

## Farmacocinética del niño obeso

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

\* Médico Anestesiólogo Pediatra adscrito al Hospital General de México y Hospital Infantil de México Federico Gómez.

\*\* Médico Anestesiólogo, Hospital General de México.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente observamos un incremento en la prevalencia de obesidad en la edad pediátrica a nivel mundial y en especial en la población mexicana. El niño obeso presenta un aumento de las comorbilidades, además de dificultad en el manejo perioperatorio e incremento en las complicaciones perioperatorias.

El anestesiólogo se enfrenta a dificultades en el manejo farmacológico por la influencia de la obesidad en la farmacocinética de los agentes anestésicos, haciendo difícil la estimación de la dosis adecuada para el mantenimiento de una técnica anestésica.

Y aunque el anestesiólogo pediatra siempre toma en cuenta los cambios anatomofisiológicos y farmacológicos del paciente pediátrico por grupo de edad, en el paciente con obesidad se agregan varios factores que modifican aún más el manejo óptimo.

El índice de masa corporal (IMC) es el indicador de adiposidad utilizado internacionalmente; sin embargo, se debe considerar que este índice no toma en cuenta las diferencias étnicas y raciales de la composición corporal. Desafortunadamente no se cuenta con los suficientes estudios para la población latinoamericana en donde se utilicen indicadores propios para esta población en el diagnóstico de la obesidad.

### DEFINICIÓN

La obesidad en los niños es definida por varias formas. En el paciente adulto se calcula por el índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, para el paciente pediátrico esta fórmula tiene limitaciones por la edad y el sexo, por la variación individual de grasa y músculo, así como la densidad ósea y las diferencias raciales. Por esta razón, en el paciente pediátrico esta medida se basa en las tablas de percentilas (puntuación Zs) para edad y género, según las referencias americanas (NCHS y CDC), considerándose sobrepeso a aquel que

sobrepasa la percentila 85th y obesidad aquel que pasa la percentila 95th<sup>(1,2)</sup>.

En las figuras 1 y 2 se muestran las curvas de percentilas que relacionan la edad y el peso en los pacientes de género femenino y en los de género masculino<sup>(2)</sup>.

El IMC incrementado tiene repercusiones sobre todos los órganos y sistemas. En el paciente pediátrico los desórdenes relacionados con la edad a nivel cardiovascular son: hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y aterosclerosis; metabólicamente desarrollan resistencia a la insulina, dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. A nivel pulmonar pueden presentar asma y desarrollar apnea obstructiva del sueño y consecuentemente hipertensión pulmonar; en el sistema gastrointestinal presentan reflujo gastroesofágico e hígado graso no alcohólico. Otras patologías pueden ser *pseudotumor cerebri*, síndrome de ovarios poliquísticos y problemas a nivel musculoesquelético; patologías que debemos tener en consideración para el manejo perioperatorio y la elección de los fármacos a utilizar<sup>(3)</sup>.

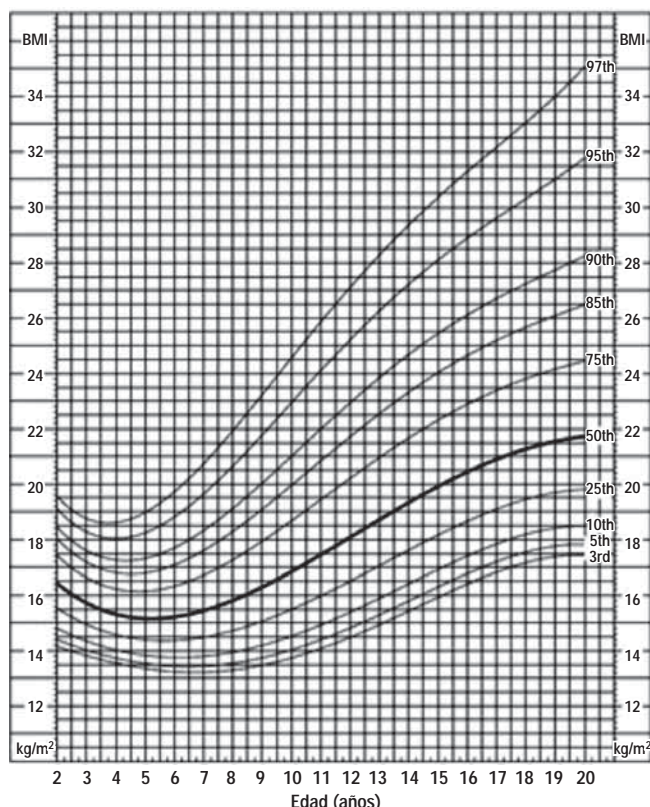
### FARMACOLOGÍA

Hay muy poca información acerca de la farmacocinética de los diferentes anestésicos en el paciente pediátrico obeso. Los parámetros farmacocinéticos pueden ser descritos como producto de la talla, la maduración y la función orgánica.

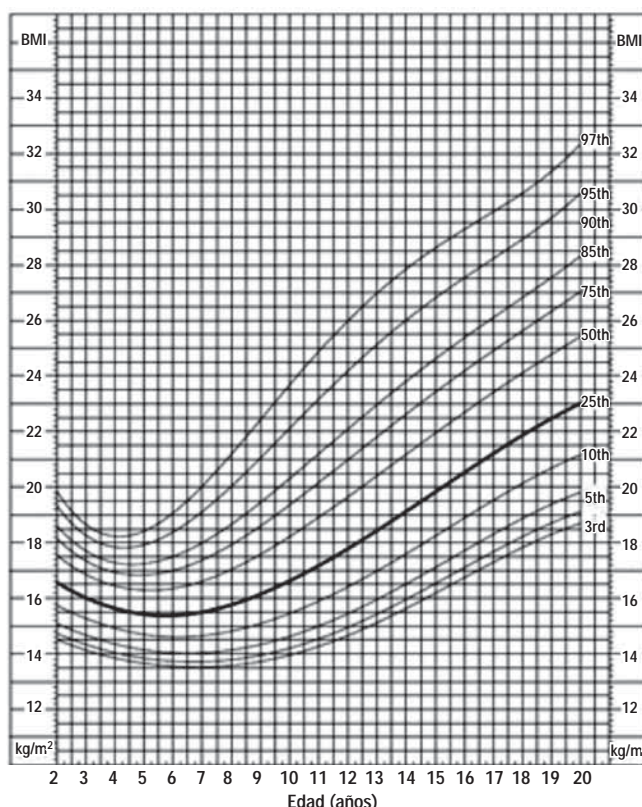
Los parámetros importantes para la dosificación son el clearance (CL), que determina la dosis de mantenimiento y el volumen de distribución (VD) para la dosis de carga.

La talla es el predictor más importante del CL y VD en el niño. Con la maduración de los procesos de eliminación se afectan tanto el CL hepático como renal (sobre todo en pacientes menores de 1 año); sin embargo, se completan al término de la infancia (dos años después del nacimiento)<sup>(4,5)</sup>.

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



**Figura 1.** Dos a 20 años: Niñas. (datos de: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/set3/chart%2016.pdf>. Consultado el 24 de febrero del 2005).



**Figura 2.** Dos a 20 años: Niños. (datos de: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/set3/chart%2016.pdf>. Consultado el 24 de febrero del 2005).

Publicado el 30 de mayo 2000. Fuente: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud.

La distribución se da con base en la función del desarrollo anatómico y fisiológico del organismo, así como de las propiedades fisicoquímicas del fármaco. La estimación de los volúmenes de distribución a través de la edad en niños se basa en escalas alométricas<sup>(5)</sup>.

Para valorar la dependencia del volumen de distribución sobre el fármaco, se utilizan los coeficientes de partición plasmáticos; dependientes tanto de las características del fármaco (fracción unida al plasma, consideraciones ácido/base y medida de liposolubilidad), como de parámetros orgánicos específicos, tales como proporciones de agua (mayor en neonatos y lactantes que en adultos), lípidos, proteínas, y espacios intra y extracelulares.

Los órganos con mayores cambios de composición con la edad son el tejido adiposo, el cual incrementa en lípidos, y la masa muscular que incrementa en proteínas, ambos a expensas de agua corporal total. Las modificaciones de la relación de volumen intracelular-extracelular consecuentemente afectan la estimación de los coeficientes de partición<sup>(6)</sup>.

Las medidas utilizadas en el paciente obeso para los parámetros farmacocinéticos de captación y distribución de los fármacos incluyen el peso corporal total, el peso ideal y la masa magra corporal.

El cálculo de las dosis óptimas para la inducción y mantenimiento de la anestesia se basa en el peso corporal total (PCT), el peso corporal ideal (PCI) y el peso corporal magro (PCM).

Usando las gráficas de peso corporal ideal de acuerdo a las percentilas por edad y género mostradas anteriormente, el peso corporal ideal se puede calcular con la siguiente fórmula<sup>(7,8)</sup>:

$$\text{PCI} = [\text{IMC en la percentila 50th para la edad del niño} \times (\text{talla en m})]^2$$

El peso corporal ideal no es lo mismo que el peso corporal magro, y el PCM absoluto se ve incrementado en el niño obeso comparado con el niño de peso normal para la edad, en un 20 a 40% del exceso de peso, atribuido a un

aumento en la masa magra como músculo y hueso entre otros tejidos.

El peso corporal magro (PCM) puede ser estimado por la siguiente fórmula<sup>(7,8)</sup>:

$$\text{PCM} = \text{IMC} + 0.3 \times (\text{PCT} - \text{IMC})$$

Se debe considerar el problema para la dosificación en el paciente pediátrico obeso, pues hay muy poca información específicamente sobre la farmacocinética y farmacodinamia de muchos fármacos en el niño obeso y aun en la literatura viable sobre farmacología existen resultados controversiales para los mismos agentes, dependiendo de la edad y el grado de obesidad estudiado.

Aunque la grasa corporal tiene mínima actividad metabólica, la cantidad de grasa contribuye al incremento de la talla corporal total y puede tener una influencia indirecta sobre el metabolismo y el clearance renal, que pueden estar incrementados en correlación a la masa corporal magra.

Por otro lado, el volumen de distribución de los fármacos es dependiente de la composición corporal y la unión de tejidos. Algunos fármacos pueden tener un volumen de distribución independiente de la masa grasa (como la digoxina) y otros que dependen de ésta como el diazepam<sup>(4,7)</sup>.

Aunque el tejido adiposo tiene relativamente un pobre suplemento sanguíneo, no hay evidencia que sugiera que éste juegue un rol en el niño obeso. Podría anticiparse que fármacos lipofílicos pueden mostrar un incremento en su volumen de distribución en el niño obeso aunque no en todos los casos<sup>(2,9)</sup>.

En general, los medicamentos altamente lipofílicos muestran un incremento en su distribución en el paciente obeso; éstos incluyen a los barbitúricos y las benzodiazepinas, como el tiopental, el midazolam y, como ya se mencionó, el diazepam. Por lo tanto, se recomienda administrar la dosis de acuerdo al peso corporal total.

El propofol es un fármaco lipofílico que no muestra un incremento en el volumen de distribución en el paciente obeso. La clearance y el volumen de distribución en estado estable han sido correlacionados con el peso corporal total. Es apropiado administrar dosis iniciales de acuerdo al peso ideal, pero las dosis para la infusión continua podrían estar basadas en el peso corporal total. Aunque el propofol es lipofílico, la acumulación en el tejido adiposo puede ser menor por la pobre irrigación de éste, y una significativa proporción de este fármaco es metabolizada por vía extrahepática.

Los bloqueadores neuromusculares estudiados como el vecuronio y rocuronio muestran una distribución en el tejido magro por ser hidrofílicos y por su polaridad; tienen una eliminación prolongada cuando se utilizan de acuerdo al peso corporal total, por lo que se recomienda utilizar dosis basados en el peso ideal. Tanto el cisatracurio como el atracurio no muestran un efecto prolongado cuando se calcula de

acuerdo al peso corporal total, esto probablemente por su vía de eliminación independiente de los sistemas orgánicos. La succinilcolina ha mostrado una potencia similar en el paciente obeso comparado con el paciente de peso normal para la edad, por lo que la dosis puede estar basada en el peso corporal total.

De los fármacos opioides, el fentanyl y el sufentanyl muestran un incremento del volumen por su distribución tanto en la masa magra como en el tejido adiposo, por lo que se recomienda utilizar dosis con base en el peso corporal total. El remifentanyl difiere de estos opioides, no sólo por su rápida eliminación sino por su pequeño volumen de distribución en el paciente obeso.

Dentro de los agentes inhalatorios, el isoflurano tiene una alta solubilidad sangre-grasa, por lo que muestra una eliminación prolongada repercutiendo en la recuperación comparado con el sevoflurano y el desflurano. El sevoflurano ha mostrado aumento en las concentraciones de compuestos fluorinados en comparación con pacientes no obesos. El desflurano muestra características de rápida captación y recuperación por su baja solubilidad sangre-grasa y sin los efectos colaterales del sevoflurano<sup>(2,4)</sup>.

En resumen, las técnicas para la dosificación de los fármacos utilizados durante la inducción y mantenimiento anestésico en el paciente pediátrico con obesidad de acuerdo al peso (ideal, total o magro) son las siguientes<sup>(4,10)</sup>:

Tiopental: dosis de inducción basada en peso corporal magro y dosis de mantenimiento en el peso corporal total.

Propofol: dosis de inducción basado en peso corporal magro y dosis de mantenimiento en el peso corporal total.

Etomidato: dosis de inducción de acuerdo al peso corporal magro.

Opioides sintéticos (fentanyl, alfentanyl y sufentanyl): dosis de carga en peso corporal total y dosis de mantenimiento en el peso corporal magro.

Morfina: dosis de carga y dosis de mantenimiento en el peso ideal.

Remifentanyl: dosis de carga y dosis de mantenimiento de acuerdo al peso magro.

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes: dosis de carga y dosis de mantenimiento de acuerdo al peso ideal.

Succinilcolina: dosis de carga de acuerdo al peso corporal total.

Sugammadex: dosis de carga de acuerdo al peso corporal total.

Por lo tanto, se concluye que son factores importantes a tomar en cuenta en el paciente pediátrico obeso: la composición corporal, la unión a proteínas, el flujo sanguíneo regional y la maduración relativa de órganos y sistemas que se modifican de acuerdo a la edad y que pueden alterar tanto la captación y distribución, como la excreción de los medicamentos.

## REFERENCIAS

1. Passannante AN, Tielborg M. Anesthetic management of patients with obesity with and without sleep apnea. *Clin Chest Med* 2009;30:569-579.
2. Randall BB. Anesthesia for pediatric obesity anesthesiology. *Clin N Am* 2005;23:745-764.
3. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *International Journal of Obesity* 2009;33:S60-S65.
4. Anderson BJ, Holford NHG. Tips and traps analyzing pediatric PK data. *Pediatric Anesthesia* 2011;21:222-237.
5. Eleveld DJ, Proost JH, Absalom AR. Obesity and allometric scaling of pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:751-753.
6. Edginton AN. Knowledge-driven approaches for the guidance of first-in-children dosing. *Pediatric Anesthesia* 2011;21:206-213.
7. Mortensen A, Lenz K, Abildström H. Anesthetizing the obese child. *Pediatric Anesthesia* 2011;21:623-629.
8. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87.
9. Baines D. Anaesthetic considerations for the obese child. *Paediatric Respiratory Reviews* 2011;12:144-14.
10. Ingrande J, Lemmens HJM. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105:116-123.

www.medigraphic.org.mx