

## Farmacocinética en el paciente quemado

Ana María Montero Hernández<sup>1</sup>, José María Gutiérrez Urbón<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Farmacéutica/o de Hospital

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada de Ferrol. A Coruña. España

<sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada de A Coruña. España

e-mail: [Ana.Maria.Montero.Hernandez@sergas.es](mailto:Ana.Maria.Montero.Hernandez@sergas.es)

La lesión térmica produce cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos, y en los pacientes con quemaduras graves se observa una amplia variación inter e intraindividual en las concentraciones plasmáticas de los fármacos. Estos cambios son proporcionales al porcentaje de superficie corporal quemada y cuando alcanza el 30% se producen alteraciones fisiológicas significativas en los sistemas cardiovascular, renal y hepático.

La evolución de la quemadura se desarrolla en dos fases. La primera fase se produce durante las primeras 48 horas después de la lesión térmica. Se desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria sistemática mediada por la libera-

ción de histamina y otras sustancias inflamatorias. En pacientes con lesiones extensas se produce un rápido movimiento de líquidos y albúmina al espacio intersticial debido al incremento de la permeabilidad capilaridad y la vasodilatación periférica, originando edemas. La consiguiente hipovolemia conduce a una disminución del gasto cardiaco, disminución de la tasa de filtración glomerular y un incremento de la resistencia vascular que requieren una rápida y agresiva resucitación con líquidos intravenosos para mantener la presión sanguínea y la perfusión tisular. Es esta fase se observa un enlentecimiento de la distribución de fármacos y una reducción del aclaramiento renal. Estas alteraciones farmacocinéticas de

### *Farmacocinética en el paciente quemado*

la fase aguda, en la práctica, carecen de importancia clínica para la dosificación de medicamentos. Esto es porque dura un período relativamente corto, y la mayoría de los fármacos administrados en esta etapa (fluidos, analgesia y sedación) son titulados directamente en función de la respuesta del paciente.

Después de la reposición hídrica adecuada hay una transición hacia un estado hipermetabólico que comienza transcurridas 48 horas desde la lesión y se prolonga durante un largo periodo que puede durar meses. Esta segunda fase se caracteriza por un incremento del gasto cardíaco con alto flujo de sangre hacia los riñones y el hígado. En este estado hiperdinámico los medicamentos que se eliminan por vía renal lo hacen más rápidamente que en sujetos sanos debido al incremento de la tasa de filtración glomerular. También se produce pérdida del fármaco con la fuga del exudado, aunque la magnitud de este mecanismo de eliminación no se ha cuantificado.

La lesión térmica importante también produce cambios en la función hepática. Inicialmente en la fase aguda hay una regulación baja de proteínas constitutivas, como la albúmina, y un incremento en la producción de alfa-1-glicoproteína ácida, involucrada en la propagación

de la respuesta inmune. Los efectos de los niveles altos de alfa-1-glicoproteína ácida en la farmacocinética de los medicamentos no tienen tanta repercusión como los derivados de la hipoalbuminemia, pero puede originar una menor fracción de fármaco libre para aquellos medicamentos de carácter básico que se unen a ella, como la lidocaína, propanolol y petidina, provocando que dosis estándar puedan ser sub-terapéuticas.

El impacto de la disminución de los niveles séricos de albúmina es el incremento de la fracción libre de medicamentos que se unen a ella. Sólo la fracción libre (no unida a proteínas plasmáticas) es la farmacológicamente activa, y es la que tiene capacidad para distribuirse y eliminarse. Esto va a originar cambios en la farmacocinética de los medicamentos con alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, como diazepam, fenitoína, teicoplanina o ceftriaxona. Por una parte se elevan las concentraciones plasmáticas de la fracción libre del fármaco, y se aumenta el volumen de distribución, consecuencia del aumento de movimiento de fluidos y el tercer espacio, pero también se acelera su aclaramiento renal y posiblemente se incrementa la difusión translesional. También a nivel hepático, durante la fase ini-

cial de la quemadura, se produce un descenso en las reacciones de fase I, que son las involucradas en el primer paso del metabolismo de medicamentos. Incluyen procesos de oxidación, reducción e hidrólisis, que afectan a la actividad del citocromo P450 y que pueden influir en la eliminación de fármacos que se metabolizan a este nivel. Sin embargo en la fase posterior de la quemadura cuando se produce un incremento del flujo de sangre hacia el hígado, aquellos medicamentos con alta tasa de extracción (aquellos medicamentos cuyo metabolismo hepático es directamente dependiente del flujo sanguíneo hepático) tendrán una mayor eliminación y menor exposición sistémica (definida como área bajo la curva). En definitiva en la fase de hipermetabolismo que se produce en el paciente con quemaduras graves los fenómenos que conducen a una disminución de niveles plasmáticos de medicamentos son los que predominan, con posibles consecuencias de infra-dosificación. Para la gran mayoría de medicamentos no existen estudios clínicos robustos que aporten una dosis específica en esta población. La estrategia se dirige a utilizar dosis elevadas a intervalos frecuentes con control estrecho del efecto

farmacológico y de los posibles efectos secundarios.

#### Más información en:

Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. Clin Pharmacokinet. 2008;47:635-54.

Ortwine JK, Pogue JM, Faris J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial and Antifungal Agents in Adult Patients With Thermal Injury: A Review of Current Literature. J Burn Care Res. 2014 Aug 27. [Epub ahead of print]

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses