

El paciente adulto mayor obeso: Reto de la farmacocinética

Dr. Juan Heberto Muñoz-Cuevas,* Dra. Nancy Elizabeth Rodríguez-Delgado**

* Médico Anestesiólogo, Hospital General de México.

** Médica Anestesióloga, Hospital General de México.

La toma de decisiones en la práctica clínica de la Anestesiología, día a día, es uno de los grandes retos que el médico especialista debe llevar a cabo para la correcta y racional al hablar de medicina perioperatoria; de tal manera que la selección y dosis de agentes anestésicos que se requieren para cualquier escenario clínico, se basan en el conocimiento y experiencia del médico anestesiólogo por lo que la farmacología aplicada en Anestesiología debe ser considerada como una herramienta de gran valor para este tipo de acciones en procedimientos donde se requiera el apoyo por parte del anestesiólogo.

Considerando que en nuestro país se confirma un aumento en este grupo desde el año 2000, acorde a los resultados del Censo de Población y Vivienda del año 2010, se aprecia un incremento del 6.3% del grupo considerado como adulto mayor (arbitrariamente considerado de 65 o más años de edad) del 1.3% que genera una modificación de la pirámide poblacional en este rubro, y que muestra que la población mexicana está siendo y será más representativa en estos grupos de edad en el futuro; los resultados derivados de estrategias para mejorar la calidad de atención médica, han llevado a una mayor sobrevida en este grupo poblacional en casi todos los países de un mundo con tendencia a la globalización, de tal manera que el adulto mayor es en la actualidad un paciente frecuente en instituciones públicas y privadas de salud, que demandan procedimientos diagnósticos, terapéuticos y quirúrgicos de manera electiva y/o de urgencia⁽¹⁾.

En México, el sedentarismo, los hábitos de alimentación, las dietas abundantes en carbohidratos, el mínimo esfuerzo en realizar actividades físicas, el empleo de drogas recreativas, las comorbilidades asociadas a la fisiopatología del envejecimiento y la polifarmacia son factores a considerar en la medicina perioperatoria moderna, ya que este tipo de paciente adulto mayor y obeso, condiciona un riesgo latente

en la práctica de la especialidad, independientemente del procedimiento que requiera.

Los procesos de envejecimiento se definen como aquellos que aumentan la susceptibilidad molecular, celular, orgánica y sistémica de los individuos a medida que pasa el tiempo y que por sí solos pueden desencadenar eventos adversos en el manejo perioperatorio de este tipo de paciente. Se trata de un complejo proceso multifactorial, en donde varios factores pueden interactuar de forma simultánea y pueden interactuar de forma simultánea y que al asociarse a comorbilidades específicas tales como obesidad, diabetes, patología cardiovascular, respiratoria, renal, etc.; se pueden modificar con base en la heterogeneidad del fenotipo del envejecimiento y diferencias en la longevidad en el ser humano determinadas por factores genéticos y ambientales. La heterogeneidad del fenotipo del envejecimiento de los individuos de la misma especie y las diferencias en la longevidad entre las especies se debe a la contribución de factores genéticos y ambientales.

El paciente adulto mayor por sí solo es un tipo de escenario clínico a considerar desde el punto de vista integral en el manejo anestésico, ya que por su condición es un paciente que se somete a una gran serie de procedimientos médicos (procedimientos endoscópicos, estudios radiológicos invasivos y no invasivos, cirugía general, urológica, oncológica, cardiovascular, ambulatoria, oftalmológica, procedimientos endoscópicos, manejo de dolor crónico, etcétera) y, por ende, la pauta en el manejo anestésico varía, desde una anestesia tópica con o sin sedación, sedación consciente, anestesia regional, anestesia peridural, espinal y/o anestesia general; todo esto obliga al anestesiólogo a razonar, con base en el estado físico y fisiopatológico del paciente, qué selección de drogas anestésicas de dispositivos y vías de administración son las ideales para el manejo perioperatorio.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

Existe evidencia clínica que demuestra que incluso en ausencia de comorbilidades, al compararse con población más joven, el adulto mayor es más sensible a los fármacos anestésicos durante el período perioperatorio⁽²⁾.

En el caso del paciente obeso la situación es similar en función de la selección de técnicas y cuidados perioperatorios necesarios para un procedimiento seguro y de calidad; este tipo de paciente por sí solo presenta modificaciones importantes, tales como; el aumento del tejido adiposo, en peso masa magra, volemia, gasto cardíaco, ácidos grasos libres y proteínas; así como el agua corporal total.

La función pulmonar, la función hepática, el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular están modificadas.

Esto puede producir alteraciones de la función cardiovascular manifestadas por hipertensión arterial, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, enfermedad vascular, tromboembolismo y daño coronario; a nivel respiratorio puede producir enfermedad pulmonar restrictiva y Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), además, diabetes mellitus II, hiperlipidemia e hipotiroidismo que pueden complicar el manejo perioperatorio y al asociarse con modificaciones somatométricas en peso y talla que van desde el sobrepeso hasta diferentes grados de obesidad; es la obesidad mórbida la que genera más sintomatología al afectar la calidad de vida de los pacientes por la amplia gama de repercusiones personales, familiares, sociales, fisiológicas, fisiopatológicas, clínicas, etc., que pueden modificar el diagnóstico, tratamiento y recuperación en cualquier escenario clínico.

Existen varios modelos para predecir el estado físico de los pacientes seniles y obesos; entre estos, el Modelo Wilson-Cleary es considerado por sus características específicas como una buena opción basado en peso real e ideal, presión arterial de oxígeno (PaCO_2), capacidad de caminar (Prueba de caminata durante 6 minutos), estado de salud en relación a la calidad de vida, estado físico y mental, basado en ello ha demostrado modificaciones importantes en 38% al medir la PaO_2 en reposo y posteriormente asociada a la prueba de caminata, con cambios en el estado físico y mental, mostrando varianza importante⁽³⁾.

Aunado a esto, la prevalencia de factores de riesgo coronario en pacientes ancianos demostró que los pacientes mayores de 71 años tienen mayor incidencia de mortalidad hospitalaria, siendo más predominante el sexo femenino, congestión pulmonar, fibrilación auricular y mayor concentración plasmática de CRP de alta sensibilidad, menor incidencia de tabaquismo colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos en pacientes entre 51 y 70 años, se evidenciaba más incidencia de tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia; concluyendo que los hallazgos clínicos en pacientes seniles infartados, tienen diferentes características clínicas entre diversos grupos de edad⁽⁴⁾.

Entonces, el escenario clínico del paciente senil obeso es realmente un reto en la práctica de anestesiología, debido a que los

factores clínicos asociados con la calidad de vida son sumamente variables, de tal manera que la aplicación de la farmacología y sus interacciones para alcanzar los objetivos del efecto clínico son fundamentales, en el mecanismo farmacocinético de los agentes anestésicos y su variabilidad del efecto clínico esperado.

Ya que el tipo de procedimiento diagnóstico, terapéutico y/o quirúrgico puede verse modificado además por el hospital, recursos humanos y materiales, cirugía, estado físico y mental, escalas predictivas de riesgo anestésico, etcétera; sin embargo, la farmacocinética de las drogas anestésicas es fundamental para entender cómo puede alcanzar una ventana terapéutica acorde a las necesidades del evento perioperatorio, tratando de minimizar los efectos clínicos; la sobredosificación con riesgo de modificaciones cardiovasculares importantes y la infradosificación con amenazas tales como la disfunción cognitiva, dolor trans y postoperatorio, náusea, vómito, parálisis residual y awareness⁽⁵⁾.

Por tal razón, en la práctica de la Anestesiología, la Farmacología aplicada a la Anestesia, tiende al desarrollo de modelos hidráulicos y matemáticos para explicar el mecanismo de acción de los fármacos y cómo la interacción entre ellos aunado a las variables y covariables del propio paciente tratan de explicar el proceso distributivo, metabólico y de eliminación de los fármacos; partiendo de la base que la variabilidad farmacocinética que se puede modificar en un rango de 30-50% en los diferentes procesos del metabolismo, pudiendo tener un error absoluto mayor a 30% y un sesgo menor a 20%, pudiendo originar grandes cambios en la concentración plasmática y en sitio efecto incrementando la incidencia de eventos no deseados⁽⁶⁾.

Los modelos farmacocinéticos que de alguna manera pretenden explicar la influencia de la obesidad en relación a la cinética de los agentes anestésicos, han tomado en consideración diversos parámetros para el cálculo de dosis efectivas Cortínez y Sepúlveda afirman que el peso total lineal es mejor que otros modelos incluidos el peso total, peso ideal, masa de grasa libre, masa corporal y masa grasa normal; lo que permite una descripción más específica del tamaño de los volúmenes y clearance plasmático, mostrando que son superiores en el caso del propofol para el paciente obeso, considerando además que las covariables como: Edad, hipertensión arterial y diabetes mellitus pueden impactar en el efecto clínico esperado, sin omitir otro tipo de patologías asociadas a la fisiopatología de la senilidad⁽⁷⁾.

Entre otras covariables, la hipotermia que se puede generar como resultado del evento anestésico-quirúrgico tiende a modificar el control termorregulatorio por la combinación de fármacos y al compararse con agentes inhalados, el propofol en su emulsión lipídica ha demostrado que mantiene mejor la temperatura, que a su vez puede ser un detonante para que el metabolismo de los agentes anestésicos se vea modificado en sus procesos de eliminación⁽⁸⁾. Tomando en cuenta que

en el adulto mayor existe un gran gama de modificaciones en las funciones de los órganos, basados en la variabilidad interindividual e intraindividual, algunas de ellas en el aspecto farmacocinético, tienen una gran repercusión al administrar drogas anestésicas; ya que la composición corporal se altera debido a la disminución de la grasa magra y aumento de tejido adiposo; que aunado a los cambios inducidos en los líquidos corporales hacen evidente la reducción del agua corporal total y del líquido intracelular, lo que conduce a cambios en los electrolitos que pueden interferir en el intercambio iónico celular; con la consecuente deshidratación, hipernatremia e hipocalcemia; así mismo y como consecuencia en la disminución en el volumen de distribución y eliminación lenta de los fármacos anestésicos, se produce larga duración del efecto clínico y aumento en los efectos secundarios de los agentes anestésicos.

A la vez la disminución en las proteínas totales, conduce a una disminución de la albúmina, lo que genera saturación en la unión a proteínas y disminución de la fracción libre del fármaco produciendo aumento en la intensidad del efecto del fármaco en cuestión. De la misma manera al verse modificada la función cardiovascular con disminución del gasto cardíaco, modificaciones en la permeabilidad y elasticidad vascular aunado a una disminución del flujo sanguíneo; se produce una congestión venosa e hipovolemia arterial condicionando un retraso en la distribución de los fármacos produciendo hipoxia y latencia prolongada del efecto clínico. El riñón se modifica por las variaciones de flujo arterial, produciendo disminución de la tasa de filtración glomerular y la actividad secretora, disminución del aclaramiento de creatinina y de la función renal; con el consecuente aumento en $t_{1/2}$ de fármacos con eliminación renal conduciendo a mayor permanencia del fármaco en plasma. El impacto del peso corporal en el paciente anciano es a una reducción de la masa de tejido en corazón, riñón y músculos que aunado a una disminución del volumen intracelular generan una alta concentración y gran proporción del complejo fármaco-receptor con el riesgo de generar efectos secundarios⁽⁹⁾.

Cuadro I. Farmacocinética de agentes anestésicos y su repercusión metabólica en paciente adulto mayor.

Modificaciones farmacocinéticas	Repercusión metabólica
Disminuye masa magra	Disminuye V_1
Aumenta peso graso	Aumenta V_3
Disminuye metabolismo	Disminuye clearance
Disminuye clearance hepático	Disminuye clearance
Disminuye albúmina	Aumenta fármaco libre
Disminuye gasto cardíaco	Disminuye CE50%
Mayor sensibilidad a fármacos	Variabilidad en el efecto clínico

De igual manera se debe considerar que en el obeso mórbido, la asociación de comorbilidades diversas, tipo de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y las modificaciones anatómicas (diámetro del cuello mayor de 44 cm) aumenta la posibilidad de vía aérea difícil, y al ser prácticas frecuentes en la Anestesiología moderna, se puede producir un aumento del riesgo perioperatorio al inicio del procedimiento anestésico, por lo que el manejo anestésico actual tiene la tendencia a llevarse a cabo con técnicas anestésicas con drogas que posean perfiles farmacocinéticos más predecibles o con mínimo metabolismo orgánico (propofol, remifentánilo, complejo rocuronio-sugammadex, ketamina racémica, etc.) que aunados a un monitoreo estrecho permitan un procedimiento seguro en pacientes con patología cardiopulmonar y con edad avanzada⁽¹⁰⁾.

En el período transoperatorio, al comparar en paciente obeso mórbido, el agente de mantenimiento anestésico que genere menor incidencia de cambios hemodinámicos en cirugía bariátrica al instalar y mantener el neumoperitoneo, monitorizando con Doppler los parámetros de flujo y eyección de ventrículo izquierdo muestra que los inhalados al asociarse a opioides intravenosos pueden ofrecer ventajas en la inducción, mantenimiento y recuperación del paciente por lo que la administración racional de esta sinergia es fundamental para que la titulación de drogas con tasa de clearance altas son de buena elección para este tipo de casos⁽¹¹⁾.

La mecánica respiratoria puede verse modificada en cirugía bariátrica al disminuir la compliance de la pared abdominal, se sabe que el aumento de la presión intraabdominal comprime al diafragma y reduce su motilidad, asociado a una disminución del FEV1, de tal manera que el empleo de bloqueantes neuromusculares a dosis adecuadas es mandatorio para una función pulmonar tendiente a compensar estos cambios, sin embargo al ajustar las dosis con una técnica anestésica adecuada, el empleo de BMND implica el riesgo de una parálisis residual postoperatoria, por lo que la indicación del complejo rocuronio-sugammadex pudiera ser una alternativa útil en este tipo de pacientes⁽¹²⁾.

Considerando que día a día aumenta la incidencia del adulto mayor que es sometido a una diversidad de procedimientos terapéuticos, diagnósticos y quirúrgicos; es de suma importancia tomar en cuenta que dentro de los objetivos perioperatorios, en el período preanestésico, la ansiólisis, amnesia, analgesia, pérdida de la consciencia, profundidad de la relajación neuromuscular, analgesia adecuada y el control de la respuesta inflamatoria; son producto de las interacciones farmacológicas entre una diversidad de drogas anestésicas y en este caso aunadas a la polifarmacia que comúnmente es característica en este grupo de pacientes; procurando alcanzar la ventana terapéutica adecuada para ajustar la relación entre la concentración de drogas anestésicas y la magnitud del estímulo quirúrgico sin olvidar la variabilidad farmacocinética

interindividual aunado a las comorbilidades del adulto mayor obeso para alcanzar el efecto clínico esperado, con el mínimo riesgo de eventos e interacciones adversas.

En el período transoperatorio, la titulación de los fármacos anestésicos debe ser suficiente en calidad y cantidad acorde a la intensidad del estímulo, de tal manera que la concentración de la droga se mantenga en el rango terapéutico adecuado desde el punto de vista hemodinámico y de la respuesta inflamatoria, ya que en este período pueden surgir complicaciones inherentes a la manipulación quirúrgica que modifican la farmacocinética de los agentes anestésicos y por ende su respuesta farmacodinámica inmediata; por las modificaciones que se produzcan en el metabolismo e interacciones de drogas, pudiendo, incluso poner en riesgo la vida del paciente (sangrado, hipovolemia, etc.), siendo los objetivos fundamentales: analgesia, hipnosis, inmovilidad, analgesia, profundidad de la relajación neuromuscular y control de la respuesta inflamatoria; por lo que la titulación y mantenimiento de los fármacos debe individualizarse acorde al caso en cuestión.

En el período postoperatorio la estabilidad de la función cardiovascular y pulmonar, así como la recuperación de la consciencia, analgesia postoperatoria, evitar la parálisis residual, la disfunción cognitiva y la prevención de náusea y vómito, serían los objetivos a alcanzar en función de la magnitud derivado de esta o estas interacciones; debe ofrecer la adecuada protección neurovegetativa y bloqueo de estímulos sensoriales, motores, de la actividad del sistema simpático y parasimpático acorde a tomar en consideración que existen opciones en covariables para dosificar, tales como: edad, peso, talla, masa magra, débito cardíaco, tasa metabólica, superficie corporal e índice de masa corporal.

Se debe tomar en cuenta el peso y ajustar las concentraciones en la temporalidad de la administración de fármacos.

Sin embargo, las covariables no tienen la misma relación con volumen central, volumen de estado estable, clearance en función del tiempo.

El peso es una covariable útil en pacientes tipo, tomando en cuenta la diversidad poblacional y la variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual, siendo sólo una asociación estadística para hacer la pauta de la dosificación ya que en la mayoría de las drogas no existe un «peso de trabajo», y en procedimientos anestésicos es difícil dosificar en base al peso/tiempo; debido a la temporalidad del efecto deseado en base a la administración, sea esta continua y/o en bolos subsecuentes.

Todo esto debería suponer que el paciente adulto mayor debe ser manejado con menor dosis total y algunas especificaciones en relación a la farmacocinética de cada droga que sea administrada; sin embargo este grupo de pacientes generalmente cursa con comorbilidades que deben ser consideradas

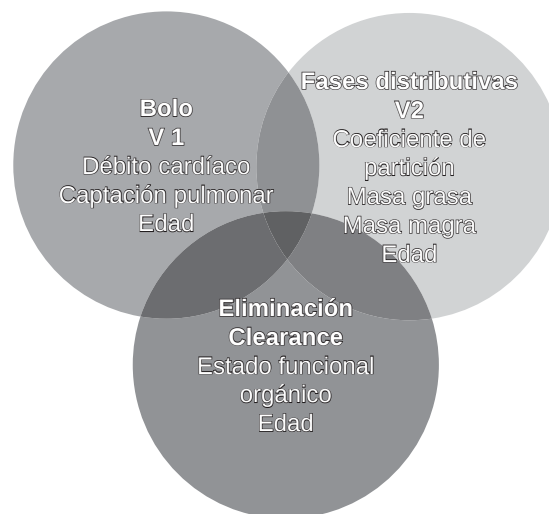


Figura 1. Covariables y temporalidad del efecto de agentes anestésicos.

en la manera de titular en bolos y perfusiones continuas, en ocasiones ajustando a peso corporal total y peso ideal según sea el caso.

El bolo intravenoso no se mezcla de manera instantánea por lo que el tiempo de inicio no es preciso, a la vez la cinética del bolo se predice mal desde la perfusión debido al error absoluto y sesgo.

El efecto del fármaco puede modificar la cinética del mismo en el adulto mayor, la edad disminuye V1, V2, clearance en 0.6% por año.

El compartimento V1 disminuye 1%/kg por año y No es fijo en paciente obeso.

El género femenino tiene un clearance 15% mayor que el masculino y se ha demostrado que los voluntarios tienen 28% mayor que los pacientes.

De tal manera que el paciente adulto mayor requiere menos fármaco que la descrita para un efecto, pero no está claro si requieren menos concentración plasmática, pero sí necesitan más tiempo para la instalación del efecto.

Concluyendo que el paciente adulto mayor y obeso es un reto de la farmacocinética, ya que el anestesiólogo debe decidir el tipo de técnica y drogas más adecuadas según sea el caso, sin dejar de tomar en consideración que las covariables como edad, peso, temperatura, comorbilidades, etc., siempre son factores de riesgo que pueden generar un evento adverso de cualquier índole, dependiendo el caso clínico que se trate, de ahí la importancia que tiene la aplicación de la farmacología aplicada en la anestesia, que permite mediante la medicina basada en evidencia, generar estrategias para un manejo perioperatorio seguro y de calidad.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Principales Resultados del Censo de Población y Vivienda 2010. www.inegi.com
2. Bruno R, et al. Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology* 2009;110:1176-1181.
3. Tessier A, et al. Understanding the determinants of weight related quality of life among bariatric surgery candidates. *Journal of Obesity* 2012: article ID 713426.
4. Shiraki T, Saito D. Clinical features of acute myocardial infarction in elderly patients. *Acta Med Okayama* 2011;65:379-85.
5. Monk T, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.
6. Holford M. The *in vivo* study of drug action. Elsevier Science Publication 1992:4001-4014.
7. Cortínez I, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics; derivation of a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth* 2012;105:448-456.
8. Jeong CW, et al. Lipid-emulsion propofol less attenuates the regulation of body temperature than micro-emulsion propofol or sevoflurane in the elderly. *Yonsei Med J* 2012;53:198-203.
9. McLean AJ, et al. Aging biology an geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163-84.
10. Iyer US, et al. Perioperative risk factors in obese patients for bariatric surgery: A Singapore experience. *Singapore Med J* 2011;52:94-9.
11. Gaszynski T. The effect of pneumoperitoneum on haemodynamic in morbidly obese patients. *Anestezjol Intens Ter* 2011;43:148-52.
12. Gaszynski TM. The Effects of abdominal opening on respiratory mechanics during general anaesthesia for open bariatric surgery in morbidly obese patients. *Anestezjol Intens Ter* 2010;42:172-4.