

ARTÍCULO DE REVISIÓN

UN PROBLEMA GORDO

DR. PABLO SEPÚLVEDA VOULLIÈME

Palabras Clave: Obesos, TCI, Propofol, Remifentanil, Modelos farmacocinéticos.

El obeso mórbido, patología de moda de las sociedades hipersatisfechas y de la cultura de la alimentación «chatarra», es un gran desafío en anestesia. La comorbilidad múltiple, vía aérea difícil, drogas concomitantes, cambios fisiológicos, etc., hacen de este grupo una población particular que requiere modelos específicos de comportamiento de las drogas anestésicas. Hasta ahora el efecto neto de los cambios es incierto, haciendo la titulación fina de los requerimientos más difícil. Podemos además ampliar la condición de obesos a subgrupos que agregan complejidades singulares: es distinto un obeso joven que uno anciano, con más de 15 años de diabetes mellitus y enfermedad coronaria asociada. En los ancianos la relación de masa magra y tejido graso puede además ser diferente al paciente joven.

Intentaremos describir qué antecedentes existen hoy para el manejo de la farmacología de las drogas anestésicas más frecuentemente usadas en anestesia intravenosa total (TIVA) y *target controlled infusion* (TCI).

En obesos, los cambios en el sistema cardiovascular son los que generan mayor impacto en la distribución inicial de las drogas reflejadas en las dosis de carga de la inducción. El obeso tie-

ne en relación al paciente mesomórfico un débito cardíaco absoluto mayor, necesario para compensar la actividad metabólica corporal total. Ese débito es en cambio menor en términos relativos.

Por otra parte las características fisicoquímicas de las drogas, en especial lipofilidad, explicarían los cambios para la fase de mantención de la anestesia. Las drogas de mayor afinidad a los tejidos grasos se acumulan, prolongando los tiempos de decaimiento y el despertar.

Hasta ahora, no se han podido cuantificar con exactitud la magnitud de estos cambios en la cinética de las drogas. Las recomendaciones de dosificación han sido generalmente por Kg de peso, relativizado empíricamente a cada droga, sin una validación específica¹.

En anestesia intravenosa y TCI, se han ido creando modelos para el uso clínico para diversos grupos poblacionales y para cada droga, siendo los obesos aún un grupo en controversia. Tres drogas centrales en la TIVA moderna (Propofol, Remifentanil y Fentanyl) presentan cinéticas absolutamente diferentes y que en el paciente obeso se hacen más evidentes.

FENTANYL

Fentanyl, droga de uso muy habitual tiene un gran volumen de distribución y un aclaramiento

¹ Clínica Alemana, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo.

lento. Esto hace que se acumule en los tejidos profundos cuando hacemos infusiones o bolos repetidos. En pacientes obesos se ha visto recientemente que su dosificación por peso real provoca una importante sobredosificación. Un concepto propuesto para hacer la corrección es la denominada «Masa farmacocinética (mFK)»².

Descrita como la relación de dosis y peso para alcanzar igual Cp en todo tipo de paciente entre 40 y 210 Kg.

Su fórmula es:

$$mFK = 52 / [1 + (196,4 \times e^{-0,025TBW} - 53,66 / 100]$$

La fórmula corrige el crecimiento exponencial del peso total como impacto en la cinética de fentanyl.

Y para dosificar una analgesia moderada a 1,5 ng/ml deberíamos usar:

$$\text{Dosis (ug/h)} = 1,22 \times mFK - 7,5$$

En la Tabla 1 se puede observar que masa farmacocinética corresponde a ejemplos de peso total.

TABLA 1. MASA FARMACOCINÉTICA Y PESOS TOTALES

Peso total Kg	Masa farmacocinética Kg
70	65
100	83
120	93
140	99
160	107
200	109

Propofol es una droga de alta afinidad lipídica, y que a pesar de su alto aclaramiento (1.800 cc/min) en adultos, en anestias largas se produce también un atrapamiento corporal en los tejidos profundos (grasa). Es lo que denominamos un volumen de distribución profundo o V3 grande. Un TCI bien diseñado permitiría al menos que el efecto de acumulación corporal inexorable en este caso, sea minimizado al no tener acumulación plasmática y por tanto no afectar al plano anestésico. El costo será siempre enlentecer el despertar.

Al contrario Remifentanil tiene escasa acumulación grasa representándose en los modelos con un pequeño volumen de distribución profundo V3. Esto hace que el aumento de la masa total en base a la grasa, impacte poco en su ci-

nética. En cambio el crecimiento relativo de la masa muscular, asociada al mayor tamaño a sostener, hace que exista un cierto impacto en el compartimento secundario V2.

Una de las opciones de corrección de la cinética de algunas drogas para ajustarla a los obesos ha sido la masa magra o LBM. En los modelos cinéticos de Propofol de Schnider y de Remifentanil de Minto, se ha incluido la ecuación de James³ para el cálculo de masa magra LBM (en kg) como covariables de corrección. La ecuación de James data de los años 70 y es:

Para Varones:

$$1.10 \times \text{peso(kg)} - 128 \times [\text{peso(kg)}^2 / \text{altura(cm)}^2]$$

Para Damas:

$$1.07 \times \text{peso(kg)} - 148 [\text{peso(kg)}^2 / \text{altura(cm)}^2]$$

REMIFENTANIL

El modelo más conocido para el uso de Remifentanil en TCI es el de Charles Minto^{4,5,6} (Tabla 2). Este modelo complejo con la edad y LBM incluidas como variables de corrección poblacional, presenta un error del rendimiento alrededor de la mediana de un 15%; adecuado para el uso clínico. El modelo incorpora el uso de la masa magra para definir el tamaño del compartimento 2 (V2), donde se ubicaría el músculo en este modelo distributivo. El tejido muscular mayor del obeso producto de la necesidad de sostener más peso, tiene una expansión que no es lineal con el aumento de masa total y que además está limitado a la edad del paciente. Obesos ancianos tienen menos masa magra que un joven de igual peso proporcionalmente.

Cuando se empezó a usar el modelo de Minto en obesos se observó rápidamente que a medida que el paciente era más obeso la masa aportada comenzaba a reducirse, y que incluso hiper-obesos recibían masas de Remifentanil como pacientes delgados. La falla estaba en la ecuación de James para el cálculo de la masa magra, que a ciertos tamaños límites el valor se reduce.

Con la ecuación de James y el progresivo aumento de peso real, el cálculo de LBM aumenta hasta alcanzar un índice de masa corporal de ~35 en damas y ~42 en varones. Desde ese momento el LBM comienza a decrecer hasta eventualmen-

te ser negativo. Consecuentemente, si TCI de Remifentanil es usado en pacientes sobre esa masa corporal, la cantidad de droga aportada disminuye progresivamente a mayor índice de masa corporal. Con índices de masa corporal muy grandes y LBM como calcula la ecuación de James, el aporte puede ser Cero o NEGATIVO. (Tabla 3 y Figura 1) Para una mujer de 160 cm, LBM calculado con ecuación de James se hace negativo en un peso real de 185.1 kg; Para varones sería en 220 kg.

PROPOFOL

La situación con Propofol es algo más compleja. El modelo más referido en la actualidad para hacer TCI en pacientes sanos jóvenes o ancianos, es el modelo de Thomas Schnider^{7,8}. Este modelo que al tener más covariables incorporadas (peso, talla, edad) se asume como más certero, pero nos presenta en pacientes obesos un problema mayor. En este modelo el compartimento central (V_1) es fijo en 4,27 litros. Un paciente de 60 Kg o 160 Kg recibirán en la inducción la misma dosis y se asume alcanzarán igual concentración al tiempo pico. Según Schnieder, la transferencia de droga (representadas en las constantes de redistribución) son independientes del peso, y entonces la cantidad de propofol infundido para cubrir la distribución sería independiente del peso. En este modelo la LBM sólo afecta k_{10} , es decir la constante de eliminación (clearance metabólico) de la siguiente forma:

TABLA 2. MODELO CINÉTICO DE REMIFENTANIL^{4,5}

V1	=	5,1-0,021.(Age-40)+0,072.(LBM-55)
V2	=	9,82-0,0811.(Age-40)+0,108.(LBM-55)
V3	=	5,42
Cl1	=	2,6-0,0162.(Age-40)+0,0191.(LBM-55)
Cl2	=	2,05-0,0301.(Age-40)
Cl3	=	0,076-0,00113.(Age-40)
Ke0	=	0,595-0,007.(Age-40)

TABLA 3. EJEMPLO DE VARÓN MESOMÓRFICO VS OBESO.

NOTE COMO OBESO TIENE MENORES VD Y CLEARANCE

Varón, 65 Kg, 160 cm, 40 años	Varón, 150 kg, 160, 40 años
V1 4,4 lt	V1 3,3 lt
V2 8,8 lt	V2 7,2lt
V3 5,4 lt	V3 5,4 lt
Clearance metabólico 144 lt/h	Clearance metabólico 128 lt/h

$$K_{10} = 0,443 + 0,0107 \times (\text{peso} - 77) - 0,0159 \times (\text{LBM} - 59) + 0,0062 \times (\text{altura} - 177)$$

Si observan la ecuación, en la población no obesa, el peso total y LBM tienen un efecto de contra balance parcial (el aumento del peso aumenta k_{10} , y el aumento LBM causa una disminución de k_{10}). Entonces en mujeres con BMI >36 u hombres con BMI >42, el peso total y LBM no se compensan

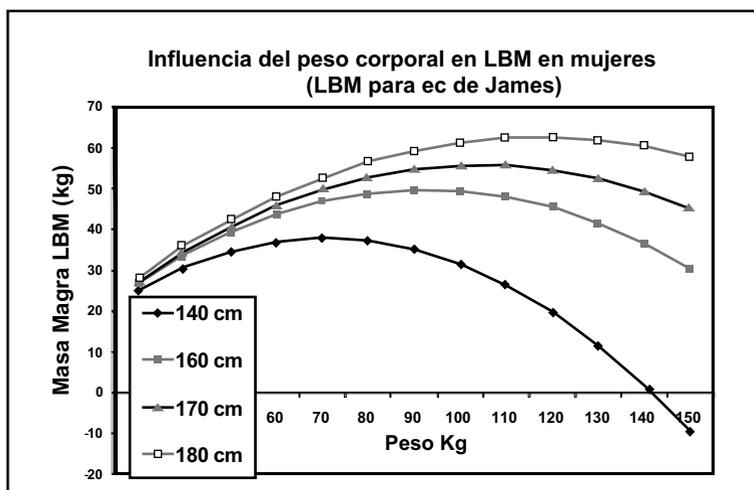


Figura 1. Influencia del peso corporal en LBM en mujeres (LBM para ec de James)

por el error en la ecuación de LBM. Si el peso aumenta, LBM disminuye tendiendo a cero, aumentando el k10 y provocando una sobreestimación del clearance metabólico. El tener un clearance calculado mayor implica una velocidad de infusión mayor para las anestésicas más largas. En procedimientos prolongados cuando otros modelos ya completaron fases de distribución o pseudoequilibrio, el modelo de Schnider requiere velocidades de infusión mayores que los otros modelos para mantener un mismo objetivo plasmático (target) calculado, aportando más droga a tiempos iguales.

PROBLEMAS CON LOS TCI

La ecuación de masa magra de James no fue pensada para ser usada en obesos. Ni el modelo Minto (Remifentanil) o Schnider (Propofol) han sido validados en estos pacientes. Entonces con el objetivo de que modelos no validados sean mal usados y mal entendidos, Fresenius-Kabi y otros proveedores de sistemas TCI han optado por limitar los índices de masa corporal BMI y así la LBM calculada a valores donde el TCI está estudiado que funciona bien. Para TCI Remifentanil y Propofol (Schnider) los valores máximos de índice de masa corporal de ~35 en mujeres y ~42 hombres.

Entonces desde octubre de 2007, Fresenius Kabi cambió el software de la infusora Primea Orchestra con el objeto de ser usado sólo en pacientes NO obesos, definidos por Índice de masa corporal (BMI), igual o menor a 42 kg/m² para varones y 35 kg/m² para mujeres. El resto de las funciones del software siguen iguales.

En el caso de Diprifusor y su modelo Marsh* y el modelo Marsh* de Primea Orchestra no han sido modificados, pero es necesario recordar que tampoco existe gran experiencia publicada en obesos con este modelo.

¡EN QUÉ ESTAMOS!

Para Propofol se han propuesto diferentes opciones para corregir los modelos de TCI. Por

ejemplo, ajustar en base al peso o índice de masa corporal un valor que debiéramos introducir a nuestro TCI como «peso corregido».

Hasta este momento no existe un consenso. Estudios en base a una fórmula de peso corregido creado por la Dra. F. Servin⁸ para el modelo de Marsh, muestran una sobrepredicción de los valores calculados vs los medidos. Es decir las concentraciones calculadas son menores a las medidas.

F. Servin propone

Peso Ideal + (0,4 x Peso total) - Peso ideal

Siendo peso ideal = 22 x Altura² (mt)

Pero a la vez, con los datos del mismo estudio, simulaciones calculan que usando el peso real en el modelo Marsh (Diprifusor y Primea Orchestra) el error sería menor¹⁰.

Es probable por ahora, que para el modelo de Marsh al utilizar un peso corregido (Peso Ideal + 50%-70% del diferencial), el rendimiento sea relativamente adecuado en obesos jóvenes. Una más profunda discusión requerirían los ancianos obesos. El modelo de Schnider no ha sido usado en obesos y requerirá tal vez cirugía mayor.

Para Remifentanil se han propuesto opciones más complejas, como usar una «altura ficticia» o simplemente calcular el peso crítico¹¹ antes que la ecuación de James colapse.

Por ejemplo la altura ficticia en varones sería

$$H \text{ fict (varones)} = \sqrt{\frac{148 \times \text{Peso total} \times (6,68 \times 103 + 216 \times \text{índice masa corporal})}{-1922 + 1,1 \times 216 \times \text{índice masa corporal}}}$$

El peso crítico tal vez es más práctico y simple:

P crítico varones = 1,447 x altura (cm) -121

P crítico damas = 1,211 x altura (cm) -101

Por ahora hay muy pocos estudios en pacientes obesos. Los modelos actuales requieren ajustes particulares para los obesos, hiperobesos y además ancianos. Este proceso es parte de la estandarización de los TCI abiertos que está iniciando la Sociedad Mundial de TIVA

* El Modelo Marsh se refiere al modelo cinético de propofol y es el mismo. La diferencia en las infusoras mencionadas es el valor ke0, que modifica el cálculo del comportamiento del efecto.

(www.worldsiva.org), en la llamada «Open TCI initiative».

Nota: El Dr. P. Sepúlveda V. es miembro del directorio de la Sociedad Mundial de TIVA-TCI, como representante panamericano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouillon T, Shafer SL. Does Size Matter? *Anesthesiology* 89: 557-9, 1998.
2. Shibutani K, Inchiosa MA, Sawada K, Bairamian M. Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients *Br J Anaesth* 2005; 95: 377-83.
3. James WPT. *Research on Obesity*. London, Her Majesty's Stationary Office, 1976.
4. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
5. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl II. Model Application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24-33,
6. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, Muir KT. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean elective surgery patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 562-73.
7. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The Influence of Age on Propofol Pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16.
8. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-82.
9. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmots JM. Propofol infusión for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993; 78: 657-65.
10. Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S, Pasculli N, La Colla G, Bergonzi P, Dedola E, Fermo I. Predictive performance of Servin's formula during BIS guided propofol-remifentanyl target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Br Jour Anaesth* 2007; 98: 66-75.
11. La Colla L, Albertin A, La Colla G. Target controlled infusion of remifentanyl in morbidly obese patients: pursuing the best weight input correction. Pag 122 y 123 Book of Abstracts. First World Congress TIVA-TCI.