

## Anestesia basada en analgesia

Dr. Juan Heberto Muñoz-Cuevas\*

\* Jefe de Servicio de Anestesiología. Hospital General de México OD.

La anestesiología es una de las especialidades médicas que ha tenido una evolución realmente importante en los últimos dos siglos, a pesar de que el conocimiento y empleo de algunos métodos empíricos para tratar al dolor, producir inconciencia se llevaban a cabo en diversas épocas y culturas de la humanidad.

La importancia de los trabajos de Horace Wells, sirvieron para marcar un precedente en la práctica de la anestesiología como una especialidad médica, donde el objetivo primordial era la desaparición del dolor y generar inconciencia durante eventos quirúrgicos.

“Oh, que deleite comenzar el nuevo año con el anuncio de este noble descubrimiento de poder calmar el sentido del dolor, y dormir el ojo y la memoria a todos los horrores de una operación.....Hemos conquistado el dolor”.

Thomas Lee.

*(Cita del Monumento en el Public Garden de Boston, para conmemorar el descubrimiento de la Anestesia Inhalatoria en Massachusetts General Hospital, 1868)<sup>(1)</sup>.*

A partir de ese momento la práctica de la especialidad se ha visto modificada ante la imperiosa necesidad de mejorar la calidad y seguridad del proceso anestésico y por tal razón el desarrollo de nuevas drogas, técnicas, monitorización e insumos han sido introducidos y utilizados en la práctica de la anestesiología alrededor del mundo.

Inicialmente la práctica de anestesia general, se basaba por la administración vía pulmonar de los diferentes anestésicos inhalados, y ésta fue la única y mejor manera de producir inconciencia e insensibilidad, por tal razón este tipo de práctica se estandarizó para el anestesiólogo, como una técnica convencional.

A mediados del siglo XX, la vía intravenosa empieza a ser considerada como una alternativa para la aplicación de fármacos hipnóticos y relajantes mediante la administración de bolos, sin embargo no tuvo el éxito que se esperaba

en relación a la perfusión continua, quizá por la poca información en relación a los perfiles farmacocinéticos de estos agentes y la poca experiencia con opioides por esta vía para controlar la analgesia perioperatoria, motivando con esto que la anestesia intravenosa cayera en desuso y sólo algunos profesionales de la anestesiología la tomaran como una alternativa útil en los años subsecuentes<sup>(2)</sup>.

Por definición la anestesia total intravenosa (TIVA) está fundamentada en la titulación simultánea y continua de fármacos (hipnóticos, opioides, relajantes neuromusculares y coadyuvantes) para alcanzar el estado de anestesia adecuado y que difiere de la práctica de la clásica “Anestesia Balanceada” donde se incluyen además halogenados y N<sub>2</sub>O, siendo imprescindible la dosificación en bolo inicial o subsecuentes de fármacos intravenosos, con el objeto de obtener el efecto clínico deseado como son relajación neuromuscular, hipnosis y/o analgesia.

Es importante considerar que la introducción del propofol a finales de los años 80, demostró la posibilidad de mejorar las formulaciones de agentes intravenosos tradicionales para mejorar su perfil farmacológico; basado en sus características farmacocinéticas, ofreció al anestesiólogo una alternativa eficaz y eficiente para introducirlo en el armamento de la especialidad, como una opción más, que incluso permitió reconsiderar a las perfusiones intravenosas continuas como una opción más en el período transoperatorio<sup>(3)</sup> y que 25 años después se continúa con la posibilidad de mejorar las formulaciones del mismo.

White en 1989, describe las necesidades de administrar fármacos intravenosos de manera continua, para optimizar su aplicación y minimizar el empleo de agentes inhalados por los riesgos de contaminación y polución en quirófano y ambiental, sugiriendo que el mantenimiento de concentraciones plasmáticas permiten alcanzar el efecto deseado en función de los parámetros farmacocinéticos acorde al medicamento que se trate<sup>(4)</sup>.

El desarrollo de las técnicas intravenosas basado en perfusiones continuas, incluso con medicamentos que poseen un

perfil farmacocinético no deseado para ser perfundidas, como fue el caso del tiopental y fentanyl, sentaron las bases iniciales para el desarrollo de los modernos sistemas o dispositivos de administración intravenosa continua de fármacos<sup>(5,6)</sup>.

En la última década el impacto en la aplicación de la farmacocinética por parte del anestesiólogo que pretende manejar perfusiones intravenosas, se ha visto favorecido en virtud de que las técnicas de investigación en biología molecular han permitido que investigadores y clínicos localicen los sitios de acción específicos e identifiquen los receptores de una gran diversidad de fármacos, basado en modelos farmacológicos que pretenden explicar los efectos de los medicamentos empleados en anestesiología. Aunado a esto el desarrollo de fármacos con perfiles farmacológicos más predecibles en su acción de inicio y cese del efecto, que favorece la perfusión continua de los mismos<sup>(7,8)</sup>.

La tecnología moderna ha permitido el desarrollo de sistemas o dispositivos de administración de fármacos (perfusores) que van desde la administración con precisión en administración volumétrica (perfusores volumétricos); sistemas “inteligentes”, donde se incluyen perfusiones basadas en diversas unidades y volúmenes de titulación de la dosis sugerida (ml/h, mg/h, mg/kg/hora, µg/kg/hora, mg/kg/hora o µg/kg/minuto) con sólo incluir el peso deseado, o bien mediante la perfusión controlada por objetivo o diana (µg/ml) llamados sistemas “TCI”, que en la actualidad han desarrollado la posibilidad de controlar la titulación acorde a las necesidades clínicas; siendo éstos ya incluso integrados en algunos equipos de anestesiología<sup>(9-13)</sup>.

También el gran número de estudios que ha permitido el perfeccionamiento de los sistemas de monitorización, como función neuromuscular, profundidad del estado hipnótico y evaluación de la respuesta al dolor<sup>(14)</sup> permitirán la posibilidad de integrarlos con sistemas de administración de asa cerrada. Que pueden ofrecer una titulación continua que permite entrar y salir de la ventana terapéutica acorde a los requerimientos del evento anestésico<sup>(15)</sup>.

Así como la planeación, instauración, aplicación y control de una adecuada analgesia postoperatoria dentro del manejo perioperatorio es un objetivo para el anestesiólogo donde éste lleva a cabo una diversidad de esquemas de analgesia multimodal para ofrecer eventos libres de “estrés” y que no impacten directamente en la mortalidad y morbilidad postoperatoria<sup>(16,17)</sup>.

La administración de opioides intravenosos transoperatorios en la práctica diaria, se lleva a cabo de manera cotidiana en forma de bolos iniciales y suplementarios de acuerdo a las necesidades de ofrecer un adecuado control de la respuesta hemodinámica y neuroendocrina, esto condicionado por el mecanismo de acción como agonista µ, siendo identificado el receptor-ligando bivalente donde una porción media la señal de transducción, que parece involucrar

la región transmembrana y al parecer las asas extracelulares son los responsables de la selectividad del receptor, siendo estos cambios evidentes en las cadenas de aminoácidos entre un receptor µ y un receptor δ, ya que sólo se diferencian por 7 aminoácidos en la posición 108, reemplazando la lisina del δ por asparagina que confiere gran afinidad como receptor µ, y la orientación espacial de varios dominios transmembrana y asas extracelulares modifican el ligando del receptor.

Es bien conocido que la activación de los receptores opioides produce una inhibición primaria, de la adenil-ciclasa, con la consecuente disminución de la producción de AMP cíclico, cerrando los canales N de voltaje dependientes de calcio y rectificando los canales de potasio; esto condiciona una hiperpolarización y reducción de la excitabilidad neuronal.

Los cambios en calcio intracelular influyen con la liberación de neurotransmisores para modular la actividad de la proteína-quinasa. En contraste a la actividad inhibitoria, las concentraciones nanomolares de opioides, pueden producir efectos excitatorios activando proteína G. Es por esto que el antagonismo de la actividad excitatoria puede modificarse con co-tratamiento con dosis muy bajas de un antagonista, disminuyendo efectos colaterales<sup>(18)</sup>.

El desarrollo e investigación de la farmacología de opioides ha permitido que los conceptos farmacocinéticos orienten al médico anestesiólogo a comprender los conceptos básicos de las ventanas terapéuticas, esto ofrece la posibilidad de conocer el inicio y término de acción del efecto clínico, donde además de la potencia que poseen todos los agonistas µ, se puede inferir en la predictibilidad del efecto deseado.

Algunas de las características que poseen son volúmenes de distribución que implican el mecanismo de lipofílico, el aclaramiento plasmático, distributivo, metabólico, fracción difusible, keo, t<sub>1/2</sub> keo y efecto pico.

**T ½ ke0:** Es el tiempo en que la concentración en el sitio del efecto alcanza el 50% de la concentración plasmática cuando ésta se mantiene constante.

Calculándose:  $t \frac{1}{2} ke0 = \logaritmo \text{ neperiano } 2 \cdot ke0 = 0.693 \cdot ke0$

| Fármaco      | Ke0 (minutos – litro) | T ½ ke0 |
|--------------|-----------------------|---------|
| Tiopental    | 0.5775                | 1.2     |
| Etomidato    | 0.4780                | 1.5     |
| Propofol     | 0.2381                | 2.9     |
| Midazolam    | 0.1733                | 4.0     |
| Fentanyl     | 0.1470                | 4.8     |
| Alfentanyl   | 0.7700                | 0.9     |
| Sufentanyl   | 0.1190                | 5.8     |
| Remifentanyl | 0.5775                | 1.2     |

La importancia clínica del  $ke_0$ , radica en que si éste es mayor, tiene un inicio mucho más rápido del efecto, esto basado en que la concentración plasmática es ajustable dentro de rangos estrechos que le confiere flexibilidad en la titulación del fármaco, donde alfentanil y remifentanil son ejemplo de esta característica.

Si el valor de  $ke_0$  es intermedio, el inicio del efecto es más lento (4 a 6 minutos) alcanzando la concentración en un período de tiempo que implica un retraso en la acción del fármaco hecho que se presenta con fentanyl y sufentanil; y si este valor  $ke_0$  es mucho menor la concentración plasmática sufre retardo en el inicio de su acción como sería el caso de la morfina.

**El efecto pico (t peak)** se refiere al tiempo de la máxima concentración en el sitio del efecto después de un bolo intravenoso cuando no existe fármaco inicialmente en el sistema<sup>(19)</sup>. Esto implica que los opioides administrados a dosis altas en procedimientos anestésicos son actualmente una opción que permite ofrecer analgesia adecuada, disminuyendo el CAM de agentes inhalados y/o concentraciones plasmáticas de agentes hipnóticos intravenosos, ya que esto permite poder llevar a cabo una adecuada interacción sinérgica que ofrece potencia analgésica y una predictibilidad de la respuesta clínica al conocer de manera precisa el inicio y/o cese del efecto clínico deseado.

| Opioide      | Tiempo pico t peak (minutos) |
|--------------|------------------------------|
| Alfentanil   | 1.4                          |
| Remifentanil | 1.2                          |
| Fentanyl     | 3.6                          |
| Sufentanil   | 5.6                          |

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El objetivo de la anestesia es proveer hipnosis, analgesia y relajación; sin embargo, hasta la fecha no hay fármaco que ofrezca los 3 componentes, por esta razón se requieren de por lo menos 2 fármacos y sus posibles combinaciones para tal acción. (Se ha demostrado que 2 anestésicos inhalados tienen efecto aditivo por lo que el efecto combinado es la suma de sus efectos independientes).

Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que se producen al combinar los fármacos intravenosos en un efecto aditivo puede ser más compleja de lo esperado. La anestesia es un proceso dinámico el cual debe producir rápidamente inconciencia, manteniendo un estado hipnótico que esté asociado con relajación neuromuscular y analgesia suficiente para permitir un control adecuado de la respuesta simpática, estado que se conoce como anestesia adecuada o adecuación de la anestesia; a la vez debe ofrecer rápida recuperación y retorno al estado de alerta. Esto implica que para optimizar la administración

de agentes intravenosos se debe conocer la farmacocinética que determina el inicio y cese del efecto y del fármaco. Y de la respuesta clínica esperada, ya que al combinar 2 o más fármacos pueden interactuar entre sí ofreciendo una respuesta de intensidad variable<sup>(20)</sup>.

Varios autores han tratado de explicar sistemáticamente la interacción de opioides intravenosos e hipnóticos para la pérdida de la conciencia y prevención de movimiento a la incisión en la piel.

Las interacciones se basan teóricamente en la representación por isobologramas, basado en la dosis-respuesta para cada fármaco para pérdida de la conciencia.

El efecto aditivo es la línea entre la dosis efectiva 50 de cada medicamento de manera individual y representa el sitio donde la combinación de 2 fármacos resulta en la pérdida del estado de conciencia.

La combinación de 2 fármacos muestra que a partir de esta línea se estima que producirá pérdida de la conciencia en 50% de pacientes y es simplemente aditivo. Con lo que la respuesta se graficará debajo de esta línea de aditividad. (dosis menores que las prefijadas) produciendo el 50% de la respuesta, ejerciendo una acción sinérgica.

Siempre se ha considerado que es difícil de comprender el tipo de acción, ya sea potenciación, sinergismo o supra-aditividad.

Berenbaum define 3 clases de interacciones.

**Interacción zero.** Se refiere al mecanismo de interacción aditiva donde el efecto de la combinación de 2 fármacos es exactamente igual a la suma de sus efectos, cuando éstos se aplican de manera separada, cuando el efecto de la combinación es mayor que el que se espera de las relaciones concentración-efecto de los fármacos de manera individual es supra-aditiva, se considera que sinergismo o potenciación son sinónimos.

En estos casos se suele requerir menor cantidad de la combinación para obtener el efecto deseado.

Una interacción es infraditativa (por error se confunde con antagonismo) cuando el efecto de la combinación de los medicamentos es menor que la suma de los efectos cuando se dan de manera individual. O sea que se requiere mayor cantidad de cada fármaco para obtener el efecto.

**Antagonismo farmacológico.** Es cuando el efecto de la combinación es menor que uno de sus constituyentes, VGR. El efecto combinado de alfentanil + naloxona es menor que el del alfentanil solo.

El patrón isoblográfico es el método más común para analizar interacciones.

Un isobol es una línea que conecta la dosis equipotente o la combinación de concentraciones de 2 fármacos que ejercen un efecto similar. (DE50).

Cuando los puntos representan diferentes combinaciones para producir un efecto sobre la línea es aditivo.

La interacción descrita como supra-aditiva o sinérgica se refiere a que el efecto de la combinación es mayor que la esperada de la suma de los efectos individuales, en ocasiones se habla de potenciación esto representa el punto de combinaciones isoeffectivas que caen a la izquierda de la línea de aditividad, y si llega a caer en la parte derecha de esta línea es infraditativa, esto significa que una de las drogas en la combinación reduce el efecto del otro fármaco, por lo que se requiere mayor cantidad de uno de los fármacos para obtener el efecto.

En el caso de los agentes anestésicos la mayoría de las interacciones de fármacos intravenosos tienen acción sinérgica aunque algunas combinaciones muestran un efecto simplemente aditivo y en ocasiones pueden ser hasta antagonistas.

La interacción clásica entre opioides e hipnóticos es sinérgica, aunque no tan marcada como con las benzodiacepinas. La morfina parece tener un mayor sinergismo con hipnóticos.

Desafortunadamente el grado de interacción puede ser variable en el mismo tipo de fármacos, pero puede no ser predecible en presencia de otros medicamentos que modifiquen la farmacocinética del agente intravenoso en cuestión, lo que puede alterar de alguna manera la respuesta clínica en los diferentes componentes del evento anestésico.

“El mismo grado de interacción no es verdadero o igual para ambos efectos, pérdida de la conciencia y respuesta a la incisión en piel con los mismos fármacos”.

### SINERGISMO

Un fármaco A al 10% de DE50 al combinarse con un fármaco B al 20% de DE50 al combinarse puede producir un efecto de DE50.

Si la combinación del fármaco se cambia al 20% de DE50, el fármaco A (10%), tendrá efecto sin recurrir al fármaco B (20%)<sup>(22)</sup>.

Cada combinación de dosis produce un efecto específico que es independiente del resultado de otras combinaciones.

Esto se ilustra con modelos de superficie para cubrir el espectro total de la interacción observada entre 2 fármacos que se combinan.

El uso de modelos de superficie hace más sencillo escoger una combinación más apropiada para obtener el efecto deseado.

La interacción entre 3 fármacos para pérdida de la conciencia también se ha estudiado y parece mostrar que el 3er fármaco para inducción no produce la misma sinergia que el efecto del primer par<sup>(23)</sup>.

La interacción de fármacos en anestesia requiere de varios estadios en el movimiento del fármaco de acuerdo a la dosis y el sitio donde actúa en su violase.

Estas interacciones permiten en la *anestesiología moderna*, la posibilidad de modelar y titular concentraciones de diversas drogas que interactúen para ofrecer una anestesia adecuada o adecuación anestésica, ya que al ser empleadas desde una óptica racional, ha permitido que la utilización de técnicas anestésicas controladas por objetivo diana (TCI) ofrezcan algunas ventajas:

- Cambios rápidos en las concentraciones plasmáticas y en sitio efector.
- Considerar la variabilidad farmacocinética interindividual acorde al paciente.
- Estabilidad cardiovascular, al compararse con la dosificación en bolos.
- Disminución de las dosis de inducción y mantenimiento transoperatorio.
- Prevención de la movilidad del paciente durante el período transoperatorio.
- Titulación adecuada para llevar rangos terapéuticos diversos.
- Similitud al empleo de vaporizadores de agentes inhalados.
- Utilidad en sedación y analgesia postoperatoria.
- Desarrollo de sistemas de TCI para opioides, midazolam, ketamina.

### CONCLUSIÓN

Es por estas razones por lo que la práctica de la anestesiología día a día se encuentra con cambios importantes en sus métodos de administración, sin embargo el factor humano es el más difícil de cambiar ya que la *actitud personal* se debe basar en la comprensión de los conceptos básicos de la farmacología e interacciones de los medicamentos que se emplean en nuestra especialidad; así como en la experiencia basada en la evidencia clínica que parte de la medicina perioperatoria y que es el objetivo fundamental de nuestra especialidad.

Aún así, no es difícil reconocer que existe un gran interés por parte del anestesiólogo hacia esta práctica que ha permitido reunir a anestesiólogos en grupos y/o sociedades para estudiar este tipo de técnicas anestésicas con el firme propósito de mejorar la práctica de la anestesiología de una manera racional y segura, que ofrezca al paciente un procedimiento de calidad y con la ventaja de una predictibilidad del efecto en cualquier momento, basado en altas dosis de opioides cuyo perfil sea el más idóneo para titulación transoperatoria, considerando esto como anestesia basada en analgesia.

## REFERENCIAS

1. Aguilera-Celorio L. –Anestesia inhalatoria: otro punto de vista– anestesia total intravenosa. Principios Básicos. Springer-Verlag. Francia 2002:265-285.
2. Lichtenbelt BJ, et al. Strategies to optimize propofol-opioid anaesthesia. *Cl. Pharmacokinet* 2004;43:577-593.
3. Schwilden H, et al. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anesthesia. Theoretical considerations. *Anesthesia* 1983;38:51-52.
4. White P, et al. Clinical uses of anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989;68:161-171.
5. Schafer SL, et al. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990;73:1091-1102.
6. Glass PSA, et al. Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl-assessment of accuracy. *Anesthesiology* 1990;53:250-253.
7. Feldman PL, et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of ultra short – to long opioid analgesics. *J Med Chem* 1991;34:2202-2208.
8. James MK, et al. Opioid receptor activity of GI 87084B, A novel ultra short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacology Exp Ther* 1991;269:712-718.
9. Fragen RJ, et al. Is an infusion pump necessary to safely administer remifentanyl? *Anesth Analg* 2000;90:713-716.
10. Sa Rego MM, et al. Remifentanyl administration during monitored anesthesia care are intermittent boluses an effective alternative to continuous infusion? *Anesth Analg* 1999;88:518-522.
11. Hogue S, et al. Cost analysis of remifentanyl and fentanyl for neurosurgical anesthesia. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:551-554.
12. Hans P, et al. Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl combined with bispectral index monitoring a wake craniotomy. *Anaesthesia* 2000;55:255-259.
13. Mertens MJ, et al. Predictive performance of computer-controlled infusion or remifentanyl during propofol/remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;90:132-141.
14. Carrasco MS. Monitoring of autonomic nervous system response to gynecological procedures under TIVA. 10<sup>th</sup> ISAP Annual Meeting October 2001.14.
15. Struys M, et al. Ability of bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:802-812.
16. Liu S, et al. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systematic update of evidence. *Anesth Analg* 2007;104;3: 689-701.
17. Kant PCh. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain a rescue analgesic requirements in laparoscopic surgery. *Can J Anesth* 2004;51.4:358-363.
18. Bovill JG. Update on opioid an analgesic pharmacology. IARS March 2001 Review Course Lectures pp. 1-5.
19. Sepúlveda-Voulliemé P. Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias. La anestesia intravenosa II. 2006. Sociedad de Anestesiología de Chile, Clínica Alemana de Santiago. Universidad del Desarrollo. pp. 209-215.
20. Olkkola KT, et al. Drug interactions current opinion. *Anesthesiology* 2001;14:411-416.
21. Berenbaum MC, et al. What is synergic? *Pharmacology Rev* 1989;41:93-141.
22. Tallarida R, et al. Drug synergism: its detection. *Journal of Pharmacology and Expert Therapy* 2001;296:855-871.
23. Rosa CE, et al. Anesthetic drug interaction: An overview. *Journal Clint Anesthesia* 1997;9:275-325.

