

Entendiendo los principios farmacocinéticos en cirugías de trasplantes

Dr. Hernán Boveri*

* Médico Anestesiólogo. Hospital Italiano de Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

Las cirugías de trasplantes son la única terapia definitiva disponible para tratar la enfermedad cardíaca, hepática, pulmonar, pancreática o renal, en sus estadios terminales.

El procedimiento de trasplante es una cirugía mayor, en el que existe la posibilidad de inestabilidad hemodinámica, coagulopatía, desbalances metabólicos y que habitualmente requiere de transfusiones de sangre y otros hemoderivados.

Cuando se administran drogas anestésicas intravenosas, fundamentalmente en este contexto, es esencial un profundo entendimiento de la relación dosis-respuesta para lograr el efecto específico deseado con el menor efecto adverso. Además, la dosificación racional depende de entender la farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de las drogas y sus interacciones.

En cirugías tan complejas como los trasplantes de órganos, con pacientes con limitada reserva fisiológica, la necesidad de un manejo anestesiológico fino para optimizar el cuidado perioperatorio es más importante que nunca. Por lo tanto, incorporar información PK/PD como un adicional, para guiar la anestesia resulta en un mejor cuidado del paciente.

LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS

La descripción de los modelos farmacocinéticos de las drogas es una simplificación de la realidad, que intenta describir la sincronía de los procesos distributivos y de eliminación. Los modelos son procesos de ajuste prueba-error basados en niveles plasmáticos medidos y la matemática que mejor describa los mismos.

Si bien todos los modelos están equivocados, algunos son útiles. Además, es preferible poseer un modelo perfectible

a no tener ninguno. En definitiva, el único principio sobre dosificación que sobrevive es que la dosis debe ser ajustada a cada paciente en forma individual.

Los sistemas TCI (*Target Controlled Infusion*) convierten un objetivo de concentración plasmática (o concentración efecto) en una infusión de velocidad variable que se ajusta en el tiempo de la forma como el modelo PK/PD describe la transferencia por distribución a tejidos profundos y la eliminación. Se ha demostrado que los sistemas TCI facilitan alcanzar rápidamente la concentración de la droga en el sitio efecto.

Es muy importante aclarar que, como los modelos farmacocinéticos han sido desarrollados usando poblaciones específicas, extrema precaución se debe tener al extrapolar y usar los modelos en grupos diferentes a la población validada originalmente. En el caso particular de los trasplantes, el anestesiólogo se enfrenta a una población con comorbilidades como son los niños y los ancianos, obesidad mórbida, diabetes, enfermedad hepática, renal o cardíaca, remarcando además, que estas cirugías pueden presentar severas hemorragias intraoperatorias.

CAMBIOS PK/PD EN EL PACIENTE CRÍTICO

Por definición, los pacientes candidatos a trasplante tienen al menos falla en un órgano (y con frecuencia más de uno) y por lo tanto pueden ser clasificados como pacientes críticos.

Independientemente de factores como edad, sexo, talla, peso, variaciones genéticas interindividuales y las propias interacciones entre drogas estos pacientes críticos presentarán cambios PK y PD de acuerdo al órgano afectado. De más está decir, que ningún modelo PK/PD ha sido validado para considerar tantas variables, y menos aún en pacientes sometidos a cirugías de tales características.

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

Los dos parámetros farmacocinéticos más importantes para determinar las dosis son el volumen de distribución (Vd) y el aclaramiento (Cl). El primero determina la dosis inicial o de carga de una droga, mientras que el mantenimiento es dependiente del Cl.

A modo de resumen, se citan los cambios más importantes que se pueden presentar en los pacientes con diferentes fallas orgánicas.

Insuficiencia hepática: a nivel PK hay un aumento del Vd, aumento de la fracción libre (FL) de droga debido a hipoalbuminemia, disminución del metabolismo debido a disminución del flujo hepático y/o inadecuado funcionamiento de los sistemas enzimáticos, como también obstrucción biliar. Dentro de los cambios PD podemos encontrar un aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica y mayor sensibilidad a opioides y benzodiacepinas; también hay «*down regulation*» de receptores adrenérgicos.

Insuficiencia renal: puede haber aumento o disminución del Vd, dependiendo del tipo de droga y del tiempo que haya transcurrido de la última diálisis, aumento de la FL de droga y disminución del aclaramiento renal y no renal, con la consecuente acumulación de metabolitos.

Insuficiencia cardíaca: suele haber bajo gasto cardíaco (CO), con redistribución de flujos a corazón y cerebro, a expensas de una disminución del flujo hepático y renal, por lo que el efecto de las drogas puede ser mayor y su metabolismo y eliminación estar disminuidos.

Insuficiencia respiratoria: hay modificaciones en el pH, debido a estados de hipoxia/hipercapnia, con modificaciones en el CO y los flujos sanguíneos regionales. Alteraciones en drogas que se metabolizan en los pulmones.

LOS GRANDES DESAFÍOS PK/PD EN LAS CIRUGÍAS DE TRASPLANTES

Afortunadamente la mayoría de las drogas que se utilizan para conducir una anestesia total intravenosa en la actualidad como el propofol, remifentanilo, midazolam y fentanilo, no presentan mayores inconvenientes para el anestesiólogo ante estas patologías, si se tienen en cuenta los cambios ya mencionados. Pero las cirugías de trasplantes plantean una serie de desafíos muy interesantes a nivel PK/PD.

En primer lugar, la remoción de un órgano que cumplía una función PK específica, aunque de manera limitada, como es el caso de lo que ocurre, por ejemplo, con el aclaramiento del propofol, que se ve disminuido en un 42% aproximadamente durante la fase anhepática en la cirugía de trasplante hepático, como demostraron Takizawa y col.

En segundo lugar, los cambios PK producidos durante el bypass cardiopulmonar (CPB) de los anestésicos intravenosos como el propofol o el midazolam durante trasplantes cardíacos, que son similares a lo que ocurre con los opioides.

Esto es, una reducción de la concentración total de droga al comienzo del CPB, con un rápido reajuste de las concentraciones de droga libre para acercarse a valores similares a los presentes antes del CPB, y reducciones en los aclaramientos y aumento del volumen de distribución llevando a un aumento de la vida media de eliminación luego de terminado el CPB. Con respecto a los cambios farmacodinámicos del propofol y CPB, se demostró un aumento de la profundidad anestésica, debido fundamentalmente a aumento de la fracción libre de droga como consecuencia de menor concentración de albúmina y descenso del hematocrito por la brusca hemodilución.

Con respecto a la utilización de la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), utilizado principalmente en trasplantes de pulmón, la PK de las drogas puede alterarse por aumento del Vd, disminución de la eliminación de las drogas y secuestro de drogas en el circuito. En la práctica clínica, los pacientes que se encuentran en ECMO tienen requerimientos mayores de hipnóticos y analgésicos.

Pero sin lugar a dudas, existe un interrogante muy frecuente y común a la mayoría de los trasplantes y cirugías mayores que ha sido tema de estudio en los últimos 30 años y es: ¿cómo se comportan los modelos PK/PD de las drogas ante una situación de hemorragia severa, shock hipovolémico y su reanimación?

INFLUENCIA DEL SHOCK HEMORRÁGICO EN LA DISPOSICIÓN Y EFECTOS DE LOS ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

El shock, puede definirse como un estado de inadecuada perfusión tisular, resultando en un metabolismo celular anaeróbico y acidosis láctica. Esto conlleva inevitablemente a mecanismos compensatorios como son una redistribución del flujo sanguíneo a los tejidos, un aumento de la actividad simpática y alteraciones en la distribución del agua corporal. Estos cambios inducidos por el shock impactan en procesos fisiológicos relevantes para la farmacocinética, incluidos el funcionamiento metabólico de los órganos, gasto cardíaco y síntesis de proteínas.

En el caso del fentanilo y el remifentanilo, se ha demostrado que el shock disminuye el tamaño del compartimiento central y el aclaramiento sistémico, resultando en concentraciones de drogas más altas. En el caso del propofol, el estado de shock hemorrágico, disminuyó el compartimiento central y el aclaramiento intercompartimental, encontrándose a su vez un aumento de la sensibilidad al efecto de la droga. Durante la fase de shock compensado, los aumentos en las concentraciones de propofol fueron menores al 20%, mientras que durante el shock descompensado hubo aumentos de aproximadamente 3,75 veces con respecto a valores pre shock.

Con respecto a los cambios PK cuando se administran propofol y remifentanilo conjuntamente, se comprobó que

en los estados de shock hemorrágico no controlados, las concentraciones de remifentanilo aumentaron tres veces más que la de propofol.

La farmacodinamia de los opioides no se ve alterada en situaciones de shock. No sucede lo mismo con el propofol, en el que se ve un aumento de la sensibilidad, inclusive luego de realizarse una resucitación adecuada, que reestablece a valores casi normales las concentraciones sanguíneas de propofol. Es probable que el aumento de la FL de droga sin alteración de la concentración total de propofol en sangre sea responsable de este hallazgo, como resultado de una pérdida de albúmina sérica, acompañando la hemorragia seguida de una resucitación con cristaloides.

Por lo tanto, las concentraciones de los opioides deberán reducirse al menos a la mitad, y las de propofol un 80-90% en estados de hemorragia severa, lo que hace a esta última droga una pobre elección de acuerdo a Shafer.

Una buena alternativa en cirugía de trasplante, en pacientes que no van a ser extubados inmediatamente es el uso de midazolam con fentanilo. Esta combinación no solamente es buena porque provee una muy buena estabilidad hemodinámica, sino que permite al anestesiólogo atender los momentos críticos

de la cirugía sin tener que estar titulando de manera tan fina las concentraciones de las drogas administradas.

Para finalizar, cabe mencionar la importancia del monitoreo farmacodinámico (BIS, entropía, CSI, SSI) en el empleo de la anestesia intravenosa total y en el manejo de pacientes críticos o poblaciones especiales como son los niños, ancianos y obesos mórbidos. Si bien no hay muchos reportes que describan la relación entre BIS y shock, las variaciones en las concentraciones de los agentes intravenosos que preceden una manifestación hemodinámica pueden alertar sobre un posible sangrado oculto. Así mismo, el uso del BIS permite reducir el consumo de anestésicos, al mismo tiempo que facilitan el manejo de la hemodinamia de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Si bien, entender los modelos farmacocinéticos es de gran ayuda para realizar una anestesia total intravenosa exitosa y segura, conducir la anestesia sobre la base de parámetros farmacodinámicos, es actualmente el complemento ideal, sobre todo en situaciones tan complejas y cambiantes como son las cirugías de trasplantes.

REFERENCIAS

1. Egan T et al. Fentanyl pharmacokinetics in hemorrhagic shock. *Anesthesiology*. 1999;91:156-166.
2. Johnson KB et al. Influence of hemorrhagic shock on remifentanyl. *Anesthesiology*. 2001;94:322-332.
3. Shafer SL. Shock values. *Anesthesiology*. 2004;101:567-568.
4. Takizawa D et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth*. 2005;95:643-647.
5. Takizawa D et al. Pharmacodynamics of propofol during hemorrhagic shock. *Anesthesiology*. 2005;102:1068-1069.
6. Takizawa D et al. Changes in the effect of propofol in response to altered plasma protein binding during normothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2006;96:179-185.
7. Kurita T et al. The influence of hemorrhagic shock on the electroencephalographic and immobilizing effects of propofol in a swine model. *Anesth Analg*. 2009;109:398-404.
8. Struys MM et al. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamics concepts. *Br J Anaesth*. 2011;107:38-47.
9. Kurita T et al. Influence of haemorrhage on the pseudo-steady-state remifentanyl concentration in a swine model: a comparison with propofol and the effect of haemorrhagic shock stage. *Br J Anaesth*. 2011;107:719-725.
10. Shekar K et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2012;27:741.e9-18.