REFLEXIÓN

Revista Colombiana de Anestesiología
Colombian Journal of Anesthesiology
www.revcolanest.com.co

Reflexión

El mundo oculto de las interacciones farmacológicas en anestesia

*Luis Alberto Tafur-Betancourt**

SEGANEST, Clínica Visual y Auditiva, Instituto para niños ciegos y sordos del Valle del Cauca, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 9 de marzo de 2017
Aceptado el 11 de mayo de 2017
On-line el 6 de julio de 2017

Palabras clave:
Farmacología
Interacciones de drogas
Química farmacéutica
Farmacocinética
Anestesia

RESUMEN

Las interacciones farmacológicas constituyen los pilares de la tríada básica de la anestesia y su conocimiento contribuye a tener unas bases sólidas en la administración de medicamentos.

El presente artículo tiene como objetivo hacer una reflexión sobre las interacciones farmacológicas en anestesia: farmacéuticas (mezclar o no mezclar), farmacocinéticas (alteración en la distribución, metabolismo o eliminación), farmacodinámicas (sinergismo, adición) y termodinámicas (afinidad y actividad intrínseca).

La tríada básica de la anestesia es un concepto vigente y sus interacciones farmacológicas son los pilares de una anestesia segura. En la actualidad estas interacciones no se tienen en cuenta, razón por la cual es pertinente que el anestesiólogo las tenga presentes para hacer un ejercicio más seguro de los medicamentos que administra.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

The hidden world of drug interactions in anesthesia

Keywords:
Pharmacology
Drug Interactions
Chemistry, pharmaceutical
Pharmacokinetics
Anesthesia

ABSTRACT

Drug interactions represent the cornerstone in the basic anesthetic triangle and knowledge about such interactions contributes to a solid foundation for administering medications.

This article dwells on the anesthetic drug interactions: pharmaceutical (mixing or not mixing), pharmacokinetic (alterations in distribution, metabolism, or clearance), pharmacodynamics (synergism, additive effect) and thermodynamic (affinity and intrinsic activity).

The basic anesthetic triangle is a current concept and drug interactions are the cornerstone for safe anesthesia. These interactions are currently neglected and hence the anesthetist should recognize any drug interactions for a safer practice of anesthesia.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

* SEGANEST. Calle 5B2 # 37a – 50, Cali, Colombia.
Correo electrónico: luis.tafur@seganest.com

http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2017.05.003

0120-3347/© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Vivimos un hecho sin precedente en la anestesiología, estamos saliendo del oscurantismo, donde abrir o cerrar un vaporizador estaba sujeto a impulsos instintivos; donde un fármaco endovenoso era administrado por el principio del «poquito», «más o menos» o «no tanto» y la enseñanza de la anestesia se basaba en la experiencia del profesor con muchos años de ejercicio, donde por fin había encontrado la fórmula mágica para administrar un cóctel de medicamentos que dieran respuesta a las necesidades del cirujano[1]. Ahora hablamos de concentraciones, objetivos, probabilidades de no respuesta (PNR), sinergismo, etc., términos soportados en estudios científicos que fundamentan la enseñanza en la anestesia para ser reproducidos de generación en generación. Sin embargo, para comprender estos términos es fundamental conocer las bases de la administración de una anestesia segura, que en pocas palabras se resume en el término «interacciones».

El concepto de la anestesia con tres componentes básicos incorporado por Gray es la base fundamental para la administración de una adecuada técnica anestésica[2,3]. A través de los años estos componentes se han ampliado[4,5]; sin embargo, estos siguen girando en torno a los tres compontes fundamentales (hipnosis, analgesia, relajación). Poder comprender las interacciones de estos componentes básicos abre las puertas para dilucidar las diferentes gamas de respuestas que se presentan cuando administramos los anestésicos.

El concepto de la tríada de la anestesia (TA), más que un triángulo donde se representan los componentes principales de la anestesia, consistía, según el modelo inicial, en un prisma donde cada lado simbolizaba un componente y el baricentro del triángulo correspondía a las interacciones de dichos componentes[6].

La primera interacción de los tres componentes de la anestesia que se postuló fue la farmacodinámica, la cual consistía en registrar el estado de depresión ventilatoria asociada a la interacción de opioide, hipnótico y relajante.

Cinco décadas después, la TA continúa vigente y el principio de interacciones que conforman dicha tríada se ha ido ampliando.

En el presente seguimos contando con los tres componentes básicos, pero la gama de sus interacciones ha pasado de considerar solo una (farmacodinámica) a tener en cuenta cuatro interacciones (farmacéuticas, farmacocinéticas, farmacodinámicas y termodinámicas).

En conclusión, tenemos tres componentes (opioide, hipnótico y relajante) que al estar presentes en el organismo pueden interaccionar de cuatro formas diferentes (farmacéuticas, farmacocinéticas, farmacodinámicas y termodinámicas).

Estas interacciones son la base de la tríada actual, y la claridad que tengamos de cada una de ellas va a permitir administrar una anestesia segura con un enfoque multimodal, más seguro y reproducible (fig. 1).

Interacciones farmacológicas

Actualmente, para construir la TA se dispone de pocos medicamentos: remifentanilo, propofol y rocuronio, entre otros. Conocer las interacciones de este pequeño grupo de medicamentos es punto clave para administrar una anestesia multimodal segura con objetivo controlado (*Target Controlled Anesthesia* [TACAN])[7]. Adicional a estos medicamentos hay otros, que si bien no forman parte de la TA, hacen parte del día a día en salas de cirugía (dexametasona y midazolam, entre otros), por lo que conocer sus posibles interacciones es garantía de prevenir un evento adverso medicamentoso.

A continuación se describirán las interacciones farmacéuticas (IF), referidas a las incompatibilidades de tipo físico-químico que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución; farmacocinéticas (IPK), interacción

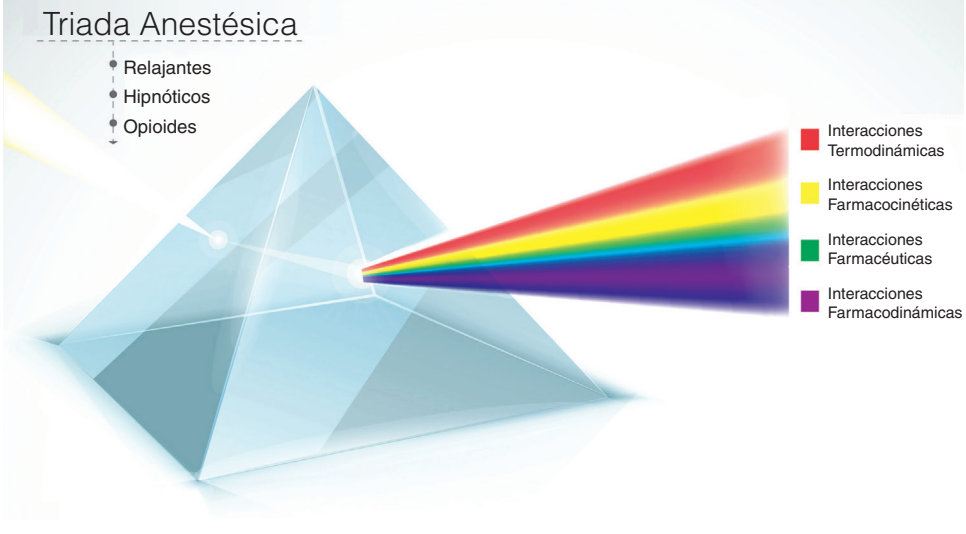

Figura 1 – Interacciones farmacológicas de la triada de la anestesia. La imagen representa el concepto de la tríada de la anestesia (hipnosis, analgesia, relajación) y sus interacciones. Los medicamentos que ingresan al prisma pueden hacer diferentes interacciones: farmacéuticas, farmacocinéticas, farmacodinámicas y termodinámicas. Entre más medicamentos ingresen, la complejidad y el número de interacciones se pueden aumentar.
Fuente: autor.

de los medicamentos en cuanto a su volumen de distribución, aclaramiento y metabolismo; farmacodinámicas (IPD), interacciones aditivas, supraaditivas e infraaditivas; y termodinámicas (IT), afinidad y actividad intrínseca.

Interacciones farmacéuticas

Se conoce como IF a la modificación de la estructura físicoquímica de un fármaco por la acción de otro cuando se encuentran en una misma solución, bien sea en una bolsa, en una jeringa o en un sistema de infusión en Y[8,9]. Este tipo de interacciones dan información sobre la estabilidad y la compatibilidad entre fármacos; los estudios clásicos para ver este tipo de estabilidad son los de cromatografía, y la fuente principal de información de este tipo de interacción es el *Handbook on Injectable Drugs*[10]. Las interacciones que no se encuentran reportadas en el libro se pueden buscar en internet con las palabras: *Stability analysis, Mixture, Compatibility.*

Cada vez que en una anestesia se mezclen dos o más medicamentos o vayan a compartir la misma vía de infusión, hay que hacernos la pregunta de si estos fármacos son compatibles. Es común la mezcla de hipnóticos con opioides u otros hipnóticos, sin considerar la compatibilidad o la posible inestabilidad a la hora de hacer esta combinación. Veamos dos ejemplos:

El uso de la mezcla de remifentanilo con propofol es común en algunos centros médicos[11,12]. Pero qué sucede con la IF, ¿es correcto hacer este tipo de mezcla? Si nos referimos al *Handbook on Injectable Drugs*, es poca la información que podemos obtener, pero si buscamos con las palabras «*stability compatibility remifentanil-propofol*» encontramos el estudio de Stewart, el cual concluye que la estabilidad de la mezcla de estos dos medicamentos dependió del tiempo, de la proporción remifentanilo-propofol y del continente. Basados en este estudio, se podría concluir que el remifentanilo se puede mezclar con el propofol siempre y cuando se tengan en cuenta las variables antes mencionadas; sin embargo, cualquier estudio de compatibilidad con propofol debe incluir un análisis de estabilidad de la emulsión[13], dato del que hasta la fecha no se dispone en la literatura con remifentanilo.

El mecanismo por el cual el propofol produce dolor en el sitio de la inyección está mediado por la vía de la calicreína-quinina y la producción de bradiquinina; este proceso puede ser inhibido por la lidocaína[14,15]. Pero ¿se pueden mezclar el propofol y la lidocaína para prevenir este evento? ¿Son compatibles estos compuestos? Masaki et al.[16] concluyeron que la adición de lidocaína al propofol incrementaba el diámetro de las vesículas oleosas y, por consiguiente, esta mezcla era fisicoquímicamente inestable en el tiempo y podía ser un riesgo para causar embolia pulmonar.

Este mismo ejercicio debe repetirse cada vez que los medicamentos vayan a compartir una misma vía de infusión, ya sea antibióticos, vasoactivos, antieméticos, etc.[17-20]. En la figura 2 se resumen algunas IF de los medicamentos más usados en anestesia.

Interacciones farmacocinéticas

Este tipo de interacciones pocas veces suelen ser tenidas en cuenta, pero son las responsables del comportamiento atípico de algunos medicamentos[21,22].

Es común que cuando estamos infundiendo remifentanilo y propofol, al administrar un bolo de propofol pareciera que hubiéramos dado una dosis extra de remifentanilo. ¿Cómo se explica este fenómeno? Bouillon et al.[23], en un estudio donde determinó las IPK entre propofol y remifentanilo, concluyeron: a) que la farmacocinética del propofol no es modificada por el remifentanilo; b) que el propofol disminuye el volumen central de distribución (41%), el aclaramiento (41%) y la eliminación (15%) del remifentanilo, y c) que los requerimientos de las dosis de remifentanilo para alcanzar una concentración plasmática disminuyen con la coadministración de propofol en bolo, pero no cuando el propofol se administra en infusión. Este clásico estudio de IPK muestra que el propofol, al modificar el volumen de distribución del remifentanilo, hace que la dosis para alcanzar una concentración plasmática de este último sea menor, siendo este el factor responsable de los eventos adversos, como bradicardia e hipotensión extremas, al pasar estos medicamentos en bolo.

Pero quizás el medicamento que genera más IPK es el midazolam, un medicamento usado frecuentemente como sedante preoperatorio con comportamiento variable y con repercusiones en el metabolismo de otros medicamentos al inhibir la citocromo P4503A4. En el fentanilo, Labroo et al.[24] demostraron que el midazolam disminuía la producción de norfentanilo casi en un 95%; en el propofol, Vuyk et al.[25] documentaron que este alteraba su metabolismo, incrementando cerca de un 25% su concentración en sangre. Estas modificaciones en el metabolismo de los medicamentos conlleva muy probablemente a eventos como depresión, hipotensión y bradicardia[26], eventos que probablemente no se presentarían si se tuvieran presentes estas interacciones. Otros medicamentos que afectan esta enzima y de uso frecuente son la dexametasona, la prednisolona, la ketamina, los antidepresivos y el alfentanilo, entre otros[27].

Interacciones farmacodinámicas

La administración simultánea de los medicamentos anestésicos que actúan en diferentes receptores produce diferentes IPD, las cuales pueden ser sumatorias, sinérgicas o inhibitorias[28,29].

Las interacciones aditivas se presentan cuando se administran de forma simultánea dos o más medicamentos con mecanismo de acción similar, y el efecto de dicha combinación es igual al que se espera por la simple sumatoria de sus efectos[30]. El comportamiento aditivo, es clásico de los hipnóticos y su uso simultáneo no contribuye más que a incrementar eventos adversos, debido a que no se está mejorando la acción de cada uno, solo se está reemplazando; este tipo de IPD se puede observar cuando se administra sevofluorano y propofol simultáneamente[31].

Las interacciones sinérgicas se presentan cuando la combinación de los medicamentos produce un efecto mucho mayor que el anticipado para la sumatoria de los efectos[32]. Este tipo de interacción es el ideal en la práctica de la anestesia, ya que para obtener una respuesta con dos medicamentos que se administran simultáneamente se requiere menor dosis que cuando se infunden por separado, es decir, la acción de los medicamentos es mejor cuando están los dos.

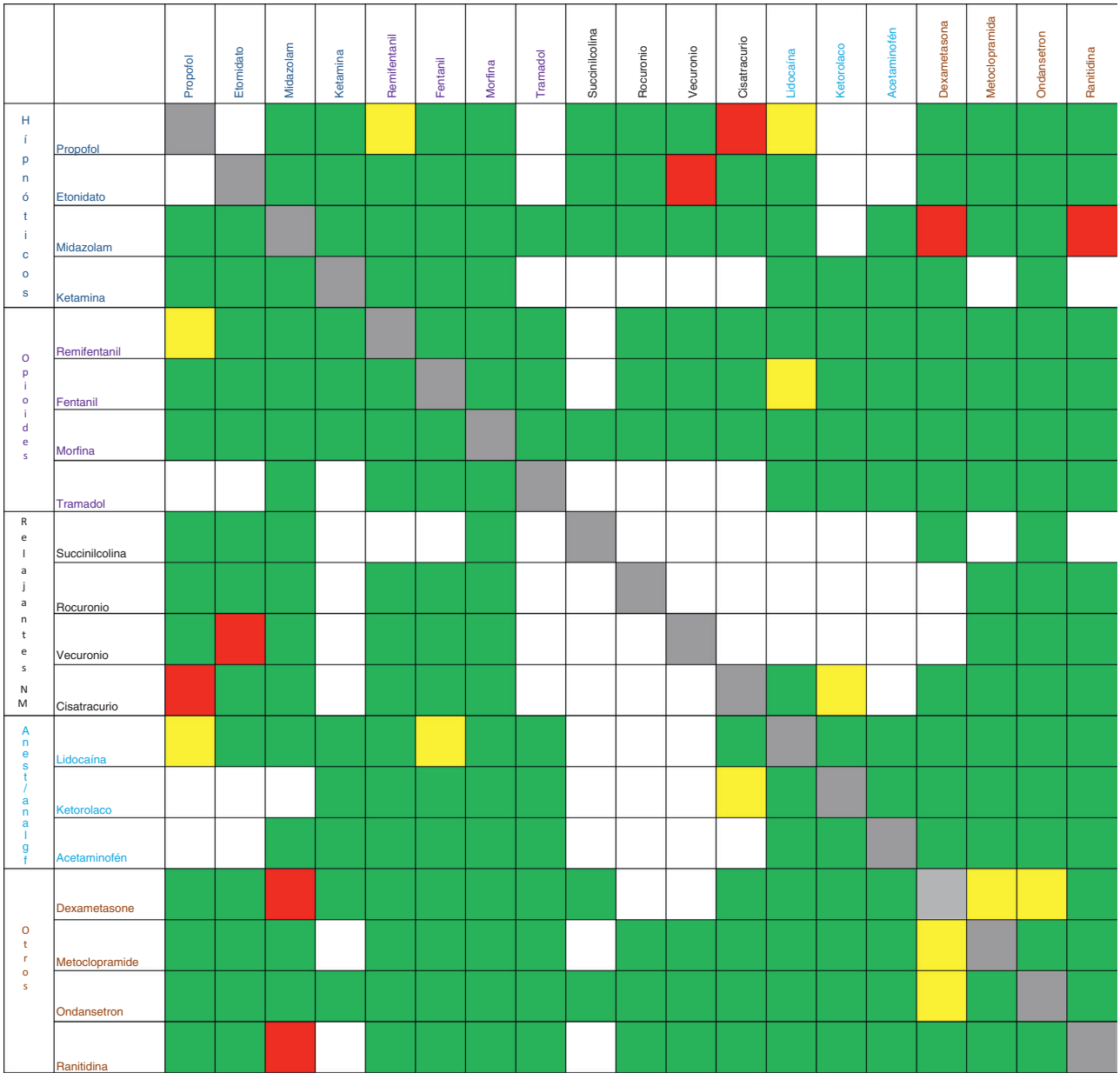

Figura 2 – Compatibilidad de algunos medicamentos en anestesia. Rojo: no compatible. Verde: compatible. Amarillo: no concluyente.
Fuente: autor.

Las interacciones sinérgicas se utilizan para construir los modelos de superficie, para establecer la PNR a un estímulo y para guiar una anestesia con objetivo controlado. En la actualidad los modelos de superficie más usados para establecer una PNR son el modelo de superficie remifentanilo-propofol y el modelo sevofluorano-remifentanilo[33,34].

La condición *sine qua non* para construir un modelo de IPD sinérgico es que los medicamentos involucrados deben actuar en receptores diferentes y que dichos medicamentos deben suplir todo el espectro de la hipnosis en el caso de los hipnóticos o de la analgesia en el caso de los opioides. En este punto hay que resaltar el riesgo de usar fármacos con perfiles farmacodinámicos poco definidos para alcanzar el objetivo propuesto. Vemos un ejemplo: la dexmedetomidina, un agonista de los receptores α2, ha tenido un creciente interés en anestesiología y en cuidado crítico[35]: este medicamento que no tiene todas las propiedades de un hipnótico, ni todas las propiedades de un analgésico, no cumple el principio de versatilidad en cuanto a que no puede cubrir todo el espectro de la hipnosis ni todo el espectro de la analgesia. ¿Qué significa esto? Que si se desea construir un modelo de superficie entre dexmedetomidina y propofol o dexmedetomidina y remifentanilo, sería insuficiente poder alcanzar PNR altas. Esta es la razón por la cual la dexmedetomidina en anestesia no es capaz de estar en un vértice de la tríada y su uso se circunscribe a ser un coadyuvante con propiedades sedantes; en el evento

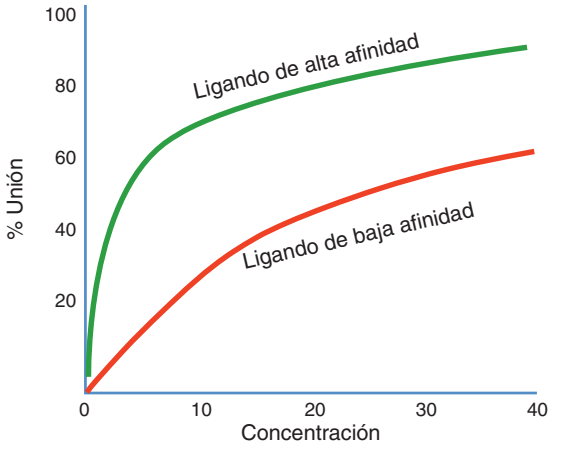

Figura 3 – Proporción de receptores unidos con dos agonistas diferentes a concentraciones variables. En esta gráfica se comparan un agonista de mayor afinidad (verde) y un agonista de menor afinidad (rojo). El ligando ilustrado por la curva verde tiene mayor afinidad que el ligando de la curva roja. Si estos dos ligandos están presentes al mismo tiempo, el ligando de más afinidad se unirá a los receptores disponibles.
Fuente: modificado de Wienken et al.[42].

llegado de requerir una hipnosis profunda, por su poca eficiencia, se tendría que anexar otro hipnótico; el mismo principio aplica para el componente analgésico.

La interacción antagónica o la inhibitoria se presentan cuando la combinación de los medicamentos produce un efecto menor que el anticipado para la sumatoria de los efectos[36].

Interacciones termodinámicas

El análisis termodinámico ofrece potencialmente una visión de los eventos moleculares que subyacen a las interacciones fármaco-receptor[37-40], es decir, las IT se refieren a los procesos de afinidad y actividad intrínseca.

Afinidad y actividad intrínseca

La fuerza con la que un fármaco se une a su receptor se denomina afinidad. El grado en que un fármaco activa sus receptores se denomina actividad intrínseca. Afinidad por un receptor y activación del receptor son dos cualidades diferentes de un medicamento[41]. Un medicamento puede tener alta afinidad por un receptor pero no activarlo (por ejemplo, un antagonista)[42]. En el contexto en que dos medicamentos actúen sobre un mismo receptor y se administren de forma simultánea, se deben contemplar los coeficientes de afinidad (Ki) para determinar cuál de ellos se unirá preferentemente al receptor, independientemente de la actividad intrínseca que este desencadene sobre el mismo (fig. 3).

El concepto de afinidad es quizás el más importante para la administración de una anestesia multimodal. En la figura 4 se aprecia el caso hipotético de una célula con diferentes receptores, los cuales pueden ser bloqueados por diferentes ligandos. En el concepto de anestesia multimodal lo ideal sería bloquear nuestro objetivo desde diferentes puntos o de diferentes modos[43], como se aprecia en la figura.

Tabla 1 – Coeficiente de afinidad de los diferentes opioides

Fármaco	Ki (nM)	Fármaco	Ki (nM)
Tramadol	12.486,0	Fentanilo	1,4
Codeína	734,2	Morfina	1,2
Meperidina	450,1	Hidromorfona	0,4
Alfentanilo	7,4	Bupremorfina	0,22
Metadona	3,4	Sufentanilo	0,14

Entre menos masa necesite el opioide para desplazar un agonista, más afinidad tendrá. Para el caso de la analgesia entre metadona y morfina, la morfina desplazará a la metadona.
Fuente: modificado de Volpe et al.[49].

Pero ¿qué sucedería si en lugar de utilizar tres modos diferentes se utilizaran más de dos fármacos que actúan sobre un mismo receptor (un solo modo), por ejemplo, utilizar solo fichas azules para bloquear la célula?

El uso de varios fármacos que actúan sobre un mismo receptor se aleja mucho del principio de la anestesia multimodal; sería como utilizar captopril y enalapril para bloquear la angiotensina o dos inhibidores de ADP para bloquear la plaqueta. Por lo tanto, utilizar dos fármacos que se unen a un mismo receptor implica conocer los coeficientes de afinidad para saber cuál de ellos se unirá preferentemente.

Para determinar los coeficientes de afinidad de los fármacos se llevan a cabo estudios de termodinámica en los que se libera un agonista muy afín marcado radioisotópicamente y luego se contabiliza la masa de otro medicamento capaz de desplazar el 50% del agonista marcado[44]. El concepto de afinidad se basa en el principio de fuerza donde la variable fundamental es la masa; así, entre más masa se necesita (Ki alto) para desplazar un ligando selectivo, menos afinidad tendrá este medicamento.

Los estudios realizados por Rimmel et al.[45], Schmidtmayer y Ulbricht[46] y Clarkson y Hondeghem[47] comparando dos medicamentos que compiten por un solo sitio de unión indicaron que en ciertas condiciones la fracción de receptores bloqueada por la mezcla es menor que la fracción de receptores bloqueada por el agente con más afinidad. En condiciones, cuando las concentraciones de ambos medicamentos son altas, prevalecerá la saturación de los receptores por el medicamento con más afinidad (menor Ki).

Para el caso de los opioides que se administran simultáneamente y que su mecanismo de analgesia prevalece sobre un mismo receptor, esta regla no puede ser omitida. En la tabla 1 se documentan los coeficientes de afinidad (Ki) de los diferentes opioides; dichos coeficientes se establecieron con un opioide sintético muy afín al receptor, llamado DAMGO; así, entre menos masa necesite un opioide para desplazar el 50% del DAMGO, más afín será por el receptor[48].

En la tabla 1 el sufentanilo, por ejemplo, necesita solo una concentración de 0,14 nM en comparación con el alfentanilo (7,4 nM) para desplazar el 50% del agonista marcado, y si estuvieran los dos al mismo tiempo frente al receptor, el sufentanilo sería el opioide que se uniría al receptor por necesitar una masa menor (mayor afinidad)[49].

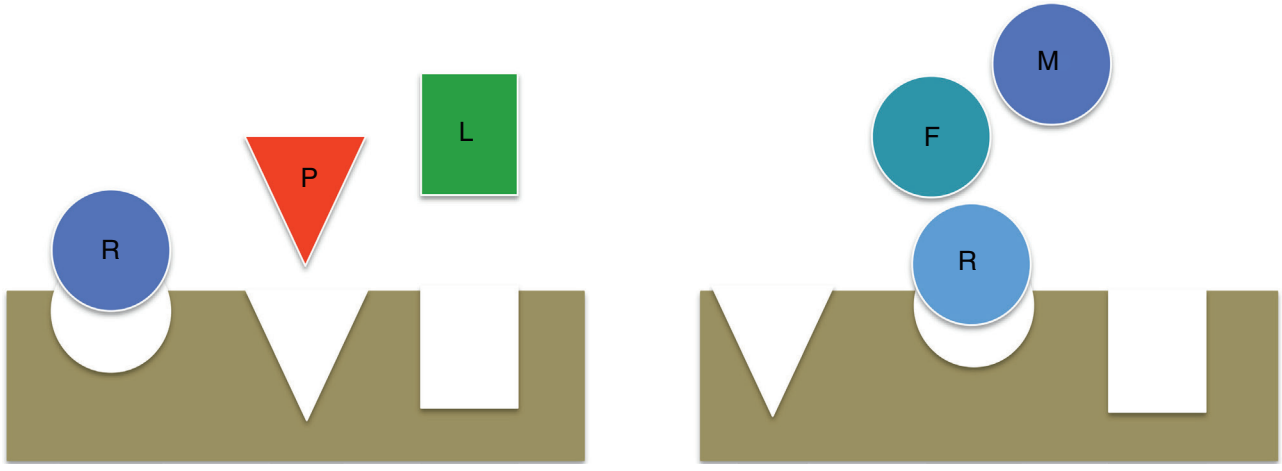

Figura 4 – Concepto de anestesia multimodal. Izquierda: anestesia multimodal: diferentes fármacos buscan diferentes receptores (remifentanilo [R], propofol [P] y lidocaína [L]). Derecha: anestesia unimodal: muchos fármacos buscan un solo receptor (remifentanilo [R], fentanilo [F] y metadona [M]); el fármaco que se unirá al receptor será el que tenga mayor afinidad.
Fuente: autor.

La afinidad del remifentanilo, comparada con la de la morfina, por los receptores mu (μ) fue estudiada por Poisnel et al.[50]. El estudio documentó que la morfina es un agonista que no discrimina realmente entre los tres subtipos de receptores opioides, mostrando valores de Ki de 14,9 ± 3,1 a 19,3 ± 3,6 nM. La afinidad del remifentanilo hacia los receptores μ, que hasta el momento no se había caracterizado, mostró un perfil farmacológico con una Ki de 21,1 ± 1,2 nM, muy similar al de la morfina (Ki = 17 ± 1 nM). Con base a los datos obtenidos donde se documentan los diferentes Ki de los tres opioides más usados en anestesia, se debe tener presente que la morfina es el opioide más afín a los receptores μ, seguido del remifentanilo y el fentanilo, respectivamente. Así, en situaciones donde las concentraciones de estos medicamentos sean lo suficientemente altas para saturar los receptores μ, el opioide más afín será el que se una al receptor. En la anestesia multimodal, cuando se administran dos opioides con actividad intrínseca, como fentanilo y remifentanilo, de forma simultánea y a altas concentraciones, se debe prever que uno de ellos tiene más afinidad y conceptualmente se estaría en un sistema poco eficiente. Otros opioides, como la bupremorfina, con una afinidad alta por el receptor μ (Ki baja) y una actividad intrínseca precaria (pobre analgésico), es capaz de desplazar completamente la morfina, el fentanilo, el remifentanilo, la metadona y otros agonistas opioides[51], cualidad que se utiliza como tratamiento para la desintoxicación por opiáceos[52].

Otros casos donde es fundamental el principio de actividad intrínseca y afinidad en la práctica diaria son la depresión por opioides, donde se recomienda el uso de naloxona, un opioide con una afinidad muy alta (Ki bajo) pero con precaria actividad intrínseca[53], o cuando utilizamos un relajante neuromuscular para desplazar la acetilcolina, el cual tiene una alta afinidad por el receptor pero su actividad intrínseca es nula.

Conclusión

Las interacciones farmacológicas son los pilares de la tríada de la anestesia, y conocerlas puede contribuir a una anestesia segura.

Financiamiento

Propio.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A los doctores Diego Rincón y Vladimir Rivas, de la Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

REFERENCIAS

1. Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. J Invest Surg. 2012;25:141–9.
2. Rees GJ, Gray TC. Methyl-n-propyl ether. Br J Anaesth. 1950;22:83–91.
3. Gray TC, Rees GJ. The role of apnoea in anaesthesia for major surgery. Br Med J. 1952;2:891–2.
4. Urban BW, Bleckwenn M. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. Br J Anaesth. 2002;89:3–16.
5. Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anesthesia and its components. Br J Anaesth. 2002;89:156–66.
6. Young TM. The anaesthetic triangle. Anaesthesia. 1957;12:473–5.

7. Tafur LA, Lema E. En: TACAN, editor. Target Controlled Anesthesia. Bogotá: Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación; 2014. p. 32.
8. Laschi A, Sehnal N, Alarcon A, Barcelo B, Caire-Maurisier F, Delaire M, et al. Container-content compatibility studies: A pharmaceutical team's integrated approach. J Pharm Sci Technol. 2009;63:285–93.
9. Becker DE. Adverse drug interactions. Anesthesia Progress. 2011;58:31–41.
10. Trissel LA, editor. Handbook on Injectable Drugs. 16th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
11. Gómez Menéndez JM, Tafur Betancourt LA, Quintero Cifuentes IF, Figueroa Vega SP, Serna Murillo AM, Gutiérrez Ramos A. [Manual single infusion of combined remifentanil and propofol for anesthesia during laparoscopic gynecology procedures: A case series]. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2010;57:220–3.
12. Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM, Ner Z, Tobias JD. Use of a remifentanil-propofol mixture for pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy sedation. Paediatr Anaesth. 2004;14:941–6.
13. Chernin EL, Smiler B. Any propofol compatibility study must include an emulsion stability analysis. Anesth Analg. 2000;91:1307–8.
14. Picard P, Tramèr MR. Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. Anesth Analg. 2000;90:963–9.
15. Jalota L, Kalira V, George E, Shi Y-Y, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: Systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011;342:d1110.
16. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture. Anesth Analg. 2003;97:1646–51.
17. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. Am J Health Syst Pharm. 2008;65: 1834–40.
18. Cohen MR, Smetzer JL. ISMP medication error report analysis-drug stability and compatibility; proper use of single-dose vials; what drugs are present on nursing units? Arixtra—not a hemostat; Pradaxa—Plavix mix-up. Hosp Pharm. 2012;47:578–82.
19. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. Crit Care Med. 2010;38:1890–8.
20. Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. Am J Health Syst Pharm. 2008;65:1648–54.
21. McCance-Katz EF, Sullivan L, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: A review. Am J Addict. 2010;19:4–16.
22. Fine P. A Clinical Guide to Opioid Analgesia. 2nd edition New York, NY: McGraw Hill; 2007. p. 134.
23. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Bertaccini E, Park S, Shafer S. Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanil. Anesthesiology. 2002;97:1350–62.
24. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: Implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. Drug Metab Dispos. 1997;25:1072–80.
25. Vuyk J, Lichtenbelt BJ, Olofsen E, van Kleef JW, Dahan A. Mixed-effects modeling of the influence of midazolam on propofol pharmacokinetics. Anesth Analg. 2009;108:1522–30.
26. Cressey DM, Claydon P, Bhaskaran NC, Reilly CS. Effect of midazolam pretreatment on induction dose requirements of propofol in combination with fentanyl in younger and older adults. Anaesthesia. 2001;56:108–13.
27. Fine P, Portenoy RK. Opioid Analgesia. 2nd edition New York, NY: McGraw Hill; 2007.
28. Tafur LA, Lema E. Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética [Total Intravenous Anesthesia: From Pharmaceutics to Pharmacokinetics]. Rev Colomb Anestesiol. 2010;38:215–31.
29. Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. Anesth Analg. 2008;107:494–506.
30. Harris RS, Lazar O, Johansen JW, Sebel PS. Interaction of propofol and sevoflurane on loss of consciousness and movement to skin incision during general anesthesia. Anesthesiology. 2006;104:1170–5.
31. Schumacher PM, Dossche J, Mortier EP, Luginbuehl M, Bouillon TW, Struys MMRF. Response surface modeling of the interaction between propofol and sevoflurane. Anesthesiology. 2009;111:790–804.
32. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FHM, Burm AGL, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: Response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. Anesthesiology. 2003;99:347–59.
33. Nieuwenhuijs DJF, Olofsen E, Romberg RR, Sarton E, Ward D, Engbers F, et al. Response surface modeling of remifentanil-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. Anesthesiology. 2003;98:312–22.
34. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, et al. Opioid-volatile anesthetic synergy: A response surface model with remifentanil and sevoflurane as prototypes. Anesthesiology. 2006;105:267–78.
35. Botero AG, Rodríguez L, Salazar Pérez FA, Saavedra AV. Uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA) [Use of dexmedetomidine in total intravenous anesthesia (TIVA)]. Rev Colomb Anestesiol. 2011;39:514–26.
36. Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: A study of interactions. Anesth Analg. 2005;100:469–74.
37. Raffa RB, Porreca F. Thermodynamic analysis of the drug-receptor interaction. Life Sci. 1989;44:245–58.
38. Raffa RB. (Extra)thermodynamics of the drug-receptor interaction. Life Sci. 1999;65:967–80.
39. Borea PA, Dalpiaz A, Varani K, Gilli P, Gilli G. Can thermodynamic measurements of receptor binding yield information on drug affinity and efficacy? Biochem Pharmacol. 2000;60:1549–56.
40. Perozzo R, Folkers G, Scapozza L. Thermodynamics of protein-ligand interactions: History, presence, and future aspects. J Recept Signal Transduct Res. 2004;24:1–52.
41. Ariens EJ, van Rossum JM. Affinity, intrinsic acitivity and the all-ornone response. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1957;113:89–100.
42. Wienken CJ, Baaske P, Rothbauer U, Braun D, Duhr S. Protein-binding assays in biological liquids using microscale thermophoresis. Nat Commun. 2010;1:100.
43. Bocanegra JC, Botero LF, Tafur LA. Anestesia balanceada. 2.ª edición. Bogotá: Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación; 2015.
44. Böhm, H.J. Schneider G. Protein-Ligand Interactions: From Molecular Recognition to Drug Design. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; Published Online: 28 JAN 2005. p. 239.
45. Rimmel C, Walle A, Kessler H, Ulbricht W. Rates of block by procaine and benzocaine and the procaine-benzocaine

interaction at node of Ranvier. Pfluegers Arch. 1978;376:105–18.
46. Schmidtmayer J, Ulbricht W. Interaction of lidocaine and benzocaine in blocking sodium channels. Pflugers Arch. 1980;387:47–54.
47. Clarkson CW, Hondeghem LM. Evidence for a specific receptor site for lidocaine, quinidine, and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium. Circ Res. 1985;56:496–506.
48. Emmerson PJ, Liu MR, Woods JH, Medzihradsky F. Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta and kappa receptors in monkey brain membranes. J Pharmacol Exp Ther. 1994;271:1630–7.
49. Volpe DA, McMahon Tobin GA, Mellon RD, Katki AG, Parker RJ, Colatsky T, et al. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs. Regul Toxicol Pharmacol. 2011;59:385–90.
50. Poisnel G, Quentin T, Barré L, Coquerel A, Debruyne D. Competitive displacement binding assay on rat brain sections and using a β-imager: Application to μ-opioid ligands. J Neurosci Methods. 2006;154:60–7.
51. Strain EC, Walsh SL, Bigelow GE. Blockade of hydromorphone effects by buprenorphine/naloxone and buprenorphine. Psychopharmacology. 2002;159:161–6.
52. Center for Substance Abuse Treatment. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. Treat Improv Protoc Ser 40 DHHS Publ No 04-3939; 2004. p. 1–172.
53. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. Anesthesiology. 2010;112:226–38.