraciones de los medicamentos en el plasma representan el medicamento que se encuentra unido a las proteínas plasmáticas más el medicamento libre; este último es el que se halla en equilibrio con el sitio receptor y es, por lo tanto, el que tiene actividad farmacológica.

Algunas enfermedades se asocian con la disminución de las proteínas plasmáticas o con la disminución de la unión de los medicamentos con las proteínas plasmáticas; en este caso, los medicamentos que, generalmente, se unen en menor grado a las proteínas, tienen un porcentaje mayor de medicamento libre en el plasma y, por lo tanto, puede esperarse un efecto farmacológico mayor para cualquier concentración que se encuentre en el plasma.

Siempre debemos considerar si el enlace proteico está alterado y si la concentración de la fracción de medicamento libre ( $\alpha$ ) se altera cuando se establecen concentraciones plasmáticas determinadas del medicamento, así tenemos que:

$$\alpha = \frac{\text{Concentración libre del medicamento}}{\text{Concentración total del medicamento}}$$

La fracción del medicamento que está libre no varía con su concentración para la mayoría de los que se unen, principalmente, a la albúmina, porque el número de sitios de enlace proteico excede en mucho al número de moléculas del medicamento disponibles para el enlace. Pero cuando dichas concentraciones plasmáticas exceden 25 a 50 mg/L, entonces, los sitios de enlace del fármaco disponible pueden saturarse.

Como resultado, la fracción libre del medicamento cambia con la concentración plasmática de este. Por ejemplo, los salicilatos y el ácido valproico pueden saturar los sitios de enlace proteico plasmático y estos dos medicamentos, frecuentemente, tienen concentraciones plasmáticas que exceden los 25 a 50 mg/L. Para aquellos medicamentos que no alcanzan las concentraciones séricas capaces de saturar los sitios de enlace proteico, la concentración plasmática proteica —que en la mayoría de los casos es la albúmina— y la afinidad del enlace del medicamento por la proteína plasmática, son los dos principales factores que controlan la fracción de medicamento libre.

### Concentraciones proteicas plasmáticas bajas

Las concentraciones proteicas plasmáticas bajas disminuyen la concentración plasmática del medicamento unido a ellas; por lo tanto, la fracción del fármaco que está libre, se incrementa en cuanto disminuyen las concentraciones proteicas plasmáticas. Las concentraciones de medicamento libre no se incrementan signifi-

cativamente debido a que el medicamento libre que es liberado en el plasma, secundario a las concentraciones bajas de proteína plasmática, se equilibra con el compartimento tisular. Entonces, si el volumen de distribución es relativamente grande, únicamente resulta un mínimo incremento de la concentración plasmática libre.

La relación entre la concentración plasmática del medicamento y la concentración proteica plasmática, se puede expresar así:

$$\frac{Cp'}{Cp \text{ enlace normal}} = (1 - \alpha) \frac{P'}{PNL} + \alpha.$$

en donde  $Cp'$  es la concentración plasmática del medicamento en el paciente;  $P'$  corresponde a la concentración proteica plasmática; y  $Cp$  enlace normal, es la concentración plasmática del medicamento que podría esperarse si la concentración proteica plasmática del paciente fuera normal ( $PNL$ ).

Esta ecuación se puede utilizar para calcular el grado en el que una concentración plasmática proteica alterada puede afectar la concentración plasmática terapéutica deseada del medicamento.

Observemos que  $\alpha$  es la fracción libre asociada con el enlace proteico plasmático normal.

La  $Cp$  para cualquier medicamento puede calcularse así:

$$CP \text{ enlace normal} = \frac{Cp'}{(1 - \alpha) \left[ \frac{P'}{PNL} \right] + \alpha}.$$

Por ejemplo, un paciente con una albúmina sérica baja de 2,2 g/dl, (albúmina normal, 4,4 g/dl) y una concentración de fenitoína plasmática aparentemente baja, de 5,5 mg/L, tiene aún una concentración plasmática aceptable del medicamento cuando se ajusta para una albúmina sérica baja. Cuando la  $\alpha$  normal de 0,1 para la fenitoína se sustituye, como en la siguiente ecuación, la concentración plasmática de la fenitoína se ajusta a 10 mg/L.

$$\begin{aligned} Cp \text{ enlace normal} &= \\ &= \frac{5,5 \text{ mg/L}}{1 - 0,1 \left[ \frac{2,2 \text{ gm/dl}}{4,4 \text{ gm/dl}} \right] + 0,1} \\ &= \frac{5,5 \text{ mg/L}}{(0,9)(0,5) + 0,1} = \frac{5,5 \text{ mg/L}}{0,55} = 10 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

La concentración de fenitoína que se podría haber reportado si la concentración de albúmina del paciente fuera normal, sería de 10 mg/L, aproximadamente. Este cálculo se basa en la presunción de que la fenitoína se une principalmente a la albúmina y que el promedio de concentración de la albúmina normal es de 4,4 g/dl (rango: 3,5 a 5,5 g/dl).

Muchos otros medicamentos se unen principalmente a la globulina, más que a la albúmina. Los ajustes de las concentraciones plasmáticas del medicamento basados en las concentraciones de albúmina sérica podrían, por lo tanto, ser inapropiados. Infortunadamente, los ajustes para los cambios en el enlace de la globulina son difíciles, pues los fármacos pueden estar unidos a una globulina específica, la cual es únicamente una pequeña fracción de la concentración de la globulina total.

En general, los medicamentos ácidos (la fenitoína y la mayoría de los medicamentos para la epilepsia y algunos compuestos neutros) se unen, principalmente, a la albúmina; los medicamentos básicos (la lidocaína y la quinidina) se unen en mayor extensión a las globulinas.

## Concentraciones plasmáticas elevadas de proteína

Cuando una concentración de albúmina sérica se eleva o se encuentra discretamente disminuida en un paciente, generalmente, es innecesario ajustar la concentración del medicamento con la fórmula planteada en el apartado anterior.

Las concentraciones elevadas de proteínas pueden ser importantes para muchos de los medicamentos básicos que se unen a la proteína reactiva de la fase aguda (glicoproteína ácida  $\alpha_1$ ). Por ejemplo, se ha visto un incremento en las concentraciones de quinidina plasmática después de la cirugía o el trauma. El cambio en la concentración de quinidina es el resultado del aumento de las concentraciones de las proteínas de unión en el plasma (glicoproteína ácida  $\alpha_1$ ) y, por lo tanto, del incremento de las concentraciones unidas a la proteína.

Parece haber poco o ningún cambio en el nivel de quinidina libre puesto que se da un nuevo equilibrio con los mayores depósitos tisulares. Los pacientes con cirrosis presentan considerables variaciones en las características de la unión proteica plasmática. Algunos pacientes tienen capacidades de unión ampliamente elevadas

mientras que otros tienen sus capacidades de unión ampliamente disminuidas. Esta variación probablemente refleja el hecho de que algunos pacientes cirróticos tienen un fuerte estímulo para la producción de glicoproteínas ácidas  $\alpha_1$ , mientras que otros con enfermedades hepáticas más graves son incapaces de elaborar estas proteínas de unión.

### Afinidad de la unión

La afinidad de la unión de la proteína plasmática por un medicamento también puede alterar su fracción libre. Por ejemplo, las proteínas plasmáticas de los pacientes con uremia (falla renal grave) tienen menor afinidad por la fenitoína que las proteínas presentes en los pacientes no urémicos. Como resultado, se calcula que la  $\alpha$  para la fenitoína en la uremia se encuentra en el rango de 0,2 a 0,3 en contraste con el valor normal de 0,1:

$$\alpha = \frac{C_p \text{ libre}}{C_p \text{ unida} + C_p \text{ libre}}$$

La concentración de medicamento libre, o efectiva, se calcula así:

$$C_p \text{ libre} = (\alpha)(C_p \text{ total}).$$

De acuerdo con esta ecuación, la concentración de fenitoína libre en los pacientes urémicos es comparable con aquella en los no urémicos, a pesar de las concentraciones más bajas de fenitoína plasmática ( $C_p$  total) puesto que la  $\alpha$  para la fenitoína se aumenta en los pacientes urémicos. El paciente urémico con una  $\alpha$  de 0,2 y una concentración de fenitoína reportada de 5 mg/L podría tener la misma concentración de medicamento libre (el mismo efecto farmacológico) que un paciente con función renal normal que ha presentado una concentración de fenitoína de 10 mg/L, como se muestra a continuación, en el paciente urémico:

$$C_p \text{ libre} = 0,2 \times 5 \text{ mg/L} = 1 \text{ mg/L.}$$

en paciente con función renal normal:

$$C_p \text{ libre} = 0,1 \times 10 \text{ mg/L} = 1 \text{ mg/L.}$$

En resumen, cualquier factor que altere el enlace proteico es clínicamente importante cuando el medicamento tiene una gran unión proteica (si  $\alpha$  es menor de 0,1 o libre en el 10%). Para estos medicamentos, los pequeños

cambios de la fracción unida pueden incrementar o disminuir sustancialmente la cantidad de medicamento libre disponible para los sitios con actividad farmacológica para cualquier nivel de medicamento dado.

Por ejemplo, si  $\alpha$  aumenta de 0,1 (10% libre) a 0,2 (20% libre) debido a la disminución de las cantidades de proteína, la concentración activa de medicamento libre disponible para cualquier valor dado de la concentración plasmática (total o unida más libre) podría ser el doble de los valores usuales. Por otro lado, si  $\alpha$  para un medicamento es mayor o igual a 0,5 (50% libre), es improbable que los cambios en el enlace proteico plasmático tengan alguna consecuencia clínica. Como ilustración, si  $\alpha$ , para un medicamento dado, aumenta de un valor normal 0,5 (50% libre) a 0,6 (60% libre) debido a la disminución de las concentraciones proteicas, la concentración activa del medicamento libre (asumiendo la misma concentración total) podría, en realidad, aumentarse únicamente en un 20%.

Como regla general, si  $\alpha$  aumenta en cualquier situación dada, se debe reducir la  $C_p$  deseada en la misma proporción. Es decir, si  $\alpha$  aumenta dos veces, la concentración plasmática deseada o el rango terapéutico, debe reducirse a la mitad del valor usual.

### Volúmenes de distribución

El volumen de distribución para un medicamento, o el volumen aparente de distribución, no necesariamente se refiere a un compartimento identificable en el cuerpo. Es, simplemente, el tamaño de un compartimento necesario para considerar la cantidad total de medicamento en el cuerpo si estuviera distribuido en todo él a la misma concentración que se halla en el plasma. Se expresa así:

$$V_d = \frac{D_c}{C_p'}$$

donde  $V_d$  es el volumen aparente de distribución,  $D_c$  es la cantidad total de medicamento en el cuerpo y  $C_p$  es la concentración plasmática del medicamento.

Los volúmenes aparentes de distribución que son mayores que el compartimento plasmático (> 3 L) indican solamente que el medicamento está presente también en los tejidos o líquidos fuera de ese compartimento. Los sitios reales de

distribución no pueden determinarse a partir del valor del *Vd*. Por ejemplo, un medicamento con un *Vd* similar al agua corporal total (0,65 L/kg) puede estar unido ampliamente en ciertos tejidos o puede no estarlo. Por lo tanto, los sitios reales de distribución son únicamente especulativos.

El volumen aparente de distribución es una función de los lípidos versus la hidrosolubilidad y las propiedades de enlace tisular y proteico plasmático del medicamento. Los factores que tienden a mantener el medicamento en el plasma o a incrementar la *Cp* (tales como la baja liposolubilidad, el incremento en la unión a las proteínas del plasma, o la disminución de la unión tisular), reducen el volumen aparente de distribución. Se entiende, entonces, que los factores que disminuyen la *Cp* (tales como la disminución del enlace proteico plasmático, el incremento del enlace tisular y el incremento de la liposolubilidad), aumentan el volumen aparente de la distribución.

### Dosis de carga

Como el volumen de distribución es el factor que calcula todo el medicamento en el cuerpo, es pues una importante variable para calcular la dosis de carga necesaria para obtener rápidamente una concentración plasmática deseada:

$$\text{Dosis de carga} = \frac{(Vd)(Cp)}{(S)(F)}$$

donde *Vd* es el volumen de distribución, *Cp* es el nivel plasmático deseado y *(S)(F)* representa la fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica.

Por ejemplo, si se desea calcular una dosis oral de digoxina en tabletas para un hombre de 70 kg para obtener una concentración plasmática de 1,5 µg/L, podemos emplear la ecuación anterior. Si aceptamos que *S* es 1,0, *F* es 0,7 y el *Vd* es de 7,3 L/kg, la dosis de carga será de 1.095 µg, así:

$$\begin{aligned} \text{Dosis de carga} &= \frac{(Vd)(Cp)}{(S)(F)} \\ &= \frac{(7,3 \text{ L/kg})(70 \text{ kg})(1,5 \text{ µg/L})}{(1,0)(0,7)} \\ &= 1,095 \text{ µg.} \end{aligned}$$

Una aproximación razonable de esta dosis sería 1 mg por vía oral en tabletas. Lo más usual

es suministrar la dosis de carga en dosis divididas (0,25 a 0,5 mg por dosis) cada seis horas. Se observa al paciente y se evalúan la respuesta terapéutica y la toxicidad antes de dar nuevas dosis. Además, los médicos frecuentemente usan un factor de biodisponibilidad mayor de 0,7 (0,75 a 8) para prevenir la sobrecarga.

Puede calcularse la dosis de carga requerida para obtener una mayor concentración plasmática reemplazando en la ecuación anterior la *Cp* por una expresión que represente el incremento en la concentración plasmática que se desea.

$$\begin{aligned} \text{Dosis de carga incrementada} &= \\ &= \frac{(Vd)(Cp \text{ deseada} - Cp \text{ inicial})}{(S)(F)} \\ &= \frac{(7,3 \text{ L/kg})(70 \text{ kg})(1,5 \text{ µg/L} - 0,5 \text{ µg/L})}{(1,0)(0,7)} = 730 \text{ µg.} \end{aligned}$$

Un incremento razonable en la dosis de carga podría ser 0,75 mg.

### Factores que alteran el volumen de distribución y la dosis de carga

Es claro que cualquier factor que altere el volumen de distribución teóricamente va a influir sobre la dosis de carga. La disminución de la unión a los tejidos de los medicamentos en el paciente urémico es una causa común de la disminución del volumen aparente de distribución para muchos agentes. La disminución del enlace tisular incrementa la *Cp*, lo que permite que más medicamento permanezca en el plasma. Por lo tanto, si el nivel plasmático permanece invariable, se requiere una menor dosis de carga. La digoxina es un ejemplo de un medicamento cuya dosis de carga se alteraría en el paciente urémico.

La disminución de la unión a las proteínas del plasma tiende, además, a incrementar el volumen aparente de distribución puesto que habrá más medicamento disponible en los sitios de unión a los tejidos. La disminución del enlace proteico plasmático, sin embargo, incrementa también la fracción de medicamento libre o activo, de tal manera que disminuye la concentración plasmática deseada que produce una respuesta terapéutica dada.

Para resumir, la disminución del enlace proteico plasmático incrementa el *Vd* y disminuye

la  $C_p$ . Esto se basa en la presunción de que la mayor parte del medicamento en el cuerpo está realmente fuera del compartimento plasmático y que la cantidad de medicamento unida a las proteínas plasmáticas comprende únicamente un pequeño porcentaje de la cantidad total en el cuerpo.

Este principio puede analizarse con la fenitofina, en cuanto a su comportamiento farmacocinético en el paciente urémico. Las concentraciones de fenitofina plasmática son, frecuentemente, la mitad de las que se obtienen en el paciente normal con la misma dosis. Sin embargo, los niveles plasmáticos más bajos producen la misma concentración libre, con actividad farmacológica, pues los niveles se duplican debido a que la fracción libre ( $\alpha$ ) aumenta de 0,1 a 0,2 en estos pacientes. Además, una dosis de carga de fenitofina que produzca un efecto terapéutico normal, es la misma para el paciente urémico que para el que no lo es, puesto que el  $V_d$  se incrementa, aproximadamente, 2 veces (de 0,65 L/kg a 1,44 L/kg) en los pacientes urémicos. Se concluye entonces que no hay cambio en la biodisponibilidad, así:

$$(2 \times Vd) (1/2 \times C_p \text{ deseada}) = \\ = \text{ningún cambio en la dosis de carga.}$$

## MODELOS DE COMPARTIMENTOS

Se sabe que cuando los medicamentos se administran por vía intravenosa, su distribución y eliminación dependen de una serie de procesos fisiológicos y farmacológicos interrelacionados.

Una vez que un paciente ha sido valorado completamente, los procesos básicos relacionados para el suministro de la anestesia son: elección de la técnica anestésica, elección de los fármacos, elección de las dosificaciones iniciales, titulación de los medicamentos para obtener los efectos deseados y desaparición de los efectos de dichos medicamentos.

Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas son la base para los efectos esperados por el anestesiólogo de un medicamento en cada paciente. En general, estas mismas diferencias son clínicamente importantes si son amplias, pero si son pequeñas o moderadas, no tienen interés en el cuadro de la variabilidad entre individuos. Las grandes diferencias llevan, ge-

neralmente, a la exclusión de un medicamento para su uso en cierto grupo de pacientes; por ejemplo, la succinilcolina en pacientes con grandes quemaduras, el pancuronio en pacientes con falla renal, los relajantes neuromusculares despolarizantes en pacientes con miastenia gravis, los opiáceos en adictos y el propofol en el paciente hipovolémico.

El comportamiento de los medicamentos puede describirse en términos de bases fisiológicas o bases matemáticas con modelos de uno o varios compartimentos.

La relación entre la dosis de entrada y la eliminación de la concentración plasmática del medicamento, se determina claramente en un modelo farmacocinético, generalmente, de compartimentos. Así, este modelo puede predecir las concentraciones plasmáticas que resultan de cualquier esquema de dosificación e, inversamente, el modelo puede aplicarse para diseñar los esquemas de infusión que faciliten un determinado perfil de concentración plasmática.

Se han usado técnicas con curvas de regresión no lineal y se han obtenido ecuaciones matemáticas que explican dichos datos de acuerdo con ciertos criterios estadísticos. Es usual promediar o agrupar los resultados a partir de experiencias en ciertos individuos para obtener una solución que se presume es el reflejo de la farmacocinética de un medicamento en un grupo similar de personas.

Los modelos farmacocinéticos se basan frecuentemente en los datos de un pequeño número de individuos voluntarios, sanos, jóvenes y, luego, se aplican a pacientes con patologías y somatotipos de amplio rango y se hacen suficientes para utilizarlos en grandes grupos de aplicaciones clínicas.

Se ha demostrado que para muchos medicamentos el curso en el tiempo de las concentraciones plasmáticas medidas que resultan de un bolo intravenoso pueden describirse adecuadamente (usando regresión no lineal) por ecuaciones n-exponenciales de la siguiente forma:

$$A_1 \log^{-\lambda_1 \tau} + A_2 \log^{-\lambda_2 \tau} + \dots + A_n \log^{-\lambda_n \tau},$$

donde  $\tau$  es el tiempo,  $A$  son los compartimentos y  $\lambda$  es la concentración en cada momento.

### Modelo matemático

Cuando se administra una dosis única de un agente intravenoso, la disminución en la concen-

tración plasmática con el tiempo será el resultado de la distribución y de la eliminación.

Si consideramos el cuerpo como un compartimento único, sabemos que la concentración plasmática ( $C_p$ ) será igual a la dosis de carga ( $D_c$ ) dividida por el volumen de distribución ( $V_d$ ). Sin embargo, la concentración del medicamento no permanece constante y la desaparición ocurre de forma exponencial, de tal manera que en el momento ( $T$ ) la concentración del medicamento que habrá en el cuerpo será  $C_t$ , donde:

$$C_p = D_c / V_{d\alpha}$$

y  $D_c$  es la cantidad de medicamento presente en ese momento.

En cuanto a la rata de eliminación, es una fracción constante del medicamento que permanece en el cuerpo, que es eliminada por unidad de tiempo.

$$Cl = -k(V_d),$$

donde  $Cl$  es la depuración y  $k$  es la rata constante de eliminación.

La depuración puede definirse como la capacidad intrínseca del cuerpo, o de sus órganos, para eliminar o remover el medicamento a partir de la sangre o del plasma; se expresa como un volumen por unidad de tiempo y no es indicador de qué tanto medicamento se está eliminando, sino que representa el volumen teórico de sangre o plasma que es depurado totalmente del medicamento en un periodo determinado. La cantidad removida depende de su concentración plasmática y de su eliminación.

Los factores que afectan la eliminación son: el área de superficie corporal, el peso corporal, la unión a las proteínas plasmáticas, la relación de extracción hepática, la función renal, la función hepática y la disminución del gasto cardiaco.

El principal sitio de depuración es el hígado, pero hay otros como el riñón, el pulmón, el intestino, el plasma, etc. Otro parámetro cinético importante es la vida media, que contribuyó anteriormente a la elección del ritmo ideal de administración y a la determinación del tiempo necesario para obtener la concentración en el estado de equilibrio, pero el concepto ha cambiado con el *tiempo medio* sensible al contexto.

El valor numérico de la vida media puede calcularse a partir de la relación entre la concentración del medicamento y la rata constante de eliminación; la dosis del medicamento es el producto de la concentración plasmática o

sanguínea y el volumen de distribución. Por lo tanto, si la concentración del medicamento declina de  $C$  a  $C/2$ , entonces:

$$k = C - \frac{C}{2}$$

$$k = \log C - \log \frac{C}{2}$$

$$\log C - \log \frac{C}{2} = \log 2 = 0,693$$

$$k = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Por sustitución podemos derivar la relación entre la vida media, la depuración y el volumen de distribución:

$$Cl = \frac{0,693}{t_{1/2}} \times V_d.$$

Entonces, un modelo de un compartimento puede expresarse por el volumen de distribución, la depuración y el tiempo medio de distribución, o volumen medio de distribución. Esto se puede representar como:

$$\text{dosis de carga } (D_c) = C_{\text{ter}} \times V_d;$$

y la rata de mantenimiento de infusión, como:

$$C_{\text{ter}} \times Cl,$$

en donde  $C_{\text{ter}}$  corresponde a la concentración terapéutica.

Sin embargo, la mayoría de los medicamentos no siguen una cinética simple monoexponencial y la disminución de su concentración plasmática es la suma de una serie de diferentes ecuaciones exponenciales. La mayoría de los anestésicos se describen por modelos de dos o tres compartimentos, pero el modelo ideal sería el de dos compartimentos porque no ofrece acumulación en el tercer compartimento al no existir en este modelo y, por lo tanto, no existe el riesgo de depresión tardía por la liberación tardía a la supresión de su dosificación.

Los diversos compartimentos farmacocinéticos están representados por diferentes ratas constantes de eliminación, sin límites anatómicos estrictos y no comprenden necesariamente un solo tipo de tejido.

### Volumen de distribución

Hay medidas de la extensión de la dispersión de un medicamento dentro del cuerpo y se

puede determinar un número de diferentes volúmenes.

Para entender los diferentes volúmenes debemos tener en cuenta que no constituyen una realidad fisiológica y algunos dicen que son mitológicos en términos de anatomía, pero describen en forma matemática en dónde reside el medicamento según el modelo farmacocinético.

Consideremos un volumen de 10 litros en el cual se vierten 10 mg de cualquier sustancia; vemos que en esta cantidad solo se diluyó un miligramo. Por lo tanto, necesitaríamos 10 litros para diluir cada miligramo, es decir, se requerirían 100 litros que vendrían a constituir el volumen de distribución para esa cantidad de medicamento.  $V_1$ : es el volumen del departamento cinético central que refleja el espacio de distribución del medicamento en el plasma.

$V_2$  y  $V_3$ : son los volúmenes de los compartimentos periféricos; el primero es representado por los órganos ricos en vasos y el músculo esquelético, y el último corresponde a la grasa y los tejidos de pobre irrigación.

El coeficiente de distribución es la relación entre el volumen de distribución de una sustancia y el peso corporal expresado en ml/kg.

Después de la inyección endovenosa del medicamento, la concentración plasmática aumenta hacia un pico y luego decae a lo largo de una curva única o multiexponencial. Se asume entonces que el fármaco se dispersa inmediatamente en un volumen de distribución a partir de una concentración inicial y que el medicamento se elimina desde este compartimento por un gradiente de concentración. Es decir, un modelo de primer orden, o sea, de un compartimento expresado gramaticalmente.

A causa del enlace proteico, el volumen de distribución para algunos medicamentos (petidina) parece exceder los 300 litros pero, con mayor frecuencia, puede existir una situación más compleja en la cual las concentraciones plasmáticas disminuyen en forma exponencial. Esto se describe como un modelo abierto de compartimentos.

Podemos, entonces, definir el volumen de distribución como el volumen hipotético que sería necesario para disolver la cantidad total de un medicamento suministrado y obtener una concentración igual a la del plasma. Así, la noción de un volumen de distribución implica una repartición homogénea del principio activo y una rapidez

de eliminación en un momento dado, idéntica para todas sus partes. Este compartimento puede representar la sangre, el plasma, un órgano o un tejido y no representa una realidad fisiológica sino que es un modelo farmacocinético que simula en forma simplificada la realidad biológica (volúmenes aparentes).

Veamos otro ejemplo: 2 mg intravenosos de un medicamento se reparten en 6 000 ml del volumen sanguíneo, lo que viene a ser igual a una concentración de 0,033  $\mu\text{g/ml}$  de sangre para un individuo de 70 kg. En el volumen de agua corporal, 36 000 ml corresponden a 0,055  $\mu\text{g/ml}$ . Ahora, si la concentración fuere de 0,009  $\mu\text{g/ml}$  y suponiendo en razón de una afinidad diferente a los tejidos y haciendo el cálculo inverso, el volumen de distribución aparente sería de 222 000 ml para esta sustancia. El volumen de distribución en el estado de equilibrio supone que este se establece entre la sangre y todas las diversas concentraciones tisulares. Para muchos medicamentos, especialmente, los que poseen alta liposolubilidad, dicho volumen será extremadamente grande y en exceso de la masa corporal total. Hay, pues, áreas anatómicas del cuerpo donde las concentraciones tisulares son mayores que las del plasma y, por lo tanto, la mayor parte de una dosis dada del medicamento estará en los compartimentos cinéticos periféricos.

Entonces, el término central y periférico no tiene una implicación anatómica sino que comprende las diferencias en la rata a la cual el medicamento se distribuye en ellos.

Durante el periodo que sigue inmediatamente a la administración (distribución o fase  $\alpha$ ), un medicamento se mueve desde el compartimento central hacia el periférico, lo que resulta en una rápida caída en los niveles plasmáticos hasta que se obtiene el equilibrio entre el medicamento, los tejidos y la sangre. A partir de ese momento, las concentraciones tisulares y sanguíneas caen en forma paralela debido a la eliminación del medicamento; dicha fase se conoce como la fase de eliminación o fase  $\beta$ . Un modelo de dos compartimentos como este resulta en un trazo biexponencial cuando las concentraciones plasmáticas del medicamento son consideradas, también, con el tiempo.

La forma biexponencial se expresa:

$$C_p = A \log^{-\alpha\tau} + B \log^{-\beta\tau}.$$

Un modelo de dos o tres compartimentos es un modelo matemático que se puede utilizar para

describir el comportamiento de la mayoría de los anestésicos con una seguridad muy confiable.

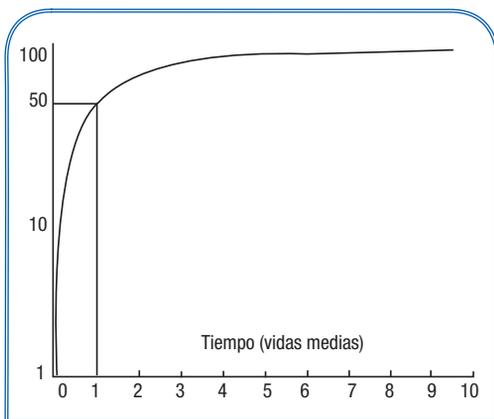
El modelo de tres compartimentos ya considera la dosis de carga, la dosis de mantenimiento y la eliminación a partir de los diversos compartimentos (central, y periféricos rápido y lento). Estos modelos se derivan por mediciones de las concentraciones arteriales o venosas de sangre o plasma de un medicamento, después de un bolo o infusión en un grupo de pacientes o voluntarios, utilizando estudios estadísticos estandarizados y determinados programas de computador; describen el número de compartimentos y sus volúmenes, la rata de metabolismo o eliminación y la rata de transferencia del fármaco entre los diferentes compartimentos.

### Modelo de un compartimento

Es un modelo de tres compartimentos sin compartimentos periféricos. El cuerpo se concibe como un recipiente roto y lleno de agua y cinéticamente homogéneo con una sola función de unidad de disposición en la forma  $Be^{-\beta t}$ , en el cual por convención  $B$  y  $\beta$ , al igual que  $A$  y  $\alpha$  se usan para representar las constantes de un modelo específico. El volumen de un compartimento único es  $V_1 = 1/B$ , y la rata constante de eliminación es  $k_{10} = \beta$ . Por definición, la depuración es igual a  $V_1 \times k_{10}$  (figura 4-2).

La vida media de eliminación  $t_{1/2\beta}$  es la única vida media en un modelo de un compartimento y se define como:

$$t_{1/2\beta} = (\log 2)/\beta = 0,693/\beta.$$



**FIGURA 4-2** Modelo de un compartimento. La concentración alcanza el 50% de su nivel final en una vida media.

Cuando se suministra una infusión a una rata constante en un modelo de un compartimento, la concentración plasmática del medicamento alcanza exponencialmente un valor en estado de equilibrio igual a la rata de infusión dividida por la depuración; y después de terminar una infusión de cualquier duración, el tiempo de la disminución de la concentración plasmática del medicamento es la imagen en espejo del perfil de la concentración durante la infusión. Lo más importante es que el  $t_{1/2\beta}$  puede usarse para predecir la concentración plasmática del fármaco en cualquier momento durante o después de usar una infusión en un modelo de un compartimento.

La máxima común de que la concentración plasmática de un medicamento a una infusión continua y una rata constante, alcanza su estado de equilibrio después de 4 a 5 vidas medias, se sustenta a partir del cálculo de que se requieren 4,32 vidas medias para que la concentración en un modelo de un compartimento pueda alcanzar el 95% de un valor en estado de equilibrio durante una infusión constante. Matemáticamente podría requerirse una duración infinita de una infusión para que la concentración alcance el 100% del estado de equilibrio. Si el objetivo de la administración del medicamento por infusión continua es obtener y mantener rápidamente una concentración plasmática específica del fármaco, una rata única de infusión constante podría no ser efectiva, excepto para medicamentos con una vida media demasiado breve.

Sin embargo, puede demostrarse analíticamente que, para obtener y mantener instantáneamente la concentración plasmática específica deseada del medicamento ( $Cp_d$ ) en un modelo de un compartimento, es necesario administrar simultáneamente un bolo  $V_1 Cp_d$  con la iniciación de una infusión constante a una rata de  $V_1 k_{10} Cp_d$ . El bolo es el llamado dosis de carga y el  $V_1 k_{10} Cp_d$  es la infusión de mantenimiento.

En cualquier momento, durante una infusión continua para mantener la  $Cp_d$  que se desea como, por ejemplo, incrementar la concentración plasmática del medicamento en 50%, podría ser necesario administrar otra dosis de carga de  $V_1 Cp_d/2$  e incrementar la rata de infusión de mantenimiento en 50%. Independientemente del esquema de dosificación, la concentración plasmática del medicamento en un modelo de un compartimento disminuirá en 50% cada  $t_{1/2\beta}$  en minutos, después de que haya cesado la administración del fármaco.

## Modelo de dos compartimentos

Si pensamos en el cuerpo como un solo compartimento, los cálculos farmacocinéticos son relativamente simples. Sin embargo, en algunas situaciones es más apropiado conceptualizar el cuerpo como de dos o más compartimentos. Pensamos, entonces, en la distribución, la eliminación y el efecto farmacológico. El primer compartimento puede considerarse como el volumen de rápido equilibrio, generalmente, constituido por la sangre y aquellos órganos o tejidos que tienen un alto flujo sanguíneo. Al primer compartimento se le conoce como el volumen inicial ( $V_1$ ). El segundo compartimento se equilibra con el medicamento en un período más prolongado y se conoce como el  $V_2$  o volumen tisular (figura 4-3).

## Modelo de tres compartimentos

En un modelo de tres compartimentos un medicamento administrado puede moverse en forma reversible entre los compartimentos 1 y 2 bajo el control de ratas constantes  $k_{12}$  y  $k_{21}$ , y entre los compartimentos 1 y 3, bajo el control de las ratas constantes de transferencia  $k_{13}$  y  $k_{31}$  hasta que sea removido irreversiblemente a partir del compartimento 1 a una rata determinada por otra rata constante  $k_{10}$ . Por convención, se considera que el medicamento degradado o excretado permanece en el compartimento 0. El volumen aparente del compartimento 1 es  $V_1$ . El movimiento del medicamento entre el compartimento 1 y los periféricos 2 y 3 constituye la distribución, y la remoción del medicamento del compartimento 1 por la vía  $k_{10}$  es la eliminación (figura 4-4).

Los modelos farmacocinéticos son herramientas convenientes para trabajar, describir y predecir las concentraciones plasmáticas de un medica-

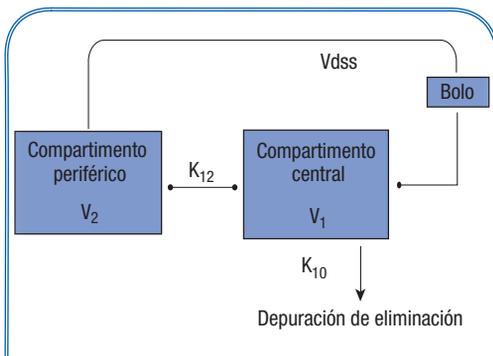


FIGURA 4-3 Modelo de dos compartimentos.

mento, pero no ofrecen ninguna visión de la realidad fisiológica o anatómica. La única equivalencia biológica que se puede atribuir correctamente a estos modelos, es que el medicamento permanece en el compartimento 1, o compartimento central, considerado como el mismo plasma. Por consiguiente, las concentraciones en el plasma y en el compartimento central son sinónimas.

Se aceptan, entonces, dos volúmenes periféricos,  $V_2$  y  $V_3$ , y un volumen aparente total de distribución ( $V_T$ ); luego,

$$V_T = V_1 + V_2 + V_3.$$

Los volúmenes de los compartimentos son llamados aparentes puesto que no representan espacios físicos sino que dan únicamente una constante de proporcionalidad para explicar las relaciones entre las concentraciones plasmáticas medidas del medicamento y la cantidad de medicamento que se haya administrado.

Dados los valores para cada uno de los volúmenes de los compartimentos, la concentración del medicamento en cada compartimento puede definirse como la cantidad de medicamento en el compartimento dividida por el volumen del compartimento.

El movimiento del medicamento a través de todo el modelo puede tenerse en cuenta en términos de gradientes de concentración de bajo flujo, en el cual la rata de transferencia del medicamento entre

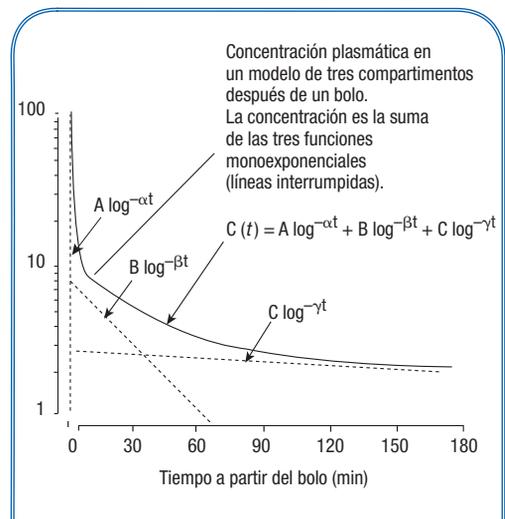


FIGURA 4-4 Modelo de tres compartimentos. A y B son los compartimentos;  $t$  es el tiempo;  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  son las concentraciones eliminadas en  $t$ .

los compartimentos está gobernada por las ratas constantes. Así mismo, la rata a la cual el medicamento es removido del compartimento central en cada momento en el tiempo, es directamente proporcional a la cantidad de medicamento en el compartimento central en cada momento en el tiempo, donde  $k_{10}$  es la proporcionalidad constante y la depuración del compartimento central es:

$$Cl_1 = V_1 k_{10}.$$

La concentración en un modelo de tres compartimentos puede, entonces, describirse en tres formas que son matemáticamente equivalentes: 1) tres volúmenes y tres depuraciones; 2) cinco ratas constantes y un factor en forma escalada, y 3) una ecuación triexponencial.

Shwilden, basándose en el concepto de adición, de acuerdo con lo anterior, describió su técnica de bolo, eliminación y transferencia, en la cual se fundamentan las conductas actuales:

- B:** bolo para llenar el compartimento central ( $C_{ter} \times Vd$ ),
- E:** infusión para compensar la pérdida de medicamento por los procesos de eliminación ( $C_{ter} \times Cl$ ),
- T:** una infusión más para compensar la disminución exponencial y, así, reemplazar la transferencia del medicamento en los compartimentos periféricos.

Dosis de mantenimiento ( $Dm$ ) =

$$= C_{ter} \times Vd \times (k_{10} + [k_{12} \log - k_{21} t] + [k_{13} \log - k_{31} t]).$$

Expresado también como:

$$C = A \times \log^{\alpha t} + B \times \log^{\beta t} + C \times \log^{\lambda t}.$$

En este caso, las constantes de intersección  $A$ ,  $B$  y  $C$  son los coeficientes de las fracciones que denotan las concentraciones relativas de cada una de las tres ratas constantes híbridas,  $\alpha$  (vida media de distribución rápida),  $\beta$  (vida media de distribución lenta o redistribución) y  $\lambda$  (vida media de eliminación).

Las diferentes constantes (10, 12 y 13) significan las ratas constantes de transferencia entre los compartimentos, y  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\lambda$  son exponentes que se indizan en forma decreciente e indican las constantes de eliminación asociadas a cada compartimento en tiempos determinados.

Las expresiones  $k_{12} \times \log^{-k_{21}}$ ,  $k_{13}^{-k_{31}}$  o  $k_n \log^{-k_n}$ , se denominan funciones de unidad de disposición.

Entonces, existen ratas constantes de transferencia entre los compartimentos y ratas constantes de eliminación de diferentes términos exponenciales.

Las depuraciones entre compartimentos son cálculos independientes del volumen de la transferencia del medicamento y están determinadas por el flujo sanguíneo y la permeabilidad capilar.

Recordemos que los compartimentos carecen de realidad fisiológica y, hasta el momento, son imaginarios por la imposibilidad de medir las concentraciones exactas en cada órgano o tejido.

### Modelo de tres compartimentos e infusión continua

Las funciones de unidad de disposición reportadas para los anestésicos intravenosos son también expresadas como:

$$P \log^{-\pi t} + A \log^{-\alpha t} + B \log^{-\beta t},$$

con  $\pi > \alpha > \beta$ .

Volviendo a nuestra discusión de modelos de tres compartimentos descritos, además con  $P$ ,  $\pi$ ,  $A$ ,  $\alpha$ ,  $B$ ,  $\beta$ , que también definen las unidades de función de disposición, podemos manipular algebraicamente para computar  $V_1$ ,  $k_{10}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{13}$  y  $k_{31}$  para un modelo de tres compartimentos. Por definición, la vida media de eliminación en un modelo de múltiples compartimentos se computa como el logaritmo natural de 2 dividido por el menor exponencial en la función de unidad de disposición. La razón para esto es la percepción de que el término en la unidad de función de disposición contenido en  $\beta$  pertenece predominantemente a la porción final en la caída de la curva en la respuesta al bolo, lo cual se acepta que depende principalmente de los procesos de eliminación.

Cuando una infusión continua a una rata constante se administra en un modelo de tres compartimentos, la concentración plasmática del medicamento alcanza un valor en estado de equilibrio igual a la rata de infusión dividida por la depuración, igual que en un modelo de un compartimento, pero aquí, el alcance del estado de equilibrio es triexponencial. Además, la forma como la concentración plasmática del medicamento disminuye en un modelo de tres compartimentos una vez que la infusión se ha detenido, depende de la duración de la infusión la cual es consecuencia de la distribución del medicamento dentro y fuera de los compartimentos periféricos.

Computación de las vidas medias y de los parámetros para un modelo de tres compartimentos a partir de constantes para una unidad de función de disposición triexponencial:

Funciones de unidad de disposición:

$$Udf(t) = P \log^{-\pi t} + A \log^{-\alpha t} + B \log^{-\beta t}$$

donde  $\pi > \alpha > \beta$ .

Vidas medias computadas como:

Vida media de distribución rápida:

$$t_{1/2\pi} = \frac{(\log 2)}{\pi}$$

Vida media de distribución lenta:

$$t_{1/2\alpha} = \frac{(\log 2)}{\alpha}$$

Vida media de eliminación:

$$t_{1/2\beta} = \frac{(\log 2)}{\beta}$$

Parámetros computados para modelos de tres compartimentos como:

$$V_1 = \frac{1}{P + A + B},$$

donde,

$$x = \frac{-(\pi B + \pi A + \beta P + \beta A + \alpha P + \alpha B)}{P + A + B},$$

$$y = \frac{\pi \alpha B + \pi \beta A + \alpha \beta P}{P + A + B},$$

$$k_{10} = \frac{\pi \alpha \beta}{k_{21} k_{31}},$$

$$k_{13} = \pi + \alpha + \beta - (k_{10} + k_{12} + k_{21} + k_{31}).$$

Los términos de la ecuación triexponencial pueden transformarse matemáticamente para describir los componentes del modelo de compartimentos que sugiere alguna idea de las depuraciones y la fisiología de los volúmenes de distribución. Las relaciones matemáticas entre la relación coeficientes/exponentes, ratas constantes, volumen central y volúmenes/eliminación las podemos observar en la tabla 4-1.

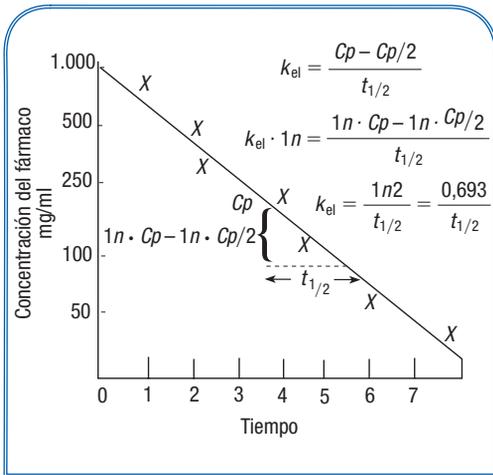
## ELIMINACIÓN DE ORDEN CERO

Mientras que la mayoría de los medicamentos son eliminados por procesos de primer orden (proporción constante en unidad de tiempo o exponencial o logarítmica), algunos —como el alcohol— son eliminados por el proceso llamado de orden cero (cantidad constante en unidad de tiempo). Además, es de particular importancia la situación en la cual un proceso de primer orden se cambia a un proceso de orden cero con dosis elevadas; así que, mientras un aumento en la dosis de un medicamento eliminado por cinética de primer orden produce un incremento plasmático proporcional, un incremento similar en la dosis para un medicamento eliminado por cinética de orden cero producirá una elevación mayor en los niveles plasmáticos y un mayor tiempo necesario para la eliminación del medicamento (figura 4-5).

Esto puede, por lo tanto, crear una situación muy peligrosa; medicamentos tales como la fenitoína, los salicilatos y la teofilina presentan una eliminación de primer orden a bajas dosis y de orden cero a dosis mayores a causa de la saturación de los procesos de eliminación. En consecuencia, un incremento en la dosis produce el aumento esperado y proporcional

**Tabla 4-1 Modelo de tres compartimentos. Relaciones entre los parámetros farmacocinéticos**

Forma exponencial (coeficiente/exponente)	Volumen central constantes microrrata	Volúmenes y depuraciones
$A = (k_{21}^{-\lambda_1}) \cdot (k_{31}^{-\lambda_1})$	Vc ( $V_1$ )	$V_1$
$B = (k_{21}^{-\lambda_2}) \cdot (k_{31}^{-\lambda_2})$	$K_{10} = Cl_1/V_1$	$V_2 = V_1 \cdot k_{12}/k_{21}$
$C = (k_{21}^{-\lambda_3}) \cdot (k_{31}^{-\lambda_3})$	$K_{12} = Cl_2/V_1$	$V_3 = V_1 \cdot k_{13}/k_{31}$
$\alpha = \lambda_1$	$K_{13} = Cl_3/V_1$	$Cl_1 = V_1 \cdot k_{10}$
$\beta = \lambda_2$	$K_{21} = Cl_2/V_2$	$Cl_2 = V_1 \cdot k_{12} = V_2 \cdot k_{21}$
$\gamma = \lambda_3$	$K_{31} = Cl_3/V_3$	$Cl_3 = V_1 \cdot k_{13} = V_3 \cdot k_{31}$



**FIGURA 4-5** Representación logarítmica de la distribución monocompartmental y eliminación de orden cero de un determinado fármaco.

en los niveles plasmáticos hasta que se obtiene la saturación, momento en el cual los niveles plasmáticos aumentan rápidamente a pesar de haber muy pocos aumentos en la dosis.

Por el contrario, el tiopental a la dosis requerida para la inducción de la anestesia (3 mg/kg) se elimina por cinética de primer orden, pero a altas dosis se elimina por un proceso de orden cero, lo cual da como resultado una prolongación inesperada del tiempo de recuperación que sigue a una infusión de una dosis elevada comparada con la que sigue a una dosis única estándar.

## CONCENTRACIÓN EN ESTADO DE EQUILIBRIO

Dado que los medicamentos se suministran en anestesia en bolos repetidos o en infusión continua para mantener el efecto terapéutico constante, entonces, la concentración plasmática en el estado de equilibrio ( $C_{ss}$ ) obtenida por infusión continua se puede determinar a partir de la eliminación y de la tasa de administración. Por consiguiente, el estado de equilibrio se obtiene cuando la tasa de administración es igual a la de eliminación:

$$\text{Rata de administración} = \text{rata de eliminación}$$

$$\text{Rata de administración} = Cl \times C_{ss}$$

Por lo tanto,

$$\frac{\text{Rata de administración}}{Cl} = C_{ss}$$

A partir de los valores conocidos, o calculados, del perfil cinético de un medicamento (vida media, depuración, volumen de distribución), generalmente es predecible si el agente puede ser usado o continuarse mediante la administración por incrementos múltiples o infusión continua para el mantenimiento de la anestesia. El medicamento más apropiado sería aquel que tuviese eliminación alta, vida media de eliminación terminal y vida media sensible al contexto cortas, vías metabólicas no saturables y falta de toxicidad del solvente.

Cuando se requiere un efecto inmediato, o cuando la vida media de un medicamento es prolongada, no sería práctico esperar hasta que el fármaco se haya acumulado en su estado de equilibrio (cuatro vidas medias) mediante infusión. Puede, entonces, utilizarse una dosis de carga para obtener la concentración terapéutica y el estado de equilibrio deseado rápidamente. La dosis de carga requerida será la cantidad total de medicamento que debe estar en el cuerpo para obtener la concentración plasmática requerida.

## TIEMPO MEDIO

### Tiempo medio de eliminación

Es posible predecir el cambio de los niveles plasmáticos de los medicamentos y para los que se eliminan por cinética de primer orden; las predicciones se basan en la tasa constante de eliminación ( $k_d$ ).

Como vimos anteriormente, la cinética de eliminación de primer orden se refiere a un proceso en el cual la cantidad o concentración del medicamento en el cuerpo disminuye logarítmicamente en el tiempo.

La tasa de eliminación es proporcional a la concentración del medicamento; por lo tanto, la cantidad de medicamento removida por unidad de tiempo varía proporcionalmente con dicha concentración.

Como la vida media es la cantidad de tiempo requerido para que la cantidad total de medicamento en el cuerpo o la concentración plasmática del mismo disminuya a la mitad y se

expresa como el tiempo medio  $\beta$ , es una variable importante por considerar cuando hay preguntas como: ¿cuánto tiempo se necesita para que un medicamento alcance una concentración en un estado de equilibrio a un esquema de dosis constante?

El tiempo requerido para que la concentración del medicamento alcance el estado de equilibrio se determina por su vida media. Una vida media llega a 50 %, dos vidas medias a 75 %, tres vidas medias a 87,5 % y cuatro vidas medias alcanzan el 93,75 % del estado de equilibrio. En la mayoría de las situaciones clínicas, el estado de equilibrio se acepta que se obtiene después de 3 a 4 vidas medias.

### Tiempo para la eliminación del medicamento

La vida media puede, además, utilizarse para saber cuánto tiempo toma la eliminación completa del medicamento una vez haya cesado el suministro y se consideran los mismos tiempos que se obtienen para el estado de equilibrio en forma inversa.

La concentración real del medicamento en la biofase no se puede medir. Sin embargo, el efecto se relaciona en cierta forma con la concentración local. Utilizando, entonces, medidas rápidas de dicho efecto del medicamento comparadas con el tiempo de este, es posible tomar un modelo de la rata del flujo del medicamento dentro y fuera de la biofase; utilizando dichos valores, se puede adicionar un nuevo compartimento, o sea, el efectivo y se puede considerar como el compartimento hipotético cuya concentración va paralela con el tiempo en el cual se consigue el efecto del fármaco.

El compartimento efectivo es tan pequeño que no influye sobre la farmacocinética del medicamento.

El retardo para conseguir el efecto se mide por la  $k_{e0}$  y se define como una rata constante que refleja el transporte del medicamento fuera del compartimento efectivo.

La cantidad de medicamento en la biofase es imposible de establecer actualmente y puede comprender membranas, receptores y otras estructuras moleculares.

Si se infunde el medicamento y se mantiene la concentración plasmática constante, toma una cierta cantidad de tiempo para que la biofase

se equilibre con la sangre, lo cual se entiende como el  $t_{1/2} k_{e0}$  o el tiempo requerido para que la concentración en la biofase alcance el 50 % de la concentración plasmática y puede calcularse como  $0,693/k_{e0}$  y, a su vez, refleja el tiempo medio del máximo efecto.

El tiopental, el propofol y los analgésicos opiáceos potentes (supermorfinas) tienen dicho tiempo medio extremadamente rápido y, por lo tanto, una respuesta inmediata en el caso de que se pierda el efecto del anestésico.

Se debe tener en cuenta que la desaparición del medicamento (concentración) depende no solo de la eliminación (vida media de eliminación) sino también de la redistribución.

Hablando de los opiáceos, vemos que el incremento de la dosis de un agonista  $\mu$  puro, como el fentanilo, resulta en un efecto mayor. Todos estos medicamentos exhiben una farmacocinética lineal y, por lo tanto, al incrementar la dosis aumenta la concentración plasmática, lo que resulta en un mayor efecto, el cual se torna importante para establecer la relación concentración-respuesta para cada efecto específico de cada opiáceo, como analgesia, depresión respiratoria, etc. Si esta relación es bien entendida, se obtiene un método muy seguro para el transporte del opiáceo, se consigue la concentración deseada y se permite una dosificación más precisa.

Según esto, la concentración plasmática refleja la concentración en el receptor, pero esto no es verdad para todos los fentanilos. Utilizando el electroencefalograma como una medida sustitutiva del efecto sobre el receptor, se ha podido demostrar el lapso entre la concentración plasmática y el efecto del medicamento; este concepto corresponde también al término de la histéresis.

$$\text{Dosis de carga} = C_{\text{objetivo}} \times V_{\text{efecto pico}}$$

$$V_{\text{efecto pico}} = \frac{\text{Volumen inicial}}{\text{Concentración plasmática}}$$

Dos mediciones importantes en el uso clínico de los opiáceos en anestesia según algunos investigadores son: la concentración analgésica efectiva mínima para el tratamiento del dolor intraoperatorio y la  $Cp_{50}$ , o sea, la concentración plasmática del opiáceo cuando se combina con óxido nitroso al 70 %, el cual previene una respuesta somática, hemodinámica o autónoma en el 50 % de los pacientes después de la incisión

de la piel. Se han determinado otras dos mediciones adicionales de concentración-efecto que son: la concentración del opiáceo para reducir la concentración alveolar mínima del isoflurano al 50 % y la concentración requerida del opiáceo para producir una reducción del 50 % en la frecuencia del perfil espectral ( $IC_{50}$ ).

El concepto de  $DE_{50}$  puede cambiar con frecuencia por ser utilizado para describir la concentración plasmática a la cual el 50 % de los pacientes tienen el 100 % del efecto farmacodinámico deseado, por ejemplo, la inconciencia.

Esta dosis depende de los estímulos; se requiere una mayor concentración de fentanilo para bloquear los estímulos de la intubación que para el cierre de la piel. También es ampliamente influida por el uso simultáneo de otros fármacos. La combinación de varios fármacos cambia la dosis en forma diferente para cada una cuando son utilizadas solas. Se ha visto, también, un retardo entre la respuesta dinámica pico y la concentración plasmática después de un bolo de un anestésico intravenoso y esto se conoce como disociación cinetodinámica (figura 4-6).

Al entender el valor de  $k_{e0}$  de cada uno de los opiáceos conseguimos un mejor uso intraopera-

torio de cada uno de ellos. Un nuevo concepto farmacocinético importante para la administración de cualquier medicamento es el tiempo medio sensible al contexto. Tradicionalmente, el concepto de tiempo medio de eliminación se ha utilizado para describir la duración del efecto del fármaco. Sin embargo, la terminación de dicho efecto depende de la duración de su suministro y la relación compleja entre la redistribución y la eliminación desde el momento de la suspensión de dicho suministro.

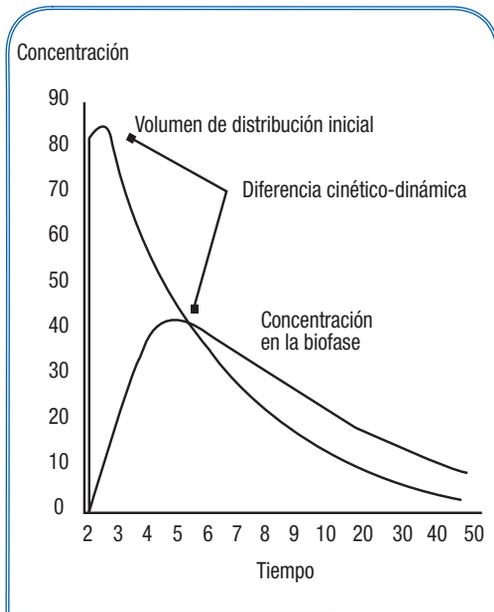
### Tiempo medio plasmático sensible al contexto

La vida media es una propiedad intrínseca de los modelos de un compartimento y es de gran utilidad para predecir la concentración plasmática de un medicamento cuando su farmacocinética puede describirse utilizando un modelo de un compartimento.

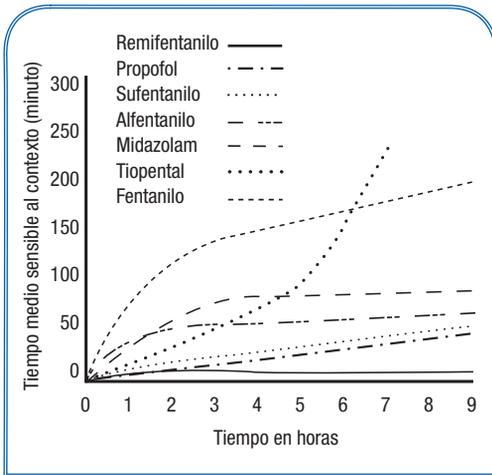
En general, ni el  $t_{1/2\beta}$  ni cualquier otro parámetro único que pueda ser extraído de un modelo de múltiples compartimentos, o su función de unidad de disposición, será útil para predecir la rata a la cual la concentración plasmática del medicamento disminuirá después de terminar una infusión.

Es, entonces, instructivo considerar la noción de tiempo medio sensible al contexto que, también, se define como el tiempo requerido para que la concentración del fármaco en el compartimento central disminuya en el 50 % (un tiempo medio) de la concentración plasmática del mismo después de la terminación de un esquema de infusión (por ejemplo, tipo BET) diseñado para mantener una concentración plasmática durante un período específico (el contexto). Es importante determinar el tiempo medio con respecto a un contexto específico porque para la mayoría de los fármacos el tiempo medio se incrementa ampliamente en cuanto la duración de la infusión varía desde pocos minutos hasta muchas horas.

Este tiempo medio no es una vida media, excepto en un modelo de un compartimento. En otras palabras, el tiempo medio sensible al contexto plasmático es el tiempo requerido para que la concentración disminuya en 50 %, únicamente si se comienza a contar inmediatamente después de la terminación de la infusión de una duración determinada (figura 4-7).



**FIGURA 4-6** Diferencias entre la concentración inicial plasmática y en el sitio efectivo (es la disociación cinético-dinámica).



**FIGURA 4-7** Tiempo medio plasmático sensible al contexto.

### Tiempo medio plasmático sensible al contexto en términos de volumen y depuración

Con el  $V_1$  y las ratas constantes de tres compartimentos computadas a partir de la unidad de función de disposición, es posible asignar un valor al volumen aparente de los compartimentos periféricos y concebir el intercambio del medicamento entre los compartimentos periféricos y el central en términos de depuración entre compartimentos. Los volúmenes  $V_2$  y  $V_3$  y las depuraciones entre compartimentos  $Cl_2$  y  $Cl_3$  de los compartimentos periféricos, se computan mediante  $V_1$ ,  $k_{10}$ ,  $k_{12}$ , y  $k_{13}$ . En general, se ve que  $V_3$  es mucho mayor que  $V_2$  y  $V_1$ , y que  $Cl_2$  es mayor que  $Cl_1$  y  $Cl_3$ . Esta última observación ha llevado a la identificación de los compartimentos 2 y 3 como los compartimentos rápido y lento, respectivamente. La magnitud del  $Cl_3$  en relación con el  $Cl_1$  varía de fármaco a fármaco.

Recordemos que la depuración central ( $Cl_1$ ) es el volumen del plasma (o compartimento central líquido) a partir del cual todo fármaco es removido irreversiblemente por unidad de tiempo. La depuración entre compartimentos se considera como algo muy sutil. La depuración ( $Cl_2$ ) entre los compartimentos 1 y 2, por ejemplo, es el volumen de líquido que contiene el fármaco y que se mueve por unidad de tiempo del compartimento 1 al compartimento 2, mientras que un volumen igual de líquido que contiene el fármaco se mueve simultáneamente

del compartimento 2 al compartimento 1. Inmediatamente después de que la infusión intravenosa ha comenzado, la concentración plasmática del fármaco comienza a elevarse pero la concentración en el compartimento 2 es cero. La  $Cl_2$  causa la transferencia de líquido que contiene fármaco dentro del compartimento 2 y la transferencia de un volumen igual del líquido libre de medicamento (inicialmente) en el compartimento 1.

La concentración de fármaco en el compartimento 2 comienza a aumentar, pero el contenido del compartimento 1 se diluye, lo cual evita que la concentración plasmática del medicamento suba tan rápidamente como podría suceder en un modelo de un compartimento del mismo  $V_1$  y  $Cl_1$ . En el estado de equilibrio durante una infusión continua, el número de moléculas del fármaco eliminado por  $Cl_2$  en cada dirección es igual, así que no hay transferencia neta de medicamento entre los compartimentos. La verdadera implicación es que la concentración del fármaco en un compartimento periférico con una depuración mayor y volumen pequeño, se equilibra con la del compartimento central mucho más rápidamente que una concentración de fármaco en un compartimento periférico de baja depuración y mayor volumen.

Después de un bolo o de una infusión breve, el compartimento 2 frecuentemente es el factor determinante primario del tiempo medio plasmático sensible al contexto, si por breve entendemos una infusión que no ha sido mantenida un tiempo suficientemente prolongado para permitir que el compartimento 2 alcance el equilibrio con la concentración plasmática del fármaco. Al terminar tal infusión, la  $Cl_2$  relativamente mayor causa una transferencia rápida neta del fármaco fuera del plasma en el compartimento 2; ahora bien, a continuación y según la magnitud de  $V_2$ , suficiente fármaco puede dejar el compartimento central por este mecanismo y disminuir sustancialmente la concentración plasmática del mismo. Además, después de infusiones más prolongadas el compartimento 2 está en equilibrio muy cercano con el compartimento central y puede tener menos impacto sobre la cinética posterior a la infusión, pero como la depuración central y, posiblemente, la transferencia continua de fármaco en el compartimento 3 disminuye su concentración plasmática, el compartimento 2 devuelve rápidamente fármaco hacia el plasma. En consecuencia, disminuye la pendiente de la

concentración plasmática en cierta extensión, sin embargo, el tamaño relativamente pequeño del  $V_2$  comparado con el  $V_3$  probablemente garantiza que esto no tenga un impacto en las concentraciones del fármaco en el compartimento central posterior a la infusión tan dramáticamente como lo tienen la depuración central y la cinética del compartimento 3.

Supuesto un modelo específico, una pequeña relación  $V_1:Cl_1$  o una pequeña relación de la depuración lleva a un tiempo medio plasmático sensible al contexto relativamente más corto, aún después de infusiones prolongadas. Puesto que  $V_1:Cl_1 = V_1:V_1 k_{10} = 1/k_{10}$ , una pequeña relación  $V_1:Cl_1$  indica que la rata constante de eliminación  $k_{10}$  es mayor, lo cual significa que el fármaco está siendo removido rápidamente del compartimento central. No es raro, entonces, que un modelo con una relación  $V_1:Cl_1$  relativamente pequeña, pueda tener tiempos medios relativamente cortos (tablas 4-2 y 4-3).

A menos que la infusión haya continuado durante el tiempo suficiente para permitir que la concentración del fármaco en ambos compartimentos periféricos se equilibre con la concentración del mismo en el compartimento central, uno o ambos de los compartimentos periféricos continúa captando medicamento después de ha-

berse suspendido la infusión. Eventualmente, la concentración en cada compartimento periférico alcanza el equilibrio con la del compartimento central y, en este momento, la transferencia neta del fármaco entre los dos compartimentos termina. Los procesos de eliminación continúan removiendo el medicamento del organismo y su concentración en el compartimento central disminuye por debajo de la del compartimento periférico.

En un esfuerzo por restablecer el equilibrio con el compartimento central, el compartimento periférico comienza a retornar fármaco hacia el plasma, pero en forma lenta si el compartimento periférico es también lento. La implicación práctica de esta lentitud es que el retorno del fármaco a partir del compartimento periférico es relativamente lento de acuerdo con la capacidad de depuración central para remover el fármaco del organismo, y el resultado final es que su concentración plasmática no es sostenida por el influjo del medicamento del compartimento periférico.

El tiempo requerido para que un compartimento periférico se equilibre con una concentración del fármaco en el compartimento central relativamente constante, puede calcularse computando un tiempo de llenado constante calculado como  $1/k_{21}$  y  $1/k_{31}$  para el compartimento rápido y el lento, respectivamente. Para la mayoría de los modelos farmacocinéticos, el compartimento 2 se equilibra con el plasma muy rápidamente, pero, por lo general, el compartimento 3 está mucho menos equilibrado al finalizar una infusión. La continuación del flujo (neto) o distribución del fármaco fuera del plasma en el compartimento 3 puede ser un mecanismo importante para acelerar la disminución posterior a la infusión en su concentración plasmática.

**Tabla 4-2 Computación de volúmenes y depuraciones para un modelo de tres compartimentos**

Compartimento	Volumen	Depuracion
Central	$V_1$	$Cl_1 = V_1 k_{10}$
Rápido	$V_2 = V_1 k_{12}/k_{21}$	$Cl_2 = V_1 k_{12}$
Lento	$V_3 = V_1 k_{13}/k_{31}$	$Cl_3 = V_1 k_{13}$

**Tabla 4-3 Volúmenes de distribución y depuración de algunos medicamentos utilizados en TIVA**

	Volúmenes de distribución y depuración de algunos medicamentos utilizados en TIVA					
	Vd			Cl		
	Litros			Litros/hora		
	$Vd_1$	$Vd_2$	$Vd_3$	$Cl_{10}$	$Cl_{21}$	$Cl_{31}$
Fentanilo	7,3	33,9	275,6	36,5	207,7	99,2
Alfentanilo	7,2	11,1	9,7	214,0	45,0	7,4
Remifentanilo	5,1	99,9	5,4	156,3	123,0	4,6
Propofol	15,9	32,4	202,0	113,6	106,9	40,0

## ESQUEMAS DE INFUSIÓN PARA MODELOS DE TRES COMPARTIMENTOS

A causa de la distribución, los esquemas de infusión para un fármaco de cinética de compartimentos múltiples deberían ser teóricamente mucho más complejos que los de un modelo de un compartimento.

Consideremos un fármaco con un modelo de tres compartimentos para el cual se desea mantener una concentración plasmática determinada; si se utiliza una dosis de carga de  $V_1 C_{p_d}$  más una infusión de  $V_1 k_{10} C_{p_d}$ , se obtiene una  $C_{p_d}$  inicialmente, pero existe un periodo para obtener el estado de equilibrio mientras se establece una transferencia neta de medicamento dentro de los compartimentos periféricos durante el cual la concentración plasmática cae. En cambio, si se usa una dosis de carga de  $V_T C_{p_d}$ , la concentración plasmática inicialmente es mayor, pero cae eventualmente algo por debajo de la  $C_{p_d}$  debido a que una cantidad apreciable de la dosis de carga se elimina a partir del compartimento central y luego se desvía hacia la concentración del estado de equilibrio de la  $C_{p_d}$ .

Para mantener una concentración plasmática del fármaco es necesario administrar una dosis de carga de  $V_1 C_{p_d}$  más una infusión constante de  $V_1 k_{10} C_{p_d}$  más una infusión por la declinación exponencial de  $k_{13}e^{-k_{31}t}$  y  $k_{12}e^{-k_{21}t}$ . Este es el esquema de infusión BET. La dosis de carga, o bolo, logra la concentración plasmática del fármaco inmediatamente. La infusión constante reemplaza la pérdida del medicamento por el proceso de eliminación y la infusión para la declinación exponencial tiene en cuenta la distribución o transferencia del mismo hacia los compartimentos periféricos. Esto se consigue mediante la bomba de infusión computarizada (TCI, por el nombre que recibe el procedimiento en inglés: *target controlled infusion*).

## Modelo para un compartimento efectivo

Si se monitoriza cuidadosamente el efecto anestésico (electroencefalograma, perfil bispectral), se observa que hay un retardo entre los cambios en la concentración plasmática del fármaco —y el que está computado en los compartimentos periféricos— y los cambios del efecto. Este fenómeno es referido como la disociación cineticodinámica y se caracteriza por la histéresis graficada entre la concentración del fármaco en el plasma y el efecto. Se ha adicionado ahora un nuevo compartimento (el efectivo), el cual recibe una mínima cantidad de fármaco  $k_{e1}$  sin causar alteraciones de la concentración plasmática del fármaco. Para conveniencia matemática, se acepta que no retorna al plasma la mínima cantidad de fármaco que

entra al compartimento efectivo y es gobernada por una rata constante  $k_{e0}$ .

Se ha determinado un valor numérico para la  $k_{e0}$  por modelos de regresión no lineal de medidas simultáneas de concentración plasmática del fármaco y su efecto específico. En general, estos procedimientos requieren que se presuma que el efecto es inmediato a la concentración del fármaco en el compartimento efectivo y, también, la forma de la relación entre la concentración en el compartimento efectivo y el efecto, por ejemplo, el modelo sigmoideo E.

Mediante bombas de infusión controladas por computador, pueden obtenerse esquemas de dosificación intravenosa tipo BET con concentraciones plasmáticas específicas del fármaco sin sobredosificación y pueden mantenerse en forma indefinida pero, definitivamente, el perfil de la concentración ideal en el compartimento efectivo aún no se conoce.

Ninguno de los esquemas de infusión con dosis de carga basadas en el  $V_i$ , el  $V_T$  o el  $V_{\text{efecto pico}}$  con una infusión de mantenimiento  $C_{p_d} V_1 k_{10}$  tiene una justificación teórica definida. La dosis de carga basada en el  $V_i$  no parece tener justificación. Pero la dosis de carga basada en el  $V_T$  produce concentraciones plasmáticas del fármaco muy elevadas. El cálculo en el cual se basa la dosis de carga sobre el  $V_{\text{efecto pico}}$  es aceptable en cuanto depende de la magnitud con la cual se manifiestan los efectos adversos por la concentración plasmática pico del fármaco y por aquella a la cual las concentraciones por debajo de la  $C_{p_d}$  son subterapéuticas.

Una observación adicional es que, cuando la infusión se termina, el descenso de la concentración del fármaco en el compartimento efectivo se mantiene por encima de la del plasma. Esto sugiere que es mejor usar la computación de los tiempos medios sensibles al contexto del compartimento efectivo que los tiempos medios plasmáticos sensibles al contexto, como medio para indicar la duración anticipada del efecto del fármaco. El tiempo medio sensible al contexto del compartimento efectivo puede definirse como el número de minutos que se cuentan a partir del momento en que se finaliza una infusión computada mediante objetivo en el compartimento efectivo hasta que la concentración del fármaco en dicho compartimento haya disminuido a la mitad del máximo efecto logrado con la concentración en el compartimento efectivo obtenida a partir de una infusión de una duración determinada.