

Osmolalidad de las formas farmacéuticas orales líquidas en un hospital para su aplicación en neonatos

A. Fernández Polo, M. J. Cabañas Poy, S. Clemente Bautista, M. Oliveras Arenas, F. Castillo Salinas¹,
E. Hidalgo Albert

Servicios de Farmacia y ¹Neonatología. Área Materno-infantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

Objetivo: La administración oral de soluciones hipertónicas puede participar en la lesión intestinal en la fase inicial de la enterocolitis necrotizante neonatal. El objetivo del estudio es determinar la osmolalidad de las fórmulas farmacéuticas orales líquidas utilizadas en una unidad de neonatología y establecer recomendaciones de dilución.

Método: Se ha medido la osmolalidad de 26 fórmulas farmacéuticas orales líquidas por el método de descenso crioscópico.

Resultados: Las fórmulas farmacéuticas orales líquidas utilizadas en la unidad de neonatología presentan una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg H₂O. Del total analizado, el 19,2% de las fórmulas presentaban una osmolalidad inferior a 1.500 mOsm/kg H₂O, el 80,7% superior y el 23% presentaban una osmolalidad extremadamente alta (> 5.000 mOsm/kg H₂O).

Conclusiones: El conocimiento de la osmolalidad de las fórmulas farmacéuticas orales líquidas administradas en la unidad de neonatología permite valorar el riesgo de agresividad intestinal que produce la administración enteral de la medicación.

Palabras clave: Enterocolitis necrotizante. Concentración osmolar. Osmolalidad. Neonato. Administración oral.

Summary

Objective: Oral administration of hypertonic solutions can contribute to intestinal damage in the initial stages of neonatal necrotizing enterocolitis. The purpose of this study is to determine the osmolality of oral liquid dosage forms used in a division of neonatology and to establish some recommendations for their dilution.

Method: The osmolality of 26 oral liquid dosage forms has been measured using the freezing-point depression method.

Results: Oral liquid dosage forms used in the division of neonatology present an osmolality greater than 350 mOsm/kg H₂O. 19.2% of all the analysed forms presented an osmolality lower than 1500 mOsm/kg H₂O, 80.7% were over that figure, while 23% presented an extremely high osmolality (> 5,000 mOsm/kg H₂O).

Conclusions: Knowledge of osmolality of oral liquid dosage forms in the division of neonatology enables the risk of intestinal aggression caused by enteral administration of the medication to be assessed.

Key words: Necrotizing enterocolitis. Osmolar concentration. Osmolality. Newborn. Oral administration.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante neonatal (ECN) es la enfermedad gastrointestinal adquirida más frecuente que afecta principalmente a recién nacidos prematuros y se asocia a una alta mortalidad y morbilidad. Se caracteriza por una lesión de la mucosa intestinal que puede progresar hacia la necrosis y perforación intestinal. Su incidencia oscila entre el 1-5% de los recién nacidos prematuros ingresados en la UCI neonatal (UCI-NN) y entre 1-3 por 1000 recién nacidos vivos¹.

La etiología de la ECN es desconocida y la patogenia multifactorial. La prematuridad es el factor de riesgo más importante asociado a ECN. Otros factores asociados son la isquemia intestinal, la alimentación enteral, los agentes infecciosos y los mediadores inflamatorios^{2,3}. En los recién nacidos prematuros, la administración de leche materna o de inicio con suplementos nutricionales o terapéuticos y la

Fernández Polo A, Cabañas Poy MJ, Clemente Bautista S, Oliveras Arenas M, Castillo Salinas F, Hidalgo Albert E. Osmolalidad de las formas farmacéuticas orales líquidas de un hospital para su aplicación en neonatos. Farm Hosp 2007; 31: 311-314.

Recibido: 23-03-2007
Aceptado: 05-10-2007

Correspondencia: Aurora Fernández Polo. Servicio de Farmacia. Área Materno-infantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron. P. Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona. e-mail: mjcabana@vhebron.net

administración oral de soluciones hipertónicas de medicamentos, son un factor de agresión de la mucosa gastrointestinal^{4,6}. Sin embargo, no se ha podido establecer, con los estudios actuales, una relación directa entre la agresión de la mucosa intestinal por la administración de soluciones hipertónicas y el desarrollo de la ECN⁶.

Las formas farmacéuticas orales líquidas (FFOL) son utilizadas con mucha frecuencia en la terapéutica neonatal porque permiten la individualización de la dosis de medicamento a administrar según el peso del neonato. Estas formulaciones, por lo general, presentan una osmolalidad alta, provocando una agresión gastrointestinal que favorecería la ECN, especialmente en aquellos neonatos prematuros de muy bajo peso^{4,6-10}.

El conocimiento de la osmolalidad de los medicamentos que se administran por vía oral a los neonatos es de gran valor. Permite establecer pautas de dilución, a fin de disminuir la osmolalidad y eliminar o reducir en lo posible la agresión a la mucosa gastrointestinal.

El objetivo del estudio es determinar la osmolalidad de las FFOL utilizadas en una unidad de neonatología y establecer recomendaciones de dilución con agua para obtener una osmolalidad de 330-350 mOsm/kg H₂O. Esta osmolalidad es la que se ha considerado la más adecuada para la administración enteral.

MÉTODO

Se han seleccionado las FFOL que se utilizan más frecuentemente en la unidad de neonatología. Se ha determinado la osmolalidad de especialidades farmacéuticas en solución, suspensión y de fórmulas magistrales elaboradas por el servicio de farmacia. Las especialidades que se presentan en forma de polvo, se han reconstituido siguiendo las recomendaciones del laboratorio fabricante en el momento del análisis. El volumen de FFOL que correspondería a la dosis para un neonato se ha establecido según su concentración.

La osmolalidad se ha determinado por el método del descenso crioscópico, utilizando el osmómetro *Advanced MICRO-OSMOMETER Model: 3MO, Advanced Instruments, Inc. Medical Europa, S.A.* Las determinaciones se han realizado por triplicado para todas las FFOL y los resultados se han expresado como la media de los valores obtenidos.

En el hospital se ha fijado que la osmolalidad máxima de las soluciones enterales para neonatos no supere los 350 mOsm/kg H₂O teniendo en cuenta que el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría fija en 400 mOsm/kg H₂O la máxima osmolalidad de las leches para neonatos¹¹.

RESULTADOS

Se ha medido la osmolalidad de 26 FFOL de fármacos de las cuales 17 son especialidades farmacéuticas y 9 fór-

mulas magistrales elaboradas por el servicio de farmacia. La tabla I recoge las osmolalidades de las FFOL analizadas. El 81% de las FFOL presentaban una osmolalidad superior al límite de detección del osmómetro utilizado y ha sido necesario hacer dilución de las muestras con API en proporciones de 1:1 hasta 1:10 para que estuvieran dentro del intervalo de detección del osmómetro.

Excepto una especialidad, el resto de FFOL eran hiperosmolales (> 350 mOsm/kg H₂O). Del total analizado, el 19,2% de las FFOL presentaban una osmolalidad < 1.500 mOsm/kg H₂O, el 80,7% > 1.500 mOsm/kg H₂O y el 23% presentaban una osmolalidad extremadamente alta (> 5.000 mOsm/kg H₂O).

En la tabla I se indica el volumen de FFOL a administrar, correspondiente a una dosis estándar para un neonato, el volumen de API necesario para la dilución de la FFOL (fijando un volumen final máximo de dilución de 5 ml) y la osmolalidad final obtenida. Con ello se consigue disminuir la osmolalidad hasta valores considerados no agresivos (inferiores a 400 mOsm/kg H₂O) en 16 (64%) FFOL (2 FFOL con osmolalidad < 350 mOsm/kg H₂O), una osmolalidad de entre 400 y 1.000 mOsm/kg H₂O en 6 (24%) FFOL. En 3 (12%) FFOL, a pesar de la dilución, siguen presentando una osmolalidad > 1.000 mOsm/kg H₂O.

En la práctica, el volumen de FFOL y de API deben ajustarse a la dosis prescrita según el peso del neonato, y por consiguiente, la dilución a realizar deberá ser proporcional a la propuesta.

DISCUSIÓN

Uno de los factores que pueden contribuir a la lesión de la mucosa intestinal de los neonatos es la hiperosmolalidad de las formulaciones enterales líquidas. Existen trabajos que apuntan en este sentido. Fenton y cols.¹⁹ valoran los cambios de osmolalidad de la leche (de mujer o de fórmula) tras su manipulación (calentamiento o tratamiento con lactasa). Estas manipulaciones pueden incrementar la osmolalidad por encima de los valores recomendados para neonatos (425 mOsm/kg). Berset y cols.²⁰ modifican la composición de la leche de fórmula del prematuro para incorporar hierro sin modificar la osmolalidad y evitar así la administración de una especialidad líquida de hierro hiperosmolar y, comparan su tolerancia con un placebo (leche y suplemento exógeno de hierro). Observan que la administración de leche fortificada es mejor tolerada que el control (menor distensión abdominal y menos días con retención gástrica). Srinivasan y cols.⁶ evalúan los cambios en la osmolalidad de leche de mujer tras la adición de fármacos o fortificantes y concluyen que la osmolalidad de esta leche suplementada se incrementa significativamente, superando las recomendaciones establecidas para la alimentación del prematuro.

No existen trabajos recientes que estudien la osmolalidad de los fármacos para ser administrados a neonatos. Willis y cols.⁷ observan que la administración sin diluir

Tabla I. Recomendaciones de dilución para la administración de la FFOL

Principio activo	Nombre comercial	Forma farmacéutica	mOsm/kg H ₂ O	Concentración*	Dilución recomendada hasta volumen total máximo = 5 ml		
					Volumen de FFOL (ml)	Volumen de API (ml)	Osmolalidad obtenida (mOsm/kg H ₂ O)
Aciclovir	Zovirax®	Susp	3419	80 mg/ml	1	4	680
Amoxicilina	Clamoxyl®	Susp	1044	250 mg/ml	1	3	260
Amoxicilina-clavulánico, ácido	Augmentine®	Susp	224	100/12,5 mg/ml	-	No se necesita diluir	224
Cafeína	Cafeína sol. (FM) ¹²	Sol	1550	10 mg/ml	0,5	1,5	390
Calcio, pidolato	Ibercal®	Sol	2915	100 mg/ml	1	4	580
Captoprilo	Captopril sol. (FM) ¹³	Sol	1177	2 mg/ml	0,5	1	390
Carnitina	Carnicor bebible®	Sol	1450	0,1 g/ml	0,5	1,5	360
Diazepam	Diazepam gotas prodes®	Sol	8258	2 mg/ml	2 gotas (1 ml = 40 gotas)**	1	420
Digoxina	Lanacortin pediátrico®	Sol	3583	0,05 mg/ml	0,5	4,5	360
Dipiridamol	Dipiridamol susp (FM) ¹⁴	Susp	1782	10 mg/ml	1	4	355
Espironolactona	Espironolactona susp (FM) ¹⁵	Sol	1780	5 mg/ml	1	4	355
Ferroglicina, sulfato	Fer-in-sol gotas®	Sol	4270	8 mgFe/ml	5 gotas (0,2 ml = 5 gotas)**	2	390
Furosemida	Furosemida sol. (FM) ¹⁶	Sol	1737	2 mg/ml	1	4	350
Hidrato de cloral	Hidrato de cloral sol. (FM) ¹⁹	Sol	2161	50 mg/ml	0,5	2,5	370
Hidrato de cloral	Hidrato de cloral sol. (FM) ¹⁹	Sol	3552	200 mg/ml	0,5	4,5	355
Hidroclorotiazida	Hidroclorotiazida sol. (FM) ¹⁵	Susp	1837	10 mg/ml	1	4	370
Loperamida	Fortasec solución®	Sol	8788	0,2 mg/ml	1	4	1757
Magnesio, pidolato	Actimag®	Sol	6786	0,4 g/ml	1	4	1357
Nistatina	Mycostatin®	Susp	3001	100.000 U/ml	1	4	600
Paracetamol	Apiretal gotas®	Sol	7276	100 mg/ml	15 gotas (1 ml/25 gotas)**	4,5	850
Paracetamol	Gelocatil®	Sol	11088	100 mg/ml	0,5	4,5	1110
Polivitamínico	Protovit gotas®	Sol	8950	1 ml/24 gotas	6 gotas (0,2 ml)	4,5	390
Potasio, glucoheptonato	Potasion®	Sol	1998	1 meq K/ml	1	4	400
Ranitidina	Ranitidina sol. (FM) ¹⁸	Sol	2911	50 mg/ml	1	4	580
Sucralfato	Urbal®	Susp	1805	1 g/sobre	1	4	360
Valproic, ácido	Depakine solución®	Sol	1398	200 mg/ml	1	3	350

Sol.: solución; Susp: suspensión; FM: fórmula magistral preparada en el servicio de farmacia; *Concentraciones según ficha técnica de los productos. **Equivalencias gotas/ml según ficha técnica de los productos.

de lactato cálcico en un vehículo de sacarosa 20% (osmolalidad > 1700 mOsm/kg) aumentaba la incidencia de ECN respecto al grupo que recibía el calcio diluido en la leche o suspendido en agua. Mutz y cols.⁸ miden la osmolalidad de presentaciones líquidas de fármacos que se administran por vía oral a neonatos. El 68,8% presentaba una osmolalidad > 1.500 mOsm/kg y el 31,2% > 5.000 mOsm/kg. Ernst y cols.⁹ miden la osmolalidad de los fármacos de administración oral, parenteral y tópica utilizados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. De las 24 especialidades orales estudiadas, 22 presentaban una osmolalidad > 1.500 mOsm/kg (91,7%), de las cuales 10 eran de osmolalidad > 5.000 mOsm/kg (41,7%). Nuestros resultados son del mismo orden que los presentados en los trabajos de Mutz⁸ y Ernst⁹.

Los parámetros analíticos obtenidos de osmolalidad obligan a recomendar la dilución de la FFOL antes de su administración. El factor limitante de la dilución de las FFOL es el volumen a administrar por vía oral. Las FFOL de osmolalidad < 1.500 mOsm/kg H₂O, para alcanzar la osmolalidad ideal, requieren volúmenes de dilución compatibles con la administración neonatal.

Sin embargo, las de osmolalidad > 1.500 mOsm/kg H₂O requieren volúmenes de dilución demasiado grandes, inviábiles en la práctica clínica ya que podrían interferir incluso con el volumen de las tomas de leche. Para las FFOL que presentan una osmolalidad superior a 1.500 mOsm/kg H₂O, se ha fijado un volumen final máximo de 5 ml para la dilución de la FFOL con API. Esta situación se agudiza cuando el neonato recibe varias FFOL o en determinadas situaciones clínicas que requieran restricción de volumen (neonatos con cardiopatía o de muy bajo peso). Es fácil que un prematuro pueda recibir por vía enteral varias FFOL de osmolalidad superior a la considerada más adecuada. Una posible solución sería la administración por vía oral de la presentación inyectable, si existe y si los excipientes o tipo de formulación lo permiten.

La osmolalidad es una propiedad que se puede medir en las soluciones, pero en este trabajo, se ha medido también en las suspensiones teniendo en cuenta que los vehículos de las suspensiones son, en general, los responsables de la osmolalidad final de la suspensión por su alto contenido en azúcares y polioles.

En estudios futuros, sería de especial interés evaluar la incidencia y factores de riesgo de ECN en estos grupos de pacientes, utilizando la administración oral de FFOL diluidas.

Como conclusión, el conocimiento de la osmolalidad de las FFOL administradas en neonatología permite valorar el riesgo de agresividad intestinal en la administración oral, individualizando la dilución según las característi-

cas clínicas del paciente y los factores de riesgo de lesión intestinal. Sería muy interesante disponer del valor de la osmolalidad de todas las especialidades farmacéuticas líquidas ya que la aplicación no se limitaría a los neonatos, sino que tendría su utilidad en otras edades y situaciones (pacientes con intestino corto). Los laboratorios fabricantes podrían incluir este valor como parte de la información del prospecto.

Bibliografía

1. Snyder CL, Gittes GK, Murphy JP, Sharp RJ, Ashcraft KW, Amoury RA. Survival after necrotizing enterocolitis in infants weighing less than 1000 g: 25 years' experience at a single institution. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 434-7.
2. Caplan MS, Mackendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol* 1994; 21: 235-46.
3. Salama H, da Silva O. Images in clinical medicine. Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 108.
4. Atakent Y, Ferrara A, Bhogal M, Klupsteen M. The adverse effects of high oral osmolal mixtures in neonates. A review and a study of the osmolality of calcium preparations. *Clin Pediatr* 1984; 23: 487-91.
5. Le Guennec JC, Paré CI, Billón B. Hyperosmolar formulas in necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1983; 137: 506.
6. Srinivasan L, Bokinić R, King C, Weaver G, Edwards AD. Increased osmolality of breast milk with therapeutic additives. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F514-F7.
7. Willis DM, Chabot J, Radde IC, Chance GW. Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1977; 60: 535-8.
8. Mutz AE, Obladen MW. Hyperosmolar oral medication and necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1985; 75: 371-2.
9. Ernst JA, Williams JM, Glick MR, Lemons JA. Osmolality of substances used in the Intensive Care Nursery. *Pediatrics* 1982; 72: 347-52.
10. Pereira-da-Silva L, Henriques G, Videira-Amaral JM, Rodrigues R, Ribeiro L, Virella D. Osmolality of solutions, emulsions and drugs that may have a high osmolality: Aspects of their use in neonatal care. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 333-8.
11. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Commentary on Breast-Feeding and Infant Formulas, Including Proposed Standards for Formulas. *Pediatrics* 1976; 57: 278-85.
12. Eisenberg MG, Kang N. Stability of citrated caffeine solutions for injectable and enteral use. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41: 2405-6.
13. Oliveras M, Barroso C, Martínez Cutillas J, Riudor E. Oral solution of captopril for pediatric use: Study of stability. *Topics in Clinical Pharmacy*. Proceedings of the 17th European Symposium on Clinical Pharmacy 1988: 391-7.
14. Nahata MC, Hipple TF, editors. *Pediatric drug formulations*. 3rd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books Company; 1997. p. 35.
15. Allen LV, Erickson MA III. Stability of labetalol HCl, metoprolol tartrate, verapamil HCl, and spironolactone with hydrochlorotiazide in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 2304-8.
16. Canela M, Barroso C. Jarabe de furosemda. Utilidad y aceptación en un hospital pediátrico. En: XXVIII Congreso de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales. Barcelona: Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales 1983: 237-40.
17. Reynolds JEF, editors. Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*. 29th ed. London: The Pharmaceutical Press; 1989. p. 717-8.
18. Ferreira MO, Bahia MF, Costa P. Stability of ranitidine hydrochloride in different aqueous solutions. *EJHPP* 2004; 4: 260-3.
19. Fenton TR, Belik J. Routine handling of milk fed to preterm infants can significantly increase osmolality. *JPGN* 2002; 35: 298-302.
20. Berseth CL, Van Aerde JE, Gross S, Stol SI, Harris CL, Hansen JW. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier. *Pediatrics* 2004; 114: e699-e706.