

Sinergia y adición en anestesiología

Dr. J Heberto Muñoz-Cuevas*

* Médico Anestesiólogo. Hospital General de México SS.

«...En épocas pasadas se decía: Para que una droga pueda ser catalogada como un buen anestésico general, debe ser capaz de producir analgesia, hipnosis, relajación muscular, bloqueo de algunos reflejos y amnesia; era muy difícil que un solo fármaco reuniera todos estos requisitos y a la vez tuviera escasa toxicidad y estuviera libre de riesgos como la inflamabilidad. Por tales razones, los requisitos mencionados se alcanzan en la época actual, no por una, sino por la combinación de varios medicamentos, cada uno con sus acciones farmacológicas específicas que han hecho cambiar, hasta cierto punto la validez de los signos de Guedel...»⁽¹⁾.

En el siglo XXI, las combinaciones entre fármacos en la práctica de la anestesiología juegan un papel importante en la dosificación, titulación y reversión de los efectos clínicos, ya que se generan interacciones farmacológicas que se deben conocer y prever para ofrecer una práctica segura y racional del estado anestésico adecuado en el paciente que lo requiere; derivado de los resultados de la literatura médica relacionada a la investigación de la biología molecular en el estado anestésico. De tal manera que éstas ocurren cuando un fármaco modifica las acciones de otro en el organismo; se consideran acciones cuantitativas que aumentan o disminuyen la respuesta clínica esperada; todo ocasionado por alteraciones farmacocinéticas y cambios en la farmacodinamia que pueden tener relevancia clínica de manera cualitativa y requerir un ajuste en la dosificación.

La magnitud de la intensidad del efecto clínico al asociar diferentes drogas, puede ser detectada mediante parámetros farmacodinámicos en relación a cada paciente. Algunas se consideran interacciones basadas en acciones opuestas, que en su caso puede ser predecible en su respuesta clínica, tal sería el caso de fármacos agonistas-antagonistas del tipo de los opioides sintéticos. También interacciones basadas en efectos aditivos, donde el resultado es la suma algebraica de efectos de 2 drogas, éstas pueden actuar o no actuar en el mismo receptor para

producir el efecto clínico; entendiendo que las combinaciones entre hipnóticos intravenosos, agentes anestésicos inhalados, benzodiazepinas, opioides, coadyuvantes, relajantes neuromusculares al asociarse con fármacos para patologías comórbidas, generan una gama de diversas respuestas asociadas al empleo de polifarmacia que modificarán la respuesta farmacodinámica del paciente al asociarse el manejo anestésico.

Las interacciones son definidas por los análisis isobolográficos, donde se describe de manera lineal, el «isobol» para explicar el efecto de un solo fármaco y que al asociarse a otro fármaco puede generar el mismo efecto clínico, pero a concentraciones diferentes, de acuerdo a las características farmacocinéticas de ambos medicamentos (Figura 1). Para fines prácticos las interacciones farmacocinéticas más comunes en el manejo perioperatorio del paciente que requiere asistencia por parte del anestesiólogo pueden definirse de la siguiente manera:

Sinergia: Efecto de 2 fármacos administrados juntos, es mayor que la suma de 2 respuestas cuando se administran de manera separada, teniendo además diferente mecanismo de acción, requiere dosis menores de ambos fármacos, con lo que el riesgo de potencial de eventos adversos se disminuye de manera importante y otro beneficio es mejoría en el costo, seguridad y confort del paciente.

Fármaco A + fármaco B ≤ 0.9

Adición: Efecto de 2 drogas que al administrarse juntas, es igual a la suma de respuestas de las mismas dosis administradas de manera separada, no se observa potenciación, ni reduce las dosis finales de ambas drogas,

Fármaco A + fármaco B = 1

Infraaditividad: Efecto de 2 medicamentos, que al administrarse de manera simultánea es menor que la suma de

respuestas de la misma dosis al administrarse de manera separada, por lo que se requieren dosis mayores.

Fármaco A + fármaco B ≥ 1.1

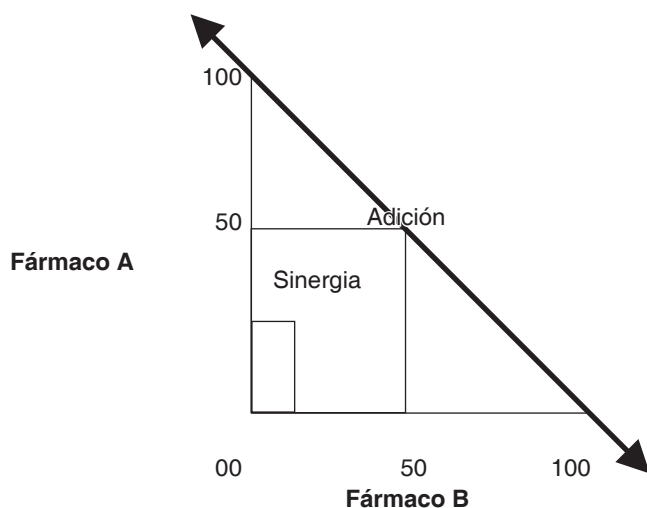


Figura 1. Isobol que demuestra diferencia entre sinergia y adición, así como la línea de aditividad entre dos fármacos.

Es importante considerar que existe un espectro de respuestas farmacológicas (hipnosis, amnesia, bloqueo de las respuestas vegetativas), basado en que el conocimiento de la farmacocinética, farmacodinamia y farmacología de las drogas anestésicas; así como de los receptores específicos, facilita el comprender las interacciones que se requieren y que son predecibles, cuantificables, consistentes y controlables; con el objetivo primordial de ofrecer inducción, mantenimiento y recuperación con el mínimo de eventos adversos⁽²⁾.

La utilidad práctica de las interacciones farmacodinámicas, implica que los mecanismos pueden ser múltiples, al estudiar la co-inducción asociando remifentanilo y midazolam, para disminuir la dosis de inducción de propofol al emplear perfusiones intravenosas continuas (sistema TCI), considerando que el empleo de la concentración en sitio efector puede ser una herramienta útil en la práctica clínica⁽³⁾.

El estado anestésico es considerado como la transmisión de efectos diversos de los agentes anestésicos en varios sitios moleculares y esta activación, a la vez puede producir efectos aditivos al combinarse varios fármacos, por ello Jenkins propone que un objetivo sencillo puede producir adición al estudiar que la modulación alostérica de los canales iónico-ligando tienen efecto aditivo, incluso en fármacos que se fijan en diferentes sitios en un mismo receptor^(4,5).

El efecto clínico de pérdida de la conciencia, estudiado en agentes inhalados muestra adición en la respuesta de la concentración alveolar mínima, ya que éstos actúan en múltiples receptores de manera específica; y de acuerdo a la

concentración del agente, puede alcanzar la inmovilidad ante el estímulo nocivo⁽⁶⁾.

Existe evidencia suficiente que indica que los cambios que sufre el receptor GABA_A y sus subunidades $\alpha 6, \beta 3, \delta 1, \epsilon 1, \theta 1, \rho 3$ interactúan con proteínas específicas, altera el potencial de acción, modifica la comunicación interneuronal, genera cambios en EEG y participa ante el estímulo nocivo⁽⁷⁾.

Los agentes inhalados producen inmovilidad a ciertas concentraciones y se mide como el estándar de potencia de CAM, y el sitio primario que afectan para este efecto es la médula espinal, que responde a los estímulos generados por el cerebro^(8,9).

El mecanismo de acción entre los agentes inhalados se considera aditivo, y este mecanismo puede ser de tipo excitatorio y/o inhibitorio en los receptores específicos, sean canales iónicos, proteínas, ligandos y se sugiere que su acción es mediante:

- Dos fármacos que compiten en el mismo sitio de acción
- Dos fármacos que actúan en sitios diferentes de acción, provocando niveles bajos de ocupación del receptor.

La relación inhalados/inmovilidad, menciona que la acción del agente anestésico puede ser por MEDIACIÓN: Sitios directos de acción donde se regula la intensidad del efecto y por MODELACIÓN: Sitios indirectos donde el anestésico modifica el efecto por el grado de ocupación del receptor⁽¹⁰⁾.

Los efectos clínicos de hipnosis e inmovilidad resultan mediante una diversa interacción de componentes, por tal razón los agentes inhalatorios al combinarse con otra clase de fármacos tienen un efecto sinérgico⁽¹¹⁾.

Si la ocupación del sitio efector es relativamente baja en la CE50, las interacciones farmacológicas entre diversos receptores muestran efecto aditivo, ya que compiten por el mismo receptor; pero si esta ocupación es mayor, el efecto es sinérgico; por lo que las diferencias en el efecto pueden llevarse a cabo al actuar en diferentes sitios moleculares en base a la ocupación de subunidades de receptores con una ocupación similar y/o variable.

Además de ello las causas principales de interacciones son farmacocinéticas; cuando se modifica la unión a proteínas, aumenta la fracción libre, se modifica el gasto cardíaco y existe variabilidad en la capacidad de metabolismo hepático; o de carácter farmacodinámico tales como modificación en la afinidad del receptor, cambios en la transducción del mensaje celular.

El estudio de las interacciones en la práctica clínica es complejo, debido a variantes en la dosificación y método de administración del fármaco, así como del tiempo de evaluación de la intensidad de la respuesta esperada. Al definir la dosis administrada, se debe considerar qué cantidad y/o porcentaje de ambas drogas se emplean para la interacción; ya que

si de la dosis eficaz (DE50) de un fármaco A, se administra un 10%, al asociarla a un 20% de la DE50 de un fármaco B, se obtiene una respuesta específica; eso no significa que al hacer la combinación a la inversa, se obtenga la misma respuesta y si se toma en consideración que la administración en bolos produce un desfase en Cp/Ce y lo que interesa es medir la respuesta en el sitio receptor durante la diversidad de estímulos en función de tiempo; al generarse el «pico plasmático» de un fármaco A, no necesariamente coincidirá con el del fármaco B; de esto se ha derivado la administración por objetivos o «diana» para tratar de medir la respuesta y cuantificar las concentraciones más adecuadas para cada respuesta en un momento específico, definiendo así la ventana o rango terapéutico para cada fármaco⁽¹²⁾.

Así mismo la evaluación de la respuesta en relación al tiempo de administración de los fármacos A y B, puede relacionarse a:

1. Pérdida de la respuesta al estímulo verbal, sedación, hasta inconsciencia.
2. Ausencia de dolor a determinados estímulos.

Estos efectos pudieran definir al «Estado Anestésico Adecuado» que se modifica en relación a las características farmacológicas de cada fármaco; como sucede con la administración conjunta de fentanilo y propofol, que genera mínima interacción para la hipnosis, pero mayor para analgesia, con poca modificación hemodinámica; sin embargo las combinaciones de remifentanilo y propofol así como sufentanilo y propofol, producen sinergia importante en hipnosis y analgesia pero los efectos hemodinámicos son más intensos, diversos y frecuentes; siendo de utilidad en diferentes momentos del acto anestésico que varían desde la pérdida de la conciencia, respuesta a estímulos como la laringoscopia, intubación oro-traqueal, estimulación tetánica, incisión en piel, incisión en peritoneo, manejo de cavidades, cierre de cavidades, cierre de piel, recuperación del estado de conciencia, postoperatorio inmediato y tardío.

Esto marca la importancia que tiene el manejo transanestésico mediante perfusiones intravenosas o inhaladas de agentes anestésicos y la adición de opioides, requiere concentraciones variables en tiempos diferentes, sin perder de vista el manejo perioperatorio que se debe prever para minimizar los efectos adversos y adecuar una anestesia y/o analgesia multimodal para prevenir las respuestas de neuromodulación y neuroplasticidad del sistema nervioso central^(13,14).

En todo procedimiento anestésico la hipnosis e inmovilidad son considerados parte importante en el estado anestésico, ya que al ofrecer analgesia e inconsciencia mediante la combinación de dos o más fármacos se genera una respuesta o efecto clínico inducido y esperado, resultado de los fenómenos de sinergia, adición e infraaditividad, que debe ser

evaluada por el médico perioperatorio, sin embargo además de las interacciones farmacológicas entre drogas anestésicas, datos sugeridos de estudios clínicos y revisiones bibliográficas; estudios en animales y en humanos; la importancia del sistema multienzimático citocromo P 450 cobra importancia en las familias 1, 2 y 3, así como sus coenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4/5 responsables de la biotransformación de más del 80% de fármacos usados en la práctica clínica, determinando dos fenotipos, los metabolizadores rápidos y metabolizadores lentos.

Martínez O⁽¹⁵⁾ refiere que la variabilidad farmacogénica interindividual de cada paciente, se basa en actividad polimórfica de control genético; suponiendo existencia de al menos dos fenotipos y dos genotipos de carácter mendeliano y que se heredan de manera autosómica recesiva, de acuerdo al tipo étnico y que son determinantes de manera cuantitativa y cualitativa de la actividad farmacológica, al estudiar la relación del CYP2D6 y agentes opioides (Cuadro I).

Esto puede modificar los parámetros de absorción, distribución, metabolismo y excreción con la consecuente variabilidad farmacodinámica de respuesta en los efectos terapéuticos y de reacciones adversas en cada paciente de manera individual, en el entendido que existen variaciones interindividuales en sujetos que reciben las mismas dosis de fármacos tanto en eficacia como en incidencia de eventos adversos, definiendo metabolizadores lentos y metabolizadores rápidos.

Cuadro I. Variabilidad farmacogénica CYP2D6 para opioides.

Metabolizador	Lento	Rápido
Población	5%	95%
Metabolismo 1er paso	Disminuye	=
Biodisponibilidad	(+++)	=
Vida media	(+++)	=
Toxicidad	(+++)	=
Acumulación fármaco	(+++)	=
Metabolitos activos	No	=
Eficacia terapéutica	Disminuye	=
Interacciones entre fármacos	(+)	(++++)

En resumen, las interacciones farmacológicas, son la base de la práctica de la anestesiología, ya que deben ser conocidas, razonadas, prevenidas y corregidas por el médico perioperatorio involucrado en el manejo individualizado de cada paciente.

La hipnosis y la pérdida de la conciencia a pesar del gran número de estudios enfocados a detallar su mecanismo de acción, sigue siendo uno de los principales objetivos para el anestesiólogo; sin que hasta la fecha se haya definido la manera exacta para explicar estos fenómenos, ya que no existe, al parecer una sola estructura anatómica involucrada, de tal manera se han descrito una gran variedad de receptores y zonas biomoleculares que pretenden validar todas y cada una

de las teorías; sin dejar de considerar que la respuesta farmacológica se encuentra relacionada con una serie de variables inherentes al paciente y a su medio ambiente.

La inmovilidad durante la cirugía, asociada a la protección neurovegetativa, al parecer tiene otras vías y mecanismos de acción, de tal manera que se ha considerado como una respuesta medular, y que puede ser bloqueada en diversos niveles antes de integrarse a nivel cerebral, mediante diferentes fármacos que poseen características, físicas, químicas, farmacológicas, farmacocinéticas y farmacodinamia diferente y sus múltiples combinaciones permiten alcanzar una concentración en la biofase suficiente para obtener el nivel de anestesia adecuada.

El médico debe conocer los posibles efectos adversos de estas interacciones en la medida que se presentan, mediante un manejo integral, que aproveche las diferentes respuestas clínicas beneficiosas que se derivan de éstas y de la misma manera prevenir el desarrollo de efectos y eventos adversos, considerando el manejo multimodal como una buena alternativa para minimizar la incidencia de hiperalgesia y tolerancia inducida por mecanismos inherentes a la práctica de la anestesia.

La inmovilidad, hipnosis y amnesia se consiguen mediante las interacciones de acuerdo a las teorías GABAérgicas, de agentes hipnóticos intravenosos asociada a las teorías de inmovilidad de agentes inhalatorios por múltiples mecanismos de ocupación diversos receptores. Al hablar de memoria se requiere un bloqueo en GABA a 5 a nivel de hipocampo.

La analgesia inducida por bloqueo reversible de receptores opioides, así como inmovilidad que se puede considerar respuesta en la función medular interactuando glicina, TREK1, glutamato, sustancia P, así como modular la neuroplasticidad del sistema nervioso central al bloquear receptores NMDA⁽¹⁶⁾.

La comprensión y adecuada interpretación de las interacciones farmacológicas de drogas anestésicas por parte del anestesiólogo, exige que éste tenga conocimiento de la evolución temporal de los fármacos en el organismo y su

relación con los efectos derivados de la acción del mismo; permitiendo relacionar las Ciencias Básicas que se miden en parámetros (mg, µg, ng, picogramos, kg, minutos, horas, Ke0, vida media sensible al contexto, T1/2 Ke0, Clearance, Tpeak, etc) contra las Ciencias Clínicas que se pudieran cuantificar en variables (sedación, pérdida de la conciencia, TOF, frecuencia cardíaca, tensión arterial, saturación de oxígeno, capnometría, capnografía, índice bispectral, recuperación de la conciencia, escalas de valoración postanestésica, escalas visuales análogas de dolor, etc), por lo que se requiere procurar un manejo perioperatorio integral seguro, suave, profundo, racional y óptimo con mínimos efectos colaterales; independientemente de la técnica anestésica, tomando en consideración los siguientes aspectos:

- Analgesia potente y dosis óptima de hipnóticos
- Considerar polimorfismo genético (GABAA + CYP450)
- Bloqueo del proceso calcio dependiente de memoria/amnesia
- Analgesia/anestesia multimodal para la neuroplasticidad de SNC
- Perfusión intravenosa y/o inhalada por objetivos
- Conocer las interacciones farmacológicas sinergia/adición
- Toma de decisiones apegada a ética y ejercicio profesional.

En resumen, la interacción entre fármacos es una herramienta esencial en el manejo perioperatorio de cualquier técnica anestésica, tomando en consideración la hipnosis e inmovilidad como objetivos fundamentales del estado anestésico, independientemente de la técnica, es responsabilidad directa del anestesiólogo que realiza el procedimiento anestésico, en el entendido que se pueden presentar eventos adversos durante la administración conjunta de las diversas combinaciones de agentes anestésicos que requieren atención inmediata al modificar las concentraciones plasmáticas y en sitio efectos de los fármacos administrados.

REFERENCIAS

1. López-Alonso G. Vigilancia del paciente anestesiado. Monitoreo. Vigilancia durante la anestesia y durante el período postoperatorio inmediato. Fundamentos en Anestesiología 3ª. Edición. Ediciones Copilco, 1985:124-128.
2. Aguilera-Celorio L. Interacciones de interés en anestesia total intravenosa. Anestesia Total Intravenosa. Principios Básicos. Springer-Verlag Francia. 2002:135-144.
3. Conway DH, Hasan SK. Target-controlled propofol requirements al induction of anaesthesia: effect of remifentanyl and midazolam. Eur J Anaesthesiol 2002;19:580-584.
4. Eckenhoff RG. On the relevant of "Clinically relevant concentrations" of inhaled anesthetics in vitro experiments. Anesthesiology 1999; 91: 856-860.
5. Jenkins A. General anesthetics have additive actions on three ligand-gated ion channels. Anesth Analg 2008;107:486-493.
6. Eger EI II. Relevant concentration of inhaled anesthetic for in vitro Studies of anesthetic mechanisms. Anesthesiology 2001;94:915-921.
7. Jurd R, Arras M. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABAA Receptor $\beta 3$ subunit. FASEB J 2003;17:250.
8. Antognioni JF, et al. Exaggerated anesthetic requirements in the prefrontally anesthetized brain. Anesthesiology 1993;79:1244-1249.
9. Rampil IJ. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology 1993;78:707-712.
10. Eger EI II. Is a new paradigm needed to explain how inhaled anesthetic produce immobility? Anesth Analg 2008;107:832-848.

11. Hendrickx JFA. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hipnosis and immobility. *Anesth Analg* 2008;107:494-506.
12. Shafer SL. Additivity versus synergy: a theoretical analysis of implications for anesthetic mechanisms. *Anesth Analg* 2008;107:507-524.
13. Kazama T, et al. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 1997;87:215-222.
14. Kazama T, et al. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision an abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 1998;89:894-906.
15. Martínez-Oliva C, García-Gamito FJ. Variaciones interindividuales en el metabolismo de fármacos: Analgésicos opiáceos. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7:97-101.
16. Sleight JW. Mechanisms of general anesthesia *IARS* 2007:85-89.