



Figura 11. Modelo del compartimento del efecto.

ma y biofase, depende de las características fisiocóquímicas del fármaco, de la fijación a proteínas plasmáticas y de factores propios del tejido donde actúa el fármaco. Los parámetros, incluido K_{e0} , se estiman resolviendo las ecuaciones exponenciales que caracterizan el modelo (Fig. 11).

En la práctica clínica se sabía que fármacos muy liposolubles tardaban más tiempo en mostrar un efecto y esto que parecía paradójico (en teoría difundirían más rápido) puede ahora entenderse ya que estos fármacos poseerían una menor K_{e0} o, lo que es lo mismo, un mayor tiempo de vida media de K_{e0} .

Conviene recordar que:

$$t_{1/2 K_{e0}} = 0,693 / K_{e0}$$

Desde un punto de vista fisiológico, una explicación a este hecho podría ser que los fármacos liposolubles tienen una mayor tendencia a disolverse a las grasas del lugar donde van a ejercer su efecto (SNC, etc.) y por ello, alcanzarían el equilibrio más lentamente. En lo que se refiere a los opioides, alfentanilo y remifentanilo alcanzan el pico de concentraciones en el lugar del efecto (C_e) muy rápidamente tras un bolus IV, sin embargo, fentanilo y sufentanilo tardan más.

Este nuevo concepto del compartimento del efecto ha llevado a revisar alguna de las pautas de administración y del ajuste de dosis.

En 1968, Kruger-Thiemer⁽⁷⁾ describió pautas teóricas de infusión (basadas en modelos cinéticos clásicos) para fármacos IV que se ajustan a modelos multicompartimentales, y demostró su utilidad para evitar la acumulación del mismo una

vez suspendida la infusión. Este régimen teórico-empírico se conoce con el nombre de esquema de BET. Consiste en la administración de un bolus inicial cuya dosis se calcularía en función de V_1 , seguido de una infusión cuya velocidad se calcularía en función del Cl . La novedad del esquema reside en que la velocidad de infusión se va reduciendo exponencialmente para compensar los aclaramientos intercompartimentales. Por ejemplo, para mantener una concentración de 1,5 ng/ml de alfentanilo habrá que seguir el siguiente protocolo de infusiones: 4,5 $\mu\text{g/kg/hora}$ los primeros 15 minutos; 3,6 $\mu\text{g/kg/hora}$ hasta los 30 minutos; 2,7 $\mu\text{g/kg/hora}$ hasta los 60 minutos; 2,1 $\mu\text{g/kg/hora}$ hasta los 120 minutos y, por último, 1,5 $\mu\text{g/kg/hora}$ hasta los 180 minutos. Posteriormente, aunque en la práctica clínica se sigue utilizando estos esquemas de infusión, se han ido modificando los modelos teniendo en cuenta el compartimento del efecto antes comentado. La introducción de programas de ordenador más sofisticados que resuelven todo tipo de ecuaciones exponenciales ha hecho que estos modelos tengan aplicabilidad clínica a pesar de su complejidad. Así por ejemplo, se ha podido observar para fentanilo que si se utiliza el V_1 , que es de 13 L, para calcular la dosis en bolus necesaria para alcanzar una C_{e50} hipnótica de 3 ng/mL, ésta resultaría ser 39 μg ($V_1 = \text{Dosis}/C$). Un bolus de fentanilo de 39 μg alcanza la concentración plasmática deseada sólo en los primeros instantes pero estos niveles caen rápidamente. Los niveles en el lugar del efecto estarían muy alejados en todo momento de la concentración diana deseada de 3 ng/mL. Si se considera para el cálculo de la dosis el V_{EF} que es de 360 L para el fentanilo, la dosis necesaria será en este caso 1.060 μg . Un bolus de 1.060 μg produce un aumento impresionante de los niveles plasmáticos que persiste durante horas. Sin embargo, el volumen de distribución del compartimento del efecto (V_{dpe} , que ya se describe en la literatura para muchos fármacos) requeriría para alcanzar la concentración diana deseada una dosis de 225 μg que

produce el efecto máximo en 3,6 minutos; este régimen de dosificación es mucho más sensato que los anteriores. Lo mismo puede hacerse para el cálculo del régimen de infusión más adecuado, teniendo en cuenta las concentraciones del fármaco en el lugar del efecto. Estos cálculos se han introducido en los sistemas de infusión controlados por ordenador, concretamente para el propofol⁽⁸⁾. Se pueden encontrar más ejemplos específicos en la cita bibliográfica 9.

A pesar de que con estos nuevos modelos algunas de las peculiaridades mencionadas están explicadas para ciertos fármacos, los parámetros definidos en la bibliografía han sido calculados para poblaciones concretas (en general, individuos sanos) y de pequeño número, por lo que al utilizarlos para el ajuste de dosis, en la práctica clínica podemos seguir viendo amplia variabilidad en la respuesta. En este sentido se está tratando de introducir una nueva metodología utilizando programas complejos informáticos que permiten estudiar el máximo número de variables que influyen en los parámetros. Uno de ellos es el programa informático de modelos de efectos mixtos no lineales (NONMEM). La obtención del máximo número de covariables de los individuos (peso, edad, albúmina, α -1-glicoproteína ácida, etc.) nos permitirá una mejor caracterización de las fuentes de variabilidad en los parámetros.

El análisis poblacional farmacocinético/farmacodinámico (fc/fd) tiene como objetivo caracterizar las fuentes de variación sistémica en la relación dosis-concentración-respuesta y estimar la magnitud de la variabilidad tanto intra como interindividual en los parámetros. Además, contempla el estudio de dos niveles de variabilidad: la inter y la intraindividual, haciendo posible investigar las diferencias en el comportamiento fc/fd y, por lo tanto, identificar aquellas covariables que contribuyen en dichas diferencias. La inclusión de dichas covariables en el modelo de regresión final conllevaría a una reducción de la

variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos y como consecuencia, en la dosis en un paciente particular.

FARMACOCINÉTICA APLICADA A LOS FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR OTRAS VÍAS

Administración espinal

La farmacocinética de aquellos fármacos utilizados tanto por vía epidural como por vía intradural, resulta muy compleja ya que depende de varios factores entre los que destacan las características de solubilidad del fármaco, la vascularización de la zona de administración, el metabolismo *in situ*, etc. Es importante tener en cuenta que por estas vías se pretende obtener el efecto por mecanismos espinales, es decir, que los fármacos entren en contacto con los receptores situados a este nivel. Pero como ocurre con la mayoría de los opioides, a excepción de la morfina, la analgesia se produce mayoritariamente por redistribución cerebral, como se comentará más adelante.

Tras la administración epidural (Fig. 12) de un fármaco, éste puede sufrir tres procesos⁽¹⁰⁾:

- difundir a través de las meninges hasta el líquido cefalorraquídeo (LCR),
- acceder a circulación sistémica a través de los capilares sanguíneos presentes en la duramadre, y/o
- quedarse retenido en la grasa epidural.

Por otro lado, tras la administración intradural, el fármaco puede⁽¹⁰⁾:

- difundir desde el LCR, a través de la piamadre, hasta las porciones más superficiales de la médula espinal,
- acceder a áreas profundas de la médula espinal a través de los espacios de Virchow-Robin, que son extensiones del espacio subaracnoideo,
- difundir a través de la aracnoides y duramadre accediendo al espacio epidural, y/o

