

Algunos Conceptos de Estabilidad de Medicamentos y de Farmacocinética Aplicables a la Administración de Mezclas Intravenosas *

AQUILES ARANCIBIA ORREGO

*Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas,
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile,
Casilla 233, Santiago 1, Chile*

Se ha señalado que la actitud del farmacéutico, de la misma manera que la de todos los integrantes del equipo de salud, debe ser la de procurar que se realice una utilización racional y apropiada de los medicamentos ¹. En el cumplimiento de estos propósitos, es necesario que el farmacéutico aporte todas sus potencialidades profesionales, científicas y técnicas.

La administración de medicamentos por vía intravenosa exige máxima atención, ya que se trata de la introducción de sustancias en forma directa al medio interno, sin ninguna barrera. En estas circunstancias, cualquier error adquiere consecuencias críticas.

La terapia intravenosa ha alcanzado una importancia considerable; alrededor del 40% de los medicamentos incluidos en las guías farmacoterapéuticas son susceptibles de administración intravenosa ².

Es importante optimizar las técnicas de administración de medicamentos en hospitales y, especialmente, de aquéllos de administración intravenosa.

El seguimiento de la terapia con medicamentos durante 30 días en un hospital reveló que más del 30% de los pacientes de cirugía y más del 48% de los de medicina recibieron terapia intravenosa durante 24 ho-

ras. De éstos, más del 20% de los primeros y del 30% de los segundos estaban sometidos a fluidoterapia. Asimismo, 9% de los pacientes de cirugía y 8% de los de medicina recibían soluciones intravenosas de gran volumen a las que se les había agregado algún medicamento ². Otros estudios hacen subir a 60% el número de pacientes hospitalizados que son sometidos a terapia intravenosa ².

La práctica de mezclar medicamentos incluyéndolos en las soluciones intravenosas de gran volumen se ha generalizado en los hospitales debido, principalmente, a que evita molestias adicionales al paciente.

El empleo de mezclas intravenosas genera una gran cantidad de problemas, cuya resolución debe considerarse dentro del ámbito de acción del farmacéutico de hospital y plantea a éste importantes desafíos profesionales. Por otro lado, la preocupación por parte del farmacéutico de estas materias constituye una oportunidad de acercamiento al equipo de salud y puede significar una puerta de ingreso o una posibilidad de ampliar sus roles clínicos. Existe la tendencia a efectuar la preparación de estas mezclas bajo normas y condiciones especiales, lo que ha llevado a la creación de unidades centralizadas de mezclas en muchos hospitales.

* Texto basado en la conferencia dictada en el II Congreso Chileno de Farmacia Asistencial.

ESTABILIDAD DE LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS

La preparación de una mezcla intravenosa implica modificar las características iniciales de sus componentes, es decir, de la solución que se usa como vehículo y de los aditivos.

Es una responsabilidad profesional del farmacéutico establecer en qué medida se alteran las características de estabilidad de los medicamentos componentes de la mezcla.

Los vehículos más frecuentemente utilizados para estos fines son las soluciones intravenosas de gran volumen y, entre ellas, generalmente se prefiere las de cloruro de sodio al 0,9%, glucosa al 5% y suero glucosalino. Se consideran poco apropiadas las soluciones de dextrano, manitol, aminoácidos y de lípidos, ya que presentan muchas incompatibilidades. Sin embargo, a menudo se deben emplear cuando, por razones terapéuticas, no existe otra alternativa ².

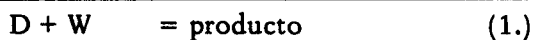
Cuando se trata de una mezcla para la administración intravenosa, el concepto de estabilidad se entiende en términos de garantizar que, durante el tiempo que transcurre desde su preparación hasta que finaliza la administración al paciente, la solución conserve íntegra su actividad terapéutica. En general se acepta cierta tolerancia, existiendo consenso en que esta pérdida de actividad terapéutica no debe ser mayor del 10% con respecto al valor inicial, salvo que el producto de degradación sea tóxico ³.

Son varias las reacciones de degradación que pueden experimentar los medicamentos en solución; sin embargo, las que se presentan con mayor frecuencia en las mezclas intravenosas son hidrólisis, oxidación, fotólisis y racemización.

CINETICA DE LA DEGRADACION DE FARMACOS

La velocidad de una reacción química es proporcional al producto de las concentraciones molares de las especies reaccionantes, elevadas, cada una de ellas, a una potencia igual al número de moléculas que participan en la reacción.

Por otra parte, se define como orden de la reacción la suma de los exponentes de los términos de concentración que aparecen en la ecuación de velocidad ⁴.



$$-\frac{d[D]}{dt} = k_2 [D] [W] \tag{1.2}$$

$$-\frac{d[D]}{dt} = k_1 [D] \tag{1.3}$$

$$k_1 = k_2 [H_2O]$$

$$-\frac{d[D]}{dt} = k_0 \tag{1.4}$$

$$k_0 = k_1 [D] = k_2 [D] [W]$$

Tabla 1. Ecuaciones cinéticas características de procesos de órdenes dos, uno y cero.

En la Tabla 1 la ecuación (1.1) representa una reacción de un medicamento (D) que en presencia de agua (W) experimenta una reacción hidrolítica, dando como resultado un producto. La velocidad de degradación de esta reacción puede expresarse en la ecuación (1.2), en la que k_2 es una constante de velocidad de orden 2. Sin embargo, si la degradación se produce en medio acuoso, donde la concentración de agua permanece esencialmente constante ($[H_2O] = 55,5 \text{ M}$), la reacción puede considerarse como de primer orden, o más bien, de pseudoprimer orden, o de primer orden aparente, pudiendo expresarse de acuerdo a la ecuación (1.3), en la que k_1 es la constante de velocidad de primer orden cinético. La ecuación (1.4) representa la velocidad de reacción

$$\begin{aligned}
 [D] &= [D]_0 e^{-k_1 t} \\
 \ln [D] &= \ln [D]_0 - k_1 t \\
 t_{1/2} &= \frac{\ln 2}{k_1} = \frac{0,693}{k_1} \\
 t_{90\%} &= \frac{0,105}{k_1}
 \end{aligned}$$

Tabla 2. Ecuaciones que describen una reacción de primer orden cinético.

cuando la concentración del fármaco en solución permanece constante, como puede ser la situación de un fármaco que se encuentra en suspensión. En este caso, la velocidad de reacción es independiente de la concentración y el proceso cinético es de orden cero, siendo k_0 la constante de velocidad. También cursan con cinética de orden cero reacciones que no dependen de la concentración sino de algún otro factor, como por ejemplo, las degradaciones foto-líticas⁴.

La mayor parte de las reacciones degradativas que experimentan los medicamentos ocurren conforme a procesos cinéticos de orden cero y uno. Las Tablas 2 y 3 resumen las expresiones que se emplean para describir la concentración de medicamento $[D]$ a cualquier tiempo t , la denominada vida media $t_{1/2}$, tiempo necesario para que la

$$\begin{aligned}
 [D] &= [D]_0 - k_0 t \\
 t_{1/2} &= \frac{0,5 [D]_0}{k_0} \\
 t_{90\%} &= \frac{0,1 [D]_0}{k_0}
 \end{aligned}$$

Tabla 3. Ecuaciones empleadas para determinar algunos parámetros útiles en estudios de estabilidad de fármacos, cinética de orden cero.

concentración disminuya a la mitad y el denominado $T_{10\%}$ o $t_{90\%}$ que es el tiempo que demora un producto en perder 10% de su actividad inicial.

EFECTO DE ALGUNOS FACTORES FISICOQUIMICOS EN LA ESTABILIDAD DE LOS FARMACOS EN LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS

La estabilidad de los medicamentos que se administran disueltos en soluciones intravenosas de gran volumen puede verse afectada por diferentes factores. A continuación se mencionan los más importantes.

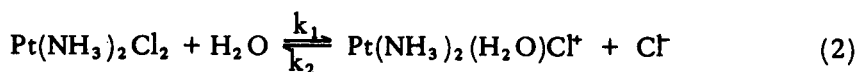
1. Naturaleza del solvente

El solvente en que se efectúa la disolución tiene especial importancia. En algunos casos puede acelerar la degradación, en otros disminuirla y también puede no tener influencia en la velocidad del proceso.

Aditivo	Vehículo	% Degradado
Ampicilina 1%	Glucosa 5%	13,9
Ampicilina 1%	Glucosa 10%	19,4
Ampicilina 1%	Glucosa 20%	27,8
Ampicilina 1%	Agua	0,8
Ampicilina 5%	Agua	3,6
Ampicilina 10%	Agua	5,8
Ampicilina 20%	Agua	12,3
Ampicilina 1%	NaCl 0,9%	2,2

Tabla 4. Efecto de la solución empleada como solvente en la degradación de la ampicilina sódica a 5 °C durante 8 horas (tomado de Tressel⁵).

Un ejemplo en que el soluto acelera la degradación se tiene en la mezcla de ampicilina con solución de glucosa, como puede apreciarse en la Tabla 4⁵. La levulosa y el manitol también aumentan la velocidad de hidrólisis del anillo beta lactámico de la ampicilina³.



Puede apreciarse que en esta reacción el equilibrio se desplaza hacia el fármaco intacto si se incrementa la concentración de ion cloruro⁶. La Tabla 5 informa sobre la estabilidad de este fármaco a diferentes concentraciones de cloruro de sodio⁷.

Concentración de NaCl %	Porcentaje degradado		
	4 h	12 h	24 h
0,00	35	61	69
0,10	4	11	11
0,45	1	1	4
0,90	0	1	2

Tabla 5. Estabilidad de cis-platino en solución acuosa, 0,5 mg ml⁻¹, a temperatura ambiente, en presencia de cloruro de sodio (según Hincal *et al.*⁷)

La interacción del soluto aditivo con la solución intravenosa de gran volumen que se utiliza como solvente puede conducir a la formación de complejos que inactiven parcial o totalmente algún fármaco, o bien que generen reacciones adversas. Es el caso de los componentes conjugados inmunogénicos que forman las penicilinas en presencia de aminoácidos. Estos complejos pueden presentar un elevado carácter alergénico^{8,9}. De la misma manera, las penicilinas y otros antibióticos beta lactámicos, en presencia de carboximetilcelulosa, dextrano y otros hidratos de carbono pueden formar éster peniciloico, que presenta capacidad para provocar reacciones peniciloespecíficas^{2,9}. Por otra parte, la ampicilina y la bencilpenicilina pueden polimerizarse for-

El empleo de solución de cloruro de sodio, por otra parte, ejerce un efecto estabilizador del cis-platino. La degradación del cis-dicloro-diamino platino se produce de acuerdo a la ecuación (2).

mando complejos de alto peso molecular que también se comportan como alérgenos^{2,8}.

2. Efecto del pH

Muchas reacciones de degradación, especialmente hidrolíticas, son catalizadas específicamente por iones H⁺ u OH⁻. También puede presentarse catálisis general debido al efecto producido por los iones diferentes de los hidrogeniones u oxhidrilos, provenientes de las moléculas de sustancia que se emplean como agentes tamponantes u otros aditivos en las soluciones.

Si la solución aditiva no contiene agentes tamponantes, la mezcla intravenosa tendrá un pH final que se aproxima al de la que se utiliza como solvente. Las más comúnmente utilizadas presentan valores de pH que varían de 3,5 aproximadamente para las soluciones de levulosa y de glucosa, 6,5 para el cloruro de sodio y de 8 a 8,5 para la de bicarbonato 1/6 M. Distinta puede ser la situación de un aditivo tamponado. En este caso, dependiendo de la concentración y fuerza tamponante, pueden producirse cambios importantes en el pH de la solución empleada como solvente. En todo caso, el pH final de la mezcla intravenosa tiene mucha importancia debido a que la velocidad de reacción se modifica exponencialmente con la variación de la concentración de hidrogeniones. La Fig. 1 ilustra el perfil de pH de la degradación hidrolítica del anillo beta lactámico de la ampicilina cataliza-

da específicamente por iones oxhidrilo e hidrogeniones. La máxima estabilidad se ubica en un margen muy estrecho de pH. La cefalotina sódica, en cambio, presenta un perfil en el que la zona de mayor estabilidad cubre un margen más amplio de pH (Fig. 2).

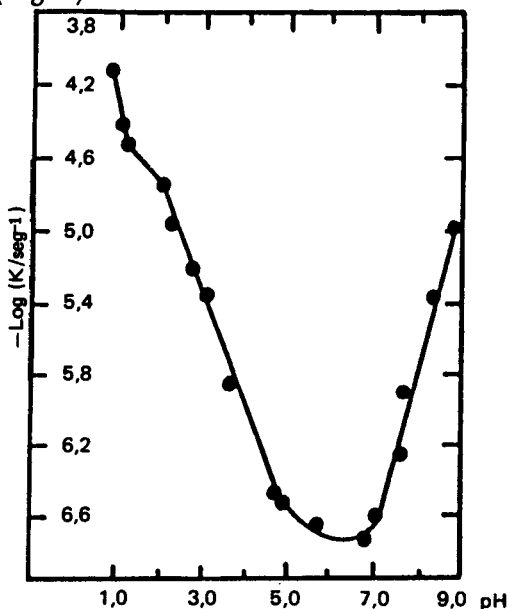


Figura 1. Efecto del pH en la velocidad de degradación de ampicilina a 35 °C (según Connors *et al.*⁴).

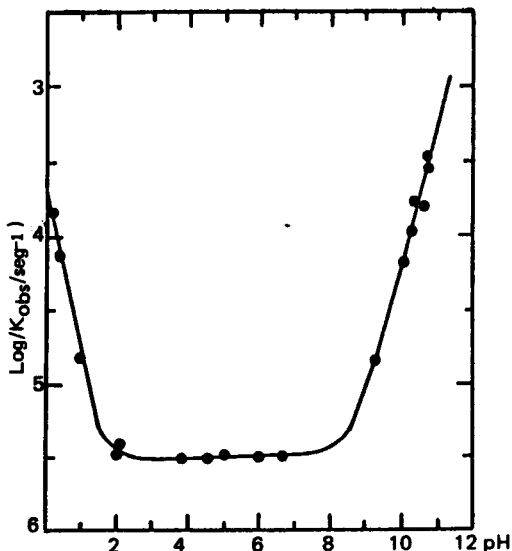


Figura 2. Efecto del pH en la velocidad de degradación de cefalotina a 35 °C (según Bundgaard⁹).

La Tabla 6 contiene una lista de fármacos que se emplean corrientemente en mezclas intravenosas con los correspondientes pH de máxima estabilidad³.

El perfil de T_{10} versus pH tiene gran utilidad para pronosticar el tiempo máximo que puede durar una infusión de acuerdo al pH de la mezcla intravenosa. La Fig. 3 muestra un gráfico de este tipo de mitomicina C³.

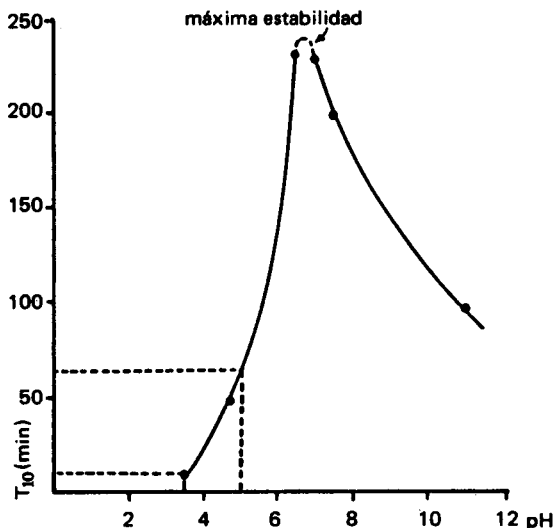


Figura 3. Perfil T_{10} frente al pH para el Mitomicin C, en mezcla intravenosa en glucosa al 5%. (T_{10} de 10 min a 60 min).

3. Efecto de la temperatura

La velocidad de muchas reacciones se acelera al aumentar la temperatura. La expresión de Arrhenius describe la variación de la constante de velocidad de degradación en la forma que se indica en la ecuación (3), en la que A es el denominado factor de frecuencia, que está relacionado con el número de colisiones y un factor de probabilidad estérico de que se produzca choque entre las especies reaccionantes. E_a es la energía de activación, R es la constante de los gases y T es la temperatura absoluta. La ecuación (4) es la expresión logarítmica de la ecuación de Arrhenius y la ecuación (5) se obtiene al

Aditivo I.V.	pH máx. estab.	pk _a
Adriamicina	4,0 - 6,5	8,2 (B)
Aminofilina	8,6 - 9,0	5,0 (B)
Ampicilina	6,5 - 7,0	2,7 (A)
		7,2 (B)
Ac. Ascórbico	6,0 - 6,5	4,17 (A)
		11,57 (A)
Asparginasa	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)
Cefoxitina	4,0 - 6,0	3,5 (A)
Ciclofosfamida	4,5	
Cimetidina	4,0 - 6,0	7,1 (B)
Metotrexato	8,5	3,78 (A)
		4,83 (A)
		5,6 (B)
Mitomicina C	6,5 - 7,0	
Papaverina		6,40 (B)
Penicilina G	6,0 - 7,0	2,76 (A)
Teofilina etanolamina	7,0 - 8,0	9,1 (B)
Tiamina	1,0 - 3,0	5,0 (B)
		9,5 (B)
Tiopental	10,5	7,6 (A)
Cis-platino	3,5 - 5,5	
Citarabina	5	4,5 (B)
Clindamicina	3,0 - 5,0	7,7 (B)
Cloranfenicol	6,0	
Cloxacilina	5,5 - 7,5	2,7 (A)
Dipiridamol	2,0	6,4 (B)
Diazepan	6,17	3,5 (B)
Eritromicina	6,0 - 8,0	8,8 (B)
Fenitoina	9,0 - 13,0	8,06 (A)
5-Fluoruracilo	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)
Hioscina butil bromuro	2,0 - 4,0	9,3 (B)
Lincomicina	3,0 - 5,0	7,5 (B)
Metil-ergometrina	3,0 - 4,0	6,65 (B)
Metoclopramida	3,4	

Tabla 6. Valores de pk_a y de pH de máxima estabilidad de algunos aditivos intra venosos (I.V.). (Tomado de Sánchez Alcaraz y Jiménez Torres ³).

restar dos expresiones de esta ecuación a diferentes temperaturas. Esta última ecuación permite estimar la constante de velocidad de degradación de un fármaco a una temperatura determinada si se conoce E_a y la otra temperatura. La expresión también puede emplearse utilizando directamente T_{10} .

$$k = A e^{-E_a/RT} \quad (3)$$

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (4)$$

$$\ln \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a (T_2 - T_1)}{RT_1 \cdot T_2} \quad (5)$$

Resulta especialmente práctico el empleo del término Q_{10} que se define en la ecuación (6) y que corresponde al factor por el cual aumenta la velocidad de degradación cuando la temperatura se incrementa en 10°C . La ecuación (7) indica cómo puede obtenerse Q_{10} , de acuerdo a la ecuación de Arrhenius.

$$Q_{10} = \frac{K(T+10)}{K_T} \quad (6)$$

$$Q_{10} = e^{-\frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T+10} - \frac{1}{T} \right)} \quad (7)$$

La expresión $Q_{\Delta T}$ corresponde al factor por el cual se modifica la velocidad de degradación cuando la temperatura se varía en un valor igual a ΔT .

$$Q_{\Delta T} = \frac{K(T+\Delta T)}{K_T} \approx Q_{10}^{\Delta T/10} \quad (8)$$

De la ecuación 8 se puede despejar la constante de velocidad de degradación o expresar en función de T_{10} obteniéndose las ecuaciones (9) y (10), respectivamente. Si $T_2 = (T_1 + \Delta T)$:

$$K_{T_2} = Q_{10}^{\Delta T/10} \cdot K_{T_1} \quad (9)$$

$$T_{10T_2} = \frac{T_{10T_1}}{Q_{10}^{\Delta T/10}} \quad (10)$$

Si se conoce Q_{10} y la constante de velo-

cidad de degradación a una determinada temperatura K_{T_1} , estas expresiones sirven para calcular la constante de velocidad de degradación a cualquier otra temperatura K_{T_2} , como asimismo T_{10} .

La energía de activación de la mayor parte de las reacciones de degradación que experimentan los medicamentos que se administran como mezclas intravenosas se encuentran comprendidas entre 12 y 24 kcal/mol, como puede apreciarse en la Tabla 7, lo que hace que el valor de Q_{10} fluctúe entre 2 y 4. Basándose en este hecho, es posible efectuar algunas estimaciones sobre la estabilidad de mezclas intravenosas cuando no se conoce la E_a de la reacción de degradación del principio activo que contienen, asignándole un valor a Q_{10} . Es posible efectuar una estimación del tiempo que puede mantenerse en almacenamiento una solución sin que se degrade más del 10% cuando se cambia de temperatura. Es claro, de la ecuación (10), que si ΔT es positivo la duración o vida del producto se reduce y aumenta si ΔT es negativo. Por ejemplo, si una mezcla intravenosa que pierde 10% de su actividad en 24 horas a temperatura ambiente (25°C) se guarda en refrigerador a 5°C , aplicando la ecuación (10) se tendrá:

$$T_{10} (5^\circ\text{C}) = \frac{t_{10} (25^\circ\text{C})}{Q^2} = 24 \cdot Q_{10}$$

$$\begin{aligned} T_{10} (5^\circ\text{C}) &= 24 \cdot 4 = 96 \text{ h } (Q_{10} = 2) \\ &= 24 \cdot 9 = 216 \text{ h } (Q_{10} = 3) \\ &= 24 \cdot 16 = 384 \text{ h } (Q_{10} = 4) \end{aligned}$$

De la misma manera, una solución que tiene una vida útil de 24 horas a temperatura de refrigerador (5°C), si se deja a temperatura ambiente (25°C), se puede calcular que su vida media útil disminuirá a 6 h, 2,7 h, y 1,5 h si se estima un Q de 2, 3 y 4 respectivamente. Es probable que la estimación que se hace asignando a Q un valor de

Aditivo	Reacción	E _a (Kcal/mol)	Q ₁₀
Ampicilina	Hidrólisis catálisis básica	22,3 (pH 9,8)	3,5
	Hidrólisis catálisis ácida	16,4 (pH 1,4)	2,5
	Hidrólisis catálisis ácida	18,3 (pH 4,9)	2,8
Ascórbido Ac.	Oxidación anaerobiosis	24,0 (pH 4,0)	3,9
	Oxidación aerobiosis	10,0 (pH 5,5)	1,8
Cefalexina	Hidrólisis	26,2 (pH 5,5)	4,4
Cafalotina	Hidrólisis	22,6 (pH 5,0)	3,6
	Hidrólisis catálisis básica	15,4 (pH 10,0)	2,4
Cefamandol	Hidrólisis	22,9 (pH 6,0)	3,7
Cefoxitina	Hidrólisis catálisis básica	15,7 (pH 7,0)	2,4
Ciclofosfamida	Hidrólisis	21,8*	3,4
Clindamicina	Hidrólisis	29,1 (pH 4,0)	5,2
		38,0 (pH 1,1)	8,6
		32,9 (pH 7,5)	6,4
Cloranfenicol	Hidrólisis	24,0 (pH 6,0)	3,9
Diazepan	Hidrólisis	18,4 (pH 6,2)	2,8
5-Fluoruracilo	Hidrólisis	30,9 (pH 7,9)	5,8
		24,4 (pH 8,9-9,9)	4,0
Furosemida	Hidrólisis	23,5*	3,8
Lincomicina	Hidrólisis	32,1 (pH 6,9)	6,2
Meticilina	Hidrólisis	18,3 (pH 5,0)	2,8
Mitomicina	Hidrólisis	19,4 (pH 6,5)	3,0
Nitroglicerina	Hidrólisis	12,6*	2,0

Tabla 7. Parámetros de reacciones de degradación de algunos aditivos I.V. (según Sánchez Alcaraz y Jiménez Torres³). *No se indicó el valor del pH.

3 sea la más razonable y que las que se obtienen asignando los valores de 2 y 4 correspondan a los límites superior e inferior, respectivamente.

En conformidad con los principios fisicoquímicos, puede establecerse que la estabilidad de las mezclas intravenosas aumenta cuando se almacenan a temperaturas bajas,

en refrigerador a 5 °C o congeladas a -20 °C. La Tabla 8 contiene información sobre el comportamiento de varios antibióticos a diferentes temperaturas. Puede advertirse que la ampicilina tiene menor estabilidad cuando se encuentra congelada, lo que constituye una excepción a la regla mencionada más arriba.

Antibiótico	Concentración	SIVGV	T ₁₀ (25 °C)	T ₁₀ (5 °C)	T ₁₀ (-20 °C)
Ampicilina Na ⁺	2%	S	12 horas	24 horas	Inestable (30 días - 70 °C)
		G	4-8 horas	8 horas	Inestable (30 días - 70 °C)
		L	2 horas		
Carbencilina Na ⁺	1-4%	S ó G	24 horas	24 horas	30 días
Cefalotina Na ⁺	1-4%	S ó G	24 horas	14 días	26 semanas
Cefamandol, nafato	2%	S ó G	5 días	44 días	26 semanas
Cefazolina Na ⁺	0,5-20%	S ó G	7 días	7 días	26 semanas
Cefotaxima Na ⁺		S	1-2 días		
		G	4-5 días		
		L	4 días		
Cefoxitina Na ⁺	0,1-2%	S ó G	40 horas	30 días	30 semanas
Clindamicina, fosfato	0,6%	S	24 horas	5 días	30 días
Cloxacilina	2%	S ó G	24 horas	24 horas	30 días
Doxiciclina, hiclato	0,01-0,1%	S ó G	18 horas (protegido de la luz)	72 horas (protegido de la luz)	8 semanas
Gentamicina, sulfato	0,08-0,1%	G	30 días	30 días	30 días
Penicilina G, Na ⁺	4 a 5,10%/ 100 ml	S ó G	24 semanas	7 días	12 semanas

Tabla 8. Estabilidad de antibióticos a distintas temperaturas (según Tressel ⁵).

4. Efecto de la luz

Una cantidad importante de medicamentos experimentan reacciones de fotólisis. Muchas veces el resultado de la fotodescomposición es una reacción de oxidación. En este caso la luz viene a ser la fuerza que gatilla la descomposición, transfiriendo la energía necesaria. La energía E transferida por una radiación se expresa en términos de la ecuación (11).

$$E = h\nu = h \cdot \frac{c}{\lambda} \quad (11)$$

h = constante de Planck

ν = frecuencia de la radiación

c = velocidad de la luz

λ = longitud de onda

Los factores más importantes de la degradación fotolítica son la intensidad de luz y su longitud de onda. El fenómeno es independiente de la temperatura.

La cinética de los procesos fotolíticos es muy compleja. La medida preventiva más importante es evitar la exposición de los productos a la luz.

5. Incompatibilidades

Es posible considerar, aún *a priori*, que la práctica de efectuar mezclas intravenosas puede conducir a la ocurrencia de numerosas incompatibilidades, las que se producen por alteraciones de las características fisicoquímicas de las soluciones.

Una incompatibilidad se ha definido como el fenómeno fisicoquímico responsable de que al mezclar un medicamento de administración intravenosa con otro o con una solución intravenosa de gran volumen, ocurra la formación de un nuevo producto inadecuado para la administración a un paciente. Las incompatibilidades se han clasificado en físicas, químicas y terapéuticas.

La acción del farmacéutico en la detección y prevención de la ocurrencia de estas

incompatibilidades puede ser fundamental. Su formación científica en los campos de la química, farmacología, toxicología y otras materias especializadas, lo capacitan para desempeñar un rol cada vez de mayor jerarquía en este campo, que ha adquirido extraordinaria importancia.

ALGUNAS CONSIDERACIONES FARMACOCINETICAS

Cuando se administra un bolus intravenoso la concentración plasmática descende en forma exponencial; en cambio, cuando la administración se hace a velocidad constante k_0 , la concentración plasmática evoluciona de acuerdo al "principio del plateau", es decir aumenta gradualmente hasta alcanzar una concentración de equilibrio estable, como se muestra en la Fig. 4.

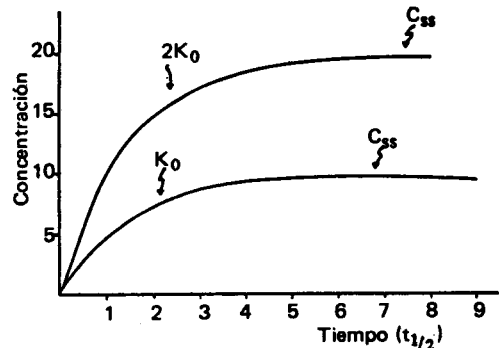


Figura 4. Perfil de concentración plasmática cuando se administra una infusión intravenosa a velocidad constante.

La concentración plasmática en el equilibrio o concentración "steady state" C_{ss} es directamente proporcional a la velocidad de introducción e inversamente proporcional al clearance del medicamento, el que a su vez es igual al producto del volumen de distribución V_d y la constante de velocidad de eliminación K .

$$C_{ss} = \frac{\text{Velocidad de introducción}}{\text{Clearance}} = \frac{k_0}{V_d K} \quad (12)$$

El tiempo de infusión necesario para que la concentración plasmática llegue al estado de equilibrio estable depende de la velocidad de eliminación del medicamento, y se considera que se alcanza cuando han transcurrido alrededor de 6 a 8 vidas medias del fármaco.

Cuando se administran dosis D repetidas de un fármaco en bolus múltiples a intervalos regulares τ , (un intervalo regular establecido para definir el régimen posológico: 4, 6, 8, 12 ó 24 hs) también se alcanza una situación de equilibrio después de administrar el fármaco durante un período de tiempo equivalente a 6-8 vidas medias de éste, lo que puede describirse con la ecuación:

$$C_{ss} = \frac{D}{V_d K \tau} \quad (13)$$

Sin embargo, la concentración plasmática fluctúa durante cada intervalo entre un máximo, $C_{m\acute{a}x}$, al comienzo del intervalo y un mínimo al término del mismo, $C_{m\acute{i}n}$.

Las ecuaciones (14) y (15) se emplean para determinar estos parámetros.

$$C_{m\acute{a}x} = \frac{D}{V_d (1 - e^{-K \tau})} \quad (14)$$

$$C_{m\acute{i}n} = C_{m\acute{a}x} e^{-K \tau} \quad (15)$$

En la Fig. 5 pueden apreciarse las diferencias en las curvas de concentración plasmática que se obtienen al administrar una dosis de 4 g de cefalotina cada 8 horas en un bolus y en una infusión de 30 minutos de duración cada 8 horas. En el segundo caso, la concentración plasmática de antibiótico se mantiene por sobre 40 mcg x ml⁻¹ durante aproximadamente el doble de tiempo que cuando se administra en bolus.

La Fig. 6 ilustra los perfiles de concentración plasmática que se obtienen al administrar 10 g de carbenicilina cada 8 horas a un paciente de 70 kg de peso en una infusión a velocidad variable, de manera que los

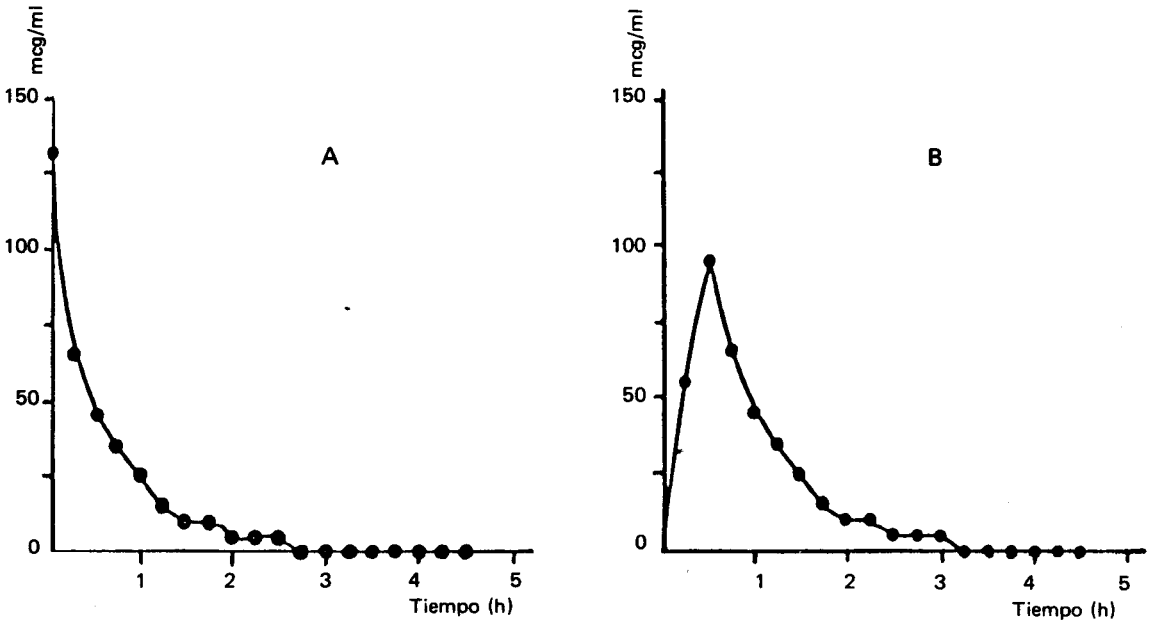


Figura 5. Administración de cefalotina sódica. A: bolus I.V. de 4 g cada 8 horas. B: infusión intermitente de 30 minutos de duración cada 8 horas. (Adaptada de García y Jiménez Torres¹¹).

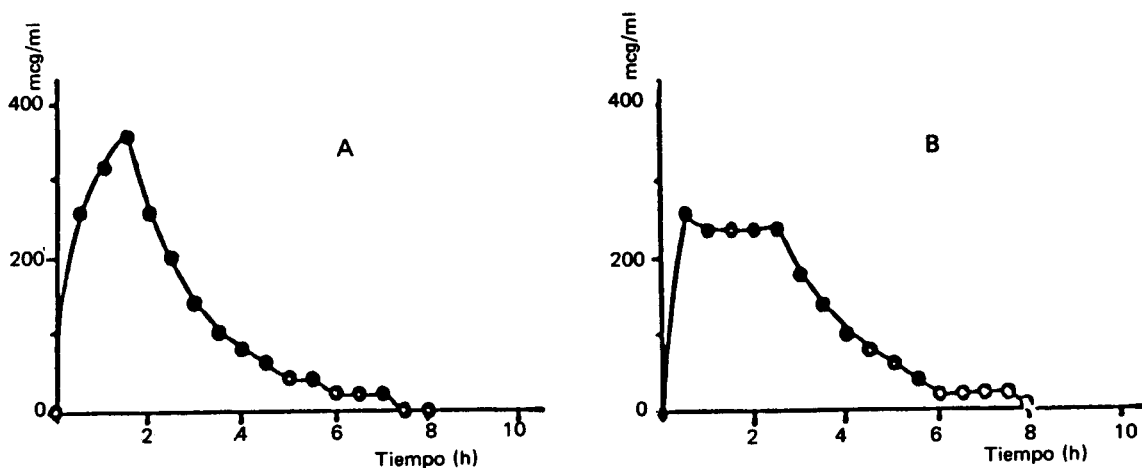


Figura 6. Administración de 10 g de carbenicilina cada 8 horas en perfusión intermitente a dos velocidades. A: 5 g en 30 minutos + 5 g en 1 hora. B: 5 g en 30 minutos + 5 g en 2 horas.

primeros 5 g son administrados en 30 minutos y el resto en una hora y cuando la duración de la segunda parte de la infusión aumenta al doble (2 horas).

Sobre la base de datos de este tipo es posible decidir cuál procedimiento de administración es más apropiado para un determinado paciente. En el caso de la carbenicilina puede considerarse preferible la perfusión intermitente a dos velocidades, con duraciones de 0,5 y 1 hora la primera y segunda parte respectivamente, ya que de esta

manera se consiguen concentraciones pico elevadas, con lo que se facilita la difusión a los tejidos periféricos y al mismo tiempo se logran concentraciones terapéuticas mantenidas¹¹.

La utilización del conocimiento de la farmacocinética para el mejoramiento de la terapia representa un campo extraordinariamente rico en perspectivas de desarrollo profesional y donde el aporte del farmacéutico puede ser de inestimable valor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Conferencia de expertos sobre uso racional de los medicamentos. 3ra. Asamblea Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Nairobi, Kenya, 25 - 29 Nov. 1985
2. Jiménez, Torres, N.V. (1983) "Mezclas intravenosas: Concepto, desarrollo y perspectivas", en "Mezclas intravenosas y nutrición artificial" N.V. Jiménez Torres, Ed.), Barcelona, España, págs. 1-37
3. Sánchez Alcaraz, A. y N.V. Jiménez Torres (1983) "Estabilidad de mezclas intravenosas" en "Mezclas intravenosas y nutrición artificial" (N.V. Jiménez Torres, Ed.), Barcelona, España, págs. 97-129
4. Connors, K.A., G.L. Amidon y L. Kennoy (1979) "Chemical stability of pharmaceutical" J. Wiley & Sons, New York
5. Tressel, A. (1980) "Handbook of injectable drugs". Ed. Am. Soc. Hosp. Pharm., Washington, págs. 42-55

6. Hunt, M.L. y C.I. Latiolais (1976) "Training Manual for Central I.V. Admixture Personnel". Ed. Travenol Lab. Deerfield. Illinois, págs. 75-93
7. Hincal, A.A., D.F. Long y A.J. Repta (1979) *J. Parent. Drug. Assoc.* 33: 107-16
8. Lynn, B. (1975) "Antibiotic Incompatibilities and Interactions. Clinical Use of Combination of Antibiotics". Ed. J. Klastersky Hoder and Stoughton. London, págs. 25-51
9. Bundgaard, H. (1980) *Pharmacy International* 1: 100-4
10. Neil, J.M. (1979) "Prescripción y Administración de Aditivos SIGV". Ed. Travenol, Valencia
11. Garcia, G.S. y N.V. Jiménez Torres (1983) "Farmacocinética clínica y mezclas intravenosas" en "Mezclas intravenosas y nutrición artificial". (N.V. Jiménez Torres, Ed.), Barcelona, España, págs. 217-36