

Resumen

En el ámbito farmacéutico hacemos muy relevante las interacciones entre alimentos y fármacos para determinar el éxito o el fracaso de la terapia farmacológica. No obstante en la mayoría de las veces dejamos a un lado la terapéutica nutricional. Generalmente tenemos en cuenta cómo afectan los alimentos la acción de los fármacos, pero en esta oportunidad mostraré no solo esto, sino también cómo los nutrientes contenidos en una Nutrición Parenteral (NP) son afectados por la acción de aquellos, presentándose diferentes tipos de incompatibilidades asociadas al soporte nutricional especial, basado en el resultado específico o el mecanismo involucrado las cuales pueden ser: físicas, farmacéuticas, farmacológicas, fisiológicas o farmacocinéticas.

Introducción

Cuando se ha decidido optar por la alimentación artificial como medida complementaria al restablecimiento de la salud de una persona, es necesario tener presente que estas fórmulas nutricionales especiales contienen múltiples componentes los cuales tienen un potencial de interacción entre cada una de ellas generalmente indeseables.

La alimentación artificial ha sido claramente comprobada como una herramienta nutrió terapéutica fundamental para el cuidado integral del paciente. Es de todos conocido que un paciente bien nutrido es capaz de defenderse del daño de un trauma y salir adelante de un proceso patológico.

Una unidad nutriente (UN) parenteral puede contener al rededor de 50 especies diferentes en solución interaccionando de manera física, química, farmacológica, fisiológica o farmacocinética; sumado a los materiales de acondicionamiento (PVC ó EVA) que se mencionan mas adelante y a los factores externos como el oxígeno, la temperatura, la luz y la humedad. La compatibilidad del calcio y el fósforo y el potencial Z de las emulsiones lipídicas son factores críticos de estabilidad, los cuales pueden ser evitados en un alto porcentaje mediante adecuados procesos de producción, los cuales trataré en detalle más adelante, evitando así la yatrogenia.

Las interacciones fármaco-nutriente en nutrición artificial es ocasionada principalmente por la adición de medicamentos, los cuales se recomienda no deben ser administrados a través de la NP, ya que estas no son vehículos apropiados por la alta diversidad de especies presentes; sumado a las perdidas económicas y mas delicado aún las posibles perdidas humanas.

Este trabajo de investigación trata en una de sus partes de las compatibilidades, incompatibilidades de aquellos medicamentos más utilizados en la práctica clínica. Se debe tener presente que aquellos que no aparezcan mencionados, no están exentos de incompatibilidades, por lo cual no deben ser utilizados en la UN.

Comúnmente los términos incompatibilidad e inestabilidad van relacionados, es por ello que su definición se hace de suma importancia para evitar confusiones. El comité coordinador nacional de parenterales de gran volumen (**The National Coordinating Committee On Large Volume Parenterals**) de los Estados Unidos los define:

- **Incompatibilidad:** Es aquel fenómeno que ocurre cuando un fármaco es mezclado con otros y da como resultado un producto inapropiado para la administración en los pacientes. El producto nuevo es inapropiado porque la administración produce modificaciones en el efecto del principio activo del fármaco (Ej; aumento en la toxicidad).
- **Inestabilidad:** Es aquel fenómeno que ocurre cuando un parenteral de gran volumen o un producto farmacéutico parenteral de gran volumen (mezcla intravenosa) es modificado por las condiciones de

almacenamiento (Ej; tiempo, luz, temperatura, humedad).

Los factores claves de control en los procesos de compatibilidad / estabilidad de productos inyectables son:

- Compatibilidad medicamento–medicamento.
- Compatibilidad de la solución con el medicamento.
- Volumen de solubilidad [concentración]–medicamento.
- Compatibilidad medicamento–material de acondicionamiento (lugar físico, envasado).
- Tiempo.
- pH
- Temperatura

La experiencia acumulada ha demostrado que algunos medicamentos son seguros en la práctica nutricional terapéutica en la UN y que por razones técnico anatómicas muchas veces se hace necesario su uso como en el caso de: imposibilidad para canalizar una vía venosa, contar con un catéter monolumen, traumas anatómicos por extravasación de venas, alta osmolaridad, entre otras.

Tipos de Incompatibilidades

Incompatibilidad Física

Es aquella que da como resultado un cambio físico que generalmente se evidencia por inspección visual, lo cual sugiere cambios en las características de los componentes de la unidad nutriente. Los cambios físicos más comunes son: floculación, separación de fases, coagulación, precipitación, producción de gas, variación colorimétrica, principalmente. Los factores que más afectan la estabilidad física son: el pH, la interacción catión–anión, la concentración de los componentes individuales, la temperatura, la humedad y el tiempo.

La incompatibilidad física puede ser un problema mayor cuando aumenta el número de especies diferentes y más aún cuando se utilizan técnicas **All–In–One**, tres en uno o mezclas terciarias compuestas por aminoácidos, dextrosa y lípidos en una sola unidad nutriente.

Las publicaciones realizadas por la FDA (**Food and Drug Administration**) sobre dos casos de dietas respiratoria y otros dos de muertes en los Estados Unidos por precipitación de fosfato de calcio en nutriciones **All–In–One**, cuestionaron esta técnica, ya que no se puede visualizar la sal formada. Por esto trataremos en detalle los factores que afectan la compatibilidad del calcio y fósforo y la estabilidad de la emulsión.

Compatibilidad del Calcio y Fósforo

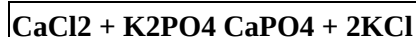
El fósforo es añadido a la NP como fosfato de potasio y el calcio como gluconato o cloruro de calcio, los cuales pueden ser administrados en una misma UN siempre y cuando se tenga un adecuado orden de adición y concentraciones de compatibilidad permitidas. El fosfato debe ser solicitado como *mmol* y no como *mEq*, debido a las diferentes valencias de las sales de fosfato dependientes del pH de la solución. La concentración máxima compatible de calcio y fósforo en una NP para evitar precipitaciones está dado por la expresión:

$$2 \times \text{PO}_4 \text{ (mmol)} + \text{Ca (mEq)} < 45$$

$$\text{PO}_4 \text{ (mmol)} \times \text{Ca (mEq)} < 200$$

Cuando se requieran aportes extras de calcio o fósforo para suplir los requerimientos electrolíticos de un paciente es necesario hacerlo por otra vía de administración, que podría ser por vía endovenosa.

Los factores que favorecen la solubilidad del calcio con las sales inorgánicas de fosfato son : pH (<5); concentración de A.A (>2.5%); orden de adición; forma de la sal del calcio (el cloruro de sodio es una sal fuerte que se disocia en un 100%, dejando más calcio libre para formar fosfato de calcio que el gluconato de calcio); temperatura, relación calcio–magnesio y tiempo.



En las mezclas **Two–In–One**, dos en uno o binarias (aminoácidos y dextrosa), el principal problema es la compatibilidad del calcio y fosfato. Mientras que en las mezclas **All–In–One**, Tres en Uno o Terciarias (aminoácidos, dextrosa y lípidos) son los lípidos los cuales añaden restricciones a la preparación de este tipo de mezclas, ya que las emulsiones lipídicas pueden romperse por: pH, concentración de carbohidratos, temperatura, concentración de electrolitos, elementos traza, tiempo de conservación, concentración crítica de floculación (CCF), produciendo un mayor tamaño de partícula, con probabilidad de embolia pulmonar grasa si se producen partículas mayores a 5 micras.

Lo anterior sugeriría la suspensión absoluta de preparar mezclas terciarias, pero debemos tener presente, que las experiencias de los Estados Unidos constituyen incidentes graves, pero aislados, que nos obligan a extremar las precauciones en la preparación y control de infusión de estas mezclas.

Recientes estudios realizados, demostraron que las emulsiones lipídicas administradas en pacientes frente a las contenidas en mezclas terciarias, presentaron una mayor contaminación, debido principalmente al pH. Los AA y carbohidratos confieren un medio menos propicio para el crecimiento bacteriano.

Ventajas de las mezclas All–In–One frente a las binarias

- Metabólicamente garantizan el equilibrio de los procesos hemostáticos corporales.
- Mayor facilidad de administración.
- Disminución del tiempo de enfermería debido a la simplificación de la administración.
- Una sola vía de infusión de todos los macro nutrientes requieren menos tiempo para la monitorización de la infusión.
- Menos equipos disminuyen los costos del soporte nutricional y comodidad para el paciente.
- Una sola vía disminuye el riesgo de infección.

Para garantizar entonces la calidad de una UN es necesario tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- **La concentración final de AA:** debe ser >2.5% y la composición de la solución de AA (básicos / ácidos >1.5) ya que mejora la estabilidad. Los AA poseen una actividad buffer que permite formar complejos con el calcio y fosfato, produciéndose un efecto protector estabilizante en las emulsiones lipídicas dependientes del pH.
- **pH de la mezcla:** Un pH <5 favorece la estabilidad del calcio con las sales inorgánicas de fosfato.
- **Orden de la mezcla:** Se considera un factor clave de éxito en la estabilidad de una UN. Existen varias formas alternativas de *adición en el método tradicional o por gravedad* y los cuales veremos a continuación, además del método con mezcladores automáticos.

Métodos por Gravedad A	
Método A.1. • Solución AA + fosfato • Solución DAD + vitaminas • Solución DAD + (Na, K) cationes monovalentes	Método A.2. • Solución DAD + vitaminas • Solución DAD + (Na, K) cationes monovalentes • Solución DAD + oligoelementos (MTE–4, MTE–5); si son MTE–9 que contiene hierro,

• Solución DAD + oligoelementos (MTE-4, MTE-5); si son MTE-9 que contiene hierro, la carga trivalente puede desestabilizar el potencial Z de las emulsiones lipídicas y no podría ser añadido conjuntamente con la vitaminas, lo que sugiere utilizar en días alternos. • Solución DAD + (Ca, Mg) cationes divalentes • Lípidos.	la carga trivalente puede desestabilizar el potencial Z de las emulsiones lipídicas y no podría ser añadido conjuntamente con la vitaminas, lo que sugiere utilizar en días alternos. • Solución DAD + (Ca, Mg) cationes divalentes • Solución AA + fosfato • Lípidos.
--	---

Método por Gravedad B

- Solución DAD + fosfato (el pH ácido favorece la formación de especies ácidas de fosfato y por lo tanto la compatibilidad).
- Solución DAD + (Na, K) cationes monovalentes
- Solución DAD + oligoelementos (MTE-4, MTE-5); si son MTE-9 que contiene hierro, la carga trivalente puede desestabilizar el potencial Z de las emulsiones lipídicas y no podría ser añadido conjuntamente con la vitaminas, lo que sugiere utilizar en días alternos.
- Solución DAD + (Mg) catión divalente
- Solución AA + calcio
- Lípidos.

Método por Mezcladores Automáticos

Este método es diferente de las bombas de vacío, ya que estas lo que hacen es pasar volúmenes completos de macro nutrientes, mientras que las primeras responden a una programación individualizada de macro nutrientes por volumen y gravedad específica.

Método automático A:

- Volumen programado (mL) Solución DAD + Gravedad específica.
- Volumen programado (mL) Solución AA + Gravedad específica.
- Volumen programado (mL) AD + Gravedad específica.
- Volumen programado (mL) Emulsiones lipídicas + Gravedad específica.

Adicionar micro nutrientes en el siguiente orden:

- Fosfatos
- Multivitaminas
- Cationes monovalentes (Na, K)
- Oligoelementos
- Cationes divalentes (Ca, Mg)

Nota: La velocidad de entrada de los macro nutrientes en el contenedor, permite una adecuada homogenización de estos. Al adicionar los micro nutrientes se debe agitar suavemente después de la adición individual de cada especie.

Método automático B:

- Volumen programado (mL) Solución DAD + Gravedad específica.
- Parar el equipo y adicionar: multivitaminas, Cationes monovalentes (Na, K), oligoelementos y Cationes divalentes (Ca, Mg).

- Volumen programado (mL) Solución AA + Gravedad específica.
- Parar el equipo y adicionar: Fosfatos.
- Volumen programado (mL) AD + Gravedad específica.
- Volumen programado (mL) Emulsiones lipídicas + Gravedad específica.

Consideraciones técnicas generales en llenado por gravedad y automático:

Utilizar jeringas estériles individuales para:

- Electrolitos monovalentes (Na, K)
 - Electrolitos divalentes (Ca, Mg)
 - Multivitaminas.
 - Oligoelementos.
 - Fosfatos.
-
- Agitar suavemente después de la adición individual de cada especie.
 - Utilizar filtros de 0.8 micras (Millipore) para micro nutrientes.
 - Utilizar filtros de 0.22 micras para macro nutrientes (AA, Carbohidratos) y de 1,2 micras para emulsiones lipídicas, debido a que las micelas de grasa tienen un tamaño de 0.6 micras.
 - Verificar mediante observación la presencia o no de precipitados, turbidez, formación de gas, separación de fases, etc.
 - Las partículas en suspensión que pueden ser halladas se derivan de los elementos utilizados y que pueden ser restos de: vidrio, pintura, gasa, corchos, polvo
 - Extraer el aire remanente de la UN.
 - Homogenizar la UN mediante agitación suave.
 - Colocar a través de la luz de la cabina de flujo laminar la NPT, con el fin de detectar la ausencia o presencia de material particulado.

Aunque la literatura referencia la posibilidad de adicionar las multivitaminas a las emulsiones lipídicas, es mejor extremar medidas y adicionarlas como he mostrado en los carbohidratos.

4. Relación de macro nutrientes AA-DAD-Lípidos: No existen límites precisos que determinen la relación de los macro nutrientes: AA-DAD-Lípidos, pero se ha recomendado proporciones 2:1:1, 1:1:1, 2:2:1 respectivamente. La concentración de AA debe ser >2.5%, la DAD por vía periférica no debe exceder el 12.5% y por vía central el 23.5% con un volumen menor a los 3.0 litros.

5. Concentración de electrolitos: Antes de preparar una UN se puede predecir el futuro estable o no de ella mediante la determinación de la concentración crítica de floculación (CCF), dada por la presencia de cationes mono, di y trivalentes los cuales hacen positiva la carga externa de las micelas lipídicas, produciendo un aumento del potencial Z y por consiguiente un aumento del tamaño de las micelas las cuales pueden producir como ya se mencionó una embolia pulmonar grasa.

La CCF se puede calcular por medio de la siguiente expresión:

$$CCF = A + 64 B + 729 C$$

Donde **A**, **B** y **C** representan la concentración de los electrolitos en mmol/L de los cationes monovalentes (Na, K), divalentes (Ca, Mg) y trivalentes (Aluminio). Una CCF > 130mmol/L o sino posiblemente se va a romper la unidad nutricional, por lo que se recomienda pasar por una vía alterna (que puede ser en el programa de sueros) parte de los electrolitos.

Recuerde las NPT no son vehículos apropiados para contener grandes concentraciones de electrolitos

perdidos por síntomas como: diarrea, vómito, sudoración excesiva, hiperventilación, entre otras; en los cuales el consumo de estos rebasa los requerimientos báseles diarios y se hace necesario aumentarlos.

Los equipos de soporte nutricional juegan un papel muy importante en el tratamiento nutrió terapéutico de un paciente, evitando al máximo problemas muchas veces fatales que se derivan de una no adecuada preparación, monitorización y/o administración de una unidad nutriente

6. Material de acondicionamiento: El material de acondicionamiento juega un papel muy importante en la estabilidad y seguridad del paciente, debido a que sus producto de fabricación interaccionan con los componentes de la unidad nutriente. Las bolsa en Etilen Vinil Acatato (EVA) son llamadas también no DEHP por carecer de sustancias plastificantes como lo es el Dietil Hexil Ftalato (DEHP) a diferencia de las bolsa en Cloruro de Polivinil (PVC) las cuales si lo poseen para su flexibilidad. Este plastificante cuando esta en contacto con los lípidos sufre una migración a estos; los ftalatos entran a la circulación sanguínea a través de los lípidos y si se alcanzan concentraciones mayores o iguales a 10mg/dL se convierten en dosis tóxicas para el paciente. La manifestación clínica principal es hepatomegalia y esplenomegalia, así como también Hipolipidemia.

Recuerde Las nutriciones parenterales totales que lleven lípidos deben ir en contenedores en EVA o no DEHP. Las que no lleven lípidos pueden ir en contenedores en PVC.

7. Aditivos: No se debe utilizar la unidad nutriente como vehículo para los fármacos excepto en el caso de que existan razones claramente ventajosas. Debería darse prioridad a la administración por otro lumen del catéter y en segundo lugar. ***En los cuadros anexos se muestran los diferentes fármacos más utilizados en la practica clínica, en los cuales se trata la compatibilidad, incompatibilidad o la compatibilidad con la unidad nutriente.***

8. Tiempo de vida útil: El período de validez de las mezclas es de 5 días de 4–8°C (no congelar) y a temperatura ambiente (20–25°C) de 24–36 horas.

Incompatibilidad Farmacéutica

Es aquella que hace referencia a la alteración de una forma de dosificación tal, que la seguridad de entrega de la dosis apropiada en el sitio apropiado no ocurre ampliamente. La incompatibilidad farmacéutica se presenta principalmente en las formas de dosificación sólidas que son administradas a través de sondas de alimentación.

Incompatibilidad Farmacológica

Hace referencia a la interacción **fármaco–nutriente** o **nutriente–fármaco**; como el mecanismo de acción de los medicamentos son afectados por los nutrientes o como la acción de los nutrientes es afectada por los fármacos.

Los efectos farmacológicos de los glucocorticoides como la hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona, exhiben un tipo de incompatibilidad farmacológica con el soporte nutricional, disminuyendo la utilización periférica de glucosa, se promueve la gluconeogénesis a través de acciones periféricas y hepática y acelera la síntesis de glucosa a partir de piruvato en la mitocondria hepática. Los resultados de estos efectos farmacológicos tienden a ser hiperglicemias con resistencia a la insulina.

Incompatibilidad Fisiológica

Se refiere a la tolerancia alterada para recibir soporte nutricional como respuesta fisiológica a los fármacos. Estas respuestas son no farmacológicas, no involucran receptores de estimulación o inhibición. Los fluidos

transferidos secundarios a actividad osmótica y reacciones de irritación, tales como inflamación son respuestas típicas no farmacológicas.

La osmolaridad sumada a la de los macro nutrientes de los medicamentos y soluciones de electrolitos ha sido implicado como un factor contributivo primario en la incompatibilidad fisiológica con el soporte nutricional.

Los AINES como el Ketoprofeno, Diclofenaco Sodico, Ketorolaco, entre otros, están asociados con efectos farmacológicos sobre la síntesis de prostaglandinas y/o disminución de la agregación plaquetaria lo que puede contribuir al riesgo de hemorragias.

Incompatibilidad Farmacocinética

Se refiere a la alteración en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de un medicamento por el soporte nutricional; o a la alteración nutri terapéutica por parte de los medicamentos. Los rangos de incompatibilidad farmacocinética van desde pequeños o sin efectos a morbilidad significativa y/o muerte.

La absorción es afectada por numerosos factores como:

- La estabilidad química del medicamento o componente nutricional. Los factores que influyen en la estabilidad química incluyen: pH, actividad enzimática, interacciones fármaco–nutriente y la forma de sal de un medicamento o nutriente.
- Medio de absorción. Factores tales como: pH, actividad enzimática, sitios de transporte, característica hidrofílica–lipofílica y área de superficie.

La distribución, metabolismo y excreción son afectados por:

- Modificación de la ruta de liberación, como por ejemplo: alteraciones en el flujo de sangre como cambio de vía portal–cava.
- Competencia por mecanismos comunes que incluyen unión a proteínas, proteínas transportadoras o rutas metabólicas.
- Estimulación o inhibición de enzimas involucradas en el metabolismo.

Como hemos podido observar las ***incompatibilidades físicas son las más fáciles de observar*** y se detectan por modificaciones en el aspecto de la unidad nutriente, como un cambio de color, formación de precipitados sólidos o líquidos, producción de gas, entre otras.

Conclusiones y Discusión

- La mayoría de los estudios de estabilidad, compatibilidad e incompatibilidad que se realizan en las nutriciones parenterales incluyen sólo parámetros visuales; el resultado de la actividad del medicamento no es estudiado lo que nos obliga a investigar y profundizar en este campo.
- Todos aquellos medicamentos que sean compatibles con una unidad nutriente, pero que sean de estrecho margen terapéutico como los vasopresores y antiarrítmicos, no deben ser adicionados, debido a que la respuesta clínica es muy dudosa.
- Aunque suele ser imposible prever y evitar todas las incompatibilidades parenterales, se puede reducir a un mínimo. El químico farmacéutico encargado de preparar mezclas intravenosas debe estar permanentemente actualizado sobre incompatibilidades parenterales.
- Si en enfermos hemodinámicamente estables, aparecen síntomas de distrés respiratoria, embolia pulmonar o neumonitis intersticial, sin otra causa que lo justifique, la FDA recomienda detener la infusión de la nutrición parenteral y comprobar la ausencia de precipitados.
- Como se ve en los diferentes métodos de preparación los lípidos se introducen de último lugar, así se facilita la inspección visual de la fase acuosa y se reduce el riesgo de la ruptura de la emulsión lipídica

por los cationes mono, di y trivalentes.

- Los riesgos más serios de incompatibilidad en nutrición parenteral se presentan cuando hay macro precipitados con un tamaño de 5 a 7 micras los cuales migran a la circulación central.
- El fosfato de calcio dibásico es un ejemplo de uno de los productos más peligrosos en nutrición parenteral, ya que puede producir una embolia pulmonar grasa. Generalmente el fosfato debe ser adicionado primero y el calcio al final de la mezcla.
- La incompatibilidad física puede prevenirse usando formas de dosificación alternativas, cambiar la ruta de administración o cambiar a una medicación terapéuticamente equivalente la cual sea compatible con la unidad nutriente.
- Los métodos que pueden ser usados para evitar una incompatibilidad farmacológica incluye el uso de terapias equivalentes.
- La incompatibilidad fisiológica por altas osmolaridades puede solucionarse utilizando un aporte calórico mayor en lípidos (si los triglicéridos en sangre lo permiten) o diluyendo la unidad nutriente sin sobrepasar los líquidos totales por día.
- La incompatibilidad farmacocinética puede prevenirse mediante la utilización de una forma farmacéutica o una ruta alternativa que no afecte la absorción.
- En la medida de las posibilidades no adicionar sustancias diferentes a los macro y micro nutrientes.

Bibliografía

- Revista "Nuevos Tiempos" de la COOPERATIVA DE HOSPITALES DE ANTIOQUIA-COHAN-Vol; 6 N° 2: 93-115; Medellín 1998.
- Principios de Cirugia; Schwartz, Shires, Spencer, Daly, Fisher, Galloway; 7ª Edicion: 2000; Ed. Mc Graw Hill;Pag. 41 – 50.
- Protocolos para la Prescripción de Nutrición Parenteral y Enteral; SEMPE; Documento 2-C-EP-1998.
- Remington The Science and Practice of Pharmacy; Dr. Remington, Alfonso R. Gennaro and others; 20thEditon; 2000; Editorial Lippincott Williams & Wilkins; Pag. 781-792.
- Therapia i.v Recetario Magistral; Documentos sobre insumos y características físicas; <http://www.terapia.cl>

Universidad Nacional Andrés Bello

Facultad de Cs. De la Salud

Esc. Química y Farmacia

Nutriciones Parenterales: Características, Técnicas e Interacciones Fármaco – Nutrientes