



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Revisión de mezclas binarias, ternarias y cuaternarias para inducción y mantenimiento de anestesia libre de opiáceos

Review of binary, ternary and quaternary mixtures for induction and maintenance of opioid free anesthesia

Beatriz Tauste-Hernández¹, Manuel Cortiñas-Sáenz²,
Francisco Dámaso Fernández-Ginés³, Juan Miguel Expósito-López⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. España. ²Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital La Inmaculada, Huércal Overa, Almería. España. ⁴Servicio de RMN. Servicios Centrales de Investigación, Universidad de Almería, Almería. España.

Autor para correspondencia

Beatriz Tauste Hernández
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Torrecárdenas
C/ Hermandad donantes de sangre, s/n
04009 Almería. España.

Correo electrónico:
btaustehernandez@gmail.com

Recibido el 3 de diciembre de 2020;
aceptado el 1 de marzo de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11614

Cómo citar este trabajo

Tauste-Hernández B, Cortiñas-Sáenz M, Fernández-Ginés FD, Expósito-López JM. Revisión de mezclas binarias, ternarias y cuaternarias para inducción y mantenimiento de anestesia libre de opiáceos. Farm Hosp. 2021;45(3):135-41.

Resumen

Objetivo: Describir y estructurar la información actual disponible sobre mezclas binarias, ternarias y/o cuaternarias empleadas en una "anestesia libre de opiáceos", así como su estabilidad fisicoquímica, para facilitar su correcta administración, optimizar su uso y prevenir posibles problemas de efectividad o seguridad.

Método: Revisión sistemática de la literatura sobre anestesia libre de opiáceos en PubMed/Medline, Trissel, Micromedex, Lexicomp, AHFS Drug Information, Extended Stability for Parenteral Drugs y Stablis Web. Artículos publicados en inglés o español hasta mayo de 2020 y con acceso a texto completo. Se emplearon los términos MeSH: "Drug Incompatibility" AND "Opioid Free Anesthesia" AND "Administration, Intravenous" AND "Dexmedetomidine" AND "Lidocaine" AND "Ketamine" AND "Sulphate Magnesium" OR "Infusions, Intravenous". Se realizó una primera búsqueda en PubMed/Medline incluyendo casos clínicos de anestesia general tipo anestesia libre de opiáceos. Los resultados obtenidos se estructuraron en una base de datos. La segunda búsqueda fue sobre incompatibilidades de las mezclas intravenosas. Se recogieron medicamentos compatibles/incompatibles; concentraciones de referencia; tiempo de estabilidad a temperatura ambiente (23 ± 2 °C) y en refrigeración (4 ± 2 °C); tipo de administración recomendada y resultados y conclusiones relevantes. Se crearon

Abstract

Objective: To describe and organize the current information available on binary, ternary and/or quaternary mixtures used in opioid-free anesthesia (OFA), as well as their physicochemical stability, in order to facilitate its correct administration, optimize its use, and prevent potential effectiveness and safety issues.

Method: A systematic review of the literature on OFA was conducted in PubMed/Medline, Trissel, Micromedex, Lexicomp, www.ahfsdruginformation.com, ASHP's Extended Stability for Parenteral Drugs, and www.stabilis.org. Only articles published in English or Spanish until May 2020 and with access to full text were considered. MeSH terms used included: "drug incompatibility" AND "opioid-free anesthesia" AND "administration, intravenous" AND "dexmedetomidine" AND "lidocaine" AND "ketamine" AND "magnesium sulphate" OR "infusions, intravenous". A first search was carried out in PubMed/Medline that included OFA clinical cases. The results obtained were collected in a database. A second search was carried out on the incompatibilities of intravenous mixtures. Information was compiled on mutually-compatible/incompatible drugs, reference concentrations, stability time at room temperature (23 ± 2 °C) and under refrigeration (4 ± 2 °C), type of administration recommended, and relevant results and conclusions. Two two-dimensional tables on the compatibility

PALABRAS CLAVE

Anestesia libre de opiáceos; Anestesia intravenosa;
Estabilidad de fármacos; Incompatibilidad de fármacos;
Administración intravenosa.

KEYWORDS

Opioid Free Anesthesia; Intravenous, Anesthesia; Drug Stability;
Drug Incompatibility; Administration, Intravenous.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

dos tablas bidimensionales de la compatibilidad de cada combinación de fármacos para la administración en Y o en mezcla en una sola solución.

Resultados: Se identificaron 780 artículos; se accedió al texto completo de 203. Se recogieron de forma cronológica los 4.762 casos tratados en 32 diferentes publicaciones con protocolos de anestesia libre de opiáceos. El uso de dos fármacos fue la asociación más frecuente (42,4%). Los fármacos más empleados fueron dexmedetomidina (25 trabajos), clorhidrato de ketamina (25 trabajos) y lidocaína (14 trabajos). Se recopiló información de compatibilidad/incompatibilidad de 11 medicamentos, asociados a 7 grupos farmacológicos, encontrándose compatibilidad en Y en 43 de 55 combinaciones (78,18%) y en mezcla en una sola solución en 13 de 55 combinaciones de fármacos (23,63%). En ningún trabajo publicado se expone algún tipo de evento adverso en relación con una posible incompatibilidad farmacológica.

Conclusiones: Existen múltiples protocolos de anestesia libre de opiáceos, pero los estudios de compatibilidad entre las diferentes mezclas de fármacos empleadas son muy limitados cuando se trata de mezclas binarias, y no existe información en el caso de mezclas ternarias y cuaternarias.

Introducción

Los servicios de anestesiología se asocian a una alta incidencia de errores en el ámbito de la administración de medicamentos por la gravedad y complejidad de los actos anestésico-quirúrgicos¹. Durante un proceso anestésico los pacientes reciben de promedio unos 15 medicamentos de forma más o menos simultánea². La morbimortalidad vinculada a estos errores varía en función del fármaco, la dosis, vía de administración y características del paciente³. Además, existen múltiples factores que alteran la compatibilidad fisicoquímica de los fármacos cuando se administran en conjunto: pH, temperatura, concentración, enlace iónico, envase, duración de la infusión y exposición a la luz⁴. Diversos autores resaltan la importancia de realizar estudios de compatibilidad entre medicamentos y obtener este tipo de información con el fin de prevenir efectos adversos garantizando la seguridad del paciente⁵. Estrategias para disminuir el riesgo de incompatibilidades son bien conocidas e incluyen estandarización de las concentraciones, reducción de la mezcla de fármacos en envases y/o bombas de perfusión, la consulta de bases de datos de compatibilidad existentes, el empleo de catéteres/líneas de infusión de luces múltiples y/o filtros en las líneas vasculares^{6,7}.

Entre los fármacos tradicionalmente empleados encontramos los opiáceos, los cuales se asocian a un alto número de efectos adversos y cuya adicción es hoy en día una emergencia mundial, habiéndose multiplicado el número de muertes por sobredosis en la última década⁸. Uno de los pilares de la prevención primaria se basa en un uso juicioso de estos medicamentos en el periodo perioperatorio. En este contexto, se ha popularizado en los últimos años una nueva modalidad anestésica denominada "anestesia libre de opiáceos" u "opioid free anesthesia" (OFA). OFA es un tipo de anestesia multimodal que evita el uso de opiáceos intraoperatorios a nivel sistémico, neuroaxial o intracavitario y se basa en una serie de fármacos de diferente naturaleza (Figura 1)⁹. Se han publicado múltiples protocolos OFA, todos caracterizados por el empleo de un alto número de medicamentos y los cuales conllevan una drástica reducción de los requerimientos de analgésicos opiáceos postoperatorios.

El uso seguro de fármacos y la implementación de prácticas seguras es una prioridad sanitaria. En este sentido, este manuscrito pretende informar de la situación actual y sistematizar la información disponible en diversas bases de datos sobre la compatibilidad/incompatibilidad de las diferentes mezclas binarias, ternarias y/o cuaternarias de medicamentos empleados en protocolos OFA con el fin de facilitar su correcta administración, optimizar su uso y prevenir posibles problemas de efectividad o seguridad en su farmacoterapia.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura de trabajos publicados previamente sobre anestesia tipo OFA. Se llevó a cabo una primera búsqueda bibliográfica sobre casos clínicos de anestesia general de este tipo publicados en PubMed/Medline. La estrategia de búsqueda fue múltiple y sistemática, revisada por un especialista de sistemas de información. Esta

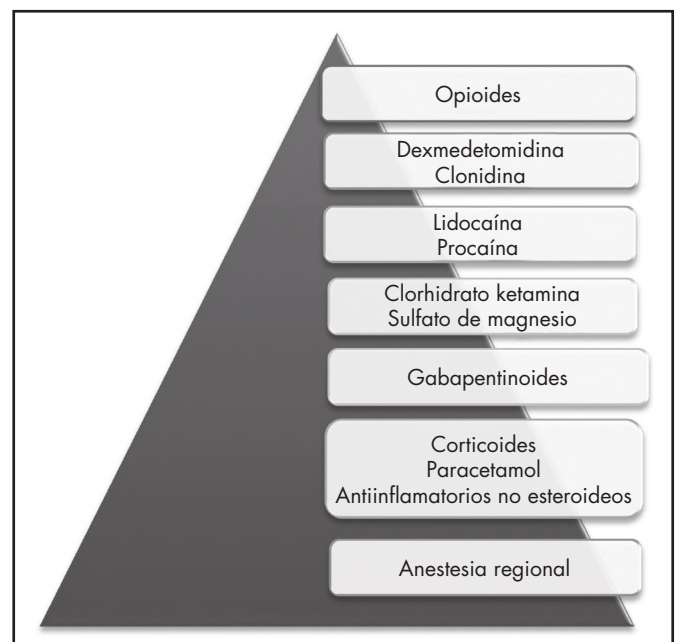
of each drug combination were created for administration as Y-site infusion or as a mixture in a single solution.

Results: Seven hundred and eighty articles were identified, with the full text of 203 being accessed. A total of 4,762 cases treated with OFA protocols were chronologically collected from 32 different publications. Administration of two concomitant drugs was the most usual regimen (42.4%). The most frequently drugs were dexmedetomidine (25 studies), ketamine hydrochloride (25 studies) and lidocaine (14 studies). Compatibility/incompatibility data was collected for 11 drugs, associated to 7 pharmacological groups; compatibility with Y-site administration was found in 43 of 55 combinations (78.18%) and with integration into one single solution in 13 of 55 drug combinations (23.63%). None of the sources reviewed reported any adverse results related to potential pharmacological incompatibilities.

Conclusions: Despite the availability of multiple OFA protocols, few studies analyze the compatibility between binary drug mixtures. No information exists as yet regarding compatibilities in the context of ternary and quaternary mixtures.

búsqueda solo incluyó los términos "opioid free anesthesia" sin límites cronológicos y en cualquier idioma. Se contactó posteriormente mediante correo electrónico con los autores de los trabajos médicos y de veterinaria para comprobar si se empleó algún tipo de mezcla y, en caso afirmativo, si conocían y/o habían realizado estudios de estabilidad. La información de los artículos incluidos se estructuró en una base de datos con la siguiente información: primer autor, revista y año de publicación; número de casos; tipo de intervención quirúrgica; medicamentos evaluados; mezcla de fármacos y analgesia postoperatoria. La segunda búsqueda bibliográfica se centró en el estudio de incompatibilidades de medicamentos intravenosos en PubMed/Medline, Trissel, Micromedex, Lexicomp, AHFS Drug Information, Extended Stability for Parenteral Drugs y Stabilis Web, incluyéndose artículos publicados en inglés o español hasta mayo de 2020 y con acceso a texto completo. La búsqueda se realizó con los siguientes términos MeSH: "Drug Incompatibility" AND "Opioid Free Anesthesia" AND "Administration, Intravenous" AND "Dexmedetomidine" AND "Lidocaine" AND "Ketamine" AND "Sulphate Magnesium" OR "Infusions, Intravenous". Se incluyeron los artículos con información de compatibilidad/incompatibilidad de medicamentos de administración intravenosa. Se recogieron los siguientes datos: medicamentos compatibles/incompatibles; concentraciones de referencia; tiempo de estabilidad a temperatura ambiente (23 ± 2 °C) y en refrigeración

Figura 1. Nuevos paradigmas en anestesiología y medicina perioperatoria.



(4 ± 2 °C); tipo de administración recomendada y resultados y conclusiones relevantes. Se recogió información de la compatibilidad farmacológica de la administración en Y, así como de diversas mezclas de fármacos anestésicos en una sola solución. La búsqueda se complementó con artículos valorados como relevantes y referenciados en los artículos encontrados.

Finalmente, se crearon dos tablas bidimensionales que indican si cada combinación de fármacos es compatible o incompatible para la administración en Y o en mezcla en una sola solución. En aquellos casos donde existieron discordancias sobre compatibilidad-incompatibilidad en función de las bases de datos, finalmente se consideraron incompatibles para evitar confusión.

Resultados

Con la primera estrategia de búsqueda se identificaron 780 artículos. Se incluyeron los estudios de casos clínicos o series de casos. Se excluyeron los artículos duplicados o redundantes, así como los publicados en un idioma diferente al inglés o español y se realizó un análisis de relevancia mediante la revisión de los títulos de los artículos y los resúmenes, obteniéndose un total de 203 trabajos a los que se accedió al texto completo. En la tabla 1 se recogen los estudios en los que se indica el tipo de cirugía y fármacos empleados, exponiéndose de forma cronológica los 4.762 casos tratados en 32 diferentes publicaciones con protocolos OFA. El uso de

Tabla 1. Artículos de serie de casos clínicos de anestesia libre de opiáceos

Año	Autor	Revista	NC	Cirugía	G	D	DL	DK	DLK	DKM	DLKM	KM	LK	LKM	URPA	AR
2020	Luis ¹⁰	<i>Case Reports Anesthesiol</i>	1	Histerect. Colon	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	ESP	Sí
	Malo ¹¹	<i>An Sist Sanit Navar</i>	38	LPS Bariátrica	Sí	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Local	Sí
	Forget ¹²	<i>Curr Clin Pharmacol</i>	118	LPS Histerect.	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
2019	Veiga de Sá ¹³	<i>Indian J Anesth</i>	1	LPS Bariátrica	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Bhardwaj ¹⁴	<i>J Anaesthesiol Clin Pharmacol</i>	80	LPS Urología	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
	Enten ¹⁵	<i>Cureus</i>	17	Cesárea	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No
	Toleska ¹⁶	<i>Pril</i>	60	LPS Colectect.	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No
	Hakim ¹⁷	<i>Anesth Essays Res</i>	80	LPS Ginecología	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Cata ¹⁸	<i>Int J Hyperthermia</i>	373	CRS-HIPEC	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
	Mulier ¹⁹	<i>Obesity Surg</i>	2.996	LPS Bariátrica	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No
	Bello ²⁰	<i>Anaesth Crit Care Pain Med</i>	75	Torácica	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
	Bhalotra ²¹	<i>Indian J Anaesth</i>	2	Anquilosis mandibular	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Soffin ²²	<i>Neurosurg Focus</i>	36	Espinal	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
	Guo ²³	<i>Chin Med J</i>	1	Espinal	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	Espinal	Sí
	Guinot ²⁴	<i>BMC Anesthesiol</i>	55	Cardiaca	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Serrato	Sí
	Toleska ²⁵	<i>Pril</i>	1	Colon	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No
	Mulier ²⁶	<i>J Clin Anesth Pain Med</i>	50	LPS Bariátrica	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
	Dewe ²⁷	<i>BMC Res Notes</i>	100	Hígado	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
2018	Chanowski ²⁸	<i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i>	1	Cardiaca	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	Espinal	Sí
	Landry ²⁹	<i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i>	1	Cardiaca	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Intercostal	Sí
	Díaz-Crespo ³⁰	<i>An Sist Sanit Navar</i>	1	LPS Gastrectom.	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No
2017	Beloeil ³¹	<i>BMJ Open</i>	400	No cardiaca	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
	Boysen ³²	<i>Ochsner J</i>	2	CPRE	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No
	Kim ³³	<i>Korean J Anesthesiol</i>	1	Espinal	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
2016	Gaszynski ³⁴	<i>Medicine (Baltimore)</i>	1	LPS Colectect.	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Hontoir ³⁵	<i>Acta Belg Anaesthesiol</i>	66	Mama	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
2015	Balandin ³⁶	<i>Anesteziol Reanimatol</i>	62	Cabeza-cuello	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	Sí	No
	Bakan ³⁷	<i>Rev Bras Anestesiol</i>	80	LPS Colectect.	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
2014	Gaszynski ³⁸	<i>Drug Des Devel Ther</i>	1	LPS Gastrectom.	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Ziemann ³⁹	<i>Br J Anaesth</i>	60	Bariátrica	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
2012	Sheetal ⁴⁰	<i>Pain Pract</i>	1	LPS Colon	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	NAX	Sí
2009	Plunkett ⁴¹	<i>Pain Med</i>	1	Cervical	Sí	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No

AR: anestesia locoregional; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CRS-HIPEC: cirugía citorrreductora-quimioterapia hipertérmica intraperitoneal; D: dexmedetomidina; DK: dexmedetomidina y clorhidrato de ketamina; DKM: dexmedetomidina, clorhidrato de ketamina y sulfato de magnesio; DL: dexmedetomidina y lidocaína; DLK: dexmedetomidina, lidocaína y clorhidrato de ketamina; DLKM: dexmedetomidina, lidocaína, clorhidrato de ketamina y sulfato de magnesio; ESP: plano del erector espinal; G: Gabapentinoides orales; KM: clorhidrato de ketamina y sulfato de magnesio; LK: lidocaína y clorhidrato de ketamina; LKM: lidocaína, clorhidrato de ketamina y sulfato de magnesio; LPS: laparoscópica; NAX: neuroaxial; NC: números de casos; URPA: analgesia mantenida durante periodo postoperatorio.

Tabla 2. Técnica JIMA (Jeringa de infusión y mantenimiento de anestesia) o protocolo MultiMix y protocolo MultiMix modificado

Fármaco	Protocolo MultiMix		Protocolo MultiMix modificado	
	Dosis	Concentración	Dosis	Concentración
Dexmedetomidina	50 µg	1 µg/ml	500 µg	10 µg/ml
Ketamina	50 mg	1 mg/ml	125 mg	2,5 mg/ml
Lidocaína	500 mg	10 mg/ml	1.000 mg	20 mg/ml
Resto SSF 0,9% hasta un volumen de 50 ml en total.				

SSF: solución salina fisiológica.

dos fármacos fue la asociación más frecuente (42,4%). Los fármacos más empleados fueron dexmedetomidina (25 trabajos), clorhidrato de ketamina (25 trabajos) y lidocaína (14 trabajos). Las combinaciones farmacológicas más empleadas fueron la asociación ternaria de dexmedetomidina-lidocaína-ketamina (5 trabajos) y la asociación binaria de lidocaína-ketamina (4 trabajos). Sólo en un 12,5% de los trabajos (4/32) estos protocolos se mantuvieron durante el periodo postoperatorio, siendo más frecuente el uso de alguna modalidad de analgesia locoregional durante dicho

periodo postoperatorio. Ninguno de los trabajos explica si la administración de los múltiples fármacos se realiza como mezcla de fármacos en solución a pesar de existir varios protocolos de mezclas (Tabla 2). De los 52 correos electrónicos remitidos a los diversos autores, se recibió respuesta en 27 casos (51,9%) y solo 2 autores de estudios médicos y 6 de estudios veterinarios contestaron de forma afirmativa en la utilización de mezclas ternarias, pero en ningún caso conocían la compatibilidad y/o incompatibilidad de las mezclas. En ningún trabajo publicado se expone algún tipo de evento adverso en relación con una posible incompatibilidad farmacológica.

Tabla 3. Fármacos de estudio y concentraciones utilizadas como referencia

Fármaco	Concentración	Fármaco	Concentración
Dexametasona	12 mg/ml	Midazolam	2,5 mg/ml
Dexmedetomidina	4 µg/ml	Morfina	2 mg/ml
Fentanilo	25 µg/ml	Propofol	10 mg/ml
Ketamina	25 mg/ml	Remifentanilo	0,25 mg/ml
Lidocaína	10 mg/ml	Rocuronio	1 mg/ml
Magnesio	250 mg/ml		

Se recopiló información de compatibilidad/incompatibilidad de 11 medicamentos, asociados a 7 grupos farmacológicos. La tabla 2 muestra las principales mezclas empleadas en los protocolos OFA. La tabla 3 contiene referencias de las concentraciones mínimas a las que se ha estudiado la compatibilidad entre los fármacos, puntualizándose posteriormente las excepciones en las que esta concentración era menor. En las tablas 4 y 5 se presenta la información resumida, en la que se identifica la totalidad de medicamentos de los que se obtuvo información de su respectiva compatibilidad/incompatibilidad a través de la infusión mediante la misma línea (infusión en Y) y en perfusión continua, respecto a otros medicamentos empleados frecuentemente en los protocolos OFA. Todas las compatibilidades mostradas son a temperatura ambiente.

Tabla 4. Sumario de compatibilidad física y estabilidad química en la administración intravenosa en Y

Resultados de la compatibilidad de medicamentos en la administración intravenosa en Y	Dexametasona	Dexmedetomidina	Fentanilo	Ketamina	Lidocaína	Magnesio	Midazolam	Morfina	Propofol	Remifentanilo	Rocuronio
	Dexametasona										
Dexmedetomidina	C **										
Fentanilo	C	C									
Ketamina	¿?	¿?	¿?								
Lidocaína	C	C	C	C							
Magnesio	I	C*	¿?	C	C						
Midazolam	I	C	C ^{3h}	C	C	C					
Morfina	C ^{4h}	C	C ^{4h}	C	C ^{4h}	C ^{8h}	C ^{24h}				
Propofol	C ^{1h}	C	C ^{1h}	C ^{1h}	C ^{1h}	C ^{1h}	I	C ^{1h}			
Remifentanilo	C	C	C	C	C ***	C*	C	C	I		
Rocuronio	¿?	C	C	¿?	C	C*	C	C	¿?	C	

C: Compatible (C*: Compatibilidad en horas) a temperatura ambiente.

I: Incompatible.

¿?: Datos conflictivos.

C*: Compatible con hasta 100 mg/ml de sulfato de magnesio.

C**: Compatible con hasta 1 mg/ml de dexametasona.

C***: Compatible con hasta 8 mg/ml de lidocaína.

Tabla 5. Resultados de la compatibilidad de medicamentos en la administración intravenosa en jeringa

Resultados de la compatibilidad de medicamentos en la administración intravenosa en jeringa	Dexametasona	Dexmedetomidina	Fentanilo	Ketamina	Lidocaína	Magnesio	Midazolam	Morfina	Propofol	Remifentanilo	Rocuronio
	Dexametasona										
Dexmedetomidina	¿?										
Fentanilo	¿?	¿?									
Ketamina	I	¿?	C*								
Lidocaína	C	¿?	C**	C ^{2h}							
Magnesio	¿?	¿?	¿?	C	¿?						
Midazolam	I	¿?	C ^{4h}	C	¿?	¿?					
Morfina	¿?	¿?	C ^{15m}	C ^{8d}	C	¿?	C ^{14d}				
Propofol	I	C	¿?	C	I	¿?	¿?	¿?			
Remifentanilo	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	I		
Rocuronio	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	C	

C: Compatible (C*: Compatibilidad en minutos (m), horas (h) o días (d) a temperatura ambiente).

I: Incompatible.

¿?: Datos conflictivos.

C*: Compatible con hasta 2 mg/ml de ketamina.

C**: Compatible con hasta 10 µg/ml de fentanilo y 2 mg/ml de lidocaína.

Existe una mezcla compatible durante 1 hora y consta de: bupivacaína, tetracaína, lidocaína, clonidina, fentanilo, ketamina y morfina.

Discusión

Se han publicado múltiples protocolos OFA, con un aumento gradual año tras año de esta modalidad anestésica, como se observa en la tabla 1. El número de medicamentos comúnmente utilizados en estos protocolos es elevado. Entre los agentes no opiáceos más empleados se encuentran lidocaína, dexmedetomidina, dexametasona y ketamina⁴² que forman también parte de los principales protocolos de mezclas (Tabla 2), como es el protocolo *MuliMix*, empleado en inducción y mantenimiento de la anestesia, que emplea una jeringa en la que se prepara y desde la que se infunde directamente dicha mezcla.

Durante el periodo perioperatorio el número de accesos vasculares suele ser limitado, por lo que la administración de mezclas de medicamentos por infusión o administración simultánea (administración en Y) es una práctica común y muchas veces necesaria. Las incompatibilidades farmacológicas, de tipo físico o químico, pueden aparecer inmediatamente después de la mezcla o tras un tiempo y, en algunas ocasiones, no es posible evidenciarlas². La evidencia médica indica que la probabilidad de éstas aumenta en función del número de medicamentos asociados y que puede variar por diversas circunstancias². La información de mezclas ternarias, cuaternarias o de múltiples fármacos es muy limitada⁴³. Por lo general, la preparación y administración de dichas mezclas de medicamentos debería requerir de información sobre la compatibilidad/incompatibilidad entre estos productos. En este sentido, Micromedex, Lexicomp, Trissel, AHFS Drug Information, Extended Stability for Parenteral Drugs, Stabilis Vweb pueden emplearse de forma indistinta para comprobar la idoneidad de éstas.

La información disponible en las tablas 4 y 5 de nuestro trabajo puede ser una guía rápida y de referencia para optimizar y acelerar el trabajo de los equipos de anestesiología-enfermería quirúrgica, especialmente para evitar administrar aquellas combinaciones que no son fisicoquímicamente compatibles. En la mayoría de las ocasiones no se cuenta con el tiempo suficiente para poder consultar en las bases de datos disponibles, siendo mucho más útil el documento en formato tabla que presentamos, minimizando así los problemas derivados de la infusión de fármacos incompatibles. En estas tablas se evidencia la ausencia de datos de varios fármacos de uso común en los protocolos OFA, especialmente de los medicamentos dexmedetomidina y sulfato de magnesio en perfusión continua.

A modo de ejemplo, podemos exponer el trabajo de Masaki *et al.*⁴⁴, que muestra cómo la popular y usada adición de lidocaína al propofol para disminuir el dolor en el sitio de inyección (por el sistema calcireína-quinina y bradiquinina) conlleva un incremento en el diámetro de las vesículas oleosas y, por consiguiente, esta mezcla presenta una inestabilidad fisicoquímica en el tiempo y conlleva un riesgo de causar embolias pulmonares. En contraposición, Gersonde *et al.*⁴⁵ muestran cómo la mezcla de propofol, dexmedetomidina y sufentanilo es estable para infusión en modo perfusión continua. Recientemente, Beiler *et al.*⁴⁶ comprueban que la mezcla de lidocaína 20 mg/ml y ketamina 2,5 mg/ml en jeringa de polipropileno y protegida de la luz es estable durante 48 horas conservada a 28 °C.

Debemos enfatizar que el propofol pierde gran parte de su potencia en envases de plástico del tipo policloruro de vinilo (PVC) cuando se diluye en glucosa al 5%, no siendo así en vidrio o polipropileno (PP), viéndose afectado también por la exposición a la luz o conservación a temperatura ambiente⁴⁷. Además, se asocia en gran parte de las incompatibilidades en anestesia y cuidados críticos⁴⁸. En nuestra opinión, creemos conveniente el uso de anestésicos halogenados en vez de propofol como hipnótico en los protocolos OFA por las importantes incompatibilidades de dicho fármaco, el alto número de fármacos endovenosos empleados y la posibilidad de fenómenos embólicos pulmonares y hepáticos.

Respecto a los protocolos OFA, el trabajo de Cohen *et al.* revela una alta tasa de errores en la dispensación de los fármacos dexmedetomidina y dexametasona (ambos fármacos comúnmente empleados en los protocolos OFA) por los servicios de farmacia atribuidos a un sesgo de confirmación por la similitud de los nombres de ambos medicamentos e insisten en la necesidad de protocolizar el escaneo de fármacos, así como evitar su almacenamiento en lugares cercanos⁴⁹. Este autor postula el uso de dexmedetomidina premezclada si está disponible para evitar errores, ya que su administración directa puede conllevar paradas cardíacas.

A pesar de que se realizan y administran un gran número de mezclas intravenosas, este manuscrito pone de manifiesto la falta de información respecto a la compatibilidad de las diferentes mezclas ternarias y cuaternarias empleadas en la práctica clínica habitual, así como estudios de estabilidad fisicoquímica también de mezclas binarias, que son las más frecuentemente usadas. Lo ideal sería la estandarización de las mezclas binarias en solución única más utilizadas y su preparación en salas blancas

por el servicio de farmacia hospitalaria siguiendo la Guía de Buenas Prácticas⁵⁰. Con ello, estas mezclas contarían con una garantía de esterilidad, asegurándose así una administración segura. Todo este planteamiento lleva asociado el inconveniente del aumento de la carga asistencial sobre los servicios de farmacia. Según esta guía, se podrían considerar preparaciones de riesgo bajo y dar una estabilidad microbiológica de hasta 14 días en frigorífico, facilitando el trabajo de enfermería y minimizando el riesgo de errores. Como ejemplo, se podría preparar y dispensar la mezcla de morfina hidrocloreto y midazolam, que fisicoquímicamente hablando presenta 14 días de estabilidad, o la de morfina con ketamina, que presenta 8 días. Sin embargo, consideramos que la falta de estudios de la mayoría de las mezclas empleadas es una limitación para poder valorar la realización y conservación por los servicios de farmacia. Por otro lado, este manuscrito cuenta con la limitación importante de que las bases de datos de más fácil acceso —como Medline— se encuentran sesgadas hacia las publicaciones anglosajonas.

En conclusión, obtener acceso a las principales bases de datos de compatibilidad de medicamentos debería ser una prioridad en los servicios

de anestesiología, ya que varios recursos de referencia rápida como son Micromedex, Trissel o Lexicomp están disponibles y permiten determinar la compatibilidad intravenosa de medicamentos. La industria farmacéutica generalmente no recomienda la infusión de varios medicamentos por la misma vía, por lo que se debería investigar en este campo, principalmente en aquellas asociaciones de fármacos más comúnmente empleadas en medicina. En función de la evidencia médica disponible desaconsejamos la preparación de algunas mezclas binarias y todas las mezclas ternarias y cuaternarias de los diferentes protocolos OFA hasta la realización de estudios de estabilidad fisicoquímica.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Merino P, Álvarez J, Cruz Martín M, Alonso Á, Gutiérrez I; SYREC Study Investigators. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. *Int J Qual Health Care*. 2012; 24(2):105-13. DOI: 10.1093/intqhc/mzr083
- Madrigal-Cadavid J, Amariles P. Incompatibilidad de medicamentos intravenosos: revisión estructurada. *Rev CES Med*. 2017;31(1):58-69. DOI: 10.21615/cesmedicina.31.1.6
- Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Mora-García T, Fernández-Llamazares CM, Echarri-Martínez L, López-Herce J, et al. Development of a compatibility chart for intravenous Y-site drug administration in a pediatric intensive care unit. *J Infus Nurs*. 2012;35(2):109-14. DOI: 10.1097/NAN.0b013e3182425b34
- Trissel LA. Everything in a compatibility study is important. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53(24):2990. DOI: 10.1093/ajhp/53.24.2990
- "Hidden dangers". *Br J Anaesth*. 1971;43(2):109. DOI: 10.1093/bja/43.2.109
- Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(17):1648-54. DOI: 10.2146/ajhp070471
- Benlabeled M, Pérez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):173-80. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.04.003
- Bohringer C, Astorga C, Liu H. The Benefits of Opioid Free Anesthesia and the Precautions Necessary When Employing It. *Transl Perioper & Pain Med*. 2020;7(1):152-7.
- Mulier J. Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma? *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017;64(8):427-30. DOI: 10.1016/j.redar.2017.03.004
- Luis-Navarro JC, Fornés-Rumbao C, DeLaCalle-Gil AB, Forero M. Multimodal Anesthesia via Opioid-Free Analgesia and Erector Spinae Plane Block. *Case Rep Anesthesiol*. 2020;2020:6062935. DOI: 10.1155/2020/6062935
- Malo-Manso A, Díaz-Crespo J, Escalona-Belmonte JJ, Romero-Molina S, Cruz-Mañas J, Guerrero-Orriach JL. Impacto de la anestesia libre de opioides en cirugía bariátrica. *Anales Sis San Navarra*. 2020;43(1):51-6. DOI: 10.23938/assn.0757
- Forget P, De Kock M, Lovqvist L, Lois F. Is intraoperative opioids avoidance a utopia? A matched case-control study in laparoscopic hysterectomy. *Curr Clin Pharmacol* 2020 Mar 2. doi: 10.2174/1574884715666200302122707. Epub ahead of print. PMID: 32116198.
- Veiga de Sá A, Cavaleiro C, Campos M. Haemodynamic and analgesic control in a perioperative opioid-free approach to bariatric surgery - A case report. *Indian J Anaesth*. 2020;64(2):141-4. DOI: 10.4103/ija.ija_620_19
- Bhardwaj S, Garg K, Devgan S. Comparison of opioid-based and opioid-free TIVA for laparoscopic urological procedures in obese patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(4):481-6. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_382_18
- Enten G, Shenouda MA, Samuels D, Fowler N, Balouch M, Camporesi E. A Retrospective Analysis of the Safety and Efficacy of Opioid-free Anesthesia versus Opioid Anesthesia for General Cesarean Section. *Cureus*. 2019;11(9):e5725. DOI: 10.7759/cureus.5725
- Toleska M, Dimitrovski A. Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2019;40(2):81-7. DOI: 10.2478/prilozi-2019-0018
- Hakim KYK, Wahba WZB. Opioid-Free Total Intravenous Anesthesia Improves Postoperative Quality of Recovery after Ambulatory Gynecologic Laparoscopy. *Anesth Essays Res*. 2019;13(2):199-203. DOI: 10.4103/aer.AER_74_19
- Cata JP, Nguyen IT, Ifeanyi-Pillette IC, Van Meter A, Dangler LA, Feng L, et al. An assessment of the survival impact of multimodal anesthesia/analgesia technique in adults undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a propensity score matched analysis. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):369-75. DOI: 10.1080/02656736.2019.1574985
- Mulier JP, Dillemans B. Anaesthetic Factors Affecting Outcome After Bariatric Surgery, a Retrospective Levelled Regression Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(6):1841-50. DOI: 10.1007/s11695-019-03763-1
- Bello M, Oger S, Bedon-Cardé S, Vielstade C, Leo F, Zaouter C, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unimatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(5):499-505. DOI: 10.1016/j.accpm.2019.01.013
- Bhalotra AR, Balyan R, Manchanda G, Singh S. Opioid-free anaesthesia in children with severe mandibular hypoplasia and TMJ ankylosis with sleep apnoea for mandibular distraction osteogenesis. *Indian J Anaesth*. 2019;63(5):412-4. DOI: 10.4103/ija.ija_698_18
- Soffin EM, Weimore DS, Beckman JD, Sheha ED, Vaishnav AS, Albert TJ, et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus*. 2019;46(4):E8. DOI: 10.3171/2019.1.FOCUS18645
- Guo XH, Ji HQ. Surgical treatment of a cervical spine fracture in an ankylosing spondylitis patient with severe global spine kyphosis and chin-on-chest deformity. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(21):2644-6. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000439
- Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, Elouze O, Missaoui A, Constandache T, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):136. DOI: 10.1186/s12871-019-0802-y
- Toleska M, Kuzmanovska B, Kartalov A, Shosholcheva M, Nancheva J, Dimitrovski A, et al. Opioid Free Anesthesia for Laparotomic Hemicolectomy: A Case Report. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2018;39(2-3):121-6. DOI: 10.2174/1574884715666200302122707
- Mulier J, Wouters R, Dillemans B, Dekock M. A randomized controlled, double-blind trial evaluating the effect of opioid-free versus opioid-general anaesthesia on post-operative pain and discomfort measured by the QoR-40. *J Clin Anesth Pain Med*. 2018;2:015.
- Dewe G, Steyaert A, De Kock M, Lois F, Reding R, Forget P. Pain management in living related adult donor hepatocystectomy: feasibility of an evidence-based protocol in 100 consecutive donors. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):834.
- Chanowski EJP, Horn JL, Boyd JH, Tsui BCH, Brodt JL. Opioid-Free Ultra-Fast-Track On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Using Erector Spinae Plane Catheters. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(7):1988-90. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.10.012
- Landry E, Burns S, Pelletier MP, Muehlschlegel JD. A Successful Opioid-Free Anesthetic in a Patient Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(9):2517-20. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.11.040

30. Díaz-Crespo J, Malo-Manso A, Bustamante-Domínguez C, Escalona-Belmonte JJ, Cruz-Mañas J, Guerrero-Oriach JL. Laparotomía en un paciente bajo anestesia libre de opiáceos. *An Sist Sanit Navar*. 2018; 41(2):259-62. DOI: 10.23938/assn.0294
31. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, Paugam-Burtz C, Garot M, Asehnoune K, et al.; SFAR research network. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020873. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020873
32. Boysen PG 2nd, Pappas MM, Evans B. An Evidence-Based Opioid-Free Anesthetic Technique to Manage Perioperative and Peri-procedural Pain. *Ochsner J*. 2018;18(2):121-5. DOI: 10.31486/oj.17.0072
33. Kim DJ, Bengali R, Anderson TA. Opioid-free anesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(6):652-3. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.6.652
34. Gaszynski T. Opioid-free general anesthesia in patient with Steinert syndrome (myotonic dystrophy): Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4885. DOI: 10.1097/MD.0000000000004885
35. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalife M, Ben Aziz AM, Paesmans M, et al. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2016;67(4):183-90.
36. Balandin VV, Gorobec ES. Opioid-free anesthesia, analgesia and sedation in surgery of head and neck tumor. *Anesteziol Reanimatol*. 2015;60(6):39-42.
37. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Braz J Anesthesiol*. 2015;65(3):191-9. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.05.001
38. Gaszynski T, Gaszynska E, Szweczyk T. Dexmedetomidine for awake intubation and an opioid-free general anesthesia in a superobese patient with suspected difficult intubation. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:909-12. DOI: 10.2147/DDDT.S64587
39. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. 2014;112(5):906-11. DOI: 10.1093/bja/aet551
40. Sheetal P, Anitescu M. Opioid-Free Perioperative Analgesia for Hemicolectomy in a Patient With Opioid-Induced Delirium: A Case Report and Review of the Analgesic Efficacy of the Alpha-2 Agonist Agents. *Pain Practice*. 2012;12:656-62. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2012.00543.x
41. Plunkett A, Fahlgren M, McLean B, Munday D. Opioid-Free Balanced Anesthesia for Cervical Ganglionectomy Subsequent to Recent Ultra Rapid Opioid Detoxification. *Pain Med*. 2009;10(4):767-70. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00610.x
42. Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31:533-45. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.11.003
43. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):179-87. DOI: 10.1007/s00228-018-2602-6
44. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture. *Anesth Analg*. 2003;97:1646-51. DOI: 10.1213/01.ANE.0000087802.50796.FB
45. Gersonde F, Eisend S, Haake N, Kunze T. Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(5):293-303. DOI: 10.1136/ejhp-2016-001038
46. Beiler B, Barraud D, Vigneron J, Demoré B. Physicochemical stability of an admixture of lidocaine and ketamine in polypropylene syringe used in opioid-free anaesthesia. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(e1):e79-83. DOI: 10.1136/ejhp-2019-001976
47. Sautou-Miranda V, Levadoux E, Groueix MT, Chopineau J. Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers. *Int J Pharm*. 1996;130:251-5. DOI: 10.1016/0378-5173(95)04295-4
48. Bailey LC, Tang KT, Rogozinski BA. Effect of syringe filter and i.v. administration set on delivery of propofol emulsion. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(12):2627-30.
49. Cohen M. Medication Errors. *Nursing*. 2019;49(6):72. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000558097.69088.7b
50. Casaus-Lara MA, Tarno-Fernández ML, Martín de Rosales-Cabrera AM, García-Salom P. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]; 2014 [consultado 10/01/2021]. Disponible en: https://www.ssfh.es/selfpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf