

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LA ELIMINACION HEPATICA DE LA DEXMEDETOMIDINA

Augusto Rolle¹, Mauricio Ibacache¹, Sandra Solari¹, Javiera Torres¹, Fidel Allende¹, Luis Ignacio Cortínez¹

¹ División de Anestesiología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: Los pacientes obesos alcanzan mayores concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina que los no obesos al dosificarlos por peso real. Estas mayores concentraciones serán explicadas por una menor distribución a los tejidos grasos y por una alteración del metabolismo hepático en obesos mórbidos. Este último hallazgo no ha sido suficientemente estudiado.

Objetivo General: Describir el efecto de la obesidad en el clearance de eliminación de la dexmedetomidina, utilizando un análisis farmacocinético.

Material y Métodos: Previa aprobación por comité de ética institucional y obtenido el consentimiento informado, se realizó estudio descriptivo, de corte transversal en pacientes programados para cirugía abdominal laparoscópica electiva, ASA I-III, 18-65 años, IMC 20-45 kg/m². Previo a cirugía se midió masa grasa y magra por densitometría corporal total. La anestesia fue con propofol-remifentanil, ajustados por BIS y hemodinamia, más dexmedetomidina según peso magro, a 0,5 mg/kg por 10 min y luego 0,5mg/kg/h. Durante la cirugía, se realiza biopsia hepática para evaluar score NAS (reflejo de enfermedad hepática no alcohólica), y muestras seriadas de sangre venosa durante 12 h para medición de dexmedetomidina plasmática por HPLC. Se estimó flujo hepático con método de indocianina verde (PDR), utilizando Monitor LiMON, 2 h post-cirugía. El análisis farmacocinético fue con el programa NONMEM7.3. Se evaluó efecto de composición corporal, NAS y PDR en parámetros farmacocinéticos. Una disminución de la función objetiva de NONMEM (OFV, -2-Likelihood) >3,83 puntos equivale a $p < 0,05$.

Resultados: Se estudiaron 40 pacientes. El área bajo la curva de dexmedetomidina (0-60 min) no presenta correlación con índice de masa corporal (Pearson = 0,27, $p = 0,09$), al dosificar a masa ma-

gra. Un modelo de 2 compartimentos describió adecuadamente la farmacocinética de dexmedetomidina. La masa magra medida fue el mejor descriptor de volúmenes y clearance de dexmedetomidina, al compararse con peso como descriptor (OFV = -8, $p < 0,01$). No se observó una influencia deletérea de la obesidad (masa grasa) en el clearance de eliminación de dexmedetomidina. No se encontró correlación entre covariables relacionadas a metabolismo hepático (gama glutamil transferasa, Pearson: -0,022, $p = 0,89$, y Score NAS, Spearman: -0,017 $p = 0,92$), ni entre las relacionadas a flujo hepático (PDR, Pearson: 0,29, $p = 0,079$), con el clearance metabólico (figura 1); así como tampoco con el índice de masa corporal. Estas covariables no aportaron en la predicción del clearance metabólico de dexmedetomidina en esta población.

Conclusiones: Nuestro estudio confirma que la dosificación de dexmedetomidina debe ajustarse a masa magra en pacientes obesos. El hecho de no evidenciar ningún efecto negativo de la obesidad en el clearance del fármaco, sugiere que po-

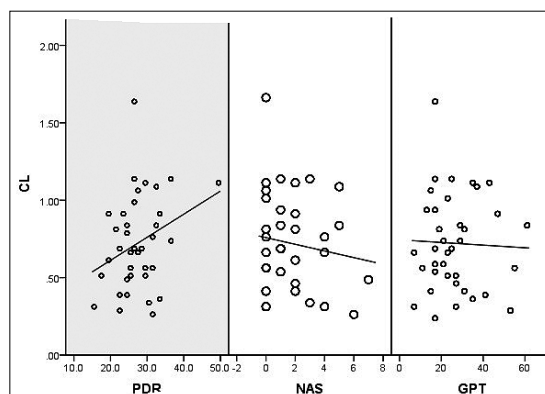


Figura 1.

sibles efectos negativos anteriormente descritos en obesos, se deben a sobredosificación relativa y disminución secundaria del flujo hepático al dosificar por peso real.

Financiamiento: Proyecto FONDECYT 1150197.

Referencias

1. Cortínez L, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol* (2015); 71:1501-08.
2. Green B, et al. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetics studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* (2004); 58(2):119-33.