

Podemos actuar en el hipermetabolismo del paciente quemado: bloqueo β -adrenérgico

Mónica Mourelo Fariña

*Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Intensiva
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña. España
e-mail: monica.mourelo.farina@sergas.es*

Las quemaduras graves representan el tipo de lesión con mayor respuesta metabólica en el ser humano, y se asocian con circulación hiperdinámica, hipertensión, y un incremento en el gasto cardíaco que resulta en un aumento en el metabolismo basal (consumo de oxígeno y glucosa) siendo el gasto energético estimado hasta 2 veces superior del que existe en reposo (GER). Aunque se ha visto que tanto el cortisol sérico como las catecolaminas juegan un papel como mediadores primarios de la respuesta hipercatabólica, el mecanismo exacto es desconocido. El incremento sérico de las catecolaminas (hasta 10 veces superior al rango normal) se relaciona con el tamaño del área

quemada, y su aumento puede mantenerse hasta dos años tras la quemadura (Figura 1). Esta situación de hipercatabolismo prolongado hace que el organismo, en un intento de proporcionar nutrientes, aumente el catabolismo proteico muscular, lo que compromete la estructura y función de órganos vitales como el sistema inmunológico, piel, músculo esquelético y el transporte de membrana, ocasionando disfunción multiorgánica e incluso la muerte. La duración y magnitud de la respuesta hipermetabólica juega un papel fundamental en la morbilidad del paciente. A efectos de pronóstico se considera crucial el conocimiento de la composición corporal, ya que sirve de

Podemos actuar en el hipermetabolismo de paciente quemado

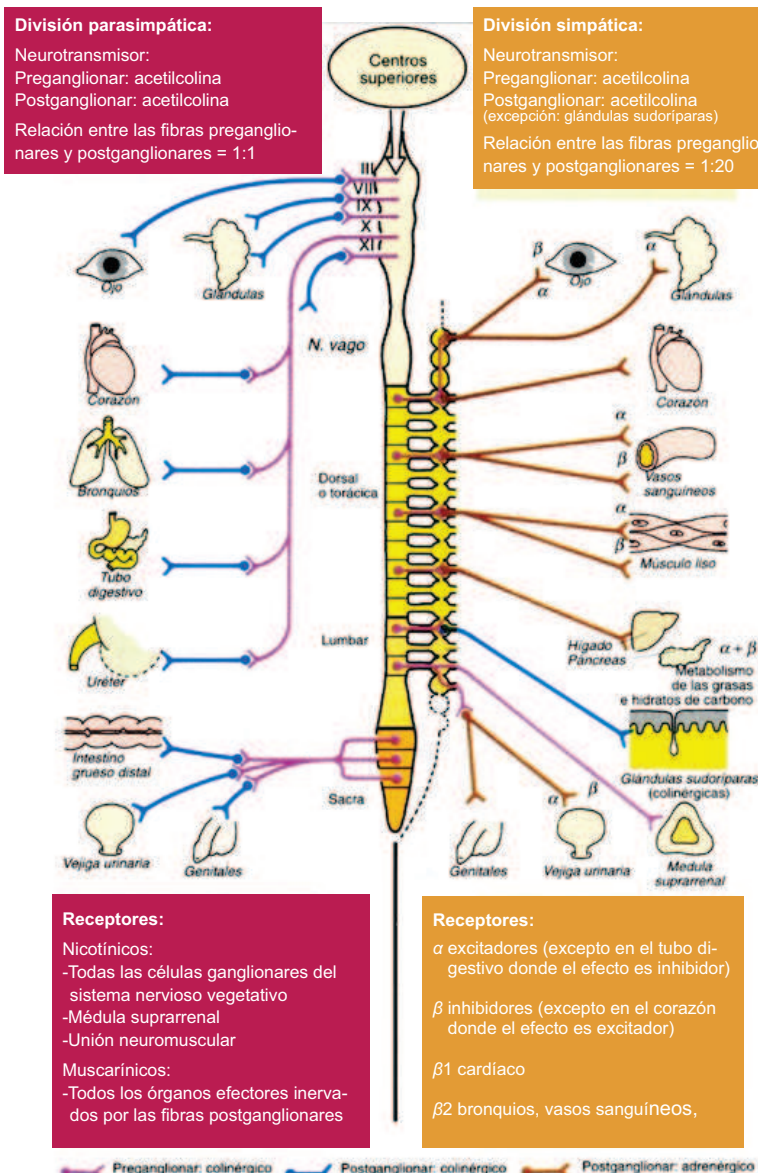


Figura 1. Efecto del Sistema Nervioso Autónomo en los diferentes órganos. Noradrenalina es el neurotransmisor postsináptico en el Sistema Simpático (salvo en glándulas sudoríparas y suprarrenal). Imagen tomada del Libro: Texto y Atlas de Fisiología. Autores Despopoulos y Silber-nagl. Editorial Mosby-Doyma. 1994.

indicador del hipermetabolismo del músculo, hueso y tejido graso.

Se sabe que el aumento del aporte calórico no proteico no reduce la pérdida de masa corporal magra, y que el paciente sobrealimentado tiende a almacenar calorías extra en forma de grasa, sin que se altere el catabolismo de la masa magra. Por dicho motivo se han investigado fármacos que reduzcan el catabolismo o que incluso mejoren el anabolismo del paciente quemado, lo que nos permitiría proporcionar menos calorías, disminuyendo los riesgos asociados a la sobrealimentación (esteatosis hepática, acumulo de grasa periférica y aumento en la producción de CO_2). Dentro de los fármacos que se han investigado en este sentido encontramos hormonas anabólicas (hormona de crecimiento, insulina, IGF-1, combinaciones de IGF-1 e IGF-1R, IGF-1 e IGF-1R).

Podemos actuar en el hipermetabolismo de paciente quemado

oxandrolona y testosterona) y fármacos anticatabólicos como antagonistas adrenérgicos entre los que se encuentra el propranolol.

Mecanismo de acción del propranolol

El efecto clínico del propranolol en el paciente quemado se demostró ya en el año 1974 por Wilmore que concluyó que el bloqueo β -adrenérgico disminuía la tasa metabólica, la frecuencia cardíaca (FC) y los ácidos grasos libres. Y en el año 1987, Wolfe *et al.* demostraron que reducía también la lipólisis. Posteriormente en diferentes trabajos realizados en este tipo de pacientes se observó que el propranolol lograba reducir los requerimientos de oxígeno miocárdico con un adecuado transporte y consumo de oxígeno periférico, y sin afectar a la habilidad de este paciente de incrementar su gasto energético. Desde entonces se han seguido publicando estudios sobre los efectos de este fármaco en quemados, fundamentalmente de población pediátrica.

El propranolol, bloqueante β -adrenérgico no selectivo, atenúa la respuesta de las catecolaminas, y se propone su uso en el paciente quemado por diversos motivos (Figura 2):

a) Por un lado, las catecolaminas endógenas

son mediadores primarios de la respuesta hipermetabólica a las quemaduras, caracterizándose por el desarrollo de una circulación hiperdinámica, un aumento del gasto energético basal y del catabolismo muscular. Parece lógico que el bloqueo del estímulo β -adrenérgico reduzca la termogénesis suprafisiológica, el trabajo cardíaco y el GER. Además, la elevación en la concentración sérica de las catecolaminas causa un aumento en la lipólisis mediada por receptores β_2 , y por consiguiente un incremento plasmático en los niveles de ácidos grasos. De tal forma que la administración de propranolol en el paciente quemado tiene el potencial de suprimir la respuesta hipermetabólica al disminuir la lipólisis periférica, disminuir la activación de genes involucrados en la gluconeogénesis y aumentar la sensibilidad a la insulina, lo que contribuye a una menor disponibilidad de ácidos grasos libres para el hígado y por tanto un menor riesgo cardiovascular (no presente con β -bloqueantes más selectivos como el metoprolol).

b) Además, mejora el reciclaje de los aminoácidos libres intracelulares aumentando la

Podemos actuar en el hipermetabolismo de paciente quemado

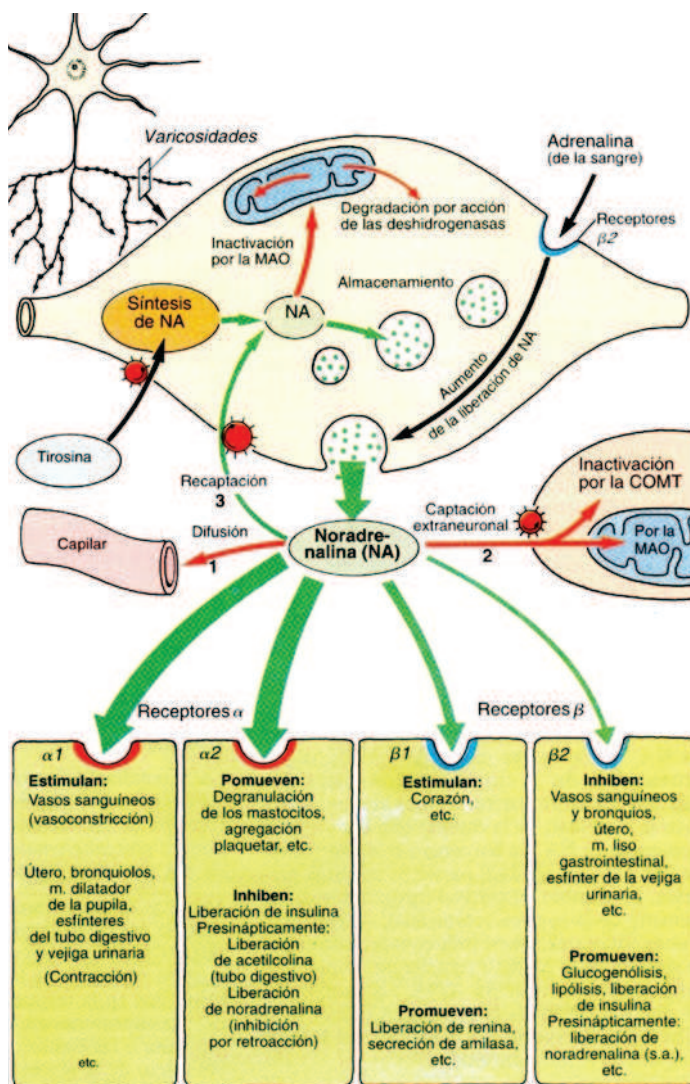


Figura 2. Actuación del estímulo neuroadrenérgico en los diferentes receptores (Propranolol actúa bloqueando los receptores β1 y β2). Imagen tomada del Libro: Texto y Atlas de Fisiología. Autores Despopoulos y Silbernagl. Editorial Mosby-Doyma. 1994

eficiencia de la síntesis proteica en el músculo, lo que influye en la masa magra corporal. Aunque no se conocen los procesos celulares exactos, la activación de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP) promueve el colapso energético celular y la necrosis celular y, tal vez, contribuya a las respuestas inflamatorias y disfunción celular en el paciente quemado. Algunos de los beneficios clínicos de este fármaco pueden estar relacionados con este efecto inhibitorio de la activación de la PARP, aumentando el balance proteico neto y disminuyendo el catabolismo de la masa magra al prevenir la necrosis del músculo.

c) Se ha estudiado además su efecto sobre la cicatrización de las heridas. En diferentes estudios realizados en

Podemos actuar en el hipermetabolismo de paciente quemado

animales se ha demostrado que en el grupo tratado con propranolol la cicatrización de las heridas fue mejor, con una menor respuesta inflamatoria local (menor infiltrado inflamatorio) y que pareció estimular el desarrollo de un tejido de granulación colagenoso, menos vascularizado y más organizado. La producción de dicho efecto se cree que es debido a la síntesis de óxido nítrico estimulada por el propranolol.

d) Los β -bloqueantes previenen la reconsolidación de la memoria, y han sido administrados en pacientes expuestos a efectos traumáticos para prevenir el síndrome de estrés postraumático. No obstante, los estudios al respecto en niños y adultos no demuestran que su administración reduzca la incidencia de síndromes de estrés postraumático, o desórdenes de estrés agudo en el paciente quemado.

Dosificación del propranolol

La farmacocinética del propranolol presenta una gran variabilidad individual respecto a la biodisponibilidad, concentraciones plasmáticas y vida media. Al ser muy lipofílico su absorción oral es superior al 90% con un meta-

bolismo fundamentalmente hepático, siendo su principal metabolito activo el 4-hidroxiopropranolol (más potente que el propranolol). De tal forma que a pesar de que la lesión ocasiona una menor área de superficie funcional de mucosa intestinal, esto no se traduce en una alteración de la absorción del propranolol. Al comparar la administración oral e intravenosa se observa que de ambas formas se consigue una reducción eficaz en el metabolismo y FC. La dosis adecuada del propranolol es aquella en la que se consigue una reducción de la FC en reposo por debajo del 15-20% de la FC al ingreso. En niños se ha visto que son necesarias altas dosis para conseguir dicha reducción con una variabilidad en función del estudio desde 2 mg/kg/día hasta 6,3 mg/kg/día. En ningún estudio encontraron diferencias en cuanto a los requerimientos de dosis según edad o sexo, a diferencia de lo que ocurre con la superficie corporal quemada (SCQ), observándose que pacientes con SCQ superior al 60-80% requirieron una dosis mayor para un mismo efecto en el control de la FC. En cuanto a la farmacocinética, los pacientes quemados pediátricos no suelen lograr niveles apropiados y requieren dosis en aumento por taquifilaxia. Dado que la

Podemos actuar en el hipermetabolismo de paciente quemado

mayoría de estudios se han realizado en niños, la farmacocinética y dosis para lograr una reducción de FC superior al 20% en la población quemada adulta no se conocen con exactitud. En el momento actual se recomienda la administración de una dosis estándar de 20 mg cada 6 h a estos pacientes, que se aumentará según necesidad, pero son necesarios estudios que evalúen la dosis segura en el paciente adulto. Tanto en adultos como en niños no podemos olvidar que 4-hidroxi propranolol puede tener efecto en el control de la FC, lo que explicaría que con concentraciones de propranolol en plasma bajas se logre el efecto deseado. No podemos olvidar a la hora de pautar el propranolol que los efectos adversos pueden condicionar la dosis a administrar.

Efectos secundarios en pacientes quemados

El tratamiento con propranolol a una dosis que disminuyen la FC por debajo del 20% de la FC al ingreso, parece seguro en pacientes quemados al observarse pocos efectos secundarios en los diferentes estudios (hipotensión, bradicardia, hipoglucemia), realizados en su mayor parte en niños. Recientemente en un estudio retrospectivo sobre la seguridad del

propranolol en pacientes adultos se concluye que aunque se consigue una reducción de la FC, presentan una peor tolerancia a la dosis de fármaco equivalente que en los niños, por lo que se recomienda monitorizar la presión arterial en los pacientes tratados.

Los efectos secundarios que se documentan en niños son menores, a diferencia de la población adulta. En los adultos se describe con más frecuencia inestabilidad hemodinámica que ocurre de forma precoz tras la quemadura, aunque estos hallazgos se creen que están en relación con la respuesta a la lesión y las características del paciente más que con la dosis total. Se ha descrito también la aparición excepcional de pseudoobstrucción de colon (síndrome de Ogilvie), arritmia cardíaca o hipoglucemia. En estudios en animales se ha indicado que el bloqueo β no selectivo durante episodios de septicemia aumenta la mortalidad. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en cuanto a la aparición de episodios de infección o sepsis, ni en la mortalidad, entre pacientes tratados y no tratados con propranolol.

En resumen,

La *Asociación Americana de Quemados* en el

Podemos actuar en el hipermetabolismo de paciente quemado

2013 reconoce que el bloqueo β -adrenérgico puede modular la respuesta al estrés tras la quemadura, con un beneficio potencial en la acción sobre la respuesta hipermetabólica que se produce en el gran quemado. Aunque los resultados son prometedores en pacientes pediátricos, indica que es necesario una mayor evidencia científica que aporte conocimiento de los beneficios y seguridad del fármaco, así como su dosificación y efecto en el pronóstico en pacientes adultos. No se ha visto en ningún estudio que el propranolol incremente la mortalidad y se confirma un efecto neutral del mismo en la incidencia de sepsis. Además, existe un debate abierto con respecto a su uso en el periodo postoperatorio, ya que puede precipitar eventos hemodinámicos adversos.

Más información en:

Brown DA, Gibbons J, Honari, et al. Propranolol Dosing Practices in Adult Burn Patients: Implications for Safety and Efficacy. J Burn Care Res. 2016;37:218-26.

Flores O, Stockton K, Roberts JA, et al. The efficacy and safety of adrenergic blockade after burn injury: A systematic review and meta-analysis. J Trauma Acute Care Surg. 2016;80:146-55.

Gibran NS, Wiechman S, Meyer W, et al. Summary of the 2012 ABA Burn Quality Consensus conference. J Burn Care Res. 2013;34:361-85

LeCompte MT, Rae L, Kahn SA. A survey of the use of propranolol in burn centers: Who, what, when, why. Burns. 2016 Aug 26. pii: S0305-4179(16)30216-9. doi: 10.1016/j.burns.2016.07.007. [Epub ahead of print]

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses