

Evaluación Farmacéutica de la Farmacocinética y Farmacodinámica en la Nutrición

Dra. Eneida Pérez Santana

M Sc. Lilia González Celis

Lic. J. Odalys O'Farril Arias

Lic. Regla F. Arias Cruz



Unidades Nutrientes Parenterales

- La administración de Unidades Nutrientes Parenterales (UNP), formuladas como mezclas de nutrientes contenidas en un envase único, constituyen lo que se denomina mezclas ternarias, mezclas “todo en uno” o mezclas “tres en uno”. Su utilización en pacientes subsidiarios de nutrición parenteral, ingresados o no en los hospitales, presenta múltiples ventajas respecto a la administración separadas de nutrientes.

Unidades Nutrientes Parenterales

Estas mezclas son químicamente complejas, por cuanto están constituidas por más de 50 especies diferentes, con alto potencial de interacción entre sí y su entorno (envase, oxígeno, temperatura y luz), durante su elaboración, administración al paciente y/o conservación. Estas circunstancias exigen controlar el elevado riesgo de inestabilidad e incompatibilidad siempre de resultados negativos en el paciente.

Unidades Nutrientes Parenterales

En 1994 la Food and Drug Administration (FDA) y la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital (ASHP) emitieron sendas alertas en relación con la detección de precipitados de fosfato de calcio en mezclas de nutrición parenteral asociados a dos casos de distrés respiratorio, y de muerte en otros dos pacientes.

Unidades Nutrientes Parenterales

La estabilidad y compatibilidad de las mezclas nutrientes es una de las responsabilidades más importantes de los farmacéuticos, que debe asumirse como un aspecto más del cuidado del paciente.

Unidades Nutrientes Parenterales

- Los estudios sobre nutrición parenteral no forman parte, en general, del curriculum del farmacéutico a nivel de pregrado.
- La información que proveen los laboratorios fabricantes sobre estos aspectos es, con frecuencia, limitada, y los estudios publicados no siempre son extrapolables a la práctica individual de cada Servicio de farmacia.
- La ausencia de uniformidad en la elección de parámetros clave y en los métodos analíticos utilizados para evaluar la estabilidad y compatibilidad de nutrientes, se traduce en diversidad de resultados, condiciones idóneas de conservación y tiempo de caducidad de las UNP.



ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD DE LOS MACRONUTRIENTES Y MICRONUTRIENTES

MACRONUTRIENTES

1. AMINOÁCIDOS
2. EMULSIONES LIPÍDICAS



AMINOACIDOS

FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

- EXPOSICION A LA LUZ
- OXIGENO
- BISULFITO DE SODIO
- GLUCOSA
- PH

EMULSIONES LIPIDICAS

FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

- **INTERACCIONES IONICAS**
- **CAMBIOS DEL PH**

MANIFESTACIONES QUE EVIDENCIAN LA INESTABILIDAD

- **FLOCULACION**
- **COALESCENCIA**
- **SEPARACION DE COMPONENTES**

Signos de inestabilidad de emulsiones lipídicas

Agregación

Agitación

1

2

5

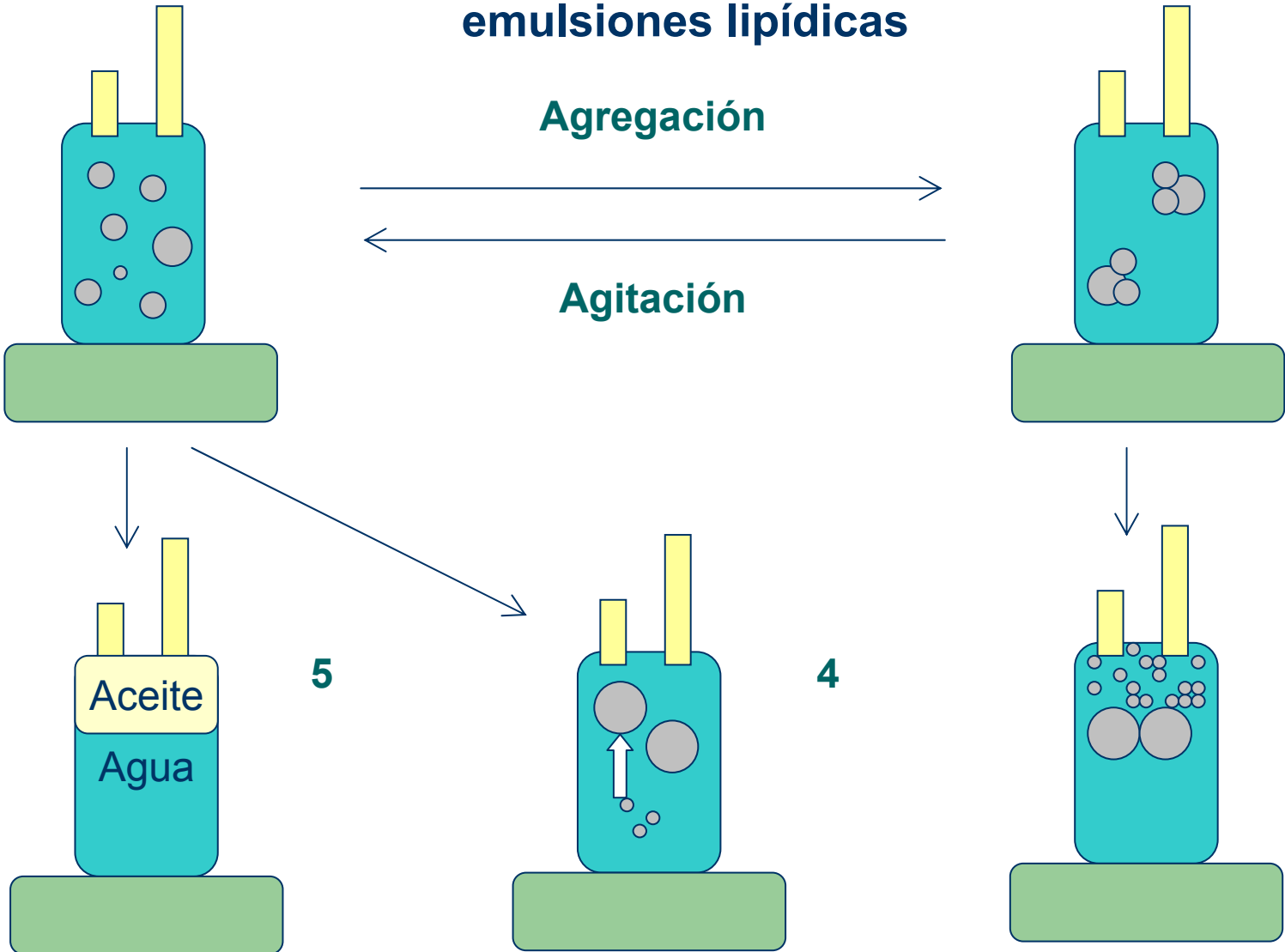
4

3

Separación
Componentes

Coalescencia

Crema



PH

- **LA GLUCOSA REPORTA UN PH INTENSAMENTE ÁCIDO**
- **LA ACIDEZ PROVOCA OXIDACIÓN DE AMINOÁCIDOS Y LÍPIDOS**

TEMPERATURA

- **EL AUMENTO DE TEMPERATURA FAVORECE LA LIBERACION DE ACIDOS GRASOS Y DISMINUCION DEL PH.**
- **EL AUMENTO DE TEMPERATURA PROVOCA INESTABILIDAD DE LA EMULSION Y SEPARACION DE LAS FASES.**

Micronutrientes

El grado de conocimientos naturales sobre las necesidades de macronutrientes en nutrición artificial es superior al de micronutrientes, por muy diversas razones.

El grupo de micronutrientes lo constituyen los elementos nutritivos cuyo aporte diario se sitúa por debajo de un gramo. Así pues, según este criterio, vitaminas, oligoelementos y electrolitos formarían el grupo de micronutrientes.

Vitaminas

Entre los componentes menos estables de los incorporados a las UNP, las vitaminas alcanzan el paradigma al degradarse la mayoría de forma importante más allá de las primeras 24 horas tras su adición. Sin embargo, al revisar la estabilidad e incompatibilidad para cada una de ellas existe gran variedad de datos de degradación, debido a la multitud de factores que afectan su integridad fisicoquímica.

Como norma general, su estabilidad se limita a 24 horas cuando se incorporan a las UNP. Los principales procesos de degradación de las vitaminas son la fotólisis, la adsorción al plástico PVC y las reacciones redox.

Vitaminas

La Luz ultravioleta es la responsable de la fotólisis química de las vitaminas. Por lo tanto, la luz solar produce fotodegradación en mayor medida que la artificial. El retinol (vitamina A) es la vitamina más fotosensible, con pérdidas próximas al 100% en pocas horas tras exposición a la luz solar directa, seguida de riboflavina (vitamina B2) y fotoquinona (vitamina K1). También se ha descrito fotodegradación (en menor proporción) de la piridoxina.

Vitaminas

Las más importantes causas de degradación química de vitaminas son la oxidación del ácido ascórbico y la reducción de la tiamina. El ácido ascórbico (vitamina C) es la menos estable de todas las vitaminas, y se degrada por reacción directa con el oxígeno disuelto en la unidad nutriente. El primer paso de esta reacción, que es reversible, consiste en la formación del ácido dehidroascórbico, similar en actividad al ácido ascórbico. El estadio final de la degradación es el ácido oxálico, altamente reactivo con el ión calcio, con el que forma un precipitado insoluble de oxalato cálcico.

Vitaminas

- La velocidad de esta reacción está gobernada por la temperatura y presencia de oligoelementos, fundamentalmente de cobre, cuya acción catalítica se minimiza por el efecto complejante de la cisteína. La tiamina o vitamina B1 es fácilmente degradable por reducción en presencia de bisulfito sódico, antioxidante utilizado en disoluciones de aminoácidos. Esta degradación depende de la concentración de bisulfito. Así, concentraciones finales de bisulfito iguales o superiores a 3 mEq/L, producen degradación significativa de tiamina y también de vitamina A.
- Al aumentar el pH por encima de 6,5 se produce la hidrólisis de la tiamina y se incrementa la pérdida de vitamina C. El pH y la temperatura son factores determinantes en todos estos procesos.

Oligoelementos

- Las UNP se formulan habitualmente con cobre (Cu^{+2}), cinc (Zn^{+2}), manganeso (Mn^{+2}) y cromo (Cr^{+3}). Sin embargo, se necesita determinar los requerimientos óptimos de cada uno de estos elementos traza, a fin de desarrollar soluciones de oligoelementos adaptadas a las necesidades individuales, para no administrar dosis excesivas de algunos oligoelementos en pacientes con determinadas enfermedades.

Oligoelementos

- Los elementos traza u oligoelementos son susceptibles de participar en un amplio grupo de procesos. Entre ellos, cabe destacar la floculación con lípidos (al tratarse mayoritariamente de cationes divalentes y trivalentes), la catalización de reacciones redox de degradación de las vitaminas y la complejación con aminoácidos.
- En disolución acuosa, los oligoelementos manganeso, zinc, cromo, hierro y cobre pueden precipitar como hidróxidos, carbonatos, sulfuros y fosfatos. La precipitación de oligoelementos con los fosfatos es la incompatibilidad más frecuente de los oligoelementos en las UNP. En presencia de dosis en exceso de calcio y fosfato, se obtuvo un precipitado que contenía además de fosfato cálcico, fosfato de hierro en cantidades importantes, y fosfatos de zinc, cobre y manganeso.

Electrolitos

Los requerimientos de electrolitos son variables en función de las necesidades individuales, y generalmente no limitados por problemas de compatibilidad para sodio, potasio, cloro y acetato. Estos dos aniones se deben ajustar, para no modificar el balance ácido/base, a una relación molar igual o próxima a la unidad. Por el contrario, los cationes divalentes como magnesio y calcio, cuando se incorporan en cantidades suficientes para cubrir los requerimientos diarios pueden causar problemas de precipitación. En este contexto, la precipitación de calcio y fosfato representa la principal amenaza de la de la compatibilidad de los electrolitos en la UNP.

Electrolitos

La problemática derivada de la incorporación de calcio y fosfato a las unidades nutrientes parenterales ha merecido la atención de los expertos en nutrición parenteral. La precipitación de calcio-fosfato en las mezclas de nutrición parenteral es de importantes consecuencias clínicas para el paciente, pero no es predecible por simples cálculos al depender de múltiples factores.

Equilibrio químico de precipitación Calcio - Fosfato

Ka1



Ka2



Ka3



Electrolitos

- La precipitación entre calcio y fosfato, cuando ambos iones son incorporados a las UNP, está mediada por factores que se pueden clasificar en directos e indirectos. Los primeros, el pH y la concentración de ambos iones, determinan cuantitativamente el producto iónico. Los factores indirectos son aquellos que modifican en mayor o menos grado los anteriores.
- El pH es el factor más importante de cuantos influyen en la solubilidad de calcio y fosfato, por cuanto define cualitativamente y cuantitativamente las especies fosfato en disolución. En consecuencia, regula la compatibilidad de cualquier sistema Ca-P de forma determinante.

Factores que influyen en la precipitación del calcio y fosfato.

Factores Directos	Factores Indirectos
<ul style="list-style-type: none">✓ pH✓ Concentración de calcio✓ Concentración de fosfato	<ul style="list-style-type: none">✓ Preparación<ul style="list-style-type: none">-Fuente de calcio-Fuente de fosfato✓ Concentración de magnesio✓ Aminoácidos✓ Orden de adición✓ Conservación<ul style="list-style-type: none">-Temperatura-Tiempo✓ Administración<ul style="list-style-type: none">- Temperatura ambiental y corporal- Velocidad de perfusión



Aspectos prácticos en la metódica de elaboración, conservación y administración de Unidades Nutrientes Parenterales (UNP)

- El perfil asistencial del farmacéutico en el área de la Nutrición Parenteral no empieza con la normalización de esta terapia en un hospital ni termina con la preparación de las UNP, sino que ha de participar en la instauración de la nutrición y su programación, el seguimiento bioquímico del paciente y el seguimiento de la correcta administración, entre otras actividades.

La secuencia de la preparación de la UNP sería:

- Preparación de los envases de nutrientes, según lo indicado en la formulación.
- Mezclado de los distintos componentes de acuerdo al mecanismo establecido y siguiendo una técnica aséptica.
- Una vez finalizada la mezcla: Se realiza su posterior comprobación.
- Control visual.
- Control de calidad.
- Dispensación.

Preparación y conservación

- Las UNP que no se vayan a administrar inmediatamente se deben conservar en refrigeración y protegidas de la luz y sin incorporarles aditivos.
- En estas condiciones la caducidad puede considerarse de 30 días si la nutrición no contiene lípidos y 7 días si lleva lípidos incorporados. Antes de administrar una UNP conservada en refrigeración o reciclada es conveniente realizar un control microbiológico.
- Finalmente, durante el proceso de administración, la unidad nutriente debe permanecer protegida de la luz.

Preparación y conservación

- Estas recomendaciones de preparación de unidades nutrientes deben formar parte de las normas escritas o de protocolos de nutrición parenteral establecidos en cada hospital. Asimismo, debe reflejarse en cada UNP el tiempo y condiciones de conservación y recomendaciones para la administración.

Un control de calidad realizado en unidades nutrientes parenterales garantiza, desde el punto de vista “técnico”, dos objetivos:

1. Seguridad, definida por la ausencia de partículas materiales, tamaño de los glóbulos lipídicos inferior a 6 micras, para evitar el riesgo de formación de trombos, ausencia de productos de degradación así como contaminación bacteriana.
2. Eficacia, es decir asegurar que el paciente recibe la composición adecuada y las dosis establecidas.

Por tanto para desarrollar una práctica diaria “de calidad” es conveniente que:

- Las UNP estén normalizadas, con lo que se podrá evitar o minimizar errores de preparación, se facilita el manejo de límites de estabilidad, etc.
- Exista una metódica de trabajo bien planificada, elaborada y escrita.
- Se procure un buen entrenamiento del personal.
- Se establezca un programa de control de calidad que, como mínimo, contemple el control visual rutinario y el control microbiológico de las UNP.

Validación farmacéutica de Unidades Nutrientes Parenterales

- Garantizar la compatibilidad de todos y cada uno de los componentes entre sí y con los fármacos adicionados.
- Asegurar la estabilidad de todos y cada uno de los componentes entre sí y con los fármacos adicionados.
- Confirmar que los aportes de macronutrientes y micronutrientes sean compatibles con los requerimientos establecidos para el grupo de población al que pertenece el paciente.
- Comprobar que la vía y sistemas de administración sean acordes con el tipo de nutrición parenteral formulada para el paciente.

Gracias por su atención

Fin

