



## CAPÍTULO

# ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE MEDICAMENTOS: ASPECTOS FÍSICO-QUÍMICOS

*M. Climente Martí*  
*N. V. Jiménez Torres*

---

En su concepto más genérico, se entiende por mezcla intravenosa (MIV) toda preparación extemporánea, obtenida a partir de la incorporación de disoluciones de medicamentos IV (aditivos) a envases que contienen disoluciones para fluidoterapia IV (vehículos), bajo condiciones ambientales idóneas. Así pues, son sistemas acuosos monofásicos, con uno o varios principios activos y otros solutos, que deben cumplir todas las especificaciones de los medicamentos para administración IV.<sup>2</sup> Esta definición no contempla, lógicamente, las mezclas IV basadas en emulsiones lipídicas como vehículo. Por tanto, los vehículos más frecuentemente utilizados, y los recomendables, en la preparación de MIV son NaCl 0,9% (S), Glucosa 5% (G5%) y Glucosalinos (GS). Las disoluciones de aminoácidos, lípidos y macromoléculas, no se consideran óptimas, de forma habitual, para este fin debido a que su utilización incrementa las posibilidades de interacción vehículo-aditivo. En este contexto cabe destacar, como excepción, la incorporación de algunos medicamentos IV a las bolsas de Nutrición Parenteral formuladas "todo en uno", como se describe en el capítulo 13.

La estabilidad de los medicamentos en disoluciones estériles extemporáneas, es un tema de interés general para el farmacéutico, por cuanto la acción terapéutica de los fármacos, así como su correcta utilización, es uno de sus objetivos principales. Este marco es, precisamente, el que delimita el concepto farmacéutico de las MIV y en el que subyace, como eje central, su objetivo terapéutico.<sup>3</sup>

Las MIV, en esencia, son formas de dosificación (FD) que se han realizado tradicionalmente en el hospital. Sin embargo, a pesar de tratarse de una FD para administración IV, y que su elaboración puede conllevar cambios físico-químicos sustanciales respecto de los componentes por separado (aditivo y vehículo), en la mayoría de hospitales de nuestro país y en Europa, estas MIV se realizan sin ningún control farmacéutico.<sup>4,5</sup> Por otra parte, en los últimos años se ha apreciado un aumento en la disponibilidad de MIV preparadas por la industria farmacéutica,<sup>6</sup> así como el desarrollo de nuevos sistemas de administración (Add-Vantage®, Minibag-Plus®) que facilitan la preparación de las MIV justo antes de su administración al paciente.<sup>7</sup>

La *estabilidad* de una MIV queda definida por el tiempo durante el cual permanece apta para su administración a los pacientes. Así pues, la estabilidad es un concepto relativo a una variable independiente: el tiempo. En otro orden, se habla de *incompatibilidad* cuando, por diversos motivos físico-químicos, la realización de una determinada MIV conlleva la formación de productos no aptos para su administración a los pacientes. Las incompatibilidades son consecuencia de una formulación incorrecta, y la compatibilidad de una MIV debe tomarse como un concepto absoluto ya que, si bien podría referirse al tiempo, en la práctica se restringe a reacciones físico-químicas cuya velocidad hace inviable su preparación debido a precipitación inmediata, formación de abundante gas, etc.

El trabajo cotidiano en una Unidad de Terapia IV (UTIV) exige una formación y entrenamiento adecuados del personal, junto a una dotación bibliográfica básica de fuentes terciarias, lo más actualizada posible (Tabla 5.1), a fin de resolver cualquier problema de incompatibilidad así como fijar la estabilidad de las MIV.

El farmacéutico debe garantizar, desde la preparación de una MIV hasta que finaliza su administración al paciente, que ésta conserva su actividad terapéutica, careciendo de efectos tóxicos añadidos. Es necesario para ello disponer de criterios explícitos (escritos y documentados) que permitan soslayar los procesos físico-químicos causantes de la incompatibilidad/inestabilidad de medicamentos en MIV, a fin de que en ningún caso se

administre una MIV con una pérdida de actividad superior al 10% de la originalmente prevista. El tiempo en el cual una MIV determinada alcanza este porcentaje de pérdida es definido como *período de validez* ( $T_{90}$ ), desde el punto de vista de su *eficacia*. Sin embargo, en el caso de que los productos de degradación sean tóxicos, debe primar el concepto de *seguridad*, pudiendo así en determinadas MIV no admitirse porcentaje alguno de degradación. De acuerdo con estos criterios parece oportuno detenerse, como un primer paso, en la cinética de los procesos de degradación de las MIV.

**Tabla 5.1.** Fuentes bibliográficas terciarias básicas en una UTIV

- McEvoy GK, editor. American Hospital Formulary Service Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 1998.
- Turco S, King RE. Sterile dosage forms. Their preparation and clinical application. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lea & Febiger, ed., 1994
- Franquesa R. Estabilidad de medicamentos. Barcelona: AEFI. ed., 1985
- Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists. U.S.A: John Wiley & sons, 1986.
- Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 10<sup>th</sup> ed. London: American Society of Health System Pharmacists, 1998
- Hipwell CE, Mashford ML, Robertson MB. Guide to parenteral administration of drugs. Balgowlah: ADIS Health Science Press, 984
- Avis KE, Lachman L, Lieberman HA. Pharmaceutical dosage forms: parenteral medications. New York: Marcel Dekker Inc., 1982

## I. CINÉTICA DE LOS PROCESOS DE DEGRADACIÓN

La velocidad de una reacción química es, generalmente, proporcional al producto de las concentraciones molares de las sustancias reaccionantes. El orden de la reacción se define, de forma simplificada,<sup>8</sup> como la suma de los exponentes de los términos de concentración de las moléculas que determinan la velocidad de reacción.

La reacción de *pseudo primer orden* es la cinética más frecuente en las reacciones de degradación de MIV, aunque en ocasiones pueden encontrarse reacciones de orden cero, dos o incluso orden fraccionario. Sin embargo, para cálculos de estabilidad en MIV, en las que los cambios en la concentración nunca deben superar un 10%, la distinción entre

órdenes es en la práctica poco importante.<sup>9</sup> Esta aproximación es válida para la mayoría de los datos de caducidad de medicamentos aportados en la bibliografía, ya que usualmente están basados en cinéticas "asumidas" de orden cero o uno.

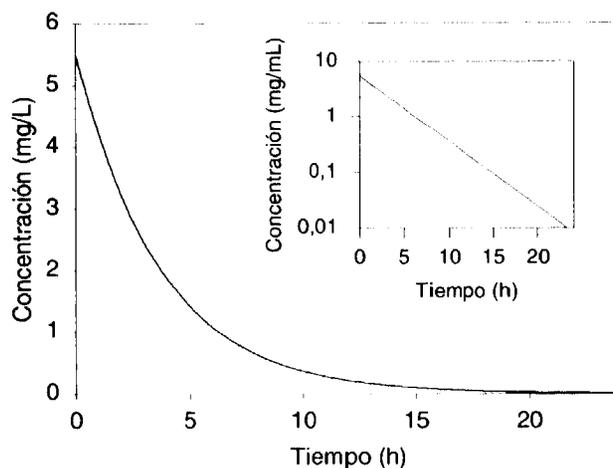
Una cinética de *orden cero* implica que la velocidad de reacción es independiente de la concentración del aditivo presente en la MIV. La velocidad de este tipo de reacciones (Tabla 5.2) vendrá determinada por la Ecuación 5.1 y su forma integrada proporciona la ecuación de una recta (Ecuación 5.2) cuya pendiente permite calcular la constante de velocidad de orden cero. Este tipo de reacciones se ven afectadas por agentes diferentes a la concentración de las sustancias reaccionantes. Así, son de orden cero las reacciones fotoquímicas, la sorción de aditivos a las paredes del envase, la pérdida de H<sub>2</sub>O por evaporación de los envases de cloruro de polivinilo (PVC), especialmente cuando son almacenados sin bolsa protectora, a temperatura ambiente.

En el caso de reacciones que presentan una cinética de *primer o pseudo primer orden*, al contrario que las de orden cero, la velocidad de reacción no es constante, sino que depende en cada momento de la concentración remanente del aditivo en la MIV. La velocidad de reacción (Tabla 5.2), para este tipo de cinética, viene dada por la Ecuación 5.3. Integrando ésta entre tiempo cero y tiempo *t*, se obtiene la expresión que define la Ecuación 5.4. Al representar gráficamente la concentración remanente de A o bien el porcentaje de la misma, frente al tiempo, se obtiene una curva descendente, al existir una relación exponencial (Figura 5.1). Ahora bien, si se toman logaritmos neperianos en la ecuación anterior, se obtiene la Ecuación 5.5, que proporciona al representar el ln A frente al tiempo una recta de pendiente igual a  $-K/2,303$  y de ordenada en origen ln A<sub>0</sub> (Figura 5.1).

**Tabla 5.2.** Ecuaciones de la velocidad de reacción de orden cero y uno

$v = -\frac{dA}{dt} = K$ (Ec.5.1)	$v = -\frac{dA}{dt} = K \times A$ (Ec.5.3)
$A = A_0 - K \times t$ (Ec.5.2)	$A = A_0 \times e^{-kt}$ (Ec.5.4)
	$\log A = \log A_0 - \frac{K}{2,303} \times t$ (Ec.5.5)

*K* = constante de velocidad o velocidad específica de la reacción; A<sub>0</sub> = concentración de aditivo inmediatamente después de la preparación de la MIV.



**Figura 5.1.** Representación gráfica (escala normal y semilogarítmica) de la cinética de degradación de orden uno para fármacos en mezclas IV.

Si bien la mayoría de los aditivos IV presentan reacciones ajustables a orden uno, monoexponencial, el fenómeno de sorción de aditivos con coeficiente de partición hexano/agua mayor de uno, en envases de plástico, obedece a procesos biexponenciales. Es el caso de diazepam, alcohol bencílico y fenol.<sup>10</sup> Cinéticas de orden dos o bien orden mixto serán observadas cuando una molécula sea capaz de reaccionar consigo misma, o bien cuando la velocidad de la reacción dependa de la concentración de más de un reactivo.

Al tomar como límite válido de estabilidad de una MIV el 10% del valor inicial de la concentración del aditivo, en vez de hablar de vida media ( $t_{1/2}$ ) de una MIV, resulta mucho más práctico emplear el término  $T_{90}$  o tiempo en el que este aditivo, en una MIV determinada, pierde el 10% de su concentración inicial.<sup>11</sup> Su cálculo se establece, si se dispone de datos suficientes, a partir de las ecuaciones de los procesos de degradación de orden cero o uno antes indicadas.

En la Tabla 5.3 se observa la relación entre  $T_{90}$  y la constante de velocidad para los procesos de orden cero y orden uno, respectivamente, comparados con la  $t_{1/2}$ .

**Tabla 5.3.** Cálculo de  $T_{90}$  para cinética de orden cero y uno

<b>Orden cero: <math>A = A_0 - K t</math></b>	
$A_0 - 0,5 A_0 = K_0 t_{1/2}$	$\longrightarrow t_{1/2} = 0,5 A_0 / K_0$
$A_0 - 0,9 A_0 = K_0 t_{90}$	$\longrightarrow t_{90} = 0,1 A_0 / K_0$
<b>Orden uno: <math>\ln A = \ln A_0 - K t</math></b>	
$\ln 0,5 A_0 / A_0 = -K t_{1/2}$	$\longrightarrow t_{1/2} = 0,693 / K$
$\ln 0,9 A_0 / A_0 = -K t_{90}$	$\longrightarrow t_{90} = 0,105 / K$

Debe tenerse muy en cuenta que, el orden de una determinada reacción química, puede variar dependiendo de las condiciones en las que se lleve a cabo. Así, por ejemplo, el simple hecho de que la reacción se lleve a cabo en un medio tamponado puede convertir una reacción de segundo orden en una de pseudo primer orden. Por otra parte, si la concentración de la sustancia reaccionante supera su producto de solubilidad, la reacción de degradación pasará a ser de orden cero, aumentando considerablemente la estabilidad del aditivo, pero haciendo inviable, desde el punto de vista clínico, esta MIV.<sup>12</sup>

## II. FACTORES FÍSICO-QUÍMICOS QUE MODIFICAN LA ESTABILIDAD DE LAS MIV

Al realizar una MIV no cabe duda de que se alteran de forma importante todas y cada una de las características de sus componentes y, por ello, es necesario conocer las consecuencias, en cuanto a pérdida de actividad o aparición de toxicidad. Por otra parte, no siempre que se prepara una MIV se administra de forma inmediata al paciente, por lo que también es necesario conocer los factores que pueden afectar a la estabilidad de una MIV. Su clasificación, de acuerdo con las características propias de sus componentes y las que afectan a la conservación de las MIV, se recoge en la Tabla 5.4.

**Tabla 5.4.** Factores condicionantes de la estabilidad de las MIV

<b>A. Inherentes a sus componentes</b>	<b>B. Inherentes a su conservación</b>
1. Naturaleza y concentración del medicamento (aditivo) 2. Composición y pH del fluido IV (vehículo) 3. Perfiles de pH / velocidad de degradación 4. Naturaleza del envase y condiciones de envasado	5. Temperatura  6. Luz natural y otras radiaciones

### II.1. Naturaleza y concentración del medicamento (aditivo)

Previamente a la realización de una MIV, es preceptivo valorar la estabilidad intrínseca del aditivo ( $T_{90}$ ). De hecho, datos como la constante de velocidad de degradación ( $K$ ) en diferentes vehículos, a distintos pH, temperatura y concentración, son útiles para predecir su estabilidad. Además, existe abundante bibliografía (Tabla 5.1) sobre estabilidad y compatibilidad de los aditivos IV en los distintos FIV, cuya consulta inicial sobre la viabilidad o no de la MIV a preparar, es obligada para garantizar la eficacia y seguridad del tratamiento del paciente.

La concentración del aditivo en una MIV va a condicionar, por una parte, el tipo de degradación (hidrólisis, oxidación, fotólisis) y, por otra, la velocidad de ésta reacción. La mayoría de los procesos de degradación de los medicamentos, en las MIV, obedecen a una cinética de primer orden o pseudo primer orden, lo que equivale a decir, como se vio en el apartado anterior, que la velocidad específica de reacción es directamente proporcional a la concentración de principio activo. Así, por ejemplo, la ampicilina, en MIV, se degrada principalmente por una reacción hidrolítica del anillo  $\beta$ -lactámico, y presenta un  $T_{90}$  tanto mayor, cuanto menor sea la concentración (reacción de primer orden). Este fenómeno particular, común en las aminopenicilinas, es debido a una reacción de autoaminólisis catalizada en medio básico, fuertemente concentración-dependiente, mediada por una dimerización de la molécula a nivel del anillo betalactámico.<sup>13</sup>

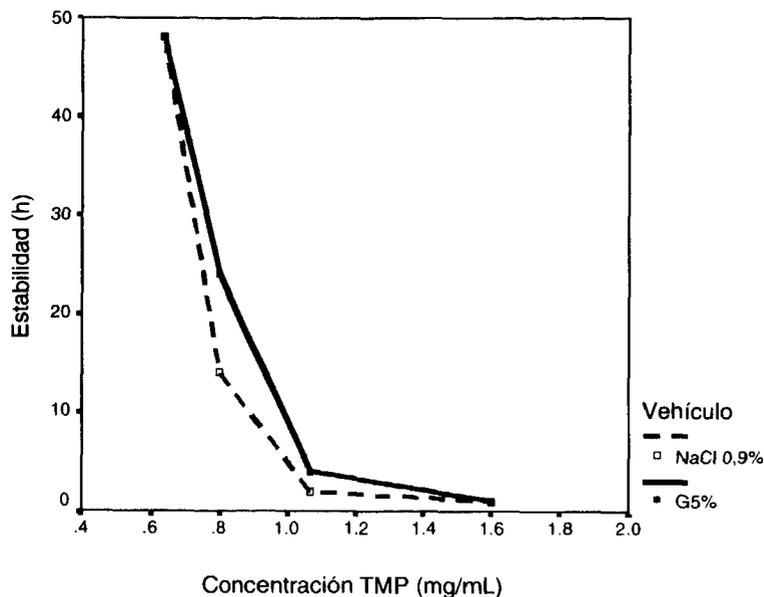
Otro ejemplo interesante lo constituye el aciclovir. El laboratorio fabricante sostiene que las MIV de aciclovir sódico, en G5% o NaCl 0,9%, deben utilizarse en las 24 horas siguientes a su preparación. Sin embargo, Zhang y cols.<sup>14</sup> confirman la estabilidad del

aciclovir durante períodos mucho más prolongados, así como su dependencia con la concentración del mismo en las MIV (Tabla 5.5). En efecto, únicamente la MIV más diluida (1 mg/mL) permanece estable durante todo el período de estudio (35 días), mientras que a concentraciones mayores se produce la precipitación de la mezcla en 28 y 21 días, respectivamente.

**Tabla 5.5.** *Influencia de la concentración en la estabilidad de aciclovir sódico en G5% a 23°C.*<sup>14</sup>

Concentración de aciclovir (mg/mL)	T <sub>90</sub> (días)
1	35
7	28
10	21

El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) suele plantear problemas a la hora de su preparación en MIV. El fabricante español de Soltrim®, recomienda la dilución 1:25 v/v previa a su administración IV. Por tanto, cuando este fármaco se emplea a las dosis habituales, para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (15-20 mg/kg/día) en un paciente de 50 kg o más, se requerirían volúmenes de 1500 mL de fluidos IV diariamente, sólo para administrar este tratamiento. Esta situación puede suponer un problema de sobrecarga de volumen en estos pacientes, que muy frecuentemente, reciben múltiples medicamentos por vía intravenosa. Además, la estabilidad de las MIV de TMP-SMX a dilución 1:25 v/v, dada por el fabricante, es únicamente de 6 horas en G5%, siendo éste el vehículo recomendado. Se plantea un problema adicional para las UTIV, pues este período supera el tiempo que habitualmente transcurre entre la preparación y administración al paciente de estas MIV. Por este motivo se han realizado varios estudios de estabilidad de TMP-SMX que, en algunos casos, han obtenido resultados dispares o contradictorios.<sup>15,16</sup> Finalmente, Jarosinski y col.<sup>17</sup> plantearon un estudio de estabilidad de TMP-SMX en G5% y NaCl 0,9% a diferentes concentraciones, en el que observaron que durante el período de estudio (48 h) la concentración de SMX no se modificó, mientras la estabilidad del TMP se observó dependiente, entre otros factores, de la concentración del aditivo (Figura 5.2). En suma, se trata de un aditivo cuya preparación centralizada requiere un tratamiento individualizado debido a su corto periodo de validez.



**Figura 5.2.** Influencia de la concentración en la estabilidad de las MIV de trimetoprim-sulfametoxazol a 24°C

Este efecto de la concentración del aditivo, sobre su propia estabilidad, no puede generalizarse, sino que, en ocasiones, un aumento de la concentración puede estabilizar la MIV. Así, cuando un determinado valor de concentración del medicamento, genera un pH de máxima estabilidad, esa concentración es la idónea desde el punto de vista físico-químico. Este es el caso de la mitomicina-C en NaCl 0,9% a temperatura ambiente (Tabla 5.6).<sup>18</sup>

**Tabla 5.6.** Estabilidad de mitomicina-C en NaCl 0,9% a temperatura ambiente.<sup>18</sup>

Concentración ( $\mu\text{g/ml}$ )	pH	T <sub>90</sub> (h)
400	6,8	168
200	6,0	53
100	5,3	5
0	5,1	1

En efecto, mientras una concentración de 20  $\mu\text{g/ml}$  proporciona un  $T_{90}$  de una hora, un aumento de 20 veces en la concentración conlleva la obtención de un tiempo de estabilidad aproximado de siete días. Ello se puede explicar en base al distinto valor de pH de las MIV; así, la disolución con 400  $\mu\text{g/ml}$  de mitomicina-C presenta un pH de 6,8, que es aproximadamente el de máxima estabilidad (mayor  $T_{90}$  de la MIV). Por tanto, la G5% con pH entre 3,5 y 5,5 sería un vehículo no aconsejable para mitomicina-C ya que su  $T_{90}$  sería de 10-60 minutos. Por ello, como se verá más adelante, es de suma importancia el conocimiento del perfil pH / estabilidad de un aditivo IV, ya que va a ser posiblemente el factor más influyente en la elección de un vehículo.

En este sentido, otro ejemplo interesante lo constituye el metamizol magnésico. A pesar de su elevada utilización como analgésico en el medio hospitalario, tanto por vía oral como intravenosa, se conoce muy poco acerca del comportamiento físico-químico de las mezclas IV preparadas con este aditivo. Esto ha motivado que el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset desarrollara un estudio para disponer de información, científicamente contrastada, sobre los factores físico-químicos que determinan sus mejores condiciones de estabilidad. Cuando el Metamizol magnésico se disuelve en agua se produce su hidrólisis inmediata y parcial a 4-metilaminoantipirina, como producto de equilibrio. Este equilibrio depende de factores como la concentración, temperatura, pH del medio, etc. y no se modifica sustancialmente durante el envejecimiento. Este producto de hidrólisis del metamizol presenta actividad analgésica, por lo que el contenido de sustancia activa o índice de actividad de la MIV, debe considerarse como la suma de Metamizol y 4-metilaminoantipirina.

**Tabla 5.7.** Estabilidad del metamizol (40 y 20 mg/ml) en NaCl 0,9% a 10° y 24°C.<sup>19</sup>

Parámetros	40 mg/mL		20 mg/mL	
	10 °C	24 °C	10 °C	24 °C
$T_{90}$ (días) $\pm$ EE	5,3 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,5
IC <sub>95%</sub>	(4,2-6,3)	(3,6-5,6)	(4,6-6,9)	(3,0-4,9)

EE: error estándar

Como se observa en la Tabla 5.7, la temperatura y la concentración influyen de forma significativa en el valor de la constante de degradación; en efecto, el tiempo de

$T_{90}$  puede variar en dos días, dependiendo de las condiciones de conservación y preparación que, en cualquier caso, puede realizarse de forma centralizada.<sup>19</sup> Igualmente, según datos propios,<sup>20</sup> la amiodarona en G5% presenta diferencias, en su constante de degradación, a concentraciones de 4,5 y 0,6 mg/mL, que se traducen en valores de energía de activación ( $E_a$ ) de 12,75 kcal/mol y 7,52 kcal/mol, respectivamente. Esta circunstancia puede deberse a que la hidrólisis de la amiodarona se encuentra favorecida (catalizada) por la mayor concentración de moléculas o bien que sea fuertemente dependiente del pH del medio y ligeras variaciones en el mismo (de 1 ó 2 unidades) repercuten en la barrera de  $E_a$  a vencer para su degradación, por lo que los correspondientes períodos de validez ( $T_{90}$ ) de dichas MIV son 7 y 50 días, respectivamente, a temperatura ambiente y 10 y 126 días en frigorífico.

## II.2. Influencia de la composición y pH del fluido IV (vehículo) sobre la estabilidad/compatibilidad del aditivo.

En determinadas MIV, habrá que considerar no sólo la degradación del aditivo debido a sus características intrínsecas de estabilidad en disolución, sino también la que se puede derivar de las posibles reacciones entre el aditivo y el soluto del FIV. Así, por ejemplo, se conoce la formación de complejos entre moléculas orgánicas con grupos nitrogenados o azufrados de naturaleza nucleofílica (aminoglucósidos o tetraciclinas) y cationes divalentes ( $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ) presentes en fluidos como el Ringer Lactado y las soluciones polielectrolíticas.

La ampicilina, al igual que la oxacilina, presenta una degradación que además de sufrir catálisis ácido-específica y básico-específica se ve incrementada por la presencia de glucosa en la MIV, disminuyendo la estabilidad a medida que aumenta la concentración del azúcar, manteniendo el pH constante, debido a que ésta cataliza la hidrólisis.<sup>13,21</sup> Este efecto se presenta también con otros azúcares, como el manitol, fructosa etc. Sin embargo, otras penicilinas como penicilina G o cefalotina no presentan este comportamiento.<sup>22</sup>

En un estudio realizado por James y cols<sup>23</sup> se observó que las MIV de aztreonam en G5% o NaCl 0,9% sufrían una pérdida sustancial del aditivo tras 7 días de conservación a 4°C y tras 48 horas de conservación a temperatura ambiente, si el pH inicial de la MIV era superior a 7. La degradación del aztreonam se incrementa al aumentar el pH, lo que puede atribuirse a una reacción entre el aztreonam y las formas aniónicas de la glucosa, cuya proporción se incrementa al elevarse el pH. El  $\text{pK}_a$  de la glucosa se encuentra alre-

dedor de 12, por tanto, a pH 7 únicamente un 0,001% se encuentra en forma ionizada. Como demuestran estos autores en un estudio posterior<sup>24</sup> a valores de pH por debajo de 6,2 la fracción ionizada de la glucosa es demasiado pequeña como para comprometer la estabilidad de la MIV de aztreonam en G5%.

En otros tipos de MIV se puede presentar el caso contrario; es decir, el soluto del FIV actúa estabilizando al aditivo en la MIV, tal y como sucede con el cis-platino (CDDP). La Tabla 5.8 informa<sup>25</sup> como a medida que aumenta la concentración de NaCl en la disolución, la estabilidad del citostático se incrementa significativamente al estar impedida la hidrólisis del cis-platino. Por tanto, si se realizase la MIV de cis-Pt en un FIV como manitol 10% es preceptivo, a fin de garantizar la estabilidad del aditivo, añadir NaCl hasta alcanzar una concentración no inferior al 0,4%. Asimismo, la reconstitución de viales de cis-Pt es aconsejable realizarla con NaCl 0,9% en lugar de agua para inyección, especialmente cuando se pretenda conservar la cantidad sobrante para la preparación de otras MIV.

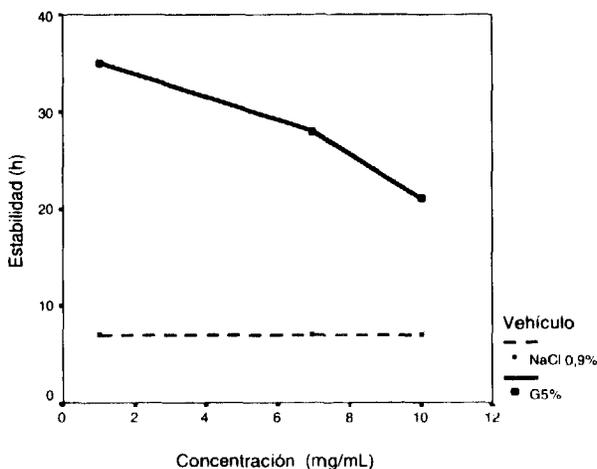
**Tabla 5.8.** Estabilidad de cis-platino (0,5mg/ml) a temperatura ambiente.<sup>25</sup>

Concentración NaCl (%)	% degradado	
	4 horas	24 horas
0,00	35	69
0,10	4	11
0,45	1	4
0,90	0	2

El carboplatino, otro complejo de platino similar al CDDP, con la característica de ser más estable que cis-Pt, se degrada a mayor velocidad en presencia de NaCl precisamente por transformarse en cis-Pt, por lo que deberían escogerse para su preparación FIV libres de NaCl si se desea una mayor estabilidad de la MIV.<sup>26</sup>

Aunque, generalmente, el NaCl 0,9% suele ser el vehículo de elección, no siempre es el idóneo, especialmente cuando se trata de MIV con aditivos en suspensión (pseudocoloides), como es la anfotericina B, que disuelta en suero fisiológico sufre una ruptura de la dispersión coloidal por solvatación iónica, por lo que este vehículo deberá evitarse, siendo de elección la Glucosa 5%.<sup>21</sup> De igual forma, la estabilidad de las MIV de ciclosporina se incrementa notablemente cuando se preparan en G5% (24 h) con respecto a NaCl 0,9% (12 h en envase de vidrio y 6 h en PVC).<sup>27</sup>

Otro caso en el que se prolonga la estabilidad del aditivo en G5% es en las MIV de aciclovir. En el estudio realizado por Zhang y cols,<sup>14</sup> se demuestra que la estabilidad del aciclovir es dependiente, entre otros factores, del vehículo de dilución utilizado. Así, en las MIV de aciclovir en NaCl 0,9% a tres concentraciones diferentes (1, 7 y 10 mg/mL) se produce un precipitado claramente visible entre los días 7 y 14, por lo que, aplicando un criterio conservador, se les da una estabilidad máxima de 7 días a 23°C. En cambio, cuando las MIV se preparan en G5%, a idénticas concentraciones, la precipitación se retrasa significativamente, lo que permite conservar dichas MIV en perfectas condiciones a 23°C hasta 35, 28 y 21 días, respectivamente, para las tres concentraciones ensayadas (Figura 5.3).



**Figura 5.3** Influencia del vehículo en la estabilidad del aciclovir sódico a 23°C

El filgrastim (Neupogen ®/Granulokine ®) presenta una mayor estabilidad a pH ácido (3,8-4,2) que a pH neutro, por lo que en MIV debe prepararse diluido en G5%, con lo que se garantiza su estabilidad durante 7 días en frigorífico.<sup>21</sup> En cambio, el sargramostim, otro factor estimulante de colonias, presenta un pH entre 7,1-7,7 y, por este motivo, requiere la dilución para preparar MIV con fluidos de pH próximo a la neutralidad, por lo que se aconseja únicamente la utilización de NaCl 0,9%.<sup>21</sup>

La amiodarona es una base débil ( $pK_a$  6,56), formulada en forma de clorhidrato en inyectable (pH 4,24), que se recomienda diluir en G5%, pues la información sobre su

estabilidad en NaCl 0,9% presenta resultados contradictorios.<sup>21</sup> En efecto, se ha descrito su precipitación en 24 horas a temperatura ambiente, en NaCl 0,9 % a una concentración de 0,6 mg/mL; mientras que, a la concentración de 1,8 mg/mL resultó químicamente estable y compatible en las mismas condiciones.

La contradicción entre estos resultados podría deberse a la diferente concentración de Tween 80 entre ambas. En un estudio realizado en el Hospital Universitario Dr. Peset<sup>20</sup> se observó la evolución del pH de las MIV de amiodarona, a las concentraciones más habitualmente utilizadas en clínica (0,6 y 4,5 mg/mL), en G5% y NaCl 0,9%. En las MIV de amiodarona a baja concentración, prácticamente no se modifica el pH inicial, (inferior al 10%), independientemente del fluido IV utilizado para su dilución. Por el contrario, el pH inicial de las MIV de amiodarona, a concentración de 4,5 mg/mL evoluciona de manera diferente según el vehículo. En efecto, transcurridas 168 horas desde la preparación de la MIV, el pH se incrementa hasta en un 33,8% del valor inicial, mientras que en NaCl 0,9% tan sólo decrece un 7,7% en el mismo período de tiempo. Al carecer estos fluidos de capacidad tampón se puede indicar que es menos desestabilizador un aumento de pH en la MIV que una disminución. Consecuentemente, se confirma que el fluido de elección para preparar las MIV de Amiodarona es la G5%.<sup>20</sup>

Otro ejemplo de influencia positiva de un determinado vehículo en la estabilidad de un aditivo lo constituye la somatostatina, ya que su estabilidad en unidades nutrientes parenterales (UNP), ofrece ventajas potenciales en el tratamiento de los pacientes subsidiarios de esta terapia combinada, tanto en términos de reducción de costes como de aumento de la eficacia.<sup>28</sup> En efecto, la emulsión lipídica influencia positivamente la estabilidad de la somatostatina. Así, valores de  $T_{90}$  a 25°C van desde 13,3 a 34,8 días, según que las UNP se formulen sin y con lípidos, respectivamente. La conservación de estas UNP a 5°C, amplía el  $T_{90}$  a 20,3 y 50,4 días respectivamente. Por tanto, la incorporación de lípidos a las UNP incrementan, en más de 20 días la estabilidad de la somatostatina, tanto en su conservación a temperatura ambiente como en refrigeración, debido posiblemente a su incorporación a las partículas liposomiales presentes en las mismas.<sup>28</sup>

Las reacciones de degradación más frecuentes, de los aditivos en MIV son las de hidrólisis, por tratarse de disoluciones acuosas. En este sentido, el pH ejerce una gran influencia dado que una gran parte de ellas se ven catalizadas por los iones hidroxilo e hidrogenión. Este hecho explica que muchos aditivos requieran un estrecho ámbito de

valores de pH para garantizar su estabilidad en las MIV. En consecuencia, el conocimiento del valor de pH de una determinada MIV permite establecer el grado de ionización que presentará el principio activo en la misma. Así, a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbach, para ácidos y bases débiles, se puede deducir este dato y por tanto, predecir si van a presentarse o no problemas de estabilidad y/o incompatibilidad.

Como quiera que los medicamentos son casi siempre moléculas orgánicas con cierto carácter ácido o básico débil y, lógicamente, en un medio acuoso, son las formas ionizadas las que presentan mayor solubilidad y por tanto menor riesgo de precipitación, lo idóneo es conseguir que su porcentaje de ionización en disolución sea superior al 99%; para ello, el pH de la MIV deberá ser dos unidades mayor que el  $pK_a$ , para ácidos débiles, o dos unidades menor que el  $pK_a$  para bases débiles (Tabla 5.9)

**Tabla 5.9.** Cálculo del porcentaje de ionización de ácidos y bases débiles en función del pH de las MIV

<b>Para ácidos débiles:</b> % de ionización = $100 / 1 + \text{antilog}(pK_a - \text{pH})$
<b>Para bases débiles:</b> % de ionización = $100 / 1 + \text{antilog}(\text{pH} - pK_a)$

El pH de los fluidos IV más habituales oscila entre 3,0 y 7,0 (Tabla 5.10), con la tendencia a valores más ácidos de las disoluciones de azúcares y menos ácido para las electrolíticas y/o polielectrolíticas.

**Tabla 5.10.** Intervalo de pH y capacidad tampón de algunos FIV utilizados como vehículos de aditivos

Fluido IV	Intervalo pH	pH habitual	Capacidad tampón
NaCl 0,9%	4,5 - 7,0	6,2 - 6,8	No
Glucosa 5%	3,5 - 6,5	4,5 - 4,7	No
Glucosa 10%	3,5 - 6,5	4,0	No
Glucosalino	3,5 - 6,5	4,2 - 4,5	No
Ringer Lactado	6,0 - 7,5	6,6	Sí
Glucosa 5% con electrolitos	3,5 - 6,5	4,0 - 6,0	Sí

Se debe admitir que se encuentran variaciones de hasta una unidad de pH entre distintos lotes de un mismo fabricante y, por supuesto, entre distintos fabricantes. Por lo general, los FIV carecen de capacidad tampón, a excepción de los polielectrolíticos con glucosa que contengan iones acetato, lactato o amonio.

En la Tabla 5.11 se relacionan los pH de máxima estabilidad y el  $pK_a$  de algunos inyectables IV de frecuente utilización en MIV.<sup>12</sup>

Como el FIV normalmente utilizado como vehículo (NaCl 0,9%), no presentan capacidad tampón, al incorporar un aditivo tamponado en su seno, la MIV resultante adquirirá un pH tanto más cercano al del aditivo cuanto mayor sea su concentración en la MIV. Por el contrario, si el aditivo no está tamponado, prevalecerá el pH del FIV, por su mayor volumen; en estos casos se debe tener más cuidado en la elección del vehículo a fin de garantizar el pH de máxima estabilidad del aditivo. En este contexto hay que recordar que, los catalizadores de una reacción ácido-básica, no tienen por qué ser necesariamente el hidrogenión o el hidroxilo (catálisis ácido o base específicas). Otras sustancias con carácter ácido o básico pueden actuar como catalizadores, dando lugar a catalisis-ácido-general o catalisis-básica-general, en las que intervienen ácidos y bases de Brownsted.<sup>22</sup>

### II.3. Perfiles de pH y velocidad de degradación

Para cualquier aditivo, además de conocer el ámbito de pH de máxima estabilidad, es útil conocer, de forma genérica, su efecto sobre las reacciones de degradación. En este contexto, los perfiles de la constante de velocidad de reacción o su logaritmo, frente al pH, pueden proporcionar información válida para aproximarse a los mecanismos de degradación, así como a la estabilidad del aditivo. Este tipo de información se proporciona, generalmente, en gráficas semilogarítmicas con el valor de las constantes de velocidad (pseudoprimer orden la mayoría de las veces), en tiempo recíproco ( $\text{seg}^{-1}$  o  $\text{min}^{-1}$ ) en función del pH. El cálculo experimental de estos valores exige mantener el resto de factores que presentan capacidad de alterar las reacciones de degradación (fuerza iónica, temperatura, tipo de fluido IV) constantes. Debe tenerse en cuenta, asimismo, garantizar el valor de pH mediante un tampón cuyos componentes no participen sobre las reacciones químicas a estudiar.

**Tabla 5.11.** Características ácido-básicas de algunos aditivos IV

ADITIVO IV	pH máxima estabilidad	pk <sub>a</sub> (A/B)
Adriamicina	4,0-6,5	8,2 (B)
Aminofilina	8,6-9,0	5,0 (B)
Amoxicilina	6,0-8,2	2,6 (A)
Ampicilina	6,5-7,0	2,7 (A) / 7,2 (B)
Anfotericina B	5,0-7,0	-
Ascórbico, ácido	6,0-6,5	4,2 (A) / 11,6 (B)
Asparaginasa	6,8-7,0	-
Cefalotina	4,0-7,5	2,2 (A)
Cefamandol	4,5-7,5	-
Cefazolina	5,5-6,5	2,4 (A)
Cefotaxima	3,0-7,0	2,1 (A) / 3,4 (A) / 10,9 (B)
Cefoxitina	4,0-6,0	3,5 (A)
Cefradina	2,0-4,5	2,6 (A) / 7,3 (B)
Cefuroxima	5,0-7,0	-
Ciclofosfamida	4,5	-
Cimetidina	4,0-6,0	7,1 (B)
Cis-Platino	3,5-5,5	-
Citarabina	7,0-8,0	4,2
Clindamicina	3,5-4,5	7,7 (B)
Cloranfenicol	6,0	-
Cloxacilina	5,5-7,5	2,7 (A)
Dacarbazina	3,0-4,0	4,4 (A)
Daunomicina	4,0-7,0	8,2 (B)
Diazepam	5,0-7,0	3,3 (B)
Eritromicina	7,5-8,5	8,6 (B)
Fenitoina	9,0-13,0	8,1 (A)
Fluorouracilo	8,0-9,0	7,7 (A) / 13,0 (A)
Furosemida	8,9-9,3	3,9 (A)
Gentamicina	3,5-5,0	8,2 (B)
Escopolamina Butil bromuro	2,0-4,0	9,3 (B)
Meperidina	8,9-9,5	3,9 (A)
Metoclopramida	3,4	-
Metotrexato	6,0-8,0	2,2 (A) / 3,8 (A)
Mitomicina-C	6,5-7,0	-
Morfina	2,0-4,0	8,3 (B) / 9,5 (B)
Penicilina G	6,0-7,0	2,8 (A)
Rifampicina	7,0	7,9 (B)

A: ácido, B: base

Los tipos de perfiles de pH y velocidad de degradación, característicos de los aditivos IV en disolución, pueden ser clasificados, de acuerdo con Connors<sup>12</sup> en:

- a) perfiles pH y log K en forma de V
- b) perfiles de pH y log k en forma de U
- c) catálisis ácida y básica específica
- d) perfil de pH y log k sigmoideo
- e) perfil de pH y log k en forma de campana

Los **perfiles de pH y log k en forma de V** indican que el aditivo sufre una degradación química catalizada tanto en medio ácido como en medio básico. En una gran mayoría de aditivos IV los perfiles presentan una marcada pendiente en alguna de sus ramas, esta ausencia de simetría indica qué tipo de catálisis (ácida o básica) predomina sobre la molécula. En la Figura 5.4a se muestra el perfil de pH y log k obtenido para la eritromicina.<sup>29</sup> Este antibiótico macrólido en disolución acuosa, se degrada, siguiendo una cinética de primer orden, en función del pH. En efecto, como base ( $pK_a$  de 8,6) es particularmente inestable a valores de pH menores de 5,5 o mayores de 10,0 con independencia de la sal estudiada (lactobionato, gluceptato); así los posibles valores de  $T_{90}$  de la eritromicina en MIV, oscilan desde algunos minutos ( $pH < 4,5$ ) hasta varios días ( $pH > 6,0$ ). De hecho, en G5% (pH del orden de 3,5), la concentración de eritromicina podría disminuir hasta un 90% de la concentración inicial en unos 90 segundos.

Los aditivos con este tipo de perfiles presentan un margen de pH (una unidad en el ejemplo citado), tanto más estrecho cuanto más cerrada sea la V, por lo que tamponar estas MIV puede representar una mejoría.<sup>30</sup> Así, las MIV de eritromicina (2 mg/mL) en NaCl 0,9% (pH 7,15-7,25) exhiben pérdidas del 5% en 20 días conservadas a 5°C. Sin embargo, con tampón bicarbonato sódico, se amplía dicho período hasta 85 días a la misma temperatura. En pacientes con necesidad de restricción de aporte de NaCl, las MIV de eritromicina (4 mg/mL) en G5% (pH 6,8), presentan un  $T_{90}$  muy inferior a 24 horas, a temperatura ambiente; la adición de 1 ml de bicarbonato sódico al 4%, por cada 100 mL de G5%, incrementa el pH entre 0,5-0,7 unidades, y su estabilidad hasta 24 horas a temperatura ambiente.<sup>21</sup>

Los **perfiles de pH y log k en forma de U** informan sobre moléculas con un comportamiento ácido-básico en disolución muy similar a las ya citadas; su diferencia principal es que la zona de valores de pH de máxima estabilidad se amplía en varias unidades de

pH. En la Figura 5.4b se muestra este tipo de perfil para la cefotaxima sódica a 25°C.<sup>31</sup> Se puede observar una catálisis ácido-básica específica, evidente a pH mayor de 8 y menor de 3. Por tanto, entre pH 3 y 7, la velocidad de hidrólisis es virtualmente independiente del valor de pH, circunstancia que acontece con las MIV habituales. Este perfil típico en U, similar a otras cefalosporinas inactivadas por vía oral, explica la administración exclusivamente parenteral de cefalotina, cefazolina, cefuroxima y cefsulodina, cuyos pH de máxima estabilidad se sitúan en los ámbitos de 2-8, 6-7 y 5,0-7,0 respectivamente.<sup>12,32,33</sup>

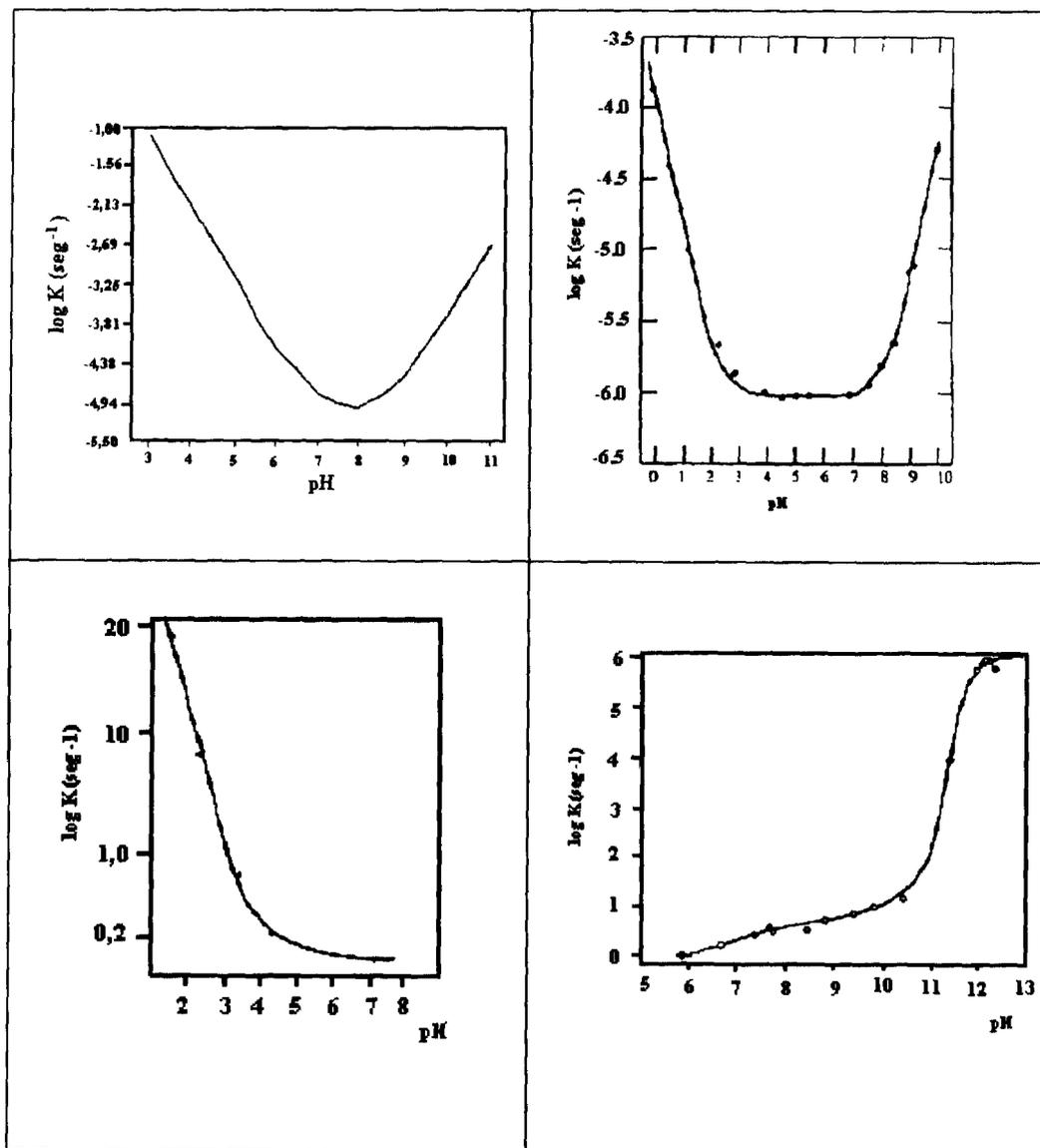
La *catálisis ácida y básica específica*, es característica común de los perfiles de pH y log k hasta ahora revisados. Sin embargo, un buen número de aditivos IV tan sólo presentan un tipo de catálisis ácido o básica. Así, la degradación de furosemida a 70°C ( $pK_a$  de 3,9)<sup>12</sup> con la formación de saluamina y derivados de furfural,<sup>34</sup> se ajusta a un perfil típico de catálisis ácida específica.

Este perfil explica el porqué las ampollas comerciales de furosemida (Seguril ®) presentan un pH de 9 y el FIV de elección para realizar una MIV con este aditivo sea el NaCl 0,9% de pH superior a 5,5. En efecto, a una concentración de 1 mg/mL, furosemida en estas condiciones es estable al menos una semana, con un pH entorno a 6,3 unidades.<sup>34</sup>

El *perfil de pH y log k Sigmoideo* es característico del 5-Fluorouracilo (5-FU). A pH alcalino,<sup>12</sup> el 5-FU se hidroliza dando ácido barbitúrico que se degrada rápidamente siendo, por tanto, indetectable. Pero el 5-FU posee dos protones ionizables,  $pK_1$  y de  $pK_2$  7,3 y 11,3 respectivamente, por lo que la hidrólisis podrá producirse tanto en la forma neutra, en el monoanión o en el dianión.

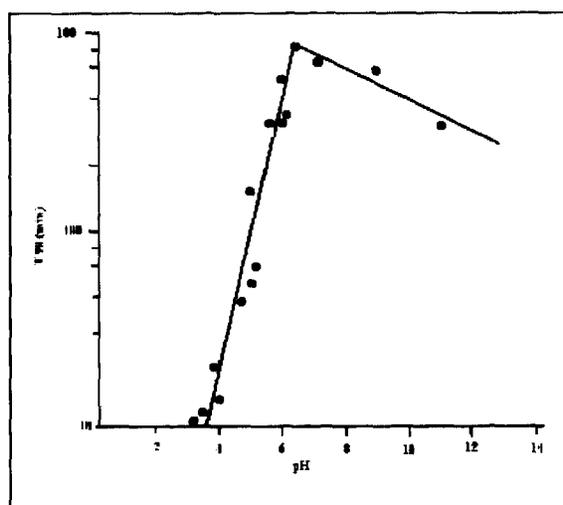
Los *perfiles de pH y log k en forma de campana* son poco usuales y, por lo general, implican la presencia de dos disociaciones ácido-básicas, producidas por, un ácido dibásico, por la reacción entre un ácido y una base o, por una reacción en cadena, con varios pasos. Un ejemplo de este tipo de perfil lo presenta la hidroclorotiazida y, en general, no es posible dilucidar consecuencias prácticas a la vista de estos tipos de perfiles.

Hay que señalar que otros nucleófilos, diferentes al anión hidroxilo, como por ejemplo el bisulfito, (frecuente conservante de inyectables IV), pueden a su vez catalizar numerosas reacciones de hidrólisis de aditivos en MIV. En efecto, el bisulfito contenido como antioxidante en un buen número de soluciones de aminoácidos para nutrición parenteral, cataliza, por ejemplo, la degradación de la tiamina adicionada como micronutriente a las mismas.



**Figura 5.4.** Perfiles de pH / log K (a) en forma de V para eritromicina a 25°C; (b) en forma de U para cefotaxima a 25°C; (c) catálisis ácida específica para furosemida a 70°C y (d) sigmoideo para 5-fluorouracilo a 80°C.

En nuestra opinión, los perfiles de  $\text{pH}/T_{90}$  dan información más práctica sobre la estabilidad de un aditivo IV, a una temperatura y concentración determinada, que los perfiles de  $\text{pH}/\log k$ . En la Figura 5.5, correspondiente al perfil  $\log \text{pH}/T_{90}$  para mitomicina-C a la concentración de  $20 \mu\text{g}/\text{ml}$  a temperatura ambiente, se puede observar una mayor facilidad de cálculo del tiempo de estabilidad en función del pH. Se aprecia con claridad como el pH de máxima estabilidad se encuentra en 6,5, pudiendo generalizarse el  $T_{90}$  observado en la gráfica para cualquier FIV, siempre y cuando éste solo influya en la degradación del aditivo mediante el pH.<sup>18</sup>



**Figura 5.5.** Efecto del pH sobre la estabilidad de mitomicina -C

#### II.4. Condiciones de envasado y naturaleza química del envase

Las condiciones de envasado y el tipo de envase pueden presentar importancia sobre la estabilidad del medicamento en la MIV, principalmente en aquéllos susceptibles de procesos oxidativos. Los procesos redox presentan una cinética compleja dado que son muchos los factores implicados; son esencialmente reacciones de autooxidación mediados, en su mayoría, por radicales libres. La secuencia de este tipo de reacciones implica: *iniciación* (formación de radicales libres, paso que no requiere la presencia de oxígeno), *propagación* (formación de hidroperóxidos) y *finalización* de la cadena (formación de productos más o menos estables).<sup>8</sup> Muchos aditivos IV son subsidiarios de oxidación

degradativa (ácido ascórbico, fenotiazinas, adrenalina, heparina, hidrocortisona, morfina, riboflavina, tetraciclina, tiamina, penicilina, etc.). Por lo general, los dobles enlaces de estas moléculas son oxidados. Existen diferentes métodos para obviar los procesos de oxidación de aditivos IV susceptibles en MIV, entre los que destacan la presencia de aire en el envase, el control del pH, la luz y los agentes antioxidantes.

La preparación de medicamentos tanto en viales, como en ampollas o bien en jeringas precargadas, bajo atmósferas libres de oxígeno, es un proceso habitual; siempre que los aditivos sufran procesos de oxidación, también lo empieza a ser la de ampollas conteniendo agua sin oxígeno libre para reconstituir. Por lo general, se prefiere en estos casos, cuando el proceso es factible, la liofilización del aditivo y su envasado en vacío, lo que asegura la ausencia de oxígeno. Ahora bien, resulta prácticamente inevitable el contacto con oxígeno al realizar una MIV; por esto, debe tenerse en cuenta que para aditivos fácilmente oxidables se prefiere el empleo de envases colapsables de plástico, puesto que los envases rígidos precisan de una entrada continua de aire durante la perfusión IV a fin de restablecer la presión en el interior del envase y permitir la salida del líquido por gravedad.

Especial interés presentan los viales multidosis, ampliamente utilizados en las UTIV, de aditivos IV sensibles a la presencia de oxígeno dado que el tapón de caucho es relativamente permeable al oxígeno y tiende a ceder sustancias capaces de catalizar las reacciones de oxidación.

En la Tabla 5.12 puede verse la dependencia que existe entre la velocidad de degradación del ácido ascórbico en disolución acuosa y la presión parcial de oxígeno presente en la MIV.

**Tabla 5.12.** Efecto de la presencia de oxígeno sobre la estabilidad del ácido ascórbico

PpO <sub>2</sub> (mmHg)	% degradado en 6 horas
536	10
167	63

La oxidación de muchos aditivos IV es fuertemente dependiente del pH del medio.

Así, el ácido ascórbico se degrada rápidamente en condiciones de pH neutro-alcalino, mientras que a valores de pH entre 3 y 4 se minimiza su oxidación.

En cuanto a la participación de la luz natural, hay que tener presente que no todas las reacciones fotolíticas son de naturaleza oxidativa, ni todas las reacciones de oxidación requieren ciertas radiaciones del espectro electromagnético como componente integral de las etapas de propagación. Sin embargo, la posibilidad de que una reacción de un aditivo IV se inicie o bien se propague en presencia de luz está siempre presente. Por ello, conocida esta, se debe de prevenir con material opaco o bolsas fotoprotectoras a fin de garantizar protección de la MIV.

La presencia de sustancias antioxidantes (quelantes y agentes reductores) debe valorarse en relación a los aditivos a utilizar en el momento de establecer o predecir la estabilidad de una MIV determinada. Este sería el caso de las vitaminas del grupo B cuando se utilizan como aditivos IV en perfusión continua.

Además de estos factores, no es infrecuente la influencia negativa de la naturaleza del envase sobre la estabilidad físico-química del medicamento, debido a los fenómenos de absorción y adsorción del fármaco a las paredes del envase. Estos procesos son obviados en la mayor parte de ocasiones por no producirse ningún cambio visible externo; sin embargo, influyen de tal manera en la dosis de fármaco finalmente administrada al paciente, que el material del envase debe ser cuidadosamente elegido ante la preparación de una determinada MIV. En la Tabla 5.13 se muestran algunos ejemplos de sorción de aditivos a distintos envases. Como se observa, diversos aditivos lipófilos pueden sufrir procesos de absorción (biexponenciales) y/o de adsorción (de orden cero; insulina en vidrio) por la superficie interna de los envases y equipos de perfusión.

**Tabla 5.13.** Sorción de aditivos IV a diferentes envases para MIV

<b>ABSORCIÓN (envases PVC)</b>		<b>ADSORCIÓN (envases vidrio)</b>
Diazepam	Tiopental	Insulina
Clometiazol	Ciclosporina	5-Fluorouracilo
Flunitrazepam	Amiodarona	
Nitroglicerina	Vitamina A (acetato)	
Carmustina		

Los materiales plásticos utilizados en los envases de FIV son estructuras macromoleculares, de naturaleza orgánica y de alto peso molecular, que se obtienen por polimerización de estructuras más pequeñas. Existen cuatro tipos: polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC), etilvinilacetato (EVA). No son productos inertes y, por tanto, pueden interactuar con los medicamentos puestos en contacto con ellos; es decir, pueden producirse *procesos relacionados con la permeabilidad, cesión, sorción y reacciones químicas*.

Así, la *permeabilidad* o paso de moléculas, generalmente en forma de gas o vapor de  $N_2$ ,  $O_2$ ,  $CO_2$  y  $H_2O$ , a través de la paredes del PVC, especialmente de  $H_2O$ , justifica que los envases de Viaflex® se comercialicen con bolsas protectoras de PE, impermeables al  $H_2O$ , a fin de evitar la concentración de sus componentes durante el almacenamiento de los FIV.

En este sentido, cabe señalar que el estudio de estabilidad del metamizol en jeringa antes referido ha constatado una ligerísima reducción en el peso de las MIV, atribuible a la evaporación del agua, al no estar asegurada, en términos absolutos, la hermeticidad del envase. La magnitud de esta pérdida, tanto en valor absoluto como relativo, es función de la temperatura de conservación del tipo de envase.

La potencial y lenta *cesión* de plastificantes de dietilhexilftalato y partículas materiales, desde la película plástica a la disolución puesta en contacto con el envase, puede precipitarse al reaccionar con el Cremophor EL, surfactante que usan el paclitaxel, la ciclosporina y el tacrólimo. De hecho, la cantidad de plastificante extraído aumenta con el tiempo de contacto y la concentración del medicamento. Consecuentemente, la utilización de envases o equipos de perfusión de PVC no se aconseja para la preparación y administración de estos aditivos en MIV; se recomienda, en consecuencia, la utilización de envases de vidrio, polipropileno o poliolefina e, igualmente, equipos de administración sin PVC para realizar y administrar las MIV de estos medicamentos.<sup>21</sup>

La *sorción* (adsorción y absorción) de fármacos en la matriz plástica es un proceso que suele producirse en el caso del diazepam, clometiazol y nitroglicerina cuando se utilizan envases de PVC. En algunos casos pueden darse procesos de adsorción, como es el caso de la insulina sobre el PVC, PE o PP. El filgrastim se adsorbe al plástico de envases y equipos de perfusión cuando se prepara en MIV de concentración entre 5-15  $\mu\text{g/mL}$ . Para reducir al mínimo este fenómeno se aconseja, o bien preparar MIV de concentración

superior a 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , o bien añadir a la MIV albúmina 0,2%.<sup>21</sup> Igualmente, el sargramostim se adsorbe a las paredes de los envases y del equipo de administración, por lo que cuando se prepara a concentraciones por debajo de 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  requiere la adición de albúmina 0,1% para prevenir dicha adsorción.<sup>21</sup>

En el caso de la amiodarona, molécula de elevada lipofilia, se han observado pérdidas significativas por adsorción en los envase de PVC en el plazo de 24 horas. Si bien la bibliografía consultada<sup>35,36</sup> coincide en este hecho en relación a los envases de gran volumen, hay datos contradictorios en los envases de pequeño volumen (< 250 mL). No obstante, es conveniente preparar las MIV de este fármaco en envases de vidrio.

Las proteínas y péptidos experimentan, con mayor frecuencia, la unión al vidrio pudiéndose producir un fenómeno de adsorción saturable a partir de determinadas concentraciones. Como casos más típicos de adsorción a superficies de vidrio se pueden citar a la insulina y el 5-fluorouracilo.

Como consecuencia de la tendencia actual de los Sistemas de Salud, en aras a aumentar su eficiencia, a extender los servicios hospitalarios hacia los pacientes externos, en sus diferentes modalidades de Hospital de Día y Hospitalización Domiciliaria, los servicios de farmacia se han visto obligados, sin contraprestación, a dar respuesta, a los problemas que plantea la terapia intravenosa en el domicilio. Esta situación, exige a los farmacéuticos familiarizarse con los nuevos dispositivos de perfusión continua y solventar las cuestiones de estabilidad y compatibilidad, durante períodos muy prolongados, de MIV que, frecuentemente, incorporan dos y hasta tres aditivos.

Los nuevos dispositivos de perfusión continua (ver capítulo 4) constan de un reservorio, donde permanece la MIV, que puede estar fabricado de diferentes materiales plásticos. Por tanto, antes de preparar cualquier MIV hay que garantizar que el fármaco en solución es estable y compatible con el tipo de reservorio a utilizar, con el agravante de que la temperatura de la MIV es alrededor de 30-37°C, pues estos dispositivos suelen permanecer en contacto con el cuerpo del paciente, durante todo el tiempo de administración IV. Así, el sufentanilo citrato, diluido en NaCl 0,9% (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) a 32°C, en dispositivos con reservorios de PVC es incompatible ya que por absorción del fármaco sobre este material su  $T_{90}$  es inferior a 1 día. Por el contrario, esta misma MIV envasada en vidrio o polietileno es estable durante 21 días.<sup>37</sup>

Otro aspecto a tener en cuenta, en este tipo de dispositivos, es la posible evaporación del vehículo y el respectivo incremento de la concentración del fármaco. En el estudio

mencionado anteriormente, esta pérdida se cuantificó en  $1,0 \pm 0,1$  mL en una semana a  $32^\circ\text{C}$ , mientras que en las MIV preparadas en vidrio y polietileno se evaporó un máximo de 0,1 mL durante los 21 días que fueron almacenadas a la misma temperatura.<sup>37</sup> Una alternativa para reducir la absorción del sufentanilo fármaco básico ( $\text{p}K_a=8,0$ ) al PVC<sup>38</sup>, es incrementar su porcentaje de ionización, pues es la fracción no ionizada la que se absorbe. Así, las MIV de sufentanilo en NaCl 0,9%, tamponadas con citrato (pH 4,6), son estables al menos durante 48 horas en bombas de perfusión con reservorio de PVC a  $32^\circ\text{C}$ . Otra alternativa es utilizar como vehículo de la MIV G5% cuyo pH, más ácido que el del NaCl 0,9%, incrementa la fracción de fármaco ionizado y reduce la pérdida por absorción. Las MIV de sufentanilo en G5% (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) son igualmente estables en reservorios de PVC durante 48 h a  $32^\circ\text{C}$  (42).

Desde el punto de vista de la reactividad química de los actuales productos plásticos, frente a los fármacos, en general, se puede considerar inertes.

## II.5. Influencia de la temperatura sobre la estabilidad de las mezclas IV

El incremento de la temperatura suele producir una aceleración de la velocidad de la mayoría de las reacciones químicas. Desde el punto de vista físico-químico, sólo las moléculas que presentan un exceso de energía sobre un determinado nivel, denominado *energía de activación* ( $E_a$ ), son capaces de tomar parte en ella; en principio, la proporción de moléculas activadas variará de una reacción a otra y, en general, se acepta que dicha proporción depende fundamentalmente del número de colisiones que se producen.

La ecuación de Arrhenius relaciona ese número de choques (representado por el factor de frecuencia A) con la temperatura, de modo que la velocidad de reacción (Ecuación 5.6) será proporcional a la *constante de Arrhenius* y de forma exponencial a la *temperatura absoluta* ( $T$ ) y a la *energía de activación* ( $E_a$ ):

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT} \quad \text{Ec.5.6}$$

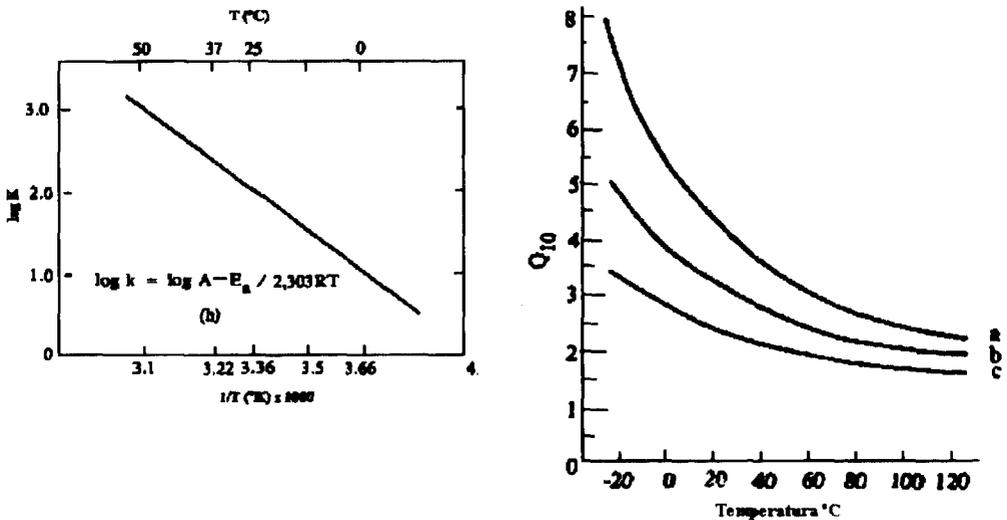
$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303 \cdot RT} \quad \text{Ec5.7}$$

El valor de A no varía sustancialmente para las reacciones de interés farmacéutico, por lo que la  $E_a$  determina la velocidad de reacción a una temperatura específica. Así, mien-

tras las reacciones con una  $E_a$  mayor tendrán una velocidad menor, la relación exponencial entre  $k$ ,  $E_a$  y  $T$  también predice que los cambios en la  $T$  tendrán un efecto relativamente mayor sobre la velocidad de estas reacciones de alta  $E_a$  que sobre las de  $E_a$  baja.<sup>11</sup> La Figura 5.6a, representación logarítmica de la ecuación de Arrhenius, permite caracterizar la influencia de la temperatura sobre una determinada reacción química al expresar los  $\log k$  frente  $1/T$ , se obtiene una recta cuya pendiente ( $-E_a/2,303R$ ), proporciona el valor de  $E_a$ .

La ecuación de Arrhenius para dos temperaturas (Ecuación 5.8) posibilita el cálculo de la velocidad de reacción a una temperatura determinada ( $T_2$ ) y su  $T_{90}$ , si previamente se conoce la  $E_a$  de la reacción a la temperatura  $T_1$ :

$$\log \frac{k_1}{k_2} = \frac{-E_a}{2,303 R} \left( \frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad \text{Ec.5.8}$$



**Figura 5.6.** (a) representación de Arrhenius: efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción; (b) efecto de la temperatura sobre el valor de  $Q_{10}$  para valores de  $E_a=25$  (a), 20 (b) y 15 (c) Kcal/ml

El conocimiento de la  $E_a$ , para un determinado tipo de reacción química, permite acceder al cálculo del  $T_{90}$  de una MIV bajo diferentes condiciones de conservación. Sin embargo, puesto que es frecuentemente difícil conocer este dato, en la práctica es útil el empleo del *coeficiente de temperatura* ( $Q_{10}$ ), o factor, por el que se incrementa la constante de velocidad ( $k$ ) de una reacción química por cada incremento de  $10^\circ\text{C}$  (Ecuación 5.9).

$$Q_{10} = \frac{k(T+10)}{k(T)} = \exp\left(\frac{-E_a}{R} \left(\frac{1}{T+10} - \frac{1}{T}\right)\right) \quad \text{Ec.5.9}$$

Por tanto, conociendo  $E_a$  de una determinada reacción química, es posible el cálculo exacto de su  $Q_{10}$ , y a partir de este dato obtener el  $T_{90}$  estimado a una temperatura ( $T_2$ ) con tan solo conocer el  $T_{90}$  a otra temperatura ( $T_1$ ), como se expresa en la Ecuación 5.10:

$$T_{90(2)} = \frac{T_{90(1)}}{Q_{10} \exp(T_2 - T_1 / 10)} \quad \text{Ec.5.10}$$

La proporcionalidad encontrada entre el valor de  $Q_{10}$  y el de la  $E_a$ , para una reacción química (Figura 5.7), evidencia que, el difundido principio sobre la duplicidad de la velocidad de una reacción homogénea, por cada  $10^\circ\text{C}$  de elevación de la  $T$ , puede considerarse, la mayoría de las veces, erróneo ya que sólo se cumple en aquellas reacciones con una  $E_a$  cercana a  $12 \text{ kcal/mol}$  ( $Q_{10}=2$ ).

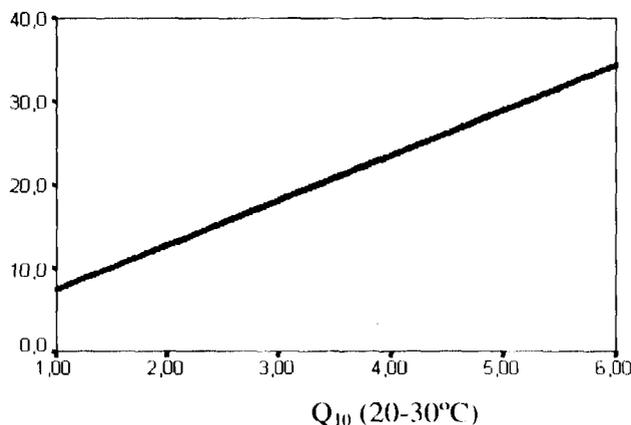
El valor de  $E_a$ , para la mayoría de las reacciones de degradación de medicamentos en MIV, oscila entre los valores de  $12,2$  y  $30 \text{ kcal/mol}$ , con lo que los cálculos aproximados de estabilidad remanente de una MIV mediante el empleo del coeficiente  $Q_{10}$  deberán adoptar, a su vez, valores entre  $2$  y  $5$ . Para cualquier cambio de temperatura, si conocemos el  $T_{90}$  para una determinada temperatura ( $T_1$ ) será factible estimar el  $T_{90}$  a cualquier otra temperatura ( $T_2$ ) si utilizamos el  $Q_{10}$  adecuado. Al ser cálculos estimados deben escogerse parámetros óptimos a fin de asegurar un  $T_{90}$  lo más "conservador" posible, dependiendo el valor de  $Q_{10}$  del sentido de la variación de la temperatura en cada caso. En la Tabla 5.14 se puede observar que cuando  $T_2$  es mayor que  $T_1$ , un valor de  $Q_{10}$  igual a  $5$

proporcionará la estimación más conservadora del  $T_{90}$  (mayor disminución de  $T_{90}$ ), mientras que si  $T_2$  es menor que  $T_1$  se debe escoger un valor de  $Q_{10}$  igual a 2 para la estimación conservadora (menor aumento de  $T_{90}$ ). Este criterio se maneja desde la perspectiva de seguridad terapéutica y de eficiencia respecto a la decisión de conservar, reciclar o desechar MIV.

**Tabla 5.14.** Efecto del sentido de la variación de  $T$  sobre la elección del  $Q_{10}$  y la estimación del  $T_{90}$ <sup>11</sup>

Dirección de la variación de temperatura	$Q_{10} = 5$	$Q_{10} = 2$
	ESTIMACION DE $T_{90}$	
$T_2$ mayor que $T_1$	MENOR	MAYOR
$T_2$ menor que $T_1$	MAYOR	MENOR

$E_a$  (Kcal/mol)



**Figura 5.7.** Relación entre la  $E_a$  y el coeficiente  $Q_{10}$  (20-30°C).

Desde la perspectiva de seguridad y de efectividad terapéutica el criterio de conservación y reciclaje de MIV, se basará en el  $T_{90}$  más bajo posible, aunque las predicciones obtenidas aplicando este criterio simplificador contienen un sesgo debido a la multiplicidad de factores influyentes en la estabilidad. No es aplicable a reacciones que no siguen la ecuación

ción de Arrhenius, como las de oxidación o degradación en el seno de una suspensión.

La estimación de  $Q_{10}$  igual a 2,3 ó 4 implica que para temperaturas de refrigeración (5°C) el valor de  $T_{90}$  será 4,9 y 16 veces mayor que a temperatura ambiente respectivamente, mientras que si se congela a -20°C, los factores serán aproximadamente 22, 140, ó 512 veces. La  $E_a$  para una determinada reacción permanece relativamente constante con la  $T$ , pero se verá influenciada por condiciones tales como concentración de hidrogeniones, concentración de hidroxilos, fuerza iónica, y presencia de otras especies moleculares en la disolución. Sin embargo, como se puede observar en la Figura 5.7b, el valor de  $Q_{10}$  disminuye al aumentar la temperatura y al aumentar la  $E_a$ , para todos los valores de  $E_a$ , con lo que el error en la estimación del  $T_{90}$  permanecerá en la parte "conservadora". En las Tablas 5.15 y 5.16 se muestran algunos ejemplos de aditivos IV de frecuente utilización en la UTIV. Asimismo, se informa de los valores de  $E_a$ , pH y  $Q_{10}$ . Puede observarse que el valor de  $Q_{10}$  oscila entre 2 y 4 y que las reacciones de hidrólisis son las más frecuentes.

La influencia de la temperatura de conservación de metamizol en MIV (Tabla 5.7) se manifiesta con distinta intensidad sobre la constante de degradación dependiendo de la concentración del fármaco. Así, al 2% la degradación es mucho menor cuando la MIV se conserva en frigorífico a 10°C ( $T_{90}$  aproximado de 6 días) que a temperatura ambiente ( $T_{90}$  de 4 días). Sin embargo, las diferencias obtenidas en el  $T_{90}$  a ambas temperaturas, para la MIV al 4% se encuentran en el límite de significación estadística.<sup>19</sup> En síntesis, la conservación en frigorífico de las MIV de metamizol sólo es recomendable para MIV del 2% o inferiores.

La influencia de la temperatura, en la estabilidad de las MIV de aciclovir sódico en G5% a temperatura ambiente (23°C) es de 35, 28 y 21 días, a concentraciones de 1, 7 y 10 mg/mL, respectivamente, y de 7 días en NaCl 0,9% a cualquiera de las tres concentraciones; al ser conservadas a 4°C se incrementa su estabilidad a 35 días en todos los casos, lo que permite su reciclaje.<sup>14</sup> En el caso de la somatostatina (Tabla 5.17), en las mezclas "todo en uno" de nutrición parenteral, su estabilidad en 7 y 16 días, las mezclas sin y con lípidos respectivamente.<sup>28</sup> se incrementa su estabilidad en 7 y 16 días, en las mezclas sin y con lípidos, respectivamente, al conservarse en frigorífico (5°C).

**Tabla 5.15.** Valores de  $E_a$  y  $Q_{10}$  (aprox.) y  $T_{90}$  ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) para algunas reacciones de degradación de aditivos IV

Aditivo	Reacción	$E_a$ (kcal/mol)	pH	$Q_{10}$	C (mg/mL)	Vehículo	$T_{90}$ ( $-20^{\circ}\text{C}$ )
Ampicilina	HCB	22,3	9,8	3,5	10-20	S	30 d
	HCA	16,4	1,4	2,5	-	-	-
	HCA	18,3	4,9	2,8	-	-	-
Ascórbico ác <sup>(1)</sup>	O anaerobia	24,0	7,5	3,9	-	-	-
Ascórbico ác <sup>(2)</sup>	O aerobia	10,0	5,5	1,8	-	-	-
Aztreonam	HCA	23,4	3,7	3,9	-	-	-
	HCA	18,2	5,4	2,8	-	-	-
	HCA	19,6	7,9	3,1	-	-	-
Cefalexina	H	26,2	5,5	4,4	-	-	-
Cefalotina	HCA	22,6	5,0	3,6	10-100	S,G	180 d (1,2)
	HCB	15,4	10,0	2,4	-	-	-
Cefadroxilo	H	21,4	7,0	3,5	-	-	-
		10,7	11,5	1,3	-	-	-
Cefamandol	H	22,9	6,0	3,7	10-20	S,G	180 d (1,2)
Cefotaxima	HCA	21,2	2,2	3,4	10	S,G	180 d (1,2)
	HCA	24,7	5,5	4,2	-	-	56 d
	HCB	9,4	8,9	1,1	-	-	20 d (1)
Cefoxitina	HCB	15,7	7,0	2,4	10-20	S,G	90 d (1)
Ciclofosfamida	H	21,8	-	3,4	-	-	-
Clindamicina	H	29,1	4,0	5,2	3-12	S,G	56 d (1,2)
		38,0	1,1	8,6	-	-	-
		32,9	7,5	6,4	-	-	-
Cloranfenicol	H	24,0	6,0	3,9	10	S,G	180 d
Diazepam	H	18,4	6,2	2,8	-	-	-
Digoxina	H	27,3(*)	1,2	4,5	-	-	-
Eritromicina	H	18,6	7,0	2,9	1-10	S	30 d (1)
5-Fluorouracilo	H	30,9	7,9	5,8	-	-	-
		24,4	9-10	4,0	-	-	-
Furosemida	H	23,5	-	3,8	-	-	-
Hydrocortisona <sup>(3)</sup>	O	-	-	-	-	-	-
Meperidina	H	20,6	9,14,	3,3	-	-	-
Meticilina	H	18,3	5	2,8	-	-	70 d (1)
Metotrexato	H	23,1	8,0	3,8	-	-	-
Mitomycin-C	H	19,4	6,5	3,0	-	-	-
Nitroglicerina	H	12,6	-	2,0	-	-	-
Penicilina-G	H	17,6	1,2	3,0	0,6-20M	S,G	30 d (1,2)
		22,7	9,6	3,7	-	-	-

(H) Hidrólisis; (HCA) Hidrólisis catálisis ácida; (HCB) Hidrólisis catálisis básica; (1) oxidación anaerobia; (2) oxidación aerobia; (3) oxidación; (\*) Valor estimado (1) Descongelación a temperatura ambiente (2) por microondas

**Tabla 5.16.** Valores de  $T_{90}$  ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) para algunas reacciones de degradación de aditivos IV

Aditivo	C (mg/mL)	Vehículo	$T_{90}$ ( $-20^{\circ}\text{C}$ )
Amikacina	2-20	S,G	30 d (1,2)-
Cefazolina	10-20	S,G	180 d (1,2)
Cefonicid	5-40	S,G	56 d
Cefoperazona	10-50	S,G	20 d (1)
Cefradina	10	S,G	28 d (1)
Ceftazidima	10-20	S	30 d (1)
Ceftriaxona	10-20	G	180 d
Cefuroxima	7,5-15	S,G	180 d
Cimetidina	6-12	S,G	28 d(1,2)
Cloxacilina	5-20	S,G	30 d (1)
Doxiciclina	0,1-1,0	S,G	56 d (1)
Doxorrubicina	2	Agua	30 d (1)
Gentamicina	0,8-1,0	S	30 d (1,2)
Oxacilina	10	G	30 d (1,2)
Piperacilina	10-30	S,G	30 d (1,2)
Ticarcilina	10-100	S,G	30 d (1,2)
Tobramicina	0,5-1,0	S,G	30 d (1,2)
Vancomicina	1-5	S,G	63 d

**Tabla 5.17.** Estabilidad de la somatostatina en unidades nutrientes parenterales a temperatura ambiente y en nevera<sup>28</sup>

	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Con lípidos	Sin Lípidos
$T_{90}$ (días)	5	50,4	20,3
	25	34,8	13,3

En la Tabla 5.18 se observa la influencia de la temperatura sobre el  $T_{90}$  de las MIV de amiodarona, a diferentes concentraciones.<sup>20</sup> Por tanto, la conservación en frigorífico de las MIV de amiodarona en G5% sería una práctica aconsejable, preferentemente cuando se realicen MIV a concentración de 4,5 mg/mL, pero no tiene una utilidad evidente para las MIV más diluidas.

**Tabla 5.18.** *Influencia de la temperatura en la estabilidad de MIV de amiodarona en G5%*<sup>20</sup>

Temperatura (°C)	T <sub>90</sub> (días)	
	0,6 mg/mL	4,5 mg/mL
21 ± 6,5	50	7
11,5 ± 1,5	126,5	10,5

Ahora bien, no siempre un descenso de temperatura proporciona una menor velocidad de degradación, sino todo lo contrario. El ejemplo más conocido son las sustancias que sufren reacciones bimoleculares en congelación. Este es el caso, de la reacción de hidrólisis de las  $\alpha$ -amino-penicilinas (amoxicilina, ampicilina). Estas penicilinas en disolución, en el ámbito de temperaturas de 0°C a -20°C, son hidrolizadas mucho más rápidamente que a 5°C, o incluso que a 20°C. Este particular comportamiento se debe a que la temperatura eutéctica de la disolución es inferior a -20°C, lo que implica que entre 0 y -20°C existe una porción del sistema en fase líquida, con una alta concentración (sobre-saturación) de penicilina. Debido a la autocatalisis fuertemente concentración-dependiente de las aminopenicilinas, entre 0 y -20°C, y especialmente en medio alcalino, se produce un gran incremento en la hidrólisis de la  $\beta$ -lactama.<sup>13,27</sup>

La interpretación de los efectos de la temperatura sobre las reacciones de oxidación se hace difícil por la existencia de múltiples etapas en la mayoría de este tipo de procesos y debido, principalmente, a que la solubilidad del oxígeno en el agua es dependiente de la temperatura. Así pues, teóricamente el cumplimiento de la relación temperatura/velocidad de reacción según las ecuaciones de Arrhenius no debería ser válido para este tipo de reacciones. Sin embargo, en la práctica, y sobre un limitado ámbito de valores de temperaturas, puede observarse este tipo de relación, debiéndose tener en cuenta que la  $E_a$  calculada será "aparente", e incluirá la dependencia de la solubilidad del oxígeno con la temperatura.<sup>12</sup>

Por un planteamiento similar, las reacciones de degradación que transcurren en el seno de suspensiones no seguirán la teoría de Arrhenius, pues en este caso la temperatura influye de manera muy dispar sobre la solubilidad del aditivo IV y por consiguiente en la

velocidad de degradación. Por último, otro tipo de reacciones que no cumplen la relación velocidad/temperatura serán las reacciones en estado sólido, que no se tratarán. A fin de asegurar los cálculos estimativos, es importante disponer de los datos de estabilidad de aditivos IV. En las Tablas 5.15 y 5.16 se observa el alto valor práctico de la disponibilidad del  $T_{90}$  para algunos aditivos IV a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Asimismo, se aprecia la amplia variabilidad de este parámetro (28 días para cimetidina y 30 semanas para cefoxitina).<sup>39,40,41</sup>

Estos datos precisan dos observaciones; primero, que los valores de  $T_{90}$  están sesgados por el límite de tiempo adoptado en cada estudio de estabilidad, esto es, que deben ser considerados como  $T_{90}$  "mínimos"; segundo, que los datos están referidos a estabilidad química, por lo que las características de esterilidad de las MIV indicadas estarán en íntima relación con las condiciones en que se preparen inicialmente.

Si los medios lo permiten, la UTIV debe ser capaz de reutilizar un alto porcentaje de las MIV devueltas no utilizadas; el dominio de los datos sobre estabilidad, tanto a  $5^{\circ}\text{C}$  como a  $-20^{\circ}\text{C}$  es imprescindible para elaborar un programa efectivo y seguro de reciclaje (ver capítulo 8).

## II.6. Efecto de la luz y otras radiaciones

La fotólisis o degradación fotoquímica es un fenómeno que afecta a no pocos aditivos IV. En efecto, la posibilidad de que la luz, u otras radiaciones, promuevan la etapa de inicio de una reacción de oxidación, mediante la formación de radicales libres, o bien la hidrólisis, es sin duda alta por cuanto que, además, el aditivo está en disolución (libre). En efecto, la exposición a la luz de un aditivo en disolución produce más alteración que en el producto puro (por ejemplo liofilizado o en disolución concentrada no acuosa) debido a que la irradiación del agua produce radicales libres que poseen un efecto oxidante adicional sobre el principio activo.

Un aditivo fotosensible, expuesto a la luz, se descompone independientemente de la temperatura, dado que los factores que inciden sobre la velocidad de fotodescomposición son la intensidad de luz y su longitud de onda; esto es, cantidad y tipo de radiación. La más perjudicial es la longitud de onda del espectro de absorción UV (200-400 nm).

De acuerdo con la teoría de Planck, al disminuir la longitud de onda se incrementa la energía del fotón, por ello las longitudes de onda entre 290 y 450 nm (luz UV) causan mayor fotólisis que la luz con longitud de onda entre 450-750 nm (visible). Las lámparas incandescentes emiten sólo luz visible, mientras que las lámparas de fluorescencia (muy

comunes en los hospitales) emiten algo de luz UV además de visible. Por otra parte, la luz solar es una mezcla de varias radiaciones, presentando UV, visible y algo de IR. De cualquier forma, la luz solar directa no suele alcanzar de forma significativa a las MIV en un hospital.<sup>42</sup>

Los aditivos susceptibles de degradación por fotólisis, se envasan generalmente en ampollas o viales de color topacio, los cuales absorben las radiaciones de entre 290 y 450 nm. En la Figura 5.8. se puede observar el barrido de transmisión del vidrio topacio. Cuando el espesor de este tipo de vidrio es de 4 mm sólo permite el paso de radiación con una longitud de onda superior a 450 nm, evitándose de esta forma el acceso de radiación UV. Sin embargo, un vidrio topacio de 2 mm de espesor deja pasar todavía un 10% de la radiación UV con una longitud de onda de 350 nm.<sup>22</sup> En cualquier caso, admitida la óptima conservación de un medicamento fotosensible a realizar una MIV se debe proteger de la luz el envase, mediante un material opaco a las radiaciones, papel de aluminio o más práctico es la utilización de bolsas fotoprotectoras de plástico. Algunas cabinas de flujo laminar llevan incorporadas fuentes de luz UV que, lógicamente, deben estar apagadas cuando se manejan estos aditivos. La luz solar directa destruye rápidamente la riboflavina, a cualquier pH, así como al nitroprusiato sódico, adriamicina, el cis-platino, dacarbacina, daunomicina, carmustina, anfotericina B o el nimodipino. A veces, más que prevenir la degradación del principio activo se pretende evitar la formación de productos tóxicos, tal y como sucede con la anfotericina-B.

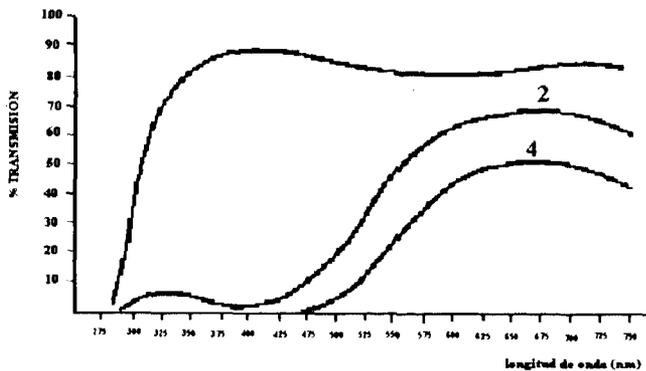


Figura 5.8. Espectro de transmisión de dos tipos de vidrio topacio<sup>22</sup>

Las microondas forman parte del espectro electromagnético y presentan una longitud de onda superior a la radiación IR. Normalmente no causan ionización ni degradación de los aditivos IV, pero si no son adecuadamente controladas pueden llegar a provocar un calentamiento rápido de las disoluciones acuosas hasta ebullición, con la potencial descomposición de las MIV expuestas.<sup>42</sup> En este contexto, se debe considerar el efecto de las microondas sobre las MIV congeladas a -20 / -40 °C. Este método utilizado frecuentemente para su descongelación rápida en vez de dejar a temperatura ambiente los envases, se puede generalizar que, dependiendo de las siguientes características puede o no ser recomendable su uso para el fin:

- Intensidad y tiempo de radiación
- Temperatura alcanzada en el proceso
- pH de la MIV a descongelar
- Concentración y estructura química del aditivo
- Composición del FIV

Así pues, no debe emplearse este método de descongelación si no se tiene una certeza documentada de su no influencia sobre la estabilidad. Por ello, en las Tablas 5.15 y 5.16 se exponen, cuando existen datos en la bibliografía que así lo indiquen, el método recomendado para la descongelación de las MIV incluidas.

### III. COMPATIBILIDAD FÍSICO-QUÍMICA DE LAS MIV

Las principales incompatibilidades físico-químicas que se pueden presentar durante la realización de una MIV o bien durante el periodo de conservación y/o administración se referencian en la Tabla 5.19.

**Tabla 5.19.** *Incompatibilidades físico-químicas de las MIV*

Precipitación	Formación de espuma
Cambio de color	Turbidez
Formación de gas	Nebulización

La **precipitación** en las MIV, es sin duda, la incompatibilidad más frecuente y, posiblemente, más peligrosa. Normalmente, este proceso no es instantáneo sino que presenta un período de latencia por lo que, en MIV múltiples, de existir, el aditivo coloreado deberá adicionarse en último lugar, a fin de no enmascarar la precipitación. Así, por ejemplo, en el caso de una MIV de diazepam (concentración mayor de 0,05 mg/mL) con vitaminas del complejo B, fuertemente coloreadas, si se adicionan éstas en primer lugar se impide la percepción visual de los cristales de diazepam (color amarillo) que emigran hacia las paredes del envase de vidrio. Ejemplos típicos de incompatibilidades por precipitación se presentan en la MIV de ClK o Cl<sub>2</sub>Ca en manitol 20%, en las que se puede observar una rápida cristalización del manitol. En la práctica, las MIV múltiples deben evitarse, salvo algunas que hayan sido estudiadas en cuanto a su compatibilidad y aporten ventajas terapéuticas y/o económicas, como puede ser la asociación de clindamicina y gentamicina en la profilaxis quirúrgica. En cualquier MIV múltiple debe redactarse un procedimiento de actuación que establezca el orden de adición.<sup>43</sup>

La precipitación también puede tener lugar en el mismo equipo de perfusión, al adicionar a través de goma de gotero o bien en minibolsas en "equipo en Y", y este hecho no siempre es tenido en cuenta. Las nuevas técnicas de administración de aditivos permiten obviar la mayoría de estas incompatibilidades (sistemas retrógrados, etc.). Sin embargo, el caso de los sistemas de venipuntura heparinizados (heparin-lock), como vía de administración de aditivos, es un aspecto poco documentado, a pesar de su existencia. En consecuencia, debe hacerse hincapié en la necesidad de un adecuado lavado del "tapón de heparina" con NaCl 0,9% antes y después de la adición de cualquier fármaco. En efecto, la heparina, un mucopolisacárido polisulfatado aniónico, puede interactuar con diversos medicamentos de alto peso molecular de tipo catiónico, como clorpromazina, gentamicina, meperidina, etc., para formar precipitados rápidamente.<sup>13</sup>

Cuando se administra furosemida en perfusión IV por una vía primaria, no deberá adicionarse a través del mismo equipo gentamicina ni netilmicina, pues puede precipitar de inmediato el diurético, efecto que sin embargo no ha sido observado con tobramicina ni amikacina.<sup>44</sup>

El principal factor influyente en la precipitación de un medicamento en una MIV, después de la solubilidad intrínseca de dicho medicamento en el FIV, es el pH. Otros factores como el efecto salino, la complejación y las características de los excipientes,

presentan menor importancia. En este sentido, se debe recordar siempre la posibilidad de que ácidos orgánicos débiles y bases amínicas precipiten, en forma de sus correspondientes sales solubles (sódicas y clorhidratos especialmente), cuando son adicionadas a FIV cuyo pH sea dos unidades mayor que el correspondiente  $pK_a$  del ácido o la base libre, respectivamente. Las ecuaciones que permiten calcular el pH de precipitación ( $pH_p$ ) de un ácido débil (Ecuación 5.11) y de una base débil (Ecuación 5.12)<sup>8</sup> son:

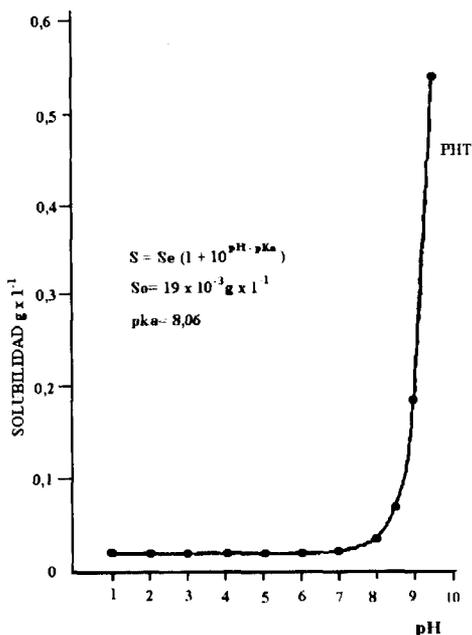
$$pH_p = pK_a + \log \frac{s - s_0}{s_0} \quad (\text{Ec.5.11})$$

$$pH_p = pK_a - \log \frac{s - s_0}{s_0} \quad (\text{Ec.5.12})$$

Donde  $s$  es la concentración total del aditivo y  $s_0$  es su solubilidad intrínseca en agua;  $pH_p$  del ácido es el pH por debajo del cual precipita la forma ácida, mientras que el  $pH_p$  de la base es el pH por encima del cual precipita la forma básica. Por lo general, los medicamentos ionizados son más solubles que las formas no ionizadas. Es por ello muy útil conocer, previamente a la realización de una mezcla intravenosa, el pH y el comportamiento ácido-base de sus componentes. Utilizando las ecuaciones de solubilidad en función del pH, ha de asegurarse que la MIV presenta un pH superior al deducido de la ecuación (sales de ácidos débiles) o bien superior al calculado en la ecuación (sales de bases débiles).

Así por ejemplo, la fenitoína (PHT) es un ácido débil con un  $pK_a$  de 8,06. Los preparados comerciales de este aditivo (50 mg/ml) están formulados con 10% etanol, 40% propilenglicol y 50% de agua, con hidróxido sódico para ajustar el pH a 12. En este vehículo, la solubilidad de PHT es de 1 mg/ml, mientras que en agua es cincuenta veces menor; es decir, tan sólo de 0,02 mg/ml. Así pues, el pH de las MIV con este aditivo debe ser suficientemente alcalino como para garantizar su compatibilidad. Se ha propuesto como pH crítico valores cercanos a 10, y se ha aconsejado el NaCl 0,9% como vehículo más idóneo que la Glucosa 5%; asimismo, la concentración en la MIV debe ser de 0,1 a 0,5 mg/mL si se desea soslayar su precipitación durante al menos 24 horas mantenida a temperatura ambiente. Por este motivo, serán de elección fluidos que proporcionen un pH lo más elevado posible, de forma que el porcentaje de forma ionizada sea mayor y se reduzca el riesgo de precipitación. En la Figura 5.9 se expone el perfil de solubilidad de la

PHT sódica en función del pH de la MIV. Obviamente, cualquiera de los FIV con un pH inferior debe considerarse incompatible por cuanto la precipitación de la PHT sódica está favorecida. Esta condición no se presentaría si el medicamento adicionado presentara una naturaleza básica débil. En efecto, la morfina ( $pK_b=6,13$ ) presenta un margen de estabilidad más amplio en los FIV de pH inferior a 5 (G5%) que superior a este valor (bicarbonato 1/6 M).



**Figura 5.9.** Perfil de pH / solubilidad de fenitoína sódica

Otro ejemplo interesante lo constituye el diazepam, benzodiazepina de muy elevada lipofilia, es formulada en disolución con una concentración de 5 mg/mL en su presentación en ampollas. Estas contienen, como cosolventes, propilenglicol (40%), etanol (10%), alcohol benílico (1,5%) y agua, ajustándose el pH a un valor de 6,4-6,6 con un tampón de benzoato sódico. En la Tabla 5.20 se expone la solubilidad del diazepam, en distintas diluciones de la formulación original, así como en agua, NaCl 0,9% y G5%.

Según estos datos, conviene hacer notar que la dilución de una ampolla de diazepam (10 mg) en un FIV, para generar una MIV, exige que la concentración final en la misma sea inferior a un 10% el límite de solubilidad del fármaco en dicho medio. Esta situación se cumple solamente si la dilución es superior a cien veces el volumen de diazepam que garantiza una concentración final menor de 0,05 mg/mL inferior a los límites de precipitación tanto en Glucosa 5% como en NaCl 0,9%.

**Tabla 5.20.** Solubilidad de diazepam en varias diluciones de la formulación original y en agua, G5% y NaCl 0,9%

Vehículo	Solubilidad (mg/mL)	Volumen (ml) necesario para una ampollas (10 mg)
Disolvente 100 %	5,2	2
Disolvente 50 %	1,6	6
Disolvente 10 %	0,072	140
Agua	0,053	189
Glucosa 5 %	0,056	178
NaCl 0,9 %	0,045	222

Además del pH de los FIV, el propio carácter ácido-básico de un aditivo condiciona mucho las posibles incompatibilidades que pueda presentar, especialmente la precipitación. En general, las sales (sódicas, potásicas) de los ácidos débiles interaccionan con las sales (cloruros, fosfatos) de las bases débiles. Por otra parte, factores como densidad de carga del ión metálico, el  $pK_a$  del aditivo, el orden de adición y la concentración del aditivo condicionan también una posible precipitación.

Un aspecto no muy conocido, y en consecuencia no considerado durante la realización de MIV, son los posibles efectos de los excipientes del aditivo sobre las incompatibilidades; así, por ejemplo, los viales comerciales de naftato de cefamandol contienen carbonato de sodio, que puede llegar a precipitar como carbonato cálcico y/o magnésico cuando se incorpora a FIV con Hartman, Isolyte-E y Ringer.<sup>45</sup> Es necesario, pues, disponer de la composición y cantidad de los excipientes (diluyentes, estabilizadores, etc.) que intervienen en la formulación de los inyectables intravenosos que, para su correcta administración, requieren ser diluidos con otros FIV.

La posibilidad de formación de complejos debe tenerse en cuenta para medicamentos orgánicos con grupos nitrogenados y azufrados, entre otros, al actuar como puntos de carácter básico, más o menos duros, con capacidad para ceder pares de electrones. En consecuencia, estos preparados pueden formar complejos solubles o insolubles con los cationes divalentes, ácidos más o menos duros, presentes en ciertos FIV. Esta situación se presenta con los aminoglucósidos y los iones calcio y magnesio; con las tetraciclinas y el calcio; con los l-aminoácidos y ciertos oligoelementos, etc.

Cuando se trabaja a concentraciones límite y con aditivos que interaccionan con electrolitos, el **efecto salino** puede ser el condicionante de la precipitación del aditivo en una MIV. Así, la adición de ClNa o ClK a manitol 20%, favorece su cristalización y el aumento del número de partículas. La anfotericina-B, a la media hora de su adición a un envase de NaCl 0,9%, precipita más del 50% de su concentración inicial, debido a la rotura por solvatación iónica, de la suspensión coloidal del antifúngico. Además, el producto comercial presenta como excipiente un tampón fosfato, que limita, a su vez, la selección de FIV, especialmente los polielectrolíticos que contengan calcio.

El **cambio de color** en una MIV no implica necesariamente incompatibilidad entre el aditivo y el FIV; así, la aminofilina, la dopamina, la dobutamina, entre otros aditivos, adquieren con cierta prontitud diferentes coloraciones en G5% que no implican degradación química del medicamento. En el caso de las MIV de metamizol (Nolotil®) en NaCl 0,9% entre 2-3 horas tras su preparación, se desarrolla una coloración amarillenta. Este proceso es imputable a la formación de 4-metilaminoantipirina, sin que su presencia implique pérdida de actividad.<sup>19</sup> En otros casos, un cambio de color expresa pérdida de actividad terapéutica (Insulina).<sup>22</sup> Así mismo, ácido ascórbico en MIV con oligoelementos se oxida con rapidez desarrollándose un color azul y la Mitomicina-C intensifica visiblemente su color violeta, en MIV con G5% dada su rápida degradación.<sup>18</sup> También la cimetidina en las unidades nutrientes parenterales que contienen ion cobre como oligoelemento, desarrollan color azul como consecuencia de la formación de un quelato.

Otra incompatibilidad, la **formación de espuma** en las MIV es un fenómeno menos frecuente de tipo físico presente durante la preparación, por ejemplo, de disoluciones IV de altas dosis de gammaglobulinas. Su importancia a efectos de pérdida de seguridad de la MIV no ha sido discutida ya que el fenómeno desaparece en reposo.

La **formación de gas** es un fenómeno de mayor transcendencia y es habitual cuando se utilizan aditivos de pH fuertemente ácido con FIV de pH alcalino tales como  $\text{CO}_3\text{HNa}$  1/6 M (pH=8,5). Así, la reconstitución de ciertos viales comerciales de ceftazidima, que generan dióxido de carbono que, según algunos autores, pueden producir aerosoles y pérdidas durante su manipulación.<sup>46</sup>

Los procesos de **nebulización y turbidez**, tan pasajeros como desapercibidos en ocasiones para el preparador de MIV, suelen ser indicativos de condiciones inadecuadas de mezclado. Su mayor inconveniente es la posibilidad de ser origen de procesos de precipi-

tación, mediados por el tiempo, o ser fuente de partículas subvisibles (inferior a 40  $\mu\text{m}$  de diámetro).

#### IV. MEZCLAS INTRAVENOSAS BINARIAS Y TERNARIAS

Cuando dos o más medicamentos IV se mezclan, en una preparación única, puede verse comprometida la estabilidad de uno o, incluso, de todos los componentes de la MIV. El cambio de pH de la MIV simple, al adicionar un nuevo aditivo puede causar inestabilidad química o, incluso, de precipitación de uno o más de los principios activos presentes en la misma. Por tanto, predecir las potenciales inestabilidades e incompatibilidades entre fármaco y vehículo, fármaco/fármaco, y fármaco/excipientes requiere conocer los factores que pueden influir o afectar la estabilidad física y química de todos los componentes.<sup>47</sup>

Uno de los campos que más ha impulsado la preparación de MIV binarias y ternarias ha sido la quimioterapia antineoplásica. Estas **MIV múltiples** representan una mayor comodidad para la administración de los regímenes de quimioterapia antineoplásica combinados, que se han convertido en el tratamiento estándar de una gran variedad de tumores. La ventaja de los esquemas múltiples o combinados reside en el aumento de eficacia que produce el ataque de la división celular en las diferentes fases en que se desarrolla. Aunque existe gran cantidad de información sobre la estabilidad de antineoplásicos en MIV de un único componente, no ocurre lo mismo cuando se pretenden mezclar dos o más aditivos en la misma MIV. Además, estos regímenes suelen acompañarse de otros medicamentos (profilaxis antiemética, adyuvantes para la prevención de toxicidad, etc.), lo que ha propiciado dichas asociaciones que resultan coste-efectivas en términos económicos y mejoran la calidad de vida de los pacientes, sin comprometer los resultados terapéuticos. Todo esto ha ocasionado el desarrollo de un gran número de estudios sobre la estabilidad y compatibilidad de MIV que contienen dos o más citostáticos o adyuvantes, algunos de cuyos resultados se muestran en las Tablas 5.21 y 5.22.<sup>47</sup>

Igualmente, se ha estudiado la posibilidad de combinar cisplatino o carboplatino y paclitaxel en un mismo vehículo, dado que ambos fármacos están siendo evaluados en el tratamiento de determinados tumores, como ovario, mama, y pulmón.<sup>48</sup> Así, se estudió la estabilidad de MIV binarias de cisplatino (0,2 mg/mL) o carboplatino (2 mg/mL) con paclitaxel a dos concentraciones distintas (0,3 y 1,2 mg/mL), únicamente en NaCl 0,9% en el caso de las MIV con cisplatino y también en G5% para las MIV de carboplatino, en

bolsas de poliolefina, a 4°C, 23°C y 32°C. En este estudio se observó que el cisplatino, que presenta una buena estabilidad en NaCl 0,9%, en presencia de paclitaxel se descompone y la velocidad de degradación depende de la concentración de paclitaxel (Tabla 5.23). En el caso del carboplatino, su degradación es independiente de la concentración de paclitaxel, y es dependiente de la temperatura y, sobre todo, del vehículo utilizado. Así, las MIV binarias de carboplatino y paclitaxel en NaCl 0,9% son estables 7 días a 4°C, 3 días a 23°C y 1 día a 32°C, mientras que dichas MIV en G5% son estables 7 días a cualquiera de las tres temperaturas. Sin embargo, y a pesar de estos resultados, la utilidad de estas MIV está limitada por la **precipitación microcristalina del paclitaxel**, que se produce en algunas mezclas a los 3 días y en todas a los 5 días.

En el campo de la **profilaxis antiemética** se ha demostrado la compatibilidad y la estabilidad química de MIV ternarias formadas por dexametasona (0,4 mg/mL), difenhidramina (2 mg/mL) y metoclopramida (4 mg/mL) en NaCl 0,9% durante 14 días a 3°C, 23°C y 30°C.<sup>21</sup> En cambio, cuando en dicha MIV se sustituye la metoclopramida por loracepam (0,04 mg/mL), se producen pérdidas de este aditivo del 8, 10 y 15% en 24 horas a 3°C, 23°C y 30°C, respectivamente.<sup>21</sup>

El tratamiento de pacientes en determinadas condiciones, como pacientes oncológicos terminales, puede llevarse a cabo con éxito en el domicilio del propio paciente utilizando dispositivos de perfusión continua que permiten mantener concentraciones plasmáticas efectivas del fármaco de forma sostenida. Además, frecuentemente es necesario recurrir a una combinación de 2 o incluso de 3 fármacos, con diferentes efectos terapéuticos (analgésicos, sedantes y antiespasmódicos) con lo que aparece el problema de la compatibilidad de dichas MIV múltiples en los dispositivos de infusión utilizados.

Una de las MIV más utilizadas es la de morfina, midazolam y escopolamina. La MIV ternaria de morfina (4-10 mg/mL), midazolam (0,5-3 mg/mL) y escopolamina (0,06 mg/mL) resulta estable y compatible durante al menos 7 días a 37 °C y protegidas de la luz en dispositivos de infusión continua (Baxter®).<sup>49</sup>

Del mismo modo se ha estudiado la estabilidad y la compatibilidad de las MIV de midazolam (0,5-4,0 mg/mL) y haloperidol (0,1-1,0 mg/mL) en NaCl 0,9% conservadas en infusores de perfusión continua (Baxter®) a 37°C, es decir, simulando las condiciones de administración al paciente. Considerando que la solución es estable mientras la concentración de ambos aditivos se mantiene por encima del 90% de la inicial, dichas MIV

son estables durante 4 días.<sup>50</sup> Otras MIV binarias testadas son las de sufentanilo y bupivacaina en NaCl 0,9%, que son estables durante 48 horas en reservorios de PVC.<sup>51</sup>

**Tabla 5.21. Estabilidad de MIV binarias de fármacos antineoplásicos<sup>47</sup>**

Fármaco	Concentración (mg/mL)	Fluido	Estabilidad
<b>5-Fluorouracilo</b>	10		
Ciclofosfamida	2	NaCl 0,9%	15 días TA
Floxuridina	10	NaCl 0,9%	15 días TA
Etopósido	0,2	NaCl 0,9%	7 días TA
Metotrexato	0,03	NaCl 0,9%	15 días TA
Leucovorin	0,14	NaCl 0,9%	15 días TA
Epirrubicina	0,5-1,0	NaCl 0,9%	< 1 día
<b>Cisplatino</b>	0,2		
Etopósido	0,4	NaCl 0,9%	7 días TA y oscuridad
Etopósido	0,2	NaCl 0,9%	15 días TA y oscuridad
Etopósido	0,4	NaCl 0,9%	48 h TA y oscuridad
Fluorouracilo	10	NaCl 0,9%	< 24 h TA
Floxuridina	10	NaCl 0,9%	7 días TA y oscuridad
Leucovorin	0,14	NaCl 0,9%	15 días TA y oscuridad
MESNA	1	API	< 12 h TA
<b>Metotrexato</b>	0,3 0,5		
Vinblastina	0,003	NaCl 0,9%	Variable
Ciclofosfamida	2	NaCl 0,9%	7 días TA
<b>Ifosfamida</b>	50		
MESNA	40	NaCl 0,9%	14 días
Epirrubicina	1	NaCl 0,9%	14 días
Cisplatino	0,2	NaCl 0,9%	7 días TA
Fluorouracilo	10	NaCl 0,9%	5 días TA
Etopósido	0,2	NaCl 0,9%	7 días TA
<b>Doxorrubicina</b>	0,5-1,5		
Vinblastina	0,075-0,15	NaCl 0,9%	5 días TA
Fluorouracilo	50	NaCl 0,9%	< 1 día
Vincristina	0,003-0,05	NaCl 0,9%, G5%	14 días TA y oscuridad
<b>Carboplatino</b>	1		
Bicarbonato sódico	16	API	< 1 día TA
Floxuridina	10	API	7 días TA
Ifosfamida	1	API	5 días TA
Etopósido	0,2	API	7 días TA
MESNA	1	API	< 1 día TA

TA temperatura ambiente

**Tabla 5.22.** Estabilidad de MIV binarias de fármacos antineoplásicos<sup>47</sup>

Fármaco	Concentración (mg/mL)	Fluido	Estabilidad
Cisplatino Etopósido Ifosfamida	0,2 0,2 2,0	NaCl 0,9%	5 días TA
Carboplatino Etopósido Ifosfamida	1,0 0,2 2,0	API	7 días TA
Cisplatino Etopósido Ciclofosfamida	0,2 0,2 2,0	NaCl 0,9%	7 días TA
Daunorrubicina Etopósido Citarabina	0,033 0,4 0,27	NaCl 0,9%, G5%	72 h 20°C y oscuridad
Fluorouracilo Floxuridina Leucovorin	5,0 0,7 0,14	NaCl 0,9%	15 días TA
Ciclofosfamida Fluorouracilo Metoteraxato	2,0 10,0 0,03	NaCl 0,9%	15 días TA
Cisplatino Floxuridina Leucovorin	0,2 0,7 0,14	NaCl 0,9%	7 días TA
Cisplatino Floxuridina Etopósido	0,2 0,7 0,3	NaCl 0,9%	7 días TA
Ifosfamida MESNA Epirubicina	50,0 80,0 0,50	NaCl 0,9%	Inestable

TA: temperatura ambiente

**Tabla 5.22.** Estabilidad de MIV ternarias de fármacos antineoplásicos.<sup>47</sup>

Temperatura (°C)	Cisplatino (0,2 mg/mL) + Paclitaxel		Carboplatino (2 mg/mL) + Paclitaxel				
	Concentración Paclitaxel (mg/mL)	Estabilidad (días)	Concentración Paclitaxel (mg/mL)	Vehículo	Estabilidad (días)		
4 23 32	0,3	7 7 7	0,3	NaCl 0,9%	7 3 1		
4 23 32		1,2			< 1 < 1 < 1	G5%	7 7 7

Otra área de la farmacoterapia que ha impulsado la investigación de la estabilidad y compatibilidad de las MIV de múltiples aditivos ha sido la profilaxis antibiótica quirúrgica, pues con mucha frecuencia se suelen emplear dos antimicrobianos juntos para alcanzar una mayor cobertura frente a los microorganismos patógenos más probables según la localización de la intervención. Así, se ha propuesto la utilización de MIV binarias de clindamicina (900 mg) y gentamicina (100 mg) cada 8 horas, como una alternativa frente a las MIV simples de clindamicina (600 mg) cada 6 horas y gentamicina (100 mg) cada 8 horas, demostrando que dicha MIV es estable durante 24 horas a temperatura ambiente.<sup>52</sup> Posteriormente, se estudió la compatibilidad y estabilidad química de MIV binarias de metronidazol con gentamicina y tobramicina. Dichas MIV se prepararon adicionando a la presentación comercial diluida de Metronidazol (Flagyl® IV, Lab. Rhône-Poulenc, 500 mg/100 mL) 80 mg de gentamicina o 100 mg de tobramicina. La estabilidad de dichas MIV se mantiene durante 48 horas a 25°C, mientras que a 5°C son estables 10 y 12 días, respectivamente, para las MIV de gentamicina y tobramicina.<sup>52</sup> Otros autores demostraron también la estabilidad y compatibilidad de MIV binarias de cefazolina (1 g) en metronidazol (500 mg/100 mL) durante al menos 3 días a 8°C.<sup>53</sup>

Otras combinaciones de antibióticos estudiadas son el aztreonam (10-20 mg/mL) y clindamicina (3-6 mg/mL) tanto en G5% como en NaCl 0,9%, permaneciendo estables durante al menos 48 horas a 22-23°C y 7 días a 4°C,<sup>54</sup> observándose que la estabilidad de dichas MIV binarias era independiente de la concentración y del vehículo utilizado, mientras que sí dependía de la temperatura de conservación.

La técnica de utilizar un solo vehículo IV para la administración de dos antibióticos (MIV múltiple) reduce considerablemente el tiempo de preparación y administración (42%), el volumen total administrado (50%), las posibles molestias al paciente y el coste global del tratamiento/día (10-13%), además de facilitar el cumplimiento de la prescripción. Desde el punto de vista técnico, la prolongada estabilidad de estas MIV binarias, conservadas en frigorífico, permite su preparación en lotes, evitando la sobrecarga de trabajo de la UTIV en horas punta.<sup>19</sup>

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Jiménez NV. Unidad de Mezclas IV. En: Asociación Española de Farmacia Hospitalaria, ed. Libro blanco de la AEFH. Zaragoza, 1987:207-24
2. Turco SJ y King RE. Mezclas intravenosas. En: Remington Farmacia. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1987:2092-105.
3. Ordovás Baines JP, Jiménez Torres NV. Estabilidad y compatibilidad de las mezclas intravenosas. En: Jiménez Torres NV, ed. Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial. 3ª edición. Valencia: Nau Llibres, 1988:173-204.
4. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, ed. Situación de la Farmacia Hospitalaria. Encuesta 1995. S.E.F.H. Boletín informativo 1996;XX:1-100
5. Shaw BA, Bithell AE. Initiating an IV additive service. *Brit J Pharm Pract* 1987;9:158-63.
6. Burhardt JP. Further justification for use of premixed IV admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1983;40:14-62.
7. Allwood MC. Practical guides I: Central intravenous additive services. *J Clin Pharm Ther* 1994;19:137-45.
8. Franquesa R. Estabilidad de medicamentos. Barcelona: A.E.F.I, 1985.
9. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Strategy and tactics of stability testing. En: Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals. New York: John Wiley & sons E., 1986:135-59.
11. Pérez C, Font I, Jiménez NV. Sorción de Alcohol Benílico sobre envases de PVC. *Ciencia e Industria Farmacéutica* 1986;5:289-93.
12. Newton DW, Miller KW. Estimating shelf-life of drugs in solutions. *Am J Hosp Pharm* 1987;44:1633-40.
13. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists. New York: John Wiley and sons ed, 1986.
14. Stella VJ. Chemical and physical bases determining the instability and incompatibility of formulated injectable drugs. *J Parent Sc Technol* 1986;40:142-63.
15. Zhang Y, Trissel LA, Martinez JF, Gilbert DL. Stability of acyclovir sodium 1, 7 and 10 mg/mL in 5% dextrose injection and 0,9% sodium chloride injection. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:574-7.
16. Lesko LJ, Marion A, Ericson J et al. Stability of trimethoprim-sulfamethoxazole injection in two infusion fluids. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1004-6.
17. Deans KW, Lang JR, Smith DE. Stability of trimethoprim-sulfamethoxazole injection in five infusion fluids. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39:1681-4
18. Jarosinski PF, Kennedy PE, Gallelli JF. Stability of concentrated trimethoprim-sulfamethoxazole admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:732-7.
19. Izquierdo M, Sánchez A, Abad FJ, y col. Estabilidad de la mitomicina-C en mezclas IV. XXVIII Congreso Nacional de la EAFH Madrid: AEFH, ed; 1984. p. 231-6.
20. Noguera Rodríguez A. Estabilidad y compatibilidad del metamizol en mezclas intravenosas [Tesis de Licenciatura]. Valencia: Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia; 1998.
21. Ferrer Bosch EM. Aspectos prácticos de la estabilidad de la amiodarona en mezclas intravenosas (Tesis de licenciatura). Valencia: Universidad de Valencia, 1993
22. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1994.
23. Newton DW. Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures. En: Trissel LA. Handbook on injectable drugs. Bethesda: ASHP, 1983:XI-XXI.
24. James MJ, Riley CM. The stability of intravenous admixtures containing aztreonam and ampicillin. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:1095-100.
25. James MJ, Riley CM. Stability of intravenous admixtures of aztreonam and clindamycin phosphate. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:1984-6.
26. Green RF y col. Stability of Cis-Platin in aqueous solution. *Am J Hosp Pharm* 1979;36:38-43.

27. Cheung YW y col. Stability of Cisplatin, Iproplatin, Carboplatin and Tetraplatin in commonly used intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm* 1987;44:124-30.
28. Ptachcinski RJ, Logue LW, Burckart GJ, Venkataramanan R. Stability and availability of cyclosporine in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:94-7.
29. Ronchera-Oms CL, Poveda-Andrés JL, Jiménez-Torres NV. Estabilidad de somatostatina en unidades nutrientes parenterales. *Nutr Hosp* 1991; 2:98-101.
30. Pluta PL, Morgan PK. Stability of Erythromycin in intravenous admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:2732-38.
31. Allwood MC. The influence of buffering on the stability of erythromycin injection in small-volume infusions. *Int J Pharm* 80 1992; R7-R9.
32. Fabre H, Eddine NH, Berge G. Degradation kinetics in aqueous solution of cefotaxime sodium, a third generation cephalosporin. *J Pharm Sci* 1984;73:611-18.
33. Das Gupta V, Stewart KR. Stability of Cefuroxime sodium in some aqueous buffered solutions and IV admixtures. *J Clin Hosp Pharm* 1986;11:47-54.
34. Das Gupta V, Stewart KR. Stability of Cefsulodin in aqueous buffered solutions and some IV admixtures *Ibid* 1984;9:21-7.
35. Neil M. Analytical and stability studies on additives to IV infusions. (tesis doctoral). Master of Science. Edinburgh: HeriotWatt University, 1983.
36. Peters PG, Hayball PJ. A comparative analysis of the loss of amiodarone from small and large volume PVC and non-PVC infusion systems. *Anaesth Intensive Care* 1990;18:241-7.
37. Weir SJ, Vera A, Myers S, Bengtson KD, Veda CT. Sorption of Amiodarone to pliviny chloride infusion bags and administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42.
38. Roos PJ, Glerum JH, Meilink JW. Stability of sufentanil citrate in a portable reservoir, a glass container and a polyethylene container. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition* 1992; 14:196-200.
39. Roos PJ, Glerum JH, Meilink JW, Zwang L. Effect of pH on absorption of sufentanil citrate in a portable pump reservoir during storage and administration under simulated epidural conditions. *Pharmacy World & Science* 1993;15:139-44.
40. Conway GE. Intravenous piggyback admixture: guidelines for infusion and stability. *Infusion* 1986;10:28-30.
41. Brown AF, Harvey DA, Hoddinott y col. Freeze-thaw stability of antibiotics used in an IV service. *Brit J Parent Ther* 1986; Mar-Abr:42-86.
42. Tredree RL. The use of freeze-thaw techniques in pharmacy based IV programs. *Pharm Int* 1986;7:200-2.
43. O'Donnell J, Millman LL. Effect of light on IV drugs stability. *Infusion* 1982;6:155-6.
44. Hoffman M, Hazebroucq P. Incompatibilities physicochimiques des médicaments injectables. *Sem Hop Paris* 1983;59:541-7.
45. Thompson DF y col. Compatibility of Furosemide with aminoglycoside admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:116-9.
46. Frable RA, Klink PR, Engel GL y col. Stability of Cefamandole naftate injection with parenteral solutions and additives. *Am J Hosp Pharm* 1982;39:622-7.
47. Cox ME, Roesner M, McAllister JC. Production of carbon dioxide gas after reconstitution of Ceftazidime (letter). *Am J Hosp Pharm* 1986;43:14-22.
48. Williams DA. Stability and compatibility of admixtures of antineoplastic drugs. En: Lokich JJ, ed. *Cancer Chemotherapy by Infusion*. 2ª ed. Chicago: Precep Press Inc., 1990:52-73
49. Zhang Y, Xu QA, Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Comaptibility and stability of Paclitaxel combined with Cisplatin and with Carboplatin in infusion solutions. *Ann Pharmacother* 1997;31:1465-70.
50. Diaz Amador F, Sevilla Azzati E, Herreros de Tejada A. Compatibilidad y estabilidad de mezclas de midazolam, morfina y escopolamina utilizadas en programas de cuidados paliativos. *Medicina Paliativa*

- 1997;4:119-23.
51. Díaz Amador F, Sevilla Azzati E, Herreros de Tejada A. Estabilidad de mezclas de midazolam y haloperidol en dispositivos de infusión continua. *Farm Clin* 1997; 14:485-88.
  52. Roos PJ, Glerum JH, Schroeders MJH. Effect of glucose 5% solution and bupivacaine hydrochloride on absorption of sufentanil citrate in a portable pump reservoir during storage and simulated infusion by an epidural catheter. *Pharmacy World & Science* 1993;15(6):269-75.
  53. Ordovás Baines JP, Ronchera Oms CL, Jiménez Torres NV, Juan Colomer J. Mezclas IV binarias de metronidazol y aminoglucósidos. *Revista AEFH* 1997;14:485-88
  54. Rivers TE, McBride HA, Trang JM. Stability of Cefazolin Sodium and Metronidazole at 8°C for Use as an IV Admixture. *J Parenteral Sci and Technol* 1993;47:135-37.
  55. James MJ, Riley CM. Stability of intravenous admixtures of aztreonam and clindamycin phosphate. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:1984-6.