



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: SOLUBILIDAD DE ANESTÉSICOS
INHALATORIOS**

Autor: Iraida Morales Del-Nero

Fecha: Junio de 2020

Tutor: José González Jiménez

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Relación solubilidad-velocidad de inducción y recuperación anestésica

- Coeficiente de partición sangre/gas
- Coeficiente de partición tejido/sangre

Relación solubilidad-potencia

- CAM
- Regla de Meyer Overton

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

Los anestésicos inhalados son fármacos que se utilizan durante intervenciones quirúrgicas para evitar molestias en los pacientes, produciendo de manera reversible y transitoria una depresión funcional de nuestro sistema nervioso central. Se administran vía inhaladora a través de un vaporizador en estado gaseoso, y debe realizar su trayecto anatómico desde el alveolo pulmonar hasta su órgano diana, el cerebro. En este proceso debe atravesar membranas y ser transportado a favor de gradientes de concentración, y uno de los factores determinantes para que esto ocurra es la solubilidad del fármaco en cuestión.

La solubilidad es un factor que influye tanto en el tiempo de inducción y de recuperación del estado anestésico, como en la potencia del mismo. En este trabajo, se ha relacionado la solubilidad de estos fármacos y su influencia en la velocidad de inducción de la anestesia utilizando datos de experimentos preexistentes. Para ello comparamos sus diferentes coeficientes de partición sangre/gas, reflejo de su solubilidad, en función de la variación del cociente entre la concentración de fármaco inspirada y la alveolar (FA/FI), que indica la velocidad con la que el fármaco es captado por sangre, para ser más tarde transportado al cerebro.

Con esto concluimos que los fármacos menos solubles, es decir, aquellos cuyo coeficiente de partición sangre/gas es menor, son aquellos que ejercen más rápido su efecto. Su baja solubilidad en sangre les permite equilibrar la presión parcial de fármaco en el alveolo y en sangre más rápidamente, de manera que esta no actúa como un reservorio inactivo, se satura más rápido de fármaco y, un vez disuelto, lo transporta a los tejidos. Por lo tanto, los fármacos menos solubles son aquellos que nos permiten realizar ajustes en la dosis de manera más rápida, ya que su velocidad de inducción es mayor, pero también la de recuperación, cuando el fármaco realiza el trayecto inverso para ser eliminado vía pulmonar.

Por otro lado, comparamos la liposolubilidad del fármaco con la potencia del mismo. Como reflejo de la liposolubilidad utilizamos el coeficiente aceite/gas, y como medida de la potencia la concentración alveolar mínima o CAM. La CAM es la cantidad mínima de fármaco a nivel alveolar que conseguiría anestesiarse al 50% de los sujetos. Tras relacionar ambos factores, concluimos que la CAM es inversamente proporcional a la liposolubilidad del fármaco y a su potencia. Cuanto mayor es la cantidad de fármaco necesaria para ejercer un efecto determinado, menor es su potencia, y menor es también su liposolubilidad.

Palabras clave: Solubilidad, anestésicos inhalatorios, coeficiente sangre/gas

INTRODUCCIÓN

La Anestesiología es la ciencia médica que tiene como finalidad aliviar el dolor y cuidar al paciente quirúrgico antes, durante y después de una intervención. Utilizando diferentes técnicas produce, de manera reversible y temporal, insensibilidad al dolor (analgesia), pérdida de conciencia (inconsciencia), amnesia, relajación muscular (pérdida de la movilidad) y protección neurovegetativa (pérdida de la actividad refleja). Los procedimientos de anestesia general se clasifican en dos grandes grupos en función de la vía de administración: la anestesia intravenosa y la anestesia inhalatoria. En esta revisión bibliográfica nos centraremos en la anestesia por vía inhalatoria, que fue la primera en utilizarse tanto en medicina humana como en la veterinaria.

Los anestésicos son fármacos que actúan a nivel de nuestro sistema nervioso central, produciendo un grado de depresión funcional del mismo para evitar molestias en pacientes que van a ser sometidos a actos dolorosos. Los agentes anestésicos inhalados se administran en estado de vapor a través de un vaporizador por vía inhalatoria. Su administración y la mayor parte de su eliminación es por vía pulmonar, lo que permite controlar de manera rápida y predecible la profundidad anestésica que produzcan. Se dividen en dos grandes grupos: por un lado los gases donde encontramos el óxido nitroso y el xenón; y por otra parte los líquidos volátiles, tanto éteres simples como el éter dietílico; éteres fluorados como el isoflurano, el enflurano, el sevoflurano y el desflurano; hidrocarburos halogenados simples como el cloroformo, e hidrocarburos halogenados fluorados como es el caso del halotano.

Su descubrimiento se remonta al siglo XIII cuando se sintetiza por primera vez el éter en España, pero tarda más de tres siglos en ser introducido en la práctica médica por el famoso alquimista suizo Paracelso, que lo administró a pacientes con dolores insoportables. No es hasta 1846 cuando se considera el inicio de la práctica anestésica, cuando William Thomas Green Morton, un odontólogo estadounidense, extirpó un quiste del cuello de un paciente usando éter como anestésico. Desde ahí se fueron sintetizando otros anestésicos como el óxido nitroso, el cloroformo, el éter vinílico, el tricloroetileno... pero muchos de estos resultaron ser demasiado inflamables y explosivos, y su utilización en la práctica clínica se redujo por estas mismas causas. A partir de 1950 se empiezan a sintetizar y a utilizar los hidrocarburos fluorados no inflamables, que son el halotano, el metoxiflurano, el enflurano, el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano. Estos dos últimos son los más utilizados en la práctica de la anestesia por vía inhalatoria hoy en día, por presentar una menor solubilidad que permite una rápida inducción de la anestesia y su recuperación, y por ser mejor tolerados por el organismo.

El principal objetivo de la anestesia por vía inhalatoria es conseguir una presión parcial de fármaco óptima y constante en su órgano diana, el cerebro. Esta está correlacionada con la concentración de anestésico y se puede determinar midiendo la presión parcial alveolar del fármaco, que es su reflejo tras un breve período de tiempo hasta conseguir el equilibrio de las presiones parciales de anestésico en los distintos órganos y tejidos con la del mismo en la sangre arterial. La presión parcial alveolar, o PA, es un índice de la profundidad anestésica, además nos indica su potencia y es un reflejo de la rapidez de la inducción y recuperación del estado anestésico. Por ello, manteniendo una constante y óptima PA, podremos controlar de

forma indirecta pero eficaz la presión parcial del anestésico en el cerebro, también denominada P_{cerb} .

La PA está determinada por la diferencia entre la cantidad de anestésico que entra en el alveolo y la cantidad del mismo que es captada por la sangre para ser distribuida en el organismo. La cantidad de fármaco que entra en el alveolo es directamente proporcional a la presión parcial inspiratoria de fármaco (PI), a la ventilación alveolar del paciente y a las características del sistema anestésico de ventilación. Por otro lado, la cantidad de fármaco que es captada por la sangre, depende de la solubilidad del anestésico, del gasto cardiaco del paciente y del gradiente de presión parcial alveolo-venosa. Estos seis factores son los que actúan simultáneamente variando los valores de la PA, unos de manera directamente proporcional y otros de forma inversamente proporcional. Al aumentar la cantidad de fármaco que ingresa en el organismo, de manera directamente proporcional la presión alveolar del mismo aumentará, mientras que si aumenta su captación a la circulación sistémica desde el alveolo, la PA disminuirá, ya que la captación es inversamente proporcional al aumento de PA. En esta revisión nos centraremos en uno de estos factores: la solubilidad del fármaco.

OBJETIVOS

Como hemos mencionado anteriormente, el objetivo de la práctica anestésica consiste en conseguir el mantenimiento de unas concentraciones adecuadas de fármaco en el lugar de acción deseado, que en este caso el cerebro, para producir un efecto terapéutico específico. Para ello es necesario comprender los distintos compartimentos que atravesará el vapor anestésico desde su administración a través de la máquina vaporizadora hasta llegar al órgano diana. El fármaco debe pasar del vaporizador hasta el circuito respiratorio y, gracias a la ventilación pulmonar, se moviliza hasta los alveolos; más adelante, por difusión pasiva atraviesa la membrana alveolo-capilar para llegar al circuito pulmonar e ingresar en sangre y en la circulación sistémica, esta última lo transportará al cerebro para que sea captado y ejerza su acción.

Para conseguir una concentración de anestésico suficiente a nivel cerebral que produzca el efecto terapéutico deseado, se requiere que la administración y dosificación sean las adecuadas, por ello es necesario el conocimiento y comprensión en profundidad de los factores que determinan la relación entre la concentración de anestésico suministrada y la concentración de este a nivel cerebral. La solubilidad del anestésico es un factor determinante en este proceso de distribución del fármaco una vez ha sido absorbido por el organismo. El objetivo de este trabajo es comprender la relevancia de la solubilidad del anestésico y cómo afecta a su farmacocinética, tanto en la fase de inducción de la anestesia, como en la fase de despertar o recuperación; comparando como influye una mayor o menor solubilidad en la rapidez de inducción y reversión de la anestesia, en su potencia y en su profundidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo el método utilizado ha sido una revisión bibliográfica de distintos artículos científicos obtenidos en diferentes bases de datos como la biblioteca de la UCM o Google Académico. Además, para comprender a fondo el mecanismo de la práctica anestésica y sus bases médicas, con la finalidad de entender el proceso para más adelante poder ver la influencia de la solubilidad como factor determinante en esta práctica, se revisó la cuarta edición de un libro de Anestesiología llamado “Anestesia” cuyo autor es Ronald D. Miller.

Tras comprender las bases y el fundamento de la actividad anestésica, se seleccionaron diversos artículos más relacionados con el tema que nos ocupa, la influencia de la solubilidad del fármaco inhalado en la inducción y mantenimiento del estado anestésico, y en la posterior reanimación del paciente. Estos artículos fueron estudiados y contrastados para la posterior extracción de la información más relevante sobre el tema y su síntesis en este trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Relación solubilidad-velocidad de inducción y recuperación de la anestesia

El objetivo principal de la práctica anestésica es conseguir una concentración eficaz de fármaco a nivel cerebral, así como la ausencia de efectos indeseables como consecuencia de la dosis administrada. Es indispensable conocer los factores que controlan la relación entre la concentración administrada y la cerebral desde el momento de su administración por vía pulmonar. Estos factores constituyen la base de la farmacocinética de los agentes anestésicos inhalatorios. La farmacocinética de los agentes anestésicos describe su captación o absorción desde el alveolo pulmonar hasta la circulación sistémica, su posterior distribución en los diferentes tejidos del organismo y su eventual eliminación, mayoritariamente por vía pulmonar.

En primer lugar el fármaco es captado por la sangre hasta la circulación sistémica desde el alveolo pulmonar. Al principio de la anestesia la captación de fármaco es muy alta ya que existe una gran diferencia entre las presiones parciales de agente anestésico entre el alveolo y la sangre que tienden a igualarse hasta el estado de equilibrio. La diferencia de presión de fármaco en ambos compartimentos hace que se cree entre las fases un gradiente de concentración o de difusión que moviliza el fármaco desde el compartimento en el que hay mayor concentración del mismo hacia el que contiene menos cantidad, con el fin de igualar las presiones parciales en ambas fases. La movilización del fármaco se realiza a favor de gradiente, que describe el sentido de la difusión del fármaco. La captación se reduce a lo largo del tiempo a medida que la concentración de fármaco se va equilibrando en ambos compartimentos, y desaparece cuando la presión de anestésico sea igual en la sangre arterial que en la sangre venosa.

La captación de anestésico es consecuencia del producto de tres factores: solubilidad, gasto cardiaco y la diferencia entre la presión parcial alveolar y la presión parcial venosa. El

hecho de que se trate de un producto, y no de una suma, nos indica que si cualquiera de estos factores fuera igual a cero, la captación de fármaco desde el alveolo a la sangre sería nula. Por ejemplo, si el gasto cardiaco es igual a 0, como en el caso de una depresión miocárdica profunda o un paro cardiaco, la captación de anestésico sería nula o insignificante. Lo mismo ocurriría si la diferencia entre las presiones parciales alveolar y venosa se hace insignificante, como podría pasar tras un periodo muy prolongado de anestesia profunda, la captación de anestésico en este caso sería mínima, y el cociente entre la concentración alveolar y la concentración inspirada (FA/FI) sería igual a 1. Por esta razón la captación de anestésico es igual al producto de los tres factores que la determinan, y no una suma, ya que si cualquiera de los valores se iguala a 0, la captación de fármaco desde al alveolo a la sangre pulmonar cesa.

Para los anestésicos inhalados, la solubilidad indica la relación de afinidad del vapor entre dos interfases cuyas presiones se encuentran en equilibrio, de manera que no hay transferencia neta de anestésico entre ellas porque la presión parcial del mismo es igual en cada uno de los lados. En este caso las interfases pueden ser el gas (en el alveolo), el líquido (en la sangre) o el sólido (en un tejido del organismo). Una vez el fármaco ha llegado al alveolo pulmonar a través del vaporizador, se produce una transferencia del mismo por difusión entre el alveolo y la sangre hasta que la presión parcial de fármaco se iguala en ambas interfases. En el momento de la administración, la presión parcial alveolar es mayor que la presión parcial del fármaco en la sangre, por ello difunde a través de la membrana alveolo capilar hacia el capilar pulmonar hasta llegar al estado de equilibrio e igualar las presiones en ambas interfases, en este momento la difusión de fármaco cesa.

Para relacionar las concentraciones de fármaco en cada una de estas fases se utilizan los coeficientes de partición, también conocidos como coeficientes de distribución o de reparto, que describen la afinidad relativa del fármaco por cada una de las fases y, por tanto, cómo estará repartido entre ellas una vez alcanzado el estado de equilibrio de las presiones parciales de fármaco entre ambas. Este concepto de coeficiente de difusión entre dos fases está sujeto a la primera ley de Fick sobre los fenómenos de transporte de solutos entre dos disolventes. La distribución espacial de las moléculas se debe a una diferencia o a un gradiente de presión entre dos puntos o fases. La primera ley de Fick afirma que la densidad de corriente de partículas de fármaco es directamente proporcional al gradiente de concentración que existe entre ambos medios por su diferencia de presiones parciales. Por tanto, la difusión de fármaco entre las dos fases es debido a la diferencia de concentración entre dos medios, lo que crea un flujo de partículas desde el compartimento de mayor concentración de fármaco al de menos, hasta que se igualen las presiones parciales de fármaco en ambos.

Los coeficientes de partición o de reparto entre dos fases son un reflejo de la solubilidad del anestésico en cada una de las fases, a mayor coeficiente de partición mayor será su solubilidad y, por tanto, su afinidad.

Coefficiente de partición sangre/gas

Los gases anestésicos son solubles en líquidos y en sólidos, por ello se solubilizan en sangre y en los tejidos corporales hasta alcanzar el equilibrio en función de su solubilidad. Una vez el fármaco ha sido administrado y se encuentra a nivel alveolar, la sangre venosa que llega a la unión alveolo-capilar a través de la arteria pulmonar no contiene anestésico, por ello se genera un gradiente entre la presión parcial del agente en ambas fases y esto favorece el paso del anestésico a la sangre por difusión generada por la diferencia de presiones, y rápidamente aumenta su concentración en la sangre. La cantidad total de fármaco transferido desde el alveolo se representa con el coeficiente de partición sangre/gas.

El coeficiente de partición sangre/gas, o solubilidad sanguínea, es una relación de la cantidad de moléculas de anestésico que encontramos en la fase sanguínea respecto a la cantidad de moléculas que hay en la fase gaseosa a nivel alveolar. Este valor influye de manera determinante en la cinética del agente, así como en la velocidad de inducción y de recuperación anestésica, y es propio de cada agente en particular. Su significado está representado en la siguiente figura (figura 1).



Figura 1: solubilidad del sevoflurano en la interfase sangre/gas.

A medida que el sevoflurano llega a al alveolo se empieza a desplazar hacia la sangre a través de la membrana alveolo-capilar por una diferencia de presiones parciales entre ambos compartimentos. Esta difusión cesa una vez se alcanza el equilibrio de presiones a ambos lados. El vapor de sevoflurano se mezcla con la sangre en una proporción que depende de la solubilidad que tenga en sangre, es decir, de la aceptabilidad que la sangre tenga por él. En el caso de este fármaco, una vez alcanzado el equilibrio de presiones, la masa de fármaco disuelto en sangre por unidad de volumen es un 37% menor que la cantidad de fármaco presente en el alveolo en fase gaseosa. Por lo tanto, cuando la masa de vapor de este fármaco en el alveolo sea 1, la masa del mismo en sangre es 0,63 veces la masa en el gas, por ello el coeficiente de partición sangre/gas del sevoflurano es 0,63.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se recogen los valores de los coeficientes para los distintos anestésicos a una temperatura y una presión determinadas. Se encuentran ordenados de menor a mayor solubilidad en sangre, de manera que el desflurano, con un coeficiente de partición de 0,42 es el menos soluble y el metoxiflurano, con un valor de 15 es el más soluble.

Agente anestésico	Coefficiente sangre/gas
Desflurano	0,42
Óxido nitroso	0,47
Sevoflurano	0,63
Isoflurano	1,4
Enflurano	1,8
Halotano	2,5
Metoxiflurano	15

Tabla 1: coeficientes de partición sangre/gas de los anestésicos inhalados a 37 °C y 1 atmósfera de presión

Los coeficientes representados en la tabla son los valores medidos a 37°C. La temperatura corporal del paciente ejerce una gran influencia sobre la solubilidad en sangre, ya que los coeficientes de reparto son temperatura-dependientes. La solubilidad de un gas en un líquido aumenta cuando la temperatura del líquido disminuye, por ello es necesario considerar que una disminución de la temperatura, en pacientes que se encuentran en estado de hipotermia, aumentaría la solubilidad del gas anestésico en la sangre, y esto varía la velocidad de inducción y de recuperación anestésica de una forma considerable.

Como podemos observar, los valores pueden ser mayores o menores que 1, por lo que la interpretación de estos datos es diferente en cada caso. Por ejemplo, el coeficiente de partición del desflurano es 0,42, lo que significa que en sangre habrá un 58% menos de fármaco que en el alveolo al alcanzar el estado de equilibrio. Por lo tanto, es necesaria una menor cantidad de fármaco para saturar la sangre, y su captación es menor

Por otro lado, si el valor es mayor que 1, como en el caso del halotano, su coeficiente de partición, cuyo valor es 2,5, nos indica que en estado de equilibrio entre las presiones parciales del alveolo y de la sangre, cada mililitro de sangre puede albergar 2,5 veces más anestésico que un mililitro de gas alveolar. Esto significa que es altamente soluble en sangre y su captación será mayor, disminuyendo la presión alveolar.

Una alta solubilidad en sangre implica que una gran cantidad de fármaco deberá disolverse en la sangre antes de alcanzar el equilibrio de presiones parciales entre ambos. En otras palabras, una mayor cantidad de fármaco es necesaria para saturar la sangre, y esta es considerada un repertorio inactivo desde el punto de vista farmacológico. El tamaño de este reservorio viene determinado por la solubilidad que tenga el agente anestésico en el mismo.

El hecho de que aumente el tiempo necesario para equilibrar las presiones de fármaco entre la sangre y el alveolo tiene un gran impacto en la velocidad de inducción y de recuperación de la anestesia.

Por el contrario, en el caso de los fármacos poco solubles en sangre, hace falta que se disuelva una pequeña cantidad de este en la sangre para conseguir que se igualen las presiones parciales en ambos compartimentos, y por tanto la cantidad de fármaco acumulada en sangre como repertorio será menor, y disminuye también el tiempo necesario para que el agente alcance el órgano diana y produzca su efecto. Esto se traduce en un efecto anestésico más rápido y, por tanto, en una rápida inducción de la anestesia y posterior recuperación del paciente.

El impacto de la solubilidad sanguínea se demuestra si comparamos, a una concentración inspirada de fármaco constante (FI) el aumento de la fracción alveolar (FA) para los distintos anestésicos. En la figura 2 observamos la relación entre FA/FI en el tiempo, según estudios realizados en humanos.

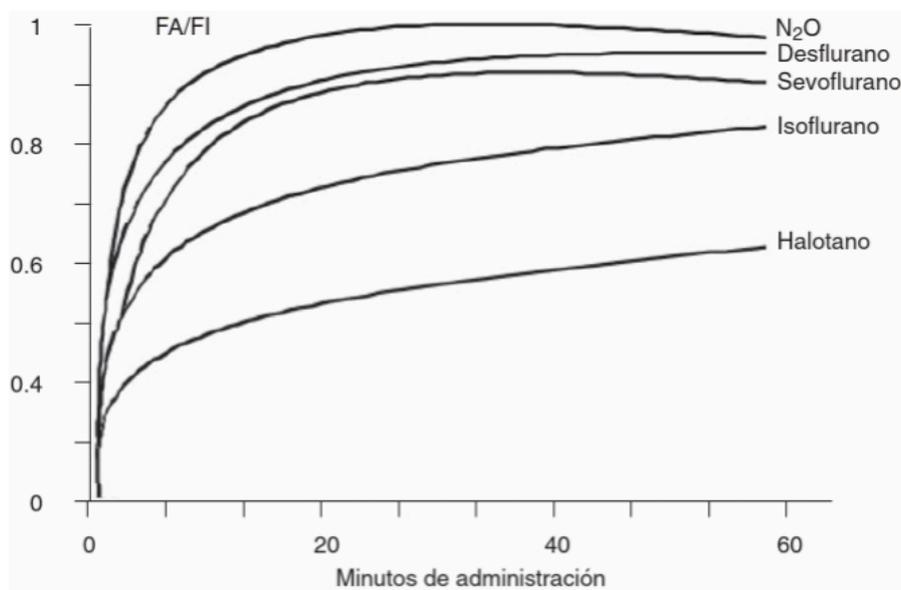


Figura 1: Variaciones de la relación FA/FI a lo largo del tiempo para los distintos anestésicos inhalatorios

El inicio del aumento de la relación entre la concentración de fármaco en el alveolo (FA) y la concentración inspirada (FI) es rápida para todos los agentes anestésicos, independientemente de su solubilidad. Esto se debe a que en el momento de la administración la sangre no contiene anestésico y empieza a difundir para igualar las presiones parciales en ambos compartimentos.

Como podemos observar, tras un breve periodo inicial, el aumento de la concentración de fármaco en el alveolo aumenta a mayor velocidad en los fármacos menos solubles en sangre, que son el óxido nitroso, el desflurano y el sevoflurano. Incluso en el caso del óxido nitroso, a pesar de tener una solubilidad en sangre similar a la del desflurano y el sevoflurano,

su velocidad de aumento de FA es incluso más rápida, como consecuencia su conocido efecto de concentración. Sin embargo, es más lenta en el fármaco más soluble, que es el halotano.

Un aumento rápido de la relación FA/FI se debe, como factor determinante, al coeficiente de partición sangre/gas. De esta manera, en el caso los fármacos menos solubles la concentración de fármaco en el alveolo aumenta más rápido y por ello la velocidad de inducción del estado anestésico será mayor, comenzando el efecto más rápidamente. Esto nos interesa desde un punto de vista clínico, ya que una rápida inducción y recuperación de la anestesia nos permite un mayor control del estado paciente, pudiendo realizar cambios más rápidos y seguros que en el caso de los fármacos más solubles.

Por otro lado, un coeficiente de reparto sangre/gas más elevado, refleja una mayor solubilidad en sangre, lo que conlleva a una mayor captación de agente hacia la circulación sanguínea y una menor relación FA/FI. El hecho de que sea muy soluble en sangre hace que una gran cantidad del mismo permanezca disuelto en la circulación sanguínea, que actúa como reservorio, antes de alcanzar el equilibrio entre las presiones parciales de fármaco en el alveolo y en la sangre. Por lo tanto, se retrasa de la misma manera el transporte del fármaco al resto de tejidos, y se requiere una mayor cantidad de tiempo para alcanzar una presión parcial de fármaco adecuada y suficiente en el tejido cerebral, que es el último responsable del efecto anestésico. Esto se traduce en una menor velocidad de inducción y de recuperación del paciente, el efecto tarda más tiempo en aparecer y desaparecer y durante el mantenimiento de la anestesia se requiere más tiempo para pasar de un estado a otro más profundo, dificultando a su vez el manejo del paciente.

Coefficiente de partición tejido/sangre

Una vez que el fármaco se encuentra disuelto en sangre, pasa desde la circulación pulmonar que lo ha captado hacia la circulación sistémica y es transferido a los diferentes tejidos corporales. De esta manera, los tejidos se van saturando con el vapor anestésico que viene disuelto en la sangre arterial y que estos van captando. Este paso del agente anestésico desde la sangre a los tejidos viene determinado por tres factores: el riego sanguíneo del tejido en cuestión, el coeficiente de partición del agente en el mismo y el gradiente de presión creado entre la sangre y el tejido.

Los tejidos altamente perfundidos, es decir, aquellos que reciben una mayor proporción del gasto cardiaco, alcanzarán antes el equilibrio de presiones parciales de anestésicos entre ellos y el alveolo. Esto se debe a su mayor número de vasos y mayor flujo, que permite que acceda a ellos una mayor cantidad de fármaco en menos tiempo. Los órganos de alto flujo son, por ejemplo, el cerebro, el corazón y el riñón. Por otro lado, la masa muscular se considera de mediano flujo, el tejido graso de pobre flujo, y el hueso es el tejido con el flujo más bajo.

Otro de los factores determinantes del paso de fármaco a los tejidos es la solubilidad del anestésico por el tejido en cuestión. Cada órgano o tejido del sistema capta el agente anestésico a una velocidad diferente, así como diferentes cantidades, en función del coeficiente de reparto tejido/sangre, que indica la solubilidad del fármaco en dicho tejido.

Este valor nos permite calcular la cantidad total de vapor anestésico que cada órgano puede acumular hasta su saturación por el mismo.

Cuanto mayor sea el coeficiente de reparto, mayor será la solubilidad del agente en el tejido y mayor es la capacidad de ese tejido para acumular vapor anestésico. Esto se traduce en un requerimiento mayor de tiempo hasta su saturación. En otras palabras, es un valor que representa el tiempo necesario para el equilibrio entre el tejido y la sangre arterial. En la siguiente tabla (tabla 2) se recogen los coeficientes de partición tejido/sangre para los distintos agentes anestésicos inhalados halogenados en diferentes tejidos corporales.

Agente anestésico	Hígado/sangre	Riñón/sangre	Músculo/sangre	Grasa/sangre
Óxido nitroso	0,8	-	1,2	2,3
Desflurano	1,4	1	2	27
Sevoflurano	1,8	1,2	3,1	48
Isoflurano	1,8	1,2	2,9	45
Enflurano	2,1	-	1,7	36
Halotano	2,1	1,2	3,4	51
Metoxiflurano	2	0,9	1,6	38

Tabla 2: coeficientes de partición tejido/sangre de los anestésicos inhalados a 37 °C y 1 atmósfera de presión

Cuanto mayor sea la cantidad de agente anestésico solubilizada en los compartimentos orgánicos en cuestión, se alcanzará más rápidamente la anestesia en el paciente, y esto depende fundamentalmente de su solubilidad en los mismos. Los fármacos liposolubles se distribuyen rápidamente a corazón, cerebro, riñón, hígado y otros órganos altamente perfundidos. Los órganos irán acumulando gradualmente el fármaco en estado de vapor, de manera que los más perfundidos, como el cerebro, estarán saturados aproximadamente durante los primeros 30 minutos. Después de 180 minutos aproximadamente, también lo estarán el resto de tejidos, a excepción del tejido graso, que durante la práctica anestésica normalmente no suele llegar a alcanzar el equilibrio en ningún momento.

La captación de anestésico por parte de los órganos y tejidos es importante ya que conseguiremos una cantidad de fármaco estable a nivel cerebral cuando todas las presiones parciales del agente anestésico se igualen en todos los compartimentos corporales, y este es el objetivo para conseguir un adecuado efecto anestésico. La suma del contenido anestésico en todos los órganos y tejidos determinará la dosis total necesaria.

Como hemos mencionado anteriormente, el efecto anestésico es consecuencia de la cantidad de fármaco que llega a nivel cerebral. Entre los tejidos corporales, el que nos interesa desde el punto de vista de la anestesiología es el cerebro u órgano diana. Por lo tanto, el valor más relevante es el coeficiente de partición cerebro/sangre, que revela la cantidad de fármaco

que es transferido al cerebro desde la sangre arterial para que ejerza su acción. Estos valores están recogidos en la tabla 3.

Agente anestésico	Coefficiente cerebro/sangre
Óxido nitroso	1,1
Desflurano	1,3
Enflurano	1,4
Metoxiflurano	1,4
Isoflurano	1,6
Sevoflurano	1,7
Halotano	1,9

Tabla 3: coeficientes de partición cerebro/sangre de los anestésicos inhalados a 37°C y 1 atmósfera de presión

Este coeficiente determina el tiempo necesario para llegar al estado de equilibrio entre la presión parcial de fármaco en el cerebro y en el alveolo. Es decir, determina la afinidad del anestésico con cada órgano y, por consiguiente, su capacidad de saturación. Un coeficiente de partición más alto, como en el caso del halotano, implica una alta solubilidad y una mayor captación por los tejidos, pero esto conlleva una inducción y recuperación más prolongada. Por otro lado, un coeficiente de partición menor, como en el caso del desflurano, nos indica menor solubilidad y menor captación por los tejidos, lo que permite alcanzar el estado de equilibrio de presiones parciales entre el cerebro y el alveolo más rápidamente y, por tanto, acelera tanto la inducción como la recuperación del estado anestésico.

Recuperación de la anestesia

Una vez ha finalizado la administración de fármaco desde la máquina vaporizadora comienza la eliminación del agente para comenzar la recuperación del paciente. Este proceso es similar, pero inverso, al de inducción de la anestesia. El fármaco debe regresar desde los tejidos al torrente sanguíneo, de ahí a los alveolos y ser eliminado por el organismo por la ventilación alveolar al medio ambiente. La eliminación de estos fármacos es, casi en su totalidad, por vía pulmonar sin haber sufrido ninguna modificación dentro del organismo ya que su tasa de metabolización es muy baja, aunque existe una pequeña porción que es metabolizada por el hígado y eliminada por otras vías como la renal o la intestinal.

El anestésico debe realizar el trayecto anatómico contrario, esta vez desde el cerebro donde estaba depositado hacia los pulmones para ser eliminado. Por lo tanto, los factores que influyen en la recuperación y su velocidad son los mismos que determinan la velocidad de inducción de la anestesia, entre ellos la solubilidad del anestésico, siendo este el factor que ejerce un mayor impacto en la velocidad de eliminación.

Cabe destacar el hecho de que, a pesar de tratarse del mismo trayecto anatómico pero invertido, la recuperación de la anestesia es mucho menos predecible y controlable que la inducción, ya que cada tejido contiene una cantidad diferente de fármaco y una presión parcial diferente. Por lo tanto, la liberación de fármaco al torrente sanguíneo se ocurre a tiempos diferentes en función del gasto cardíaco y la irrigación de cada tejido.

La baja solubilidad en sangre, con un bajo coeficiente de partición sangre/gas, permite que prácticamente la totalidad del fármaco que se encuentra en la circulación pulmonar pueda ser eliminado. Además, en los fármacos menos solubles se ha observado que, una vez se ha cerrado el vaporizador, la disminución de la concentración de fármaco en los alveolos disminuye a una mayor velocidad. Por lo tanto, ocurre lo mismo que en la inducción, los fármacos menos solubles se eliminan más rápido y esto se traduce en una mayor velocidad de recuperación del paciente.

Por otro lado, una alta solubilidad en sangre se traduce en una eliminación del fármaco más lenta, así como la disminución de la concentración alveolar, y se retrasa el despertar del paciente y su recuperación.

2. Relación liposolubilidad-potencia

CAM

La CAM, o concentración alveolar mínima, se define como la mínima concentración de un anestésico inhalatorio que produce la inmovilidad en el 50% de los sujetos expuestos a un estímulo doloroso. Para determinar la CAM en seres humanos, el estímulo nocivo utilizado es una incisión cutánea quirúrgica. En el caso de los animales suele utilizarse el pinzado de la cola o la aplicación de una corriente eléctrica mediante electrodos subcutáneos. Para animales pequeños, como el ratón, para determinar la potencia anestésica se utiliza el valor de la dosis eficaz 50, la dosis inspirada de anestésico que consigue abolir el reflejo de enderezamiento en el 50% de los animales.

Es, hasta el momento, la medida más precisa de la potencia de los agentes anestésicos y nos permite compararlos entre ellos. La concentración mínima alveolar es inversamente proporcional a la potencia anestésica, cuanto mayor sea la cantidad de fármaco necesario para anestesiarse al 50% de los pacientes, menor es la potencia del mismo. Además es inversamente proporcional al coeficiente de partición aceite/gas.

La ventaja de determinar la CAM es que, tras un breve período hasta alcanzar el equilibrio, esta concentración representa de forma directa la presión parcial del anestésico en el órgano diana, y es independiente de la captación y distribución en el resto de los tejidos.

Existen diversos factores que modifican el valor de CAM, como los cambios de temperatura corporal, situaciones de estrés excesivo, la liberación de catecolaminas en el sistema nervioso central por situaciones de hipertensión o hipotensión, la edad o por consumo de otros fármacos.

Regla de Meyer-Overton

Se han realizado varios estudios con la finalidad de conocer el lugar de acción y el mecanismo de estos fármacos. Se sabe que pueden actuar sobre estructuras tanto macroscópicas como microscópicas de nuestro sistema nervioso central. Sin embargo, a pesar de que la localización sea diferente, el efecto anestésico puede deberse a la acción sobre una misma estructura molecular específica. El estudio de este supuesto lugar molecular común ha sido investigado correlacionando las propiedades físicas de los anestésicos y sus potencias, por ejemplo, la correlación entre CAM y la liposolubilidad. De esta manera se confirma que el lugar de acción del anestésico es hidrófobo, por ello es fundamental el estudio de la solubilidad del anestésico y la relación con su potencia.

La propiedad física que mejor se correlaciona con la potencia anestésica es la liposolubilidad. Esta teoría de los lípidos, denominada *regla de Meyer-Overton* en honor a sus descubridores, plantea la estrecha correlación entre la afinidad de un fármaco por los lípidos y su acción depresora del sistema nervioso central. Tanto las células nerviosas como sus membranas contienen una gran cantidad de lípidos, y esto lleva a pensar que el anestésico llega al tejido diana según su solubilidad en los mismos. Hoy se sabe que los anestésicos inhalados actúan interaccionando con proteínas de nuestro sistema nervioso central, sin embargo, este enfoque del lugar hidrófobo es útil para examinar la localización o acumulación de los agentes anestésicos en los tejidos y su relación con la potencia de su efecto.

Para la caracterización del lugar hidrófobo se relaciona la potencia de los anestésicos con su coeficiente de partición aceite de oliva/gas. Esta correlación sugiere que el aceite de oliva simula el lugar de acción anestésica y que la anestesia se produce cuando se alcanza una concentración crítica de anestésico en el mismo. Además se han realizado estudios de solubilidad en disolventes más sencillos y cuya estructura molecular está más definida, como es el caso del octanol.

Para la mayoría de los agentes anestésicos inhalatorios, el producto de su CAM y de su coeficiente de reparto aceite/gas apenas varía con un intervalo de presiones parciales anestésicas de mil veces. Para que la correlación sea perfecta, este producto debería ser el mismo para un animal determinado. En las siguientes tablas se muestran los valores medidos en perros (tabla 4), humanos (tabla 5).

Agente anestésico	Coefficiente de reparto aceite/gas	CAM / atm	CAM x coeficiente de reparto aceite/gas (atm)
Desflurano	18,7	0,072	1,35
Óxido nitroso	1,4	1,88	2,63
Sevoflurano	47,2	0,0236	1,11
Isoflurano	90,8	0,0141	1,28
Enflurano	96,5	0,0267	2,58
Halotano	224	0,0087	1,95
Metoxiflurano	970	0,0023	2,23

Tabla 4: Coeficientes de reparto aceite/gas de los anestésicos inhalados a 37°C y su potencia en perros

Agente anestésico	Coefficiente de reparto aceite/gas	CAM / atm	CAM x coeficiente de reparto aceite/gas (atm)
Desflurano	18,7	0,06	0,12
Óxido nitroso	1,4	1,04	1,46
Sevoflurano	47,2	0,0205	0,97
Isoflurano	90,8	0,0115	1,04
Enflurano	96,5	0,0168	1,62
Halotano	224	0,0074	1,66
Metoxiflurano	970	0,0016	1,55

Tabla 5: Coeficientes de reparto aceite/gas de los anestésicos inhalados a 37°C y su potencia en humanos

La concentración alveolar mínima (CAM) es inversamente proporcional a la potencia anestésica del fármaco. Tanto en animales como en humanos, el fármaco más liposoluble es el más potente: el metoxiflurano. Este agente tiene un coeficiente de partición aceite/gas de 970, lo que indica que entre estas dos interfases en estado de equilibrio de presiones, se encontraría en una cantidad 970 veces mayor en el aceite que en el vapor. Sus concentraciones alveolares mínimas para anestésiar al 50% de los perros utilizando como criterio de valoración de la anestesia el pinzamiento de la cola; y al 50 % de los humanos utilizando como criterio de valoración de la anestesia una incisión quirúrgica, son valores muy bajos. Sería necesaria una cantidad muy pequeña de fármaco para conseguir el efecto anestésico, esto refleja la alta potencia de su efecto.

CONCLUSIONES

La profundidad de la anestesia general producida por agentes anestésicos inhalatorios depende fundamentalmente de la presión parcial que alcance el fármaco en el cerebro (P_{cerb}). Además, la velocidad de inducción y de recuperación del estado anestésico, así como el mantenimiento del mismo, dependen de la rapidez con la que podamos generar cambios de presión en este tejido.

Como hemos observado, el valor P_{cerb} es el último responsable del efecto anestésico conseguido, y tiende a ser igual a la presión del gas en la sangre arterial. En este proceso influyen distintos factores que deben ser analizados en los diferentes compartimentos que forman parte del trayecto anatómico del anestésico: el circuito respiratorio, el alveolo, la circulación sistémica y el cerebro. En ellos hay factores que afectan a la absorción, distribución y captación del fármaco, y uno de ellos es la solubilidad del agente anestésico. El entendimiento de estos factores permite al anestesiólogo controlar adecuadamente la dosis de fármaco que llega al cerebro y que ejercerá el efecto terapéutico.

La solubilidad es una propiedad fisicoquímica característica de cada uno de los anestésicos inhalados. Juega un papel importante durante la práctica anestésica, ya que influye tanto en la velocidad de inducción y de recuperación del estado anestésico, como en la potencia del efecto que ejerza el fármaco. Para definir la solubilidad de estos fármacos se utilizan los coeficientes de partición o de reparto, que indican la afinidad del agente por dos interfases y cómo se reparte entre ellas cuando las presiones parciales de ambas se encuentran en equilibrio. Comparando los coeficientes de los diferentes anestésicos con sus velocidades de inducción y recuperación, así como con sus potencias, podemos sacar conclusiones sobre la influencia que ejerce la solubilidad del fármaco durante la práctica anestésica.

En primer lugar, analizamos la influencia de la solubilidad del fármaco en relación a la velocidad de inducción de la anestesia y de recuperación del paciente tras ser anestesiado. Comparando las velocidades de inducción de los distintos anestésicos inhalados, llegamos a la conclusión de que aquellos cuyo coeficiente de partición sangre/gas es menor, es decir, los menos solubles en sangre, son los que presentan una mayor velocidad de inducción y de recuperación de la anestesia.

Es por ello que los anestésicos inhalados más utilizados hoy en día en la práctica médica son aquellos cuyos coeficientes de partición sangre/gas son más bajos. Esto implica que su solubilidad en sangre sea menor y, por tanto, precisan que se disuelva una pequeña cantidad de anestésico en sangre antes de alcanzar el estado de equilibrio entre las presiones parciales de fármaco en sangre y en el alveolo. Esto permite el paso más rápido de anestésico desde la sangre a los tejidos, en especial nos interesa el cerebro que es el órgano diana. Esto se traduce en una mayor velocidad de inducción de la anestesia, ya que el fármaco que llega al cerebro es el último responsable del efecto terapéutico. De la misma manera, la velocidad de recuperación del paciente tras la anestesia es mayor, ya que el fármaco sigue el trayecto anatómico inverso al de la inducción, para ser eliminado por vía pulmonar. Cuanta menos cantidad de fármaco sea disuelto en sangre, es decir, cuanto menor sea su solubilidad, la sangre no actuará como un repertorio ineficiente y menor será el tiempo necesario para hacer

anestesiarse al paciente y despertarlo, así como para hacer los ajustes pertinentes en la dosis que se requieran a lo largo de la intervención en función del estado del paciente.

Además, analizamos la influencia de la liposolubilidad del fármaco en la potencia del efecto del mismo. Para ello, relacionamos la CAM de cada uno de ellos con su liposolubilidad, es decir, con su coeficiente de partición aceite/gas. La CAM es un reflejo de la potencia del anestésico, es la concentración alveolar mínima de fármaco que ejerce el efecto anestésico en el 50% de los sujetos. Los estudios realizados tanto en perros como en animales demuestran que los fármacos más potentes, es decir, aquellos cuya CAM es menor y, por tanto, es necesaria una menor cantidad de fármaco para anestesiarse al sujeto en cuestión, son aquellos más liposolubles. El coeficiente de partición aceite/gas es, por tanto, inversamente proporcional a la CAM. Esto nos sugiere que, dada la riqueza en lípidos de las membranas celulares y de nuestro sistema nervioso central, los fármacos más liposolubles son los más potentes.

En conclusión, estamos hablando de dos términos diferentes. En primer lugar, sobre la velocidad de inducción y de despertar de la anestesia influye la solubilidad en sangre, ya que la velocidad con la que se alcance el estado anestésico del paciente depende de la rapidez con la que el fármaco alcance el cerebro para ejercer su efecto. Como hemos mencionado anteriormente, los fármacos más utilizados son aquellos cuya solubilidad en sangre es menor.

Por otro lado, sobre la potencia del anestésico influye su solubilidad en lípidos, o su liposolubilidad. Esto se debe a la riqueza de lípidos tanto en las membranas celulares como en nuestro sistema nervioso central, el tejido diana. En este caso, la potencia y la solubilidad son directamente proporcionales, cuanto más soluble en lípidos es el fármaco, mayor es la potencia de su efecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller R. Anestesia. Barcelona: Doyma; 1993. 43-219
2. Barash P, Cullen B, Stoelting R, Cahalan M, Stock M, Ortega R et al. Clinical anesthesia.
3. Pilge S, Jordan D, Kreuzer M, Kochs E, Schneider G. Burst suppression-MAC and burst suppression-CP 50 as measures of cerebral effects of anaesthetics. British Journal of Anaesthesia [Internet]. 2014 [cited May 2020];112(6):1067-1074. Available from: <https://anesthesiar.org/2014/otra-cam-la-cam-bs/>
4. Anestésicos inhalatorios [Internet]. Es.slideshare.net. 2020 [cited 4 April 2020]. Available from: <https://es.slideshare.net/web.princesa/anestésicos-inhalatorios>
5. Gomar Sancho C. FUNDAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS [Internet]. Scartd.org. 2020 [cited 7 April 2020]. Available from: <http://scartd.org/arxius/inhalatorios03.pdf>
6. Paladino M, Cattai D. AGENTES INHALATORIOS [Internet]. Anestesia.org.ar. 2020 [cited 9 April 2020]. Available from: https://www.anestesia.org.ar/search/varios/documento_13.pdf
7. Masson E. Absorción y distribución de los anestésicos halogenados [Internet]. EM-Consulte. 2020 [cited April 2020]. Available from: <https://www.em-consulte.com/es/article/266479/absorcion-y-distribucion-de-los-anestésicos-halogenados>
8. de Santos P. FUNDAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS [Internet]. Academia.cat. 2020 [cited April 2020]. Available from: <https://www.academia.cat/files/425-10733-DOCUMENT/FUNDAMENTOSFARMACOLGICOSDELOSANESTSICOSINHALATORIOS.pdf>
9. Laredo F, Gómez-Villamandos R, Redondo J, Cruz J, Burzaco O. Anestesia inhalatoria: bases, drogas y equipamiento [Internet]. Ciberconta.unizar.es. 2020 [cited May 2020]. Available from: http://ciberconta.unizar.es/cirurgiaveterinaria/Mas_Informacion/Temas_anestesia/INHALATO.PDF
10. Chambilla Villarroel K, Zeballos López L. ANESTÉSICOS GENERALES HALOGENADOS [Internet]. Revistasbolivianas.org.bo. 2020 [cited May 2020]. Available from: http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v27/v27_a10.pdf
11. Carrillo Esper R. Principios de anestesiología para médicos en formación [Internet]. Ebookcentral.proquest.com. 2020 [cited May 2020]. Available from: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/reader.action?docID=3220188>

12. Alix Zuleta-Alarcón A, Castellón-Larios K, Niño de Mejía M, Bergese S. Anestesia total intravenosa versus anestésicos inhalados [Internet]. Wwww-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org. 2020 [cited June 2020]. Available from: <https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S0120334714001087>