

Interacción de fármacos y mezclas parenterales con productos sanitarios

A. Raimundo Piñero* y J. Selva Otaolarruchi**

* Clínica HLA Vistahermosa, Alicante. (ant.raymundo@gmail.com)

** Hospital General Universitario de Alicante.

Resumen

Raimundo Piñero A, Selva Otaolarruchi J. Interacción de fármacos y mezclas parenterales con productos sanitarios. Panorama Actual Med. 2020; 44(433): 587-592

La estabilidad de los medicamentos y su compatibilidad con los productos sanitarios utilizados, tanto para su conservación como administración, es un factor determinante en la seguridad y efectividad de los tratamientos parenterales. Las posibles interacciones con jeringas y sistemas de infusión (bolsas y frascos contenedores, alargaderas, conectores, líneas de infusión, catéteres, filtros, etc.), vienen siendo objeto de una gran actividad investigadora por parte de la profesión farmacéutica, como responsable del medicamento y de los productos sanitarios.

Los materiales plásticos utilizados en estos dispositivos se obtienen por polimerización de estructuras orgánicas sencillas. Su carácter orgánico supone que sean más susceptibles de reaccionar con otras sustancias, por lo que podrán interactuar con los medicamentos puestos en contacto con ellos. Los procesos que sustentan estas interacciones se

basan en fenómenos como la adsorción/absorción, cesión/filtración o permeabilidad, además de otras reacciones químicas relacionadas con la degradación. Para evitar estos fenómenos fisicoquímicos, sobre todo para ciertos medicamentos, será imprescindible el uso de equipos considerados de "baja absorción", fabricados con nuevos materiales poliolefínicos, como el polipropileno (PP), el polietileno (PE) o etilvinilacetato (EVA), libres de "ftalatos" y látex.

El presente artículo de revisión aporta una visión general de los materiales utilizados en estos dispositivos y de los mecanismos asociados a estas interacciones, con el fin de poder identificarlos a la hora de seleccionar los productos sanitarios más adecuados que garanticen una conservación, manejo y administración de los tratamientos parenterales lo más segura y eficaz posible.

INTRODUCCIÓN

La preocupación sobre la **estabilidad, compatibilidad e interacciones** entre fármacos parenterales y sus productos sanitarios relacionados tiene su origen en los inicios del siglo XX. Podemos encontrar en la literatura científica de la segunda década del siglo referencias a la degradación del glucósido cardíaco "estrofantina", debido a la alcalinización del agua destilada contenida en sus ampollas de vidrio durante el proceso de esterilización (Levy, 1920).

Más adelante, en las décadas de los 50 y 60, las investigaciones se cen-

traron en la compatibilidad entre los fármacos de mezclas parenterales, y ya se mencionaba este aspecto como una responsabilidad fundamental del farmacéutico de hospital (Bogash, 1955). En 1967, se editó el primer libro de texto recogiendo tablas de compatibilidades entre las mezclas intravenosas, con sus respectivas referencias y comentarios (Williams *et al.*, 1967).

En la década de los 70, habiéndose introducido ya los materiales plásticos, se comenzó a testar la posible transferencia de partículas desde el contenedor a varios fármacos parenterales y su relación con la estabilidad de la mezcla

(Stokes *et al.*, 1975). La utilización cada vez más extendida del "cloruro de polivinilo" (PVC) en los materiales de acondicionamiento y sistemas de infusión propició numerosos estudios de estabilidad y compatibilidad. Al tratarse de un material orgánico, los polímeros plásticos tendrán más problemas de interacciones fisicoquímicas con los fármacos y mezclas parenterales, incluida la nutrición artificial. Es en estos momentos cuando comienza a hablarse de la aditivación de las bolsas flexibles de PVC con el plastificante "di-2-ethylhexil ftalato" (DEHP) y su relación con la pérdida de concentración de fármaco a través del tiempo, como por ejemplo sucede con

la amiodarona en suero glucosado al 5% (Weir *et al.*, 1985).

Hemos pasado en pocos años de la administración basada en vidrio (tanto en jeringas como en frascos de infusión), material inerte de gran compatibilidad pero no exento de riesgos, a la necesidad de una mayor versatilidad, otorgando al plástico un papel protagonista. La aparición de nuevas formulaciones de fármacos parenterales (por ejemplo, excipientes grasos como el usado en propofol lipuro), han repercutido en una mejora de los perfiles farmacocinéticos, estabilidad y condiciones de conservación, pero implican una mayor complejidad en cuanto a las posibles reacciones entre un fármaco y el producto sanitario asociado.

Se ha realiza a continuación una revisión de los materiales más usuales, los principales equipos y dispositivos, mecanismos de interacción, y estabilidad relacionada con los excipientes y fluidos o vehículos utilizados.

MATERIALES

Encontrar el material ideal es complicado. Se elegirán los materiales

más polivalentes a pesar de que, en algunos casos, habrá que contar con productos farmacéuticos de materiales concretos para usos específicos. El material debe ser **inerte** en contacto con los fármacos y no verse afectado ni física ni químicamente durante el uso al que esté destinado (Jiménez-Torres, 1988; Jiménez-Torres, 1999). En la **Tabla 1** se recopilan los principales materiales de interés.

EQUIPOS Y DISPOSITIVOS

CATÉTERES

Los materiales plásticos con los que se fabrican los catéteres en la actualidad varían según su destino de utilización. Se diferenciarán fundamentalmente en cuanto a su flexibilidad, tromboogenicidad y, por supuesto, su seguridad en cuanto a compatibilidad. Los más comúnmente empleados con **polietileno (PE)**, **cloruro de polivinilo (PVC)**, **politetrafluoroetileno (teflón o PTFE)** y otros derivados fluorados, **poliuretano (PU)** y sus hidrómeros (flexibilidad, durabilidad), **siliconas** (flexibilidad, durabilidad, biocompatibilidad) e **hidrogeles elastoméricos** (en desarrollo).

JERINGAS Y SISTEMAS DE INFUSIÓN

El tiempo de residencia de fármacos y mezclas parenterales en jeringas o sistemas de infusión puede ser amplio y, por tanto, el riesgo de que se produzca una reacción fisicoquímica entre los distintos componentes sería también alto. Clave será, pues, el determinar si el fármaco o la mezcla de compuestos a infundir se alteran con la acción de la luz, puesto que se deberán de seleccionar equipos opacos en todo el sistema de infusión.

- **Jeringas:** el cuerpo de la jeringa normalmente será de **polipropileno (PP)**, de baja permeabilidad al agua y resistente. El émbolo suele ser de **polietileno (PE)** lubricado, y opcionalmente puede llevar un tapón de **caucho sintético** (poliisopreno, polibutadieno, etc.).
- **Líneas de infusión:** normalmente se ha utilizado para sistemas de infusión el PVC. Los componentes como el punzón o la zona destinada a la administración de medicación actualmente son de **caucho sintético** a fin de evitar reacciones de hipersensibilidad. Actualmente, la tendencia es a utilizar **equipos de “baja**

Tabla 1. Materiales en contacto con fármacos y mezclas parenterales para su conservación.

Tipo de material	Siglas	Consideraciones
Vidrio (Clase I y II)		Inerte, resistencia hidrolítica, compatible, sin filtración.
Siliconas		Gran histocompatibilidad, precaución con excipientes grasos.
Vinilos. Cloruro de polivinilo	PVC	Legislación que regula el contenido de DEHP (“ftalatos”).
Vinilos. Etilvinilacetato	EVA	Copolímero de alta resistencia a disolventes orgánicos y luz UV.
Acrilatos y metacrilatos	ABS	Agentes adherentes de gran biocompatibilidad.
Polietileno (alta/baja densidad)	PE	Estabilidad y baja absorción, libres de plastificantes.
Teraftalato de polietileno	PET	Inerte pero poco flexible, envases y productos rígidos.
Politetrafluoroetileno (Teflón)	PTFE	Resistente a degradación química, histocompatible (válvulas).
Policarbonato A		Sensible a la hidrólisis, base de bisfenol A (alertas vigilancia).
Poliamidas (Nylon, Kevlar)		Componentes de filtros de líquidos y partículas.
Polipropileno	PP	Baja permeabilidad y gran estabilidad, sin plastificantes.
Poliuretano	PU	Alta histocompatibilidad y flexibilidad. Alta durabilidad.
Polisulfonas (polietersulfona)	PES	Termoplástico alto rendimiento, filtros de baja unión proteica.

absorción”, libres de DEHP y látex, compuestos de **polietileno (PE)** o **etilvinilacetato (EVA)**, sobre todo para la administración de nutrición parenteral/enteral y otros fármacos que interactúan con el PVC.

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

Las características básicas que deben cumplir los contenedores vienen recogidas en las principales farmacopeas (USP Ph., EU Ph.) (Trisell, 2008), y concretamente, sus requisitos legales se exponen en la Directiva CE 745/2017.

Además del **vidrio** (material inerte con una adecuada resistencia hidrolítica, de gran compatibilidad y sin problemas de filtración, pero con inconvenientes en cuanto a su almacenamiento y manejabilidad debido a su fragilidad y peso), los principales materiales empleados en la fabricación de acondicionamientos primarios son **plásticos**, que deben presentar una serie de ventajas que les confieren un lugar crucial en la industria de productos farmacéuticos. Entre sus características ideales encontramos: su gran variedad de formas y diseños –gracias a sus múltiples procesos de transformación–, su gran versatilidad y capacidad para añadir aditivos que modifiquen sus propiedades, su bajo peso específico, sus costes de producción relativamente bajos, su seguridad frente a roturas e higiene, y su relativa sostenibilidad medioambiental si se gestiona correctamente su proceso de reciclado. Algunos de los tipos más utilizados por la industria serán el **polietileno (PE)**, de baja o alta densidad (LDPE, HDPE), **polipropileno (PP)**, **cloruro de polivinilo (PVC)**, **tereftalato de polietileno (PET)**, **polietileno con acetato de vinilo (PE-EVA)** y otros polímeros basados en poliolefinas.

Otras características fundamentales que deben cumplir los contenedores serán resistencia y deformación: resistencia a la rotura frente a caídas desde la altura de trabajo, ajuste de las uniones que garantice la estanqueidad,

pigmentación o aditivación del envase para evitar la degradación del contenido por la radiación UV y condiciones ambientales, así como óptima resistencia a las temperaturas de trabajo.

Habrà que tener en cuenta, por último, la protección ambiental, mediante la eliminación de ciertos aditivos más contaminantes, la supresión de metales pesados, una optimización de la reciclabilidad y vida útil, reducción en el uso de disolventes, etc.

SISTEMAS CERRADOS PARA LA TRANSFERENCIA DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS Y CITOTÓXICOS (SCTM)

Se recomienda la utilización de SCTM tanto en la preparación como en la administración. Son productos sanitarios clasificados como tipo IIa y no deben contener látex ni DEHP en todo el dispositivo en contacto con la medicación. Se registrarán por los mismos principios de compatibilidad que jeringas y sistemas de infusión, añadiendo nuevos dispositivos, como son conectores y alargaderas, en su mayoría basados en **polietileno (PE)** y **polipropileno (PP)**.

MECANISMOS DE INTERACCIÓN

Podemos distinguir entre procesos de alteración que sufrirán los productos sanitarios por su interacción externa con el medio ambiente y aquellos procesos de interacción interna que se producirán entre el material sanitario y su contenido.

MECANISMOS DE INTERACCIÓN MATERIAL-MEDIO EXTERIOR

Este aspecto es uno de los términos en los que se centra la industria de materiales para la investigación y desarrollo de nuevos polímeros. El material ideal

debe cumplir con los requisitos de seguridad establecidos para paciente y operador, pero al mismo tiempo debe permitir un margen de tiempo para su distribución y almacenamiento hasta su uso. Los procesos de alteración más comunes que pueden sufrir estos biomateriales desde su fabricación al entrar en contacto con el medio son:

- **Oxido-reducción:** fenómeno producido por la adición de oxígeno desde el medio ambiente, incentivado en condiciones de temperatura y humedad elevadas; para evitarlo se suelen aditar antioxidantes.
- **Hidrólisis:** acción del agua o humedad del medio, depende de la temperatura, pH y tiempo de exposición; se puede aditar alguna sustancia surfactante para su prevención.
- **Fotoquímica:** debido a la absorción UV, modifica la resistencia, porosidad y elasticidad.
- **Ionización-radiación:** aparecen en multitud de procesos y generan alteración estructural.
- **Permeabilidad:** importante en materiales poliméricos. La estructura molecular, el tipo de polímero, el espesor, diámetro, grosor, etc., varían las propiedades de la porosidad al oxígeno, vapor de agua, anhídrido carbónico y a los gérmenes, así como a otros gases existentes en el medio. Serán más porosos aquellos materiales basados en polímeros más flexibles, manipulables y fáciles de conformar con plastificantes, mientras que las estructuras cristalinas, rígidas y frágiles, dispondrán de una baja permeabilidad. La permeabilidad afecta a la durabilidad de los productos sanitarios.

MECANISMOS DE INTERACCIÓN MATERIAL-MEDIO INTERIOR

Desde el punto de vista farmacéutico, conviene diferenciar entre inestabilidad e incompatibilidad. Se conocen

como **inestabilidad** todos aquellos procesos que tengan como resultado la **degradación** del compuesto concreto (hidrólisis, reducción, oxidación, fotodegradación, etc.). Los productos de degradación pueden ser terapéuticamente inactivos y/o producir una mayor toxicidad, produciendo consecuencias indeseables sobre los pacientes.

Por otro lado, se entiende por **incompatibilidad** cualquier fenómeno físico o químico que produce una **reducción en la concentración** del principio activo de interés. En algunos casos, la incompatibilidad se puede observar a simple vista por la formación de un precipitado o un cambio de color, pero en otras ocasiones no se podrá apreciar a simple vista. Hay muchos factores que afectan a la incompatibilidad, tales como la naturaleza del disolvente, su pH, la concentración, la presencia de agentes tampón y la composición del contenedor/jeringa, los sistemas de infusión y filtros.

Estos dos procesos pueden acontecer por los siguientes mecanismos:

- **Reacción química:** cuando el componente entra en contacto con un metal o un polímero plástico, pueden originarse las reacciones químicas de degradación (digestión, reducción-oxidación, precipitación, etc.), provocando bien el deterioro del propio contenedor debido al ataque químico del contenido o la inestabilidad del contenido y su degradación.
- **Adsorción/absorción:** es un fenómeno especialmente importante a bajas concentraciones, que se da sobre todo entre agentes lipofílicos y contenedores plásticos, líneas de infusión y filtros en línea. En productos de textura espesa, puede dificultar el vaciado completo del envase, lo cual, sin llegar a ser un problema de inestabilidad, sí que habrá de ser tenido en cuenta como incompatibilidad.
- **Evaporación/permeabilidad:** en materiales poliméricos flexibles, igual que lo descrito en el punto anterior,

se produce puede producir permeabilidad con pérdida de concentración. Serán más susceptibles los productos sanitarios que contengan pequeños volúmenes y, fundamentalmente, las bolsas contenedoras de PVC y otros materiales plásticos flexibles.

- **Filtración por lixiviación:** es el paso de materiales presentes en el envase a la disolución que contienen. De especial interés es la que se produce con los contenedores a base de PVC con el plastificante “di-2-ethylhexil ftalato” (DEHP), por acción del excipiente “Polisorbato 80”.
- **Otros factores** que pueden afectar a la incompatibilidad o inestabilidad pero que no actúan mediante un mecanismo que implique la interacción directa son, por ejemplo, la congelación o las bajas temperaturas (que pueden producir desnaturalización, inactivación, *cracking* de una emulsión, etc.), la presencia de cationes y aniones orgánicos grandes (formarán precipitados), la luz y temperaturas elevadas (aceleran las reacciones químicas de degradación) o la superación de los límites de saturación de la solubilidad (Bing, 2009).

ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD

RELACIONADA CON LOS EXCIPIENTES

En los productos sanitarios basados en PVC flexible, la cantidad de DEHP que filtrará depende de la temperatura, del contenido lipídico del líquido y de la duración del contacto con el plástico. Las cantidades detectadas en bolsas de nutrición, citostáticos o antibióticos varían según el compuesto y el estudio realizado, si bien permanece invariable el hecho de que en el mecanismo de filtración está implicado el *polisorbato 80*, usado como excipiente tensioactivo y emulsionante para ayudar a mantener estable la disolución del

principio activo (García-Moreno, 2017). En otros casos, el excipiente responsable es el *ricinoleato de macrogol glicerol*, como en el caso del paclitaxel (Waugh *et al.*, 1991). Es presumible que en ambos casos el excipiente ataque al material del recipiente contenedor liberando el DEHP al medio.

En los casos de incompatibilidad por adsorción/absorción, el componente implicado suele ser el propio principio activo, generalmente a causa de su propia estructura química, que puede favorecer la interacción en el caso de moléculas de gran tamaño y naturaleza lipófila. Pero en ocasiones también puede deberse al excipiente, como sería el caso de algunos preparados de ciclosporina, que contienen *cremophor EL®* (aceite de ricino polioxiethylado) se adsorbe al PVC, por lo que la disolución debe realizarse en envases de vidrio o plástico multilaminar de poliolefina y utilizar sistemas de administración especiales de baja adsorción (Gaspar-Carreño *et al.*, 2014).

ESTABILIDAD CON LOS FLUIDOS O VEHÍCULOS UTILIZADOS

La compatibilidad entre los componentes activos y el vehículo utilizado puede verse alterada, de igual manera que la compatibilidad con el acondicionamiento dependiendo del tipo de disolvente. Los vehículos utilizados con mayor frecuencia por su interés y elevada compatibilidad son la solución salina normal o cloruro de sodio al 0,9% y la glucosa al 5% en agua libre.

Algunos de los ejemplos más representativos de las interacciones entre fármacos y los productos sanitarios asociados se exponen en la **Tabla 2** y la **Tabla 3**.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Existen multitud de leyes y directrices, tanto a nivel nacional como interna-

Tabla 2. Ejemplos de fármacos que sufren proceso de adsorción (con pérdida de concentración).

Fármaco	Material	Comentarios
Solinitrina	PVC	No línea infusión especial
Nimodipino	PVC	
Insulina	Vidrio, PVC y PE	Mayor en vidrio
Propofol	PVC	Diferencias ficha técnica
Carmustina	PVC	Solo se puede usar vidrio o PE
Vinblastina/vincristina		Estudios contradictorios
Clonazepam	PVC	
Diltiazem	PVC	24 h en pH neutro, pierde el 11%
Amiodarona	PVC	Importante si la infusión dura > 24h
Ciclosporina	PVC	También sufre filtración

*Modificado de (Gamundi Planas *et al.*, 2011).

Tabla 3. Algunos fármacos que sufren proceso de filtración (cesión al contenido).

Fármaco	Material	Comentarios
Amiodarona	PVC	Excipiente Polisorbato, libera DEHP
Docetaxel	PVC	Excipiente Polisorbato, libera DEHP
Paclitaxel	PVC	Excipiente Polisorbato, libera DEHP
Etopósido	PVC	Excipiente Polisorbato, libera DEHP
Tenopósido	PVC	Excipiente Polisorbato, libera DEHP
Pembrolizumab	PVC	Excipiente Polisorbato, libera DEHP
Alemtuzumab	PVC	Excipiente Polisorbato, libera DEHP
Ciclosporina	PVC	Excipiente Polisorbato, libera DEHP
Fosaprepitant	PVC	Excipiente Polisorbato, libera DEHP
Clordiazepóxido	PVC	Libera DEHP si se almacena
Miconazol	PVC	Libera DEHP si se almacena
Lípidos	PVC	Liberan DEHP

*Modificado de (Gamundi Planas *et al.*, 2011).

cional, para el control y la disminución del uso de “ftalatos” en material sanitario y alimentario (UE 2018/2005, CE 1907/2006).

Se están desarrollando alternativas al DEHP como el di(2-etilhexil) tereftalato o dioctiltereftalato (DEHT o DOTP respectivamente), plastificantes más seguros ya utilizados por la industria alimentaria. Los polímeros más inertes, como el propio tereftalato de polietileno (PET) o la poliamida (PA), dan lugar a una menor interacción, pero son muy rígidos, siendo relegados al uso de frascos y tapones. Otra alternativa es

obtener un PVC flexible sin migración de ftalatos y duradero, modificando el dialquiltalato (DOP) o dialquilisof-talato para que queden anclados al polímero de forma permanente. La industria ha reaccionado rápidamente mediante la comercialización de productos “DEHP free”, pero esta etiqueta no debe evitar la realización de estudios, completos y actualizados, para localizar otro tipo de plastificantes y componentes susceptibles de filtrarse desde el contenedor al fármaco.

Tanto el polietileno (PE) como el polipropileno (PP) han demostrado

ser adecuados para la fabricación de contenedores libres de plastificantes, aditivos y otros compuestos que pudieran migrar potencialmente hacia la preparación terminada. Son químicamente inertes y toxicológicamente seguros (Jenke *et al.*, 2009). Los podemos encontrar solos o mezclados en materiales multilaminares, considerándose de “baja absorción”. De igual modo, el etilvinilacetato (EVA) también se está generalizando, por ejemplo, en las bolsas de nutrición parenteral. El apoyo de la información del fabricante será de gran ayuda para determinar la seguridad ante nuevas combinaciones no estudiadas en la práctica habitual.

En definitiva, considerando al farmacéutico como el responsable de la selección de medicamentos y productos sanitarios, es indispensable un conocimiento amplio de todos los factores que puedan jugar un papel importante en relación a la estabilidad y compatibilidad entre fármaco y producto sanitario relacionado. El objetivo final de todas estas acciones será el garantizar el acceso del paciente a las terapias más seguras y eficaces posibles según los recursos disponibles.

Bibliografía

- Bing CM.** Extended Stability for Parenteral Drugs. 4th edition. American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP). 2009.
- Bogash RC.** Compatibilities and incompatibilities of some parenteral medications. Bulletin of the American Society of Hospital Pharmacists. 1955; 12(4): 445-8. <https://doi.org/10.1093/ajhp/12.4.445>
- Gamundi Planas MC, Gaspar Carreño M.** Influencia del producto sanitario sobre el medicamento y su efecto. El Farmacéutico. Hospitales. 2011; 197: 25-32.
- García Moreno FJ.** Incompatibilidades entre fármacos antineoplásicos y material fungible. Comunicación presentada en el 5º Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Madrid. 2017.
- Gaspar Carreño M, Torrico Martín F, Novajarque Sala L, Batista Cruz M, Ribeiro Gonçalves P, Porta Oltra B et al.** Medicamentos de administración parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. Farm. Hosp. 2014; 38(6): 461-67.
- Jenke D, Couch T, Gillum A, Sadain S.** Modeling of the solution interaction properties of plastic materials used in pharmaceutical product container systems. PDA J Pharm Sci Technol. 2009; 63(4): 294-306.
- Jiménez Torres V.** Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial. 4ª Edición, Ed. Convaser, Valencia. 1999.
- Jiménez Torres V.** Unidad de Mezclas Intravenosas. En: *Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral*. Cap. I, 3ª Edición, Ed. NAU llibres, Valencia. 1988; pp. 4-20.
- Levy RL.** Deterioration of crystallin estrophanthin in aqueous solution: its relation to hydrogen ion concentration and a method for its prevention. J Exp Med. 1920; 31(3): 267-73. DOI: 10.1084/jem.31.3.267
- Stabilité et compatibilité des médicaments.** <https://www.stabilis.org/> (Último acceso a febrero 2020).
- Stokes TF, Sumner ED, Needham TE.** Particulate contamination and stability of three additives in 0.9% sodium chloride injection in plastic and glass large-volume containers. Am J Hosp Pharm. 1975; 32(8): 821-6.
- Trissell LA.** Handbook on Injectable Drugs. 15th edition. American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP). 2010.
- Wagh WN, Trissell LA, Stella VJ.** Stability, compatibility, and plasticizer extraction of taxol (NSC-125973) injection diluted in infusion solutions and stored in various containers. Am J Hosp Pharm. 1991; 48(7): 1520-4.
- Weir SJ, Myers VA, Bengtson KD, Ueda CT.** Sorption of amiodarone to polyvinylchloride infusion bags and administration sets. American Journal of Hospital Pharmacy. 1985; 42(12): 2679-83.
- Williams JT, Moravec OF.** Intravenous Therapy. American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP). 1967.