



2024 VOL. 12 (1)

BOLETÍN



FARMACOTECNIA

CASOS PRÁCTICOS EN EL ÁREA DE FARMACOTECNIA

INTRODUCCIÓN | CÁPSULAS DE METOPROLOL | JARABE DE DEXAMETASONA | CÓMO CALCULAR LA SACAROSA EN UN JARABE | ELABORACIÓN DE SUERO FISIOLÓGICO HIPERTÓNICO | DAPTOMICINA EN SELLADO DE CATÉTER | MORFINA Y BACLOFENO POR VÍA INTRATECAL | BIBLIOGRAFÍA

Editado por: Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Calle Serrano, 40 – 2º Dcha.

28001 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86

Email: sefh@sefh.es

Web: <http://www.sefh.es>

ISSN 2386-4311

CASOS PRÁCTICOS EN EL ÁREA DE FARMACOTECNIA

AUTORA:

*Claudia Barca Díez. Servicio de Farmacia.
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.*

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. CÁPSULAS DE METOPROLOL A PARTIR DE COMPRIMIDOS COMERCIALIZADOS	3
3. JARABE DE DEXAMETASONA A PARTIR DE SOLUCIÓN INYECTABLE COMERCIALIZADA	6
4. CÓMO CALCULAR LOS GRAMOS DE SACAROSA DE UN JARABE	7
5. ELABORACIÓN DE SUERO FISIOLÓGICO HIPERTÓNICO.....	8
6. JERINGAS DE DAPTOMICINA PARA SELLADO DE CATÉTER Y SU PERÍODO DE VALIDEZ	10
7. JERINGA DE MORFINA Y BACLOFENO PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRATECAL	12
8. AGRADECIMIENTOS.....	15
9. BIBLIOGRAFÍA	15

1. INTRODUCCIÓN

Con este boletín me gustaría compartir una serie de casos prácticos que fui recopilando durante mi rotación en el Área de Farmacotecnia del Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, y que considero que pueden ser de utilidad para todos aquellos farmacéuticos que desarrollen su actividad en esta área. Están contemplados casos de uso frecuente que pueden facilitar la elaboración de preparaciones similares en el ámbito hospitalario.

2. ELABORACIÓN DE CÁPSULAS DE METOPROLOL A PARTIR DE COMPRIMIDOS COMERCIALIZADOS

El metoprolol es un beta bloqueante β -1 selectivo, utilizado como tratamiento de hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardíacas, hipertiroidismo, tratamiento de mantenimiento tras infarto de miocardio o como profilaxis de la migraña.

Según la indicación terapéutica la dosis diaria puede variar entre 100-200 mg de metoprolol dividido entre una o cuatro tomas al día.

La única presentación de metoprolol oral comercializada en España son comprimidos de 100 mg.

En nuestro hospital, se planteó la necesidad de utilizar dosis más bajas de metoprolol por intolerancia al tratamiento, y recurrimos a la elaboración de cápsulas de 12,5 mg de metoprolol. Para ello, partimos de la presentación comercial de metoprolol: Beloken® 100 mg comprimidos. Decidimos elaborar 80 cápsulas para seleccionar un número entero de comprimidos:

Pesamos y medimos el volumen de los 10 comprimidos de Beloken®:

- Peso de 10 comprimidos: 3,259 g
- Volumen 10 comprimidos pulverizados: 4 mL (Figura 1)



Figura 1. Volumen que ocupan 10 comprimidos de Beloken® 100 mg

Sabiendo el volumen que ocupa nuestro principio activo (PA), sabemos el volumen que necesitaremos para cada cápsula:

- $4 \text{ mL} / 80 \text{ cápsulas} = 0,05 \text{ mL} / \text{cápsula}$

Una vez que hemos calculado el volumen de PA necesario para cada cápsula, escogemos las cápsulas que mejor se adapten a nuestra preparación.

En este caso, las cápsulas n^o 5 (0,13 mL) serían las más adecuadas ya que es el volumen más próximo al que ocupa nuestro principio activo, pero como no disponíamos de capsulero para ese tamaño utilizamos el capsulero con el número más bajo del que disponíamos en el servicio de farmacia: n^o 3 (0,27 mL) (Tabla 1).

N ^o de cápsula	Volumen (mL)
5	0,13
4	0,20
3	0,27
2	0,37
1	0,48
0	0,67
00	0,95
000	1,36

Tabla 1. Tamaño y volúmenes de llenado de las cápsulas gelatinosas rígidas

Por lo tanto sabemos que:

- Las cápsulas n^o 3 tienen un volumen de 0,27 mL
- Volumen de PA / cápsula = 0,05 mL
- Volumen excipiente / cápsula = $0,27 - 0,05 = 0,22 \text{ mL}$
- Volumen total excipiente = $0,22 \times 80 = 17,6 \text{ mL}$

En el Formulario Nacional (FN) se describen dos tipos de excipientes para cápsulas que ya incorporan agentes deslizantes y lubricantes para garantizar la correcta fluidez de la mezcla, en nuestro caso utilizamos el excipiente para cápsulas n^o1 (Tabla 2)¹.

Excipiente n ^o 1		Excipiente n ^o 2	
Celulosa microcristalina	98,05 g	Estearato de magnesio	1 g
Sílice coloidal anhidra	1,95 g	Talco	3 g
		Almidón de maíz	96 g

Tabla 2. Excipientes para cápsulas de gelatina rígida referenciados en el FN

- 17,6 mL excipiente n^o 1 corresponden a 7,82 g

Composición de 80 cápsulas de metoprolol 12,5 mg

1 g de metoprolol
7,82 g de excipiente n.º 1
80 cápsulas n.º 3

Al utilizar un medicamento comercializado como material de partida, es importante consultar los excipientes de declaración obligatoria (EDO) del mismo y asegurarnos de que no estén contraindicados para el paciente al que va destinada la fórmula.

En este caso, los comprimidos de Beloken® 100 mg contienen lactosa, que debería reflejarse en la etiqueta de nuestra elaboración².

Una vez conocida la composición de nuestras cápsulas debemos calcular el peso teórico de cada una para poder llevar a cabo la validación galénica de nuestra preparación, en este caso, el control de uniformidad de la masa.

- Peso teórico de la cápsula = $3,259 \text{ g} + 7,82 \text{ g} + 4 \text{ g} / 80 \text{ cápsulas} = 0,188 \text{ g} / \text{cápsula}$

Donde:

- 3,259 g corresponden al peso de los 10 comprimidos de Beloken® 100 mg
- 7,82 g corresponden al peso del excipiente n.º 1
- 4 g corresponden al peso de las 80 cápsulas n.º 3 vacías (el peso unitario de las cápsulas viene reflejado en el certificado de análisis suministrado por el laboratorio)

La Real Farmacopea Española (RFE) describe el ensayo de control de uniformidad de la masa de la siguiente manera:

Pesar 20 unidades escogidas al azar, independientemente del tamaño del lote preparado y determinar la masa media. La masa de 18 de las 20 cápsulas estarán comprendidas entre:

- Para una masa media mayor de 300 mg: $\pm 7,5\%$
- Para una masa media menor de 300 mg: $\pm 10\%$, que sería nuestro caso (188 mg / cápsula)

Y ninguna se desviará más del doble de ese porcentaje.

En las últimas ediciones de la *United States Pharmacopoeia* (USP), en el capítulo 1163 “*Quality Assurance in Pharmaceutical compounding*” se describe otro estándar para realizar el control de uniformidad de masa³:

- Tarar la balanza con una cápsula vacía
- Pesar exactamente cada cápsula de una muestra representativa del lote (por ejemplo, un mínimo del 5% del total de cápsulas o 10 cápsulas individuales lo que sea menor), y registrar el peso de cada cápsula.
- Calcular el peso teórico del contenido de una cápsula llena
- Comparar el contenido real de cada cápsula en la muestra con el contenido teórico. Si el peso del contenido de cualquiera de las cápsulas se desvía más del 10% del teórico
- Revisar la hoja de registro (guía de elaboración) para comprobar que no se omite ningún paso
- Repetir el proceso con una muestra mayor (10% del total de cápsulas o 20 unidades, lo que sea menor)
- Si sigue habiendo al menos una cápsula cuyo peso del contenido se desvía más del 10 % del teórico se rechaza el lote

3. ELABORACIÓN DE JARABE DE DEXAMETASONA A PARTIR DE SOLUCIÓN INYECTABLE COMERCIALIZADA

La solución oral de dexametasona 1 mg/mL es una fórmula magistral tipificada en pediatría, utilizada para distintas indicaciones como puede ser el tratamiento de edema cerebral secundario a tumores cerebrales, neurocirugía o abscesos cerebrales, tratamiento de la exacerbación aguda grave de asma, laringotraqueitis aguda y del crup, tratamiento de enfermedades inmunomediadas, etc.

Esta fórmula viene recogida en el FN¹ (Figura 2):

Dexametasona fosfato sódico	132 mg
EXCIPIENTES	
Agua conservante sin propilenglicol	20 ml
Jarabe simple con conservante	c.s.p. 100 ml
Esencia de fresa	1 gota

Figura 2. Fórmula patrón (100 mL) de dexametasona 1 mg/mL solución oral referenciada en el FN

En el FN utilizan dexametasona fosfato sódico para la elaboración de la fórmula magistral, sin embargo, podemos encontrarnos distintas sales de dexametasona en el mercado:

- Dexametasona ($C_{22}H_{29}FO_5$) → Peso molecular (PM): 392,5 g/mol
- Dexametasona fosfato ($C_{22}H_{30}FO_8P$) → PM: 472,4 g/mol
- Dexametasona fosfato sódico ($C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$) → PM: 516,4 g/mol

Por lo tanto, debemos tener en cuenta el factor de conversión a aplicar cuando utilicemos las distintas sales:

Dexametasona 1 mg → Dexametasona fosfato 1,20 mg → Dexametasona fosfato sódico 1,32 mg

En el momento que se realiza la solicitud de elaboración de la fórmula magistral de dexametasona 1 mg/mL solución oral por parte del servicio de Pediatría, no se disponía de la materia prima dexametasona fosfato sódico descrita en el FN.

Tras consultar la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria (GBPP)⁴, donde se contempla la utilización de medicamentos inyectables para la preparación de soluciones o suspensiones orales, siempre y cuando el farmacéutico responsable asegure la adecuación de la presentación a la nueva vía de administración (pH, osmolaridad) y la ausencia de sustancias o excipientes que puedan ser peligrosos para el paciente, decidimos elaborar la solución de dexametasona a partir de las ampollas de dexametasona 40 mg/5 mL solución inyectable mientras no recibíamos la materia prima.

Para ello lo primero que debemos hacer es consultar la ficha técnica (FT) de nuestro medicamento de partida, en nuestro caso, Fortecortin® 40 mg/5 mL solución inyectable, para conocer la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento y asegurarnos de que nuestro material de partida es seguro

y adecuado para elaborar una solución oral⁵:

- Composición por 5 mL: Dexametasona fosfato 40 mg (como fosfato sódico de dexametasona 43,72 mg)
- Excipientes: citrato de sodio, creatinina, edetato de disodio, hidróxido de sodio, agua para preparación de inyectables
- Excipientes con efecto conocido: Cada ampolla (5 ml) contiene 20,01 mg (0,87 mmol) de sodio (Na).

Para elaborar nuestro jarabe sabemos que:

- Dexametasona 1 mg/mL solución oral en el FN → 132 mg dexametasona fosfato sódico
- Cada ampolla de Fortecortin 40 mg/5mL → 43,74 mg dexametasona fosfato sódico
- 132 mg / 43,74 mg por ampolla = 3 ampollas de Fortecortin® 40 mg/5 mL

Composición de 100 mL de jarabe de dexametasona 1 mg/mL

Dexametasona 40mg/5mL ampollas 15 mL

Jarabe simple con conservante csp 100 mL

Saborizante de fresa 1 gota (excepto en pacientes neonatos)

Como comentamos en el caso anterior deben quedar reflejados en la etiqueta los EDO:

EDO de la presentación comercial utilizada como material de partida (Fortecortin®): sodio

Como vimos en la FT⁵ cada ampolla de Fortecortin 40 mg/5 mL contiene 20,01 mg de Na, lo que corresponde con 4mg/mL de sodio, para nuestro jarabe utilizaremos tres ampollas, lo que implica un contenido en sodio de 60 mg/100 mL de jarabe → 0,6 mg de sodio por mililitro de jarabe.

EDO del vehículo utilizado (jarabe simple): sacarosa 0,714 g/mL

Debemos calcular los gramos de sacarosa que contiene nuestro jarabe, para ello explicaremos como hacerlo en el caso siguiente.

4. CÓMO CALCULAR LOS GRAMOS DE SACAROSA DE UN JARABE

La sacarosa es un excipiente de declaración obligatoria, que se utiliza ampliamente en formulaciones líquidas. Este excipiente mejora la palatabilidad de las fórmulas orales líquidas, aumenta la viscosidad y en altas concentraciones tiene propiedades conservantes.

Se trata de un disacárido formado por glucosa y fructosa, por lo que debe evitarse su utilización en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa, deficiencia de sacarosa-isomaltasa y en pacientes diabéticos. Además, en tratamientos prolongados puede aumentar el riesgo de aparición de caries.

Por lo tanto, a la hora de elaborar una fórmula que contiene jarabe es importante conocer y documentar la cantidad de sacarosa del mismo, para ello tendremos que calcular los gramos de

sacarosa por cada mililitro de jarabe para conocer los gramos de sacarosa que estaremos aportando al paciente por cada dosis de medicamento.

Habitualmente los jarabes contienen sacarosa en un rango del 60-80% p/v.

Para ello, lo primero que tenemos que saber es la cantidad de sacarosa que contiene el jarabe simple y su densidad (Figura 3)¹.

Sacarosa	64 g
Agua purificada	36 g

Figura 3. Fórmula patrón (100 g) de jarabe simple referenciada en el FN.

Densidad a 15-20 °C: 1,315 - 1,325 g/mL

En el jarabe simple descrito en el FN los componentes vienen expresados en peso y se corresponde con un contenido en sacarosa de un 64% p/p y 84 % p/v.

Utilizando la densidad se comprueba fácilmente la conversión de p/p a p/v:

- $1,315 \text{ g/mL} = 100 \text{ g} / V$; $V = 76,04 \text{ mL}$
- $64 \text{ g} \times 100 \text{ mL} / 76,04 \text{ mL} = 84 \text{ g}$
- $84 \text{ g} / 100 \text{ mL} \rightarrow 0,84 \text{ g/mL} \rightarrow 84\% \text{ p/v}$

Por lo tanto, sabemos que con cada mililitro de jarabe aportamos 0,84 gramos de sacarosa.

De manera que para conocer los gramos de sacarosa de nuestra fórmula basta con multiplicar el volumen de jarabe simple que utilizaremos por 0,84 g/mL para conocer los gramos de sacarosa y dividirlo entre el volumen total de nuestro jarabe (habitualmente 100 mL):

$$\text{Gramos de sacarosa de nuestro jarabe} \left(\frac{\text{g}}{\text{mL}} \right) = \frac{0,84 \frac{\text{g}}{\text{mL}} \times \text{mL de jarabe simple}}{100 \text{ mL (volumen de nuestro jarabe)}}$$

Aplicando la fórmula al caso anterior, en el que teníamos que calcular los gramos de sacarosa de la solución oral de dexametasona 1 mg/mL:

- $0,84 \text{ g/mL} \times 85 \text{ mL} / 100 \text{ mL} = 0,714 \text{ g/mL} (71,4\% \text{ p/v})$

5. ELABORACIÓN DE SUERO FISIOLÓGICO HIPERTÓNICO

La preparación de sueros hipertónicos es una pregunta frecuente al Servicio de Farmacia del hospital, tanto por parte del personal de enfermería para la elaboración de dichos sueros en las unidades de hospitalización como por parte de los pacientes externos diagnosticados de fibrosis quística a los que se les prescriben nebulizaciones con suero hipertónico.

Para facilitar el cálculo y la elaboración de estos sueros aplicaremos un sistema de ecuaciones con dos incógnitas utilizando suero fisiológico y cloruro sódico 20% en ampollas.

En el caso de la preparación de sueros hipertónicos para administración intravenosa, lo primero que tendremos que conocer es el volumen final a administrar, adaptándonos a los volúmenes de suero comercializados (100, 250, 500 o 1000 mL) y la concentración de suero fisiológico de nuestro material de partida:

- Concentración de cloruro sódico 0,9% de la bolsa de suero (NaCl 0,9%): 0,009 g/mL
- Concentración de cloruro sódico 20% de las ampollas de suero (NaCl 20%): 0,2 g/mL

Ecuación a aplicar:

$$X + Y = \text{Volumen final}$$

$$0,009 X + 0,2 Y = \text{gramos de NaCl en el volumen final}$$

$$X = \text{mL de NaCl 0,9\%}$$

$$Y = \text{mL de NaCl 20\%}$$

Ejemplo práctico:

Desde la unidad de hospitalización nos consultan cómo preparar un suero hipertónico al 5% para un volumen total de 250 mL.

$$X + Y = 250 \text{ mL}$$

$$0,009 X + 0,2 Y = 12,5 \text{ g}$$

Resolviendo la ecuación, necesitaremos para la elaboración de nuestro suero: 196,3 mL de NaCl 0,9% (X) + 53,7 mL de NaCl 20% (Y).

Para la elaboración debemos retirar de las bolsas de NaCl 0,9% de 250 mL el volumen que tenemos que añadir de las ampollas de NaCl 20%, en este caso, tendremos que retirar 53,7 mL.

En el caso de la preparación de sueros hipertónicos para nebulizar en pacientes con fibrosis quística, podríamos aplicar la ecuación anterior y elaborar un envase multidosis en el servicio de farmacia que dispensaríamos al paciente en las consultas externas.

En nuestro caso, con el objetivo de minimizar la manipulación del suero por parte de los pacientes y así evitar la posible contaminación microbiológica, dispensamos en las consultas externas ampollas de NaCl al 20% y de agua para inyección (API), para que los pacientes puedan elaborar el suero hipertónico en sus domicilios en el momento previo a la nebulización.

Ejemplo práctico:

Un paciente diagnosticado de fibrosis quística al que le acaban de pautar nebulizaciones de suero hipertónico al 7% acude a las consultas externas a buscar la medicación. Desde el servicio de farmacia le dispensamos el material de partida (ampollas de NaCl al 20% y ampollas de API) que necesitará para elaborar el suero en su domicilio y una hoja de información de cómo elaborar dicho suero.

Para realizar los cálculos para la elaboración de una solución para nebulización de 10 mL de suero hipertónico al 7% (0,7 g/mL) tendremos que resolver una regla de tres:

- $0,7 \text{ g NaCl} \times 1 \text{ mL de NaCl al 20\%} / 0,2 \text{ g NaCl} = 3,5 \text{ mL de NaCl al 20\%}$

La composición de nuestra solución para nebulización será, por lo tanto:

- NaCl al 20% ampollas → 3,5 mL
- API → csp 10 mL

Ejemplo de información para el paciente:

- 1 Retirar 3,5 mL de la ampolla de NaCl 20% con una jeringa
- 2 Completar con API hasta el volumen final de 10 mL la jeringa
- 3 Retirar el émbolo de la jeringa hacia atrás y mezclar hasta completa homogeneización
- 4 Una vez preparado se recomienda utilizar inmediatamente, si no, desechar a las 24 horas

6. ELABORACIÓN DE JERINGAS DE DAPTOMICINA PARA SELLADO DE CATÉTER Y SU PERÍODO DE VALIDEZ

El sellado antibiótico es un procedimiento terapéutico cuyo objetivo es inocular dentro de un catéter de acceso intravascular concentraciones de antibiótico que superen alrededor de 1000 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno causante de una infección. Es una técnica utilizada tanto como medida profiláctica, como en el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter.

Algunas de las características ideales de una solución antibiótica para este propósito incluyen⁶:

- Actividad antimicrobiana efectiva: La solución debe contener un agente antibiótico con una amplia actividad antimicrobiana, que sea eficaz contra una variedad de patógenos comúnmente asociados con infecciones relacionadas con catéteres, como bacterias grampositivas y gramnegativas.
- Baja resistencia antimicrobiana: El agente antibiótico debe tener una baja tasa de resistencia entre los microorganismos patógenos, lo que garantiza que mantenga su eficacia a lo largo del tiempo.
- Amplio espectro de acción: Idealmente, la solución debe ser efectiva contra una amplia gama de patógenos para reducir el riesgo de infecciones relacionadas con catéteres.
- Buena penetración y distribución: La solución debe penetrar y distribuirse adecuadamente en y alrededor del sitio del catéter para garantizar que las bacterias no se adhieran al catéter o alrededores.
- Baja toxicidad: La solución debe ser segura para los tejidos y células circundantes, minimizando cualquier riesgo de daño a los pacientes.
- Estabilidad: La solución debe ser estable en condiciones de almacenamiento y uso durante un período de tiempo razonable.
- Compatibilidad con el catéter y sus materiales: Debe ser compatible con los materiales del catéter y no causar daños ni desgaste excesivo.
- Fácil de administrar: La solución debe ser fácil de administrar y no requerir procedimientos complicados para su aplicación.

- Mínimo riesgo de alergias o reacciones adversas: Debe tener un perfil de seguridad adecuado y no desencadenar alergias u otras reacciones adversas en el paciente.
- Concentración adecuada: La concentración del agente antibiótico en la solución debe ser suficiente para mantener una actividad antimicrobiana efectiva sin llegar a niveles tóxicos.
- Bajo costo y disponibilidad: Debe ser asequible y fácil de adquirir en el entorno clínico.

Desde el Servicio de Hematología del Hospital solicitan la elaboración de jeringas de daptomicina para sellado de catéter.

Para llevar a cabo la elaboración de esta mezcla lo primero que debemos hacer es realizar una búsqueda bibliográfica para conocer si existen datos de eficacia, seguridad y estabilidad de esa fórmula.

En este caso, revisando compatibilidades en *American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) Injectable Drug Information* y *Micromedex IV compatibility*, localizamos la siguiente bibliografía⁷: Ortega R, Salmerón-García A, Cabeza J, Capitán-Vallvey LF, Navas N. *Stability of daptomycin 5 mg/mL and heparin sodium 100 units/mL combined in lactated Ringer's injection and stored in polypropylene syringes at 4 and -20°C*. Am J Health Syst Pharm. 2014 Jun 1;71(11):956-9.

Por lo que decidimos realizar la elaboración con los mismos materiales de partida y utilizando las concentraciones reportadas en la bibliografía:

- Daptomicina 5 mg/mL: a partir de Cubicin® 500 mg polvo liofilizado
 - Reconstituimos el Cubicin® 500 mg con 10 mL de suero fisiológico → 50 mg/mL
 - Concentración deseada 5 mg/mL:
 $40 \text{ mL} \times 5 \text{ mg} / 1 \text{ mL} = 200 \text{ mg}$; $200 \text{ mg} \times 1 \text{ mL} / 50 \text{ mg} = 4 \text{ mL}$ de Cubicin 50 mg/mL
- Heparina 100 UI/mL: a partir de heparina sódica 1000 UI/mL
 - Concentración deseada 100 UI/mL:
 $40 \text{ mL} \times 100 \text{ UI} / 1 \text{ mL} = 4000 \text{ UI}$ → 4 mL de heparina sódica 1000 UI/mL
- Ringer lactato

Por lo tanto la composición de nuestras jeringas será:

Composición de 8 jeringas de 5 mL de daptomicina 5 mg/mL + heparina 100 UI/mL

Daptomicina 50 mg/mL 4 mL

Heparina 1000 UI/mL 4 mL

Ringer lactato 32 mL

Para establecer el plazo de validez de nuestra elaboración tenemos que considerar que se trata de una preparación estéril, por lo que debemos tener en cuenta tanto la estabilidad fisicoquímica como la estabilidad microbiológica.

- Estabilidad fisicoquímica: para establecer la estabilidad fisicoquímica nos basaremos en los datos publicados en la referencia citada anteriormente: 14 días a 4 y -20°C de temperatura en jeringas de polipropileno (7).

- Estabilidad microbiológica: para establecer la estabilidad microbiológica aplicaremos la GBPP y obtenemos un nivel de riesgo medio. Por lo tanto, cumpliendo con los criterios de calidad que establece la GBPP, la estabilidad microbiológica que le correspondería a esta preparación sería: 30 horas T^a ambiente, 9 días 2°C – 8°C, 45 días ≤ -20°C y 90 días liofilizado⁴.

Por lo tanto el periodo de validez final de nuestras jeringas será: 9 días a una temperatura de 2°C a 8°C (factor limitante la estabilidad microbiológica) o 14 días a -20°C (factor limitante la estabilidad fisicoquímica).

7. ELABORACIÓN DE UNA JERINGA DE MORFINA Y BACLOFENO PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRATECAL

La administración intratecal se refiere a la introducción de medicamentos o sustancias directamente en el espacio intratecal o subaracnoideo que es el espacio existente entre la aracnoides y la piamadre, y es aquí donde se encuentra el líquido cefalorraquídeo (figura 4)⁸.

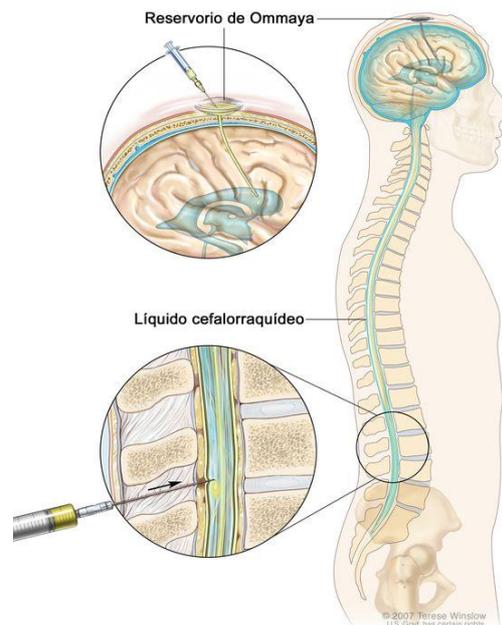


Figura 4. Administración de fármacos por vía intratecal⁹.

Existen varias vías de administración intratecal⁹:

- Punción lumbar (o raquídea): Esta es la forma más común de administración intratecal y se realiza mediante la inserción de una aguja a través de la piel y los tejidos en el espacio subaracnoideo en la región lumbar. Los medicamentos se pueden inyectar directamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de esta aguja (parte inferior de la imagen).
- Dispositivos implantables: Se pueden implantar dispositivos como reservorios Ommaya (parte superior de la imagen) o bombas intratecales para administrar medicamentos de manera continua o intermitente en el espacio intratecal. Estos dispositivos permiten una administración más controlada y precisa.

- Catéteres intratecales: Se pueden colocar catéteres en el espacio intratecal para administrar medicamentos de manera continua o intermitente, similar a los dispositivos implantables. Estos catéteres se pueden utilizar para administrar medicamentos a largo plazo en pacientes con condiciones crónicas.

Esta vía de administración se utiliza cuando se busca una acción específica en el sistema nervioso central o cuando se desea evitar la barrera hematoencefálica. Algunas de las indicaciones para la administración de medicamentos por vía intratecal incluyen el alivio del dolor, tratamiento de la espasticidad, administración de agentes quimioterapéuticos, tratamiento de infecciones, etc.

En cuanto al alivio del dolor, la utilización de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la base del tratamiento analgésico (figura 5).

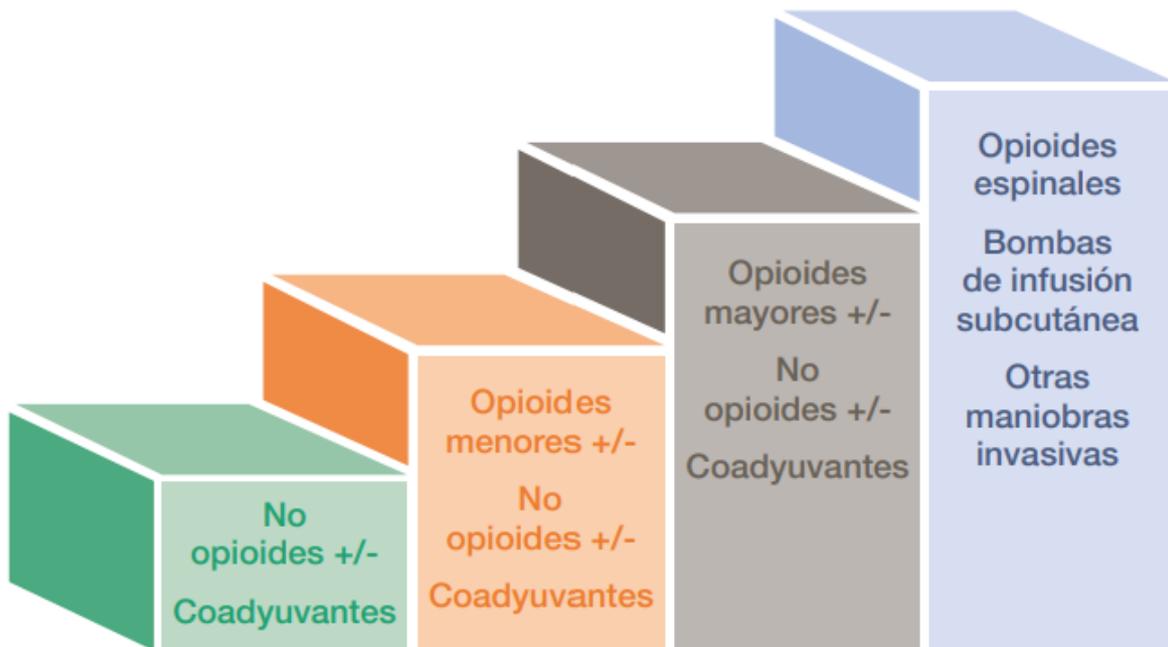


Figura 5. Escalera analgésica de la OMS modificada por Ferrer Albiach C et al.¹⁰

En los casos de dolor severo y refractario al tratamiento convencional (primeros tres escalones de la escalera analgésica de la OMS), es necesario recurrir a técnicas intervencionistas, incluidas en el cuarto escalón de la OMS, tales como la colocación de fármacos en zonas seleccionada, la ablación dirigida de nervios, la implantación de bombas de infusión intratecal o de estimuladores medulares o periféricos, etc.^{10,11}

La administración intratecal de mezclas de fármacos para el alivio de dolor crónico es una opción terapéutica cuando el dolor no responde al tratamiento por otras vías de administración o a la monoterapia intratecal. Además, las mezclas de fármacos para administración intratecal presentan una serie de ventajas¹²:

- Efecto sinérgico generado por sus diversos mecanismos de acción, lo que posibilita la reducción de la dosis de los medicamentos combinados y, por ende, de sus efectos adversos.
- No generan tolerancia cruzada, lo que contribuye a reducir el desarrollo de tolerancia asociada a dosis equivalentes de cada fármaco cuando se administran de manera individual.

El principal inconveniente que nos encontraremos a la hora de preparar una mezcla de fármacos de

administración intratecal son los escasos estudios de estabilidad y seguridad de dichas mezclas.

Además, a la hora de elaborar una preparación para administración intratecal debemos tener en cuenta una serie de aspectos importante^{8,12}:

- Las preparaciones intratecales deben ser estériles, apirógenas y libres de partículas.
- Las soluciones tienen que ser isoosmótica con el LCR (281 mOsm/mL) y con un pH similar (7,27 - 7,37).
- El volumen de administración debe estar comprendido entre 2 y 5 mL.
- Debe estar ausente de conservantes, antioxidantes y solubilizantes, por lo que debemos prestar especial atención a los excipientes de nuestros materiales de partida.
- Debe mantenerse la mayor asepsia desde la preparación hasta la administración de la mezcla.
- Según la matriz de riesgo de la GBPP son elaboraciones de alto riesgo, por lo que deberemos de tenerlo en cuenta a la hora de establecer los períodos de validez.

En nuestro caso, nos solicitaron desde la unidad del dolor una mezcla de morfina 1,25 mg/mL y baclofeno 137,5 mcg/mL en jeringas de 20 mL para administración intratecal.

Tras revisión bibliográfica, y dada la indicación de ambos fármacos y su combinación por vía intratecal se procede a la elaboración de la mezcla en el Servicio de Farmacia en sala blanca, por ser además una mezcla de riesgo alto según GBPP.

Para ello partimos de las siguientes presentaciones comerciales:

- Morfina 2% vial (2 g/100mL \approx 20 mg/mL); excipientes: Cloruro sódico y API
- Baclofeno 10 mg/5mL ampolla (2 mg/mL); excipientes: Cloruro sódico y API

Una vez comprobados los excipientes de las presentaciones comerciales y confirmado que no presentan conservantes, antioxidantes ni solubilizantes realizamos los siguientes cálculos para la preparación:

- Morfina:
 $20 \text{ mL} \times 1,25 \text{ mg} / 1 \text{ mL} = 25 \text{ mg}$; $25 \text{ mg} \times 1 \text{ mL} / 20 \text{ mg} = 1,25 \text{ mL}$ de morfina
- Baclofeno:
 $20 \text{ mL} \times 137,5 \text{ mcg} / 1 \text{ mL} = 2750 \text{ mcg}$; $2,75 \text{ mg} \times 1 \text{ mL} / 2 \text{ mg} = 1,375 \text{ mL}$ de baclofeno

Por lo tanto, la composición final de nuestras jeringas será:

Composición de 1 jeringas de 20 mL de morfina 1,25 mg/mL + baclofeno 137,5 mcg/mL

Morfina 2% vial 1,25 mL
Baclofeno 10 mg/5 mL 1,375 mL
Suero fisiológico csp 20 mL

Como hemos comentado, existen pocos datos publicados de estabilidad fisicoquímica y a diferentes concentraciones de mezclas de fármacos para administración intratecal.

En el área de cuidados paliativos y tratamiento del dolor oncológico varias asociaciones profesionales publican protocolos y tablas de compatibilidad de medicamentos, pero en la mayoría no aportan datos de estabilidad a concentraciones determinadas ni el período de validez de las mismas, pero sí reflejan

las combinaciones más utilizadas y su experiencia en la práctica clínica diaria¹³.

En este caso, están publicados estudios de estabilidad fisicoquímica de la combinación de morfina y baclofeno por vía intratecal a distintas concentraciones y en rangos similares de concentración de cada fármaco¹⁴.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente y la necesidad terapéutica de administrar ambos fármacos de forma conjunta, dada la ausencia de alternativas, es preciso realizar un estudio de compatibilidad física de estas mezclas con ciertas garantías, como ausencia de turbidez o precipitados, pH compatible de los componentes, solubilidad y concentración máxima, compatibilidad de diluyentes/envase y condiciones de conservación¹⁵.

La elaboración de estas mezclas analgésicas por vía intratecal en los servicios de farmacia garantiza la preparación en ambiente controlado, la estabilidad microbiológica y la trazabilidad por paciente siguiendo los criterios y las recomendaciones de la GBPP.

La respuesta clínica del paciente en el control del dolor y la ausencia de efectos adversos no deseados respalda la elaboración de estas mezclas y su periodo de validez establecido de forma individualizada para cada paciente. El clínico siempre valora más el alivio del dolor y una respuesta clínica adecuada frente a la falta de datos concretos de estabilidad y por supuesto, este tipo de situaciones hay que contemplarlas.

8. AGRADECIMIENTOS

A la Dra Carmela Dávila, tutora del área de Farmacotecnia durante mi formación como farmacéutico interno residente en el Complejo Hospitalario de Pontevedra.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad. *Formulario Nacional* 3ª edición. Madrid. 2023. [acceso 02/11/2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad. Ficha Técnica de Beloken 100 mg comprimidos. [acceso 02/11/2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55748/FT_55748.html#1
3. Pernía Lopez S. *Preparaciones orales sólidas y fraccionamiento de medicamentos. Manual de Farmacotecnia*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Madrid. 2023. [acceso 02/11/23]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual_farmacotecnia/manualFARMACOTECNIAFINAL_.pdf?ts=20230531131600
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP)*. Junio 2014. [acceso 02/11/23]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad. Ficha Técnica de Fortecortín 40 mg/5 ml solución inyectable. [acceso 03/11/2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57036/FT_57036.html
6. Justo JA, Bookstaver PB. *Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges*. Infect Drug

Resist. 2014 Dec 12;7:343-63.

7. Ortega R, Salmerón-García A, Cabeza J, Capitán-Vallvey LF, Navas N. *Stability of daptomycin 5 mg/mL and heparin sodium 100 units/mL combined in lactated Ringer's injection and stored in polypropylene syringes at 4 and -20°C. Am J Health Syst Pharm.* 2014 Jun 1;71(11):956-9.
8. Cañete Ramirez C, Terradas Campanario S. *Preparaciones intratecales.* Boletín Informativo de Farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2016. [acceso 05/11/2023]. Disponible en: https://www.sefh.es/fichadjuntos/BOLETIN_1_2016_final.pdf
9. National Institutes of Health (NIH). Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer. *Intratecal.* [acceso 05/11/23]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/intratecal>
10. Ferrer Albiach C et al. SEOR SEMDOR. 2021. *Diagnóstico y tratamiento del dolor asociado al cáncer.* Editorial Edikamed. [acceso 28/12/23]. Disponible en: https://seor.es/wp-content/uploads/2021/10/AFF_Libro_DIAGNOSTICO_ASOCIADO_AL_CANCER_interactivo.pdf
11. Ojeda-González J. *Dolor en pacientes con padecimientos oncológicos.* **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2021 [citado 2024 Ene 31]; 11(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1064>
12. Ortega-García MP, Mínguez-Martí A et al. *Formulación de mezclas intratecales para el tratamiento del dolor.* *Rev Soc Esp Dolor.* 2012;19(4):217-224.
13. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. *The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines.* *Neuromodulation.* 2017 Feb;20(2):96-132.
14. Robert J, Sorrieul J, Kieffer H, Folliard C, Gibory V, Dupoirion D, Devys C. *Stability study of morphine and baclofen solution in polypropylene syringes.* *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy.* 2017;2,4:173-180.
15. Grupo de Farmacotecnia. *ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD DE MEZCLAS INTRAVENOSAS EN CUIDADOS CRITICOS Y PALIATIVOS: CONSIDERACIONES PRACTICAS.* Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. SEFH. 2020. [acceso 28/12/23]. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/Compatibilidadmezclaspaliativosycriticos.pdf>