

*Sinergia en  
Anestesia:  
Aplicaciones  
Clínicas*



**Dr. Pere Gambús**

Servicio de Anestesia Reanimación  
Hospital Clínic de Barcelona.

## **Introducción: El estado anestésico**

La práctica de la Anestesia clínica, hoy en día, implica proteger al paciente de la agresión que supone el acto anestésico quirúrgico. Esta protección se consigue mediante la administración de fármacos anestésicos, y se conoce como "estado anestésico". El "estado anestésico" ha sido definido como una combinación de efectos farmacológicos que se obtienen tras la activación de diversos sistemas de receptores en el organismo. Los efectos farmacológicos componentes de este estado son: hipnosis, analgesia, inmovilidad, bloqueo neurovegetativo y amnesia.

Esta combinación de efectos farmacológicos sólo puede conseguirse, por ahora, mediante la administración concomitante de diversos fármacos. El "estado anestésico" es dinámico pues la intensidad de cada estímulo puede variar dependiendo del paciente, de la intervención e incluso de cada momento concreto dentro de la intervención quirúrgica. Los requerimientos no serán los mismos durante la laringoscopia e intubación que en el mantenimiento de la anestesia o en el momento de la sutura de la herida quirúrgica.

La administración simultánea de diferentes agentes terapéuticos posee un potencial de interacción entre ellos que podría traducirse en cambios en la intensidad del efecto farmacológico deseado. La interacción puede incrementar o disminuir uno o los dos efectos farmacológicos. En el quirófano, el anestesiólogo conoce este fenómeno de forma intuitiva, y saca provecho de ello, al saber que la administración conjunta de dos fármacos concretos puede potenciar los efectos deseados, con lo que se puede administrar dosis menores para conseguir el mismo efecto y, al mismo tiempo, intentar evitar los efectos colaterales.

La interacción puede definirse como aditiva (o "no interacción"), antagónica o sinérgica. Dos fármacos interaccionan de forma aditiva ( en realidad no interaccionan) cuando el efecto conseguido tras la administración de ambos es igual a la suma de los efectos que se conseguirían si se administraran por separado. Cuando el efecto conseguido es menor que el logrado si se administraran las mismas dosis de ambos fármacos por separado, se trata de un caso de antagonismo. Cuando se administran dos fármacos y el efecto alcanzado es significativamente superior al que se conseguiría con la suma de dosis de cada uno de ellos la interacción se define como sinergia.

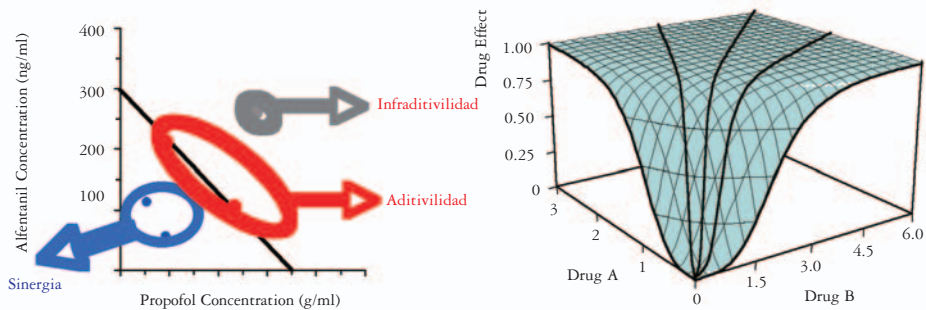
La interacción entre fármacos puede darse a dos niveles. Cuando un fármaco aumenta o disminuye la concentración de otro, la interacción se está produciendo a nivel farmacocinético. Una de las causas más frecuentes es porque uno de ellos afecte a la capacidad de metabolizar el otro. Si aumenta la capacidad de metabolización las concentraciones del otro fármaco serán menores y, en consecuencia, para conseguir cierto nivel de efecto farmacológico se deberá administrar una dosis mayor o más duradera del fármaco.

En otras ocasiones no hay afectación de la concentración de los fármacos, no se alteran los mecanismos de eliminación, pero sí se observa una duración o intensidad mayor en el efecto farmacológico (o viceversa, menor duración o menor intensidad). A ese nivel se denominan interacciones farmacodinámicas.

## Cuantificación de la interacción farmacológica

La forma tradicional de estudiar las diferentes opciones que resultan de la administración concomitante de dos fármacos es el análisis isoblográfico. Para ello se debe definir de antemano el efecto que se quiere estudiar, por ejemplo el nivel de sedación, el grado de depresión del índice biespectral, la respuesta hemodinámica a la intubación, o el grado de depresión respiratoria.

Debe valorarse el efecto farmacológico frente a diferentes concentraciones de cada uno de los fármacos, por separado y en combinación. La representación gráfica de todos esos valores, la respuesta conseguida con ellos orientará sobre la posible interacción y sus características.



Más recientemente se ha propuesto el estudio de la interacción empleando las denominadas "superficies de respuesta". Para obtener una superficie de respuesta se debe estudiar la interacción a diferentes niveles de efecto y, por tanto, de concentraciones de cada uno de los fármacos. De esta forma, la relación de las concentraciones respecto al efecto farmacológico estudiado adopta una perspectiva tridimensional, donde cada fármaco está representado en uno de los ejes del plano horizontal y el nivel de efecto es la tercera dimensión.

Aunque desde el punto de vista estadístico el estudio de la superficie de respuesta reviste mayor complejidad tanto en el diseño de los estudios como en los cálculos que deben realizarse, también es cierto que permite un estudio más exhaustivo de la interacción pues se puede explorar cualquier nivel de efecto y detectar a qué nivel la interacción presenta mayor grado de sinergia, mientras que el empleo de la aproximación isoblográfica sólo permite estudiar la interacción a un solo nivel de efecto, como si se cortara una sola rodaja de todos los niveles posibles de efecto farmacológico. Todo ello tiene claras implicaciones clínicas a la hora de dosificar.

## Interacciones farmacocinéticas en anestesia

Un ejemplo es la administración de bloqueantes neuromusculares a pacientes en tratamiento con fármacos anticomiciales. La acción que producen los anticomiciales administrados de forma crónica, sobre el sistema enzimático del citocromo P450 y sus diversas subunidades, puede hacer que se metabolice mucho más rápido el bloqueante neuromuscular. Ello implica que, para una misma dosis, la concentración plasmática alcanzada será menor como también será menor su presencia en el organismo. El resultado final es que se requerirá mayor cantidad

de fármaco para conseguir el mismo nivel de efecto que en ausencia de anticomiciales.

Tanto fentanilo como alfentanilo afectan a la farmacocinética de propofol alterando la estimación de los parámetros farmacocinéticos de propofol. También se ha descrito que el fentanilo altera el efecto primer paso pulmonar del propofol. En consecuencia, las concentraciones de propofol serán algo más elevadas y duraderas en presencia de dichos opiáceos.

En el caso de la combinación entre remifentanilo y propofol, se ha demostrado que el remifentanilo no altera la farmacocinética del propofol, sino que sucede al revés, por mecanismos no explicados aunque podrían tener que ver con la total independencia de sus sistemas de eliminación. El propofol disminuye el volumen de distribución de remifentanilo en un 41% y el aclaramiento metabólico en un 15%.

Interacciones farmacodinámicas: sinergia en anestesia clínica.

Uno de los ejemplos más claros de sinergia en nuestra especialidad es la que existe entre hipnóticos y opiáceos. La administración conjunta de fármacos de ambas familias favorece que se alcance los objetivos de hipnosis (sedación, inconsciencia) con mayor rapidez y menores concentraciones de cada uno de los fármacos. También es posible emplear menores concentraciones de ambos fármacos para conseguir bloquear la respuesta a los estímulos agresivos que necesariamente se deben aplicar al paciente (laringoscopia, intubación, incisión cutánea, agresión visceral, ...).

La sinergia se ha comprobado por diversos autores para múltiples efectos farmacológicos. Entre hipnóticos inhalatorios y opiáceos, entre hipnóticos intravenosos y opiáceos, entre benzodiacepinas y otros hipnóticos, entre benzodiacepinas, propofol y alfentanilo (interacción triple). Para diversas respuestas hipnóticas: sedación, hipnosis, despertar, respuestas sobre el EEG... analgésicas como laringoscopia, intubación, movimiento frente a la incisión cutánea (concepto de CAM o de C50 en el caso de los agentes intravenosos), efectos colaterales como el grado de depresión respiratoria etc. O incluso la posible interacción entre anestesia locorreional y nivel de sedación alcanzado (disminución de los requerimientos de sevoflurano en presencia de bloqueo epidural).

El estudio de las posibilidades de sinergia y el desarrollo de modelos de interacción ha permitido definir de forma óptima las combinaciones sinérgicas para cada efecto farmacológico y ajustar las "ventanas terapéuticas" de cada fármaco, teniendo en cuenta que los límites de las mismas variarán dependiendo de la presencia de otros fármacos. También ha facilitado la exploración de las múltiples combinaciones de dos fármacos desde el punto de vista de cuál será la que desaparecerá con mayor rapidez en cuanto se dejen de administrar de forma que el paciente se recupere mejor y más rápido.

En definitiva todo ello contribuye a administrar los fármacos anestésicos de forma racional para que el paciente alcance el "estado anestésico" con la intensidad necesaria, en el momento preciso y exclusivamente durante el tiempo que lo requiera.