

## **COAUTORES**

**M.<sup>a</sup> Amparo Lucena Campillo**

**M.<sup>a</sup> Elena García Benayas**

**Sonia Fraile Gil**

**Marta Gutiérrez García**

**Elena López Lunar**

**Vega García Fernández**

**Isabel Ricote Lobera**

**Beatriz Santos Mena**

Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Severo Ochoa.  
Leganés. Madrid

## ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular	ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
AEMPS: Agencia Española del medicamento y productos sanitarios.	IT: intratecal
ARA-II: antagonistas del receptor II de la angiotensina	ME: medicamento extranjero
AUC: área bajo la curva	NE: nutrición enteral
BP: British Pharmacopoeia	NF: National Formulary
BPC: British Pharmaceutical Codex	p.a.: principio activo
Cmáx: concentración máxima	PDD: paciente con dificultades de deglución
CDC: Center for disease control	PEG: gastrostomía percutánea endoscópica
CMC: Carboximetilcelulosa	PEJ: yeyunostomía percutánea endoscópica
Cmin: concentración mínima	PVC: cloruro de polivinilo
Conc: concentración	s.: segundos
c.s.: cantidad suficiente	s.c.: subcutánea
c.s.p.: cantidad suficiente para	SNC: sistema nervioso central
FF: forma farmacéutica	SNG: sonda nasogástrica
FM: fórmula magistral	Tmáx: tiempo donde se alcanza la concentración máxima
Fr: French	T90: tiempo que se retiene el 90% de la actividad
HCl: ácido clorhídrico	T <sub>1/2</sub> : semivida de eliminación
HIV: Virus inmunodeficiencia humana	USP: United States Pharmacopoeia
IBP: Inhibidor bomba de protones	v.o.: vía oral
i.v.: intravenosa	
i.m.: intramuscular	

## NOTA DE LOS AUTORES

Los medicamentos referenciados en las monografías han sido extraídos de la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Se recomienda al lector que consulte la citada página para mantener actualizada la información sobre la comercialización de las formas farmacéuticas reseñadas en el texto.

## ADVERTENCIAS

Los autores han comprobado de manera exhaustiva las concentraciones de los preparados y las presentaciones comerciales. Aún así, es posible que existan erratas no detectadas. Por ello, recomendamos la consulta de las obras y referencias descritas en la bibliografía.

<b>Capítulo I.</b>	13
Atención farmacéutica al paciente con disfagia	
<b>Capítulo II.</b>	23
Formas farmacéuticas sólidas	
<b>Capítulo III.</b>	35
Formas líquidas orales	
<b>Capítulo IV.</b>	41
Excipientes de formas líquidas	
<b>Capítulo V.</b>	57
Administración de medicamentos por vía enteral	
<b>Capítulo VI.</b>	71
Seguridad de fórmulas extemporáneas	



# CAPÍTULO I

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON DISFAGIA

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes con dificultades de deglución (PDD) forman un amplio colectivo perteneciente a diferentes especialidades médico-quirúrgicas, como pediatría, cuidados intensivos, geriatría, cirugía digestiva y maxilofacial, neurología, geriatría y cuidados paliativos, entre otros.

Los problemas de deglución pueden estar relacionados con enfermedades de las áreas superiores de la boca y de la faringe; en estos casos hablamos de "disfagia orofaríngea", síntoma que se refiere a la dificultad o incomodidad para formar y/o mover el bolo alimenticio desde la boca al esófago. También puede deberse a disfunciones esofágicas. Pueden originarse bien por alteraciones estructurales que afectan a la anatomía de la orofaringe y del esófago o que obstaculizan el paso del bolo, o bien por alteraciones funcionales que afectan a la propulsión del bolo o a los reflejos de la deglución<sup>1</sup>.

La disfagia es muy frecuente en las enfermedades neurológicas y neurodegenerativas. Afecta al 30% de los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular (ACV), al 40% de aquéllos con miastenia gravis o esclerosis múltiple, a más del 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson o con esclerosis lateral amiotrófica y al 85% de los que padecen Alzheimer. También está presente en otras enfermedades, como tumores del área orofaríngea o esofágica, divertículo de Zenker, estenosis por radiación o productos químicos o farmacéuticos, cuerpos extraños, acalasia, etc. Afecta con más frecuencia a los ancianos, grupo en el que se ha estimado una prevalencia de disfagia del 56% al 78% en pacientes institucionalizados<sup>1</sup>.

La disfagia afecta a más de 18 millones de adultos en Estados Unidos y se calcula que esta cifra aumentará en los próximos años como consecuencia del envejecimiento de la población. Centrándonos en la disfagia a medicamentos, diversos estudios han puesto de manifiesto que alrededor del 40% de los adultos presentan una disfagia fisiológica que hace que tengan cierta dificultad para tragar las formas orales sólidas de los fármacos. Además, existen pacientes con una dificultad patológica, que ocasiona pro-

blemas de cumplimiento terapéutico, bien por retrasos en las tomas, bien por omisiones de las mismas debido al temor que experimentan al acto de deglución. Este cumplimiento mejora si se utilizan comprimidos dispersables, que son preferidos por los PDD a los comprimidos convencionales<sup>2</sup>. Pero no siempre existen formulaciones adecuadas para todos los medicamentos y aquí es donde entra la figura del farmacéutico.

En el ámbito hospitalario, el papel de los Servicios de Farmacia consiste en proporcionar una atención farmacéutica a los PDD. Ésta coincide en algunos aspectos con la atención que se realiza al paciente con nutrición enteral, en la que el farmacéutico colabora con las Unidades de Nutrición Artificial y entre cuyas funciones se encuentra la detección de problemas relacionados con la administración de medicamentos por sonda nasogástrica (SNG)<sup>3</sup>. Se ha hablado de formar equipos multidisciplinares de disfagia en los que participarían diversos profesionales, como cirujanos, geriatras, neurólogos, dietistas, otorrinolaringólogos, personal de enfermería, logopedas, etc.<sup>1</sup> y en los que también tendría cabida el farmacéutico por su conocimiento de los fármacos, sus distintas presentaciones, las posibles equivalencias terapéuticas, las vías alternativas de administración y los aspectos relacionados con la administración segura de estos preparados<sup>4</sup>. Esta labor se puede ampliar con la propia elaboración del medicamento, con la selección y adquisición de la forma farmacéutica idónea, con su distribución en el hospital, con la adaptación del preparado a las necesidades individuales del paciente y, por último, con la utilización de un sistema de resolución de consultas como actividad enmarcada dentro de la información de medicamentos.

## **SELECCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS**

Una vez introducido el medicamento en el hospital con el dictamen positivo de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, el Servicio de Farmacia debe realizar una selección de formas farmacéuticas más idóneas para su utilización en el hospital. Así, para la mayoría de los fármacos se debería disponer de la presentación en forma líquida con objeto de que como mínimo, pueda adaptarse a las necesidades de los pacientes pediátricos y de aquéllos con sonda nasoentérica. Un problema que vamos a encontrar es la falta de disponibilidad comercial de formas orales líquidas de muchos medicamentos, por lo que debemos anticiparnos y proporcionarla de forma extemporánea si existe la posibilidad.

La situación que se da con los anticonvulsivantes en los PDD se puede extrapolar a cualquier área de la terapéutica (tabla I). Encontraremos que algunos fármacos se comercializan en forma líquida en nuestro país (clonazepam, levetiracetam, oxcarbazepina, ácido valproico) pero no otros que, sin embargo, sí disponen de fórmula magistral (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, primidona, tiagabina, zonisamida); por otra parte, puede que otros agentes haya que conseguirlos en el extranjero (etosuximida, felbamato) o que no exista un preparado apropiado (pregabalina). Además existen formas sólidas adaptadas a los PDD como los comprimidos y las cápsulas dispersables (lamotrigina y topiramato) o los sobres (vigabatrina).

<b>Tabla I. Anticonvulsivantes para pacientes con dificultades de deglución (PDD)</b>	
<b>Fármaco</b>	<b>Formas disponibles para PDD</b>
Carbamazepina	Suspensión 40 mg/ml (FM)
Clonazepam	Rivotril® gotas 2,5 mg/ml
Etosuximida	Zarontin® jarabe 250 mg/5 ml (ME)
Felbamato	Taloxa® suspensión 600 mg/5 ml (ME)
Fenitoína	Suspensión 10 mg/ml (FM)
Fenobarbital	Suspensión 3 mg/ml (FM)
Gabapentina	Suspensión 100 mg/ml (FM)
Lamotrigina	Lamictal® 5 mg comprimidos dispersables
Levetiracetam	Keppra® solución 100 mg/ml
Oxcarbazepina	Trileptal® suspensión 300 mg/5 ml
Pregabalina	No hay FF disponible para PDD
Primidona	Suspensión 50 mg/ml (FM)
Tiagabina	Suspensión 1 mg/ml (FM)
Topiramato	Topamax® cápsulas dispersables
Valproico	Depakine® solución 200 mg/ml
Vigabatrina	Sabrillex® sobres 500 mg
Zonisamida	Suspensión 10 mg/ml (FM)

El farmacéutico de hospital debe estar pendiente de los avances en las nuevas formulaciones y presentaciones de fármacos con objeto de disponer de un arsenal farmacoterapéutico que facilite su administración a los PDD<sup>5</sup>. La guía farmacológica deberá recoger estas presentaciones e incluir también los preparados extemporáneos que se realicen de forma frecuente. Si se dispone de prescripción electrónica, éstos deberían poder ser escogidos por el médico para facilitar su administración a estos pacientes por parte del personal de enfermería.

La aplicación de algoritmos ayuda a la selección de este tipo de formulaciones en el hospital (fig. 1)

## **ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS**

La atención farmacéutica al PDD debe apoyarse en la sección de farmacotecnia del Servicio de Farmacia. Es la encargada de elaborar las fórmulas líquidas cuando éstas no están disponibles en el mercado, valorar su estabilidad y realizar su reenvasado en unidosis para aquellos pacientes ingresados.

El farmacéutico debe conocer las estabilidades de las fórmulas extemporáneas almacenadas y facilitar la distribución en el hospital a través de jeringas orales o vasitos herméticos como los expuestos en la figura 2.

## **INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS**

El Centro de Información de Medicamentos debe disponer de libros en los que se puedan consultar las formulaciones más adecuadas para los PDD. En la tabla II se expone la relación de libros indispensables para la preparación y el manejo de medicamentos para este tipo de pacientes.

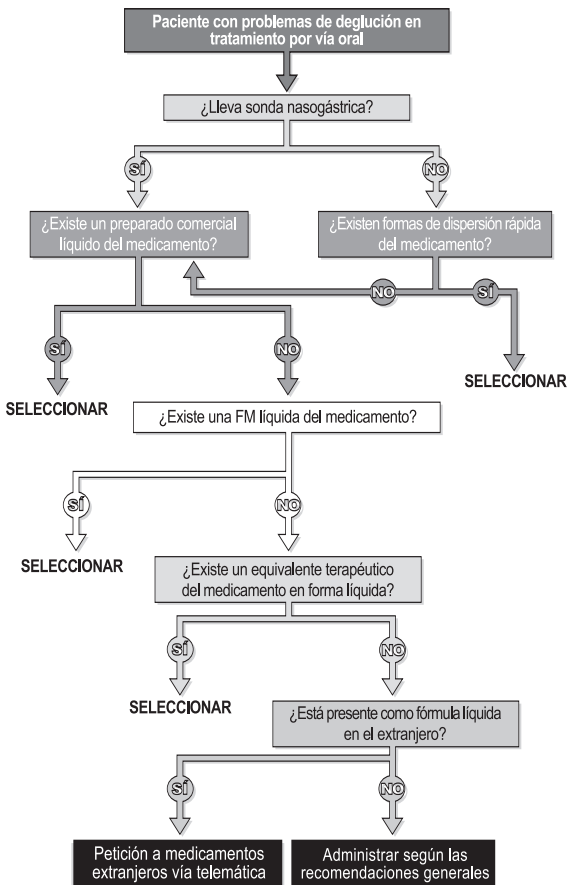
El Servicio de Farmacia debe disponer de un sistema de consultas donde se recojan aquéllas relacionadas con la administración de medicamentos a PDD. Algunas de estas preguntas de nuestra base de datos pueden observarse en la tabla III.

Por último, el área de información de medicamentos deberá tener editadas las guías de administración de medicamentos por SNG<sup>6</sup>, la relación de fármacos que no deben ser triturados, la guía de prescripción de formulaciones líquidas, la lista de medicamentos compatibles con la nutrición enteral, etc.

## **VALIDACIÓN DE TRATAMIENTOS**

En este proceso la intervención del farmacéutico es importante para adaptar el medicamento a las necesidades del PDD. Puede tratarse de un





**Figura 1.** Algoritmo de selección de formulaciones de medicamentos en pacientes con dificultades de deglución.



**Figura 2.** Reenvasado de fórmulas líquidas para administración a pacientes con dificultades de deglución en el Hospital Universitario Severo Ochoa (Madrid).

<b>Tabla II. Fuentes bibliográficas para la elaboración de fórmulas líquidas extemporáneas</b>	
<b>Fuente bibliográfica</b>	<b>Comentario</b>
<i>Formulario nacional</i>	Contiene las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos en nuestro país. Entre los preparados por v.o. en forma líquida describe los siguientes: jarabe de hidrato de cloral, solución al 1% de hidroclicloruro de metadona, solución oral de hidroclicloruro de morfina, jarabe de ipecacuana, solución de Lugol débil y solución de Lugol fuerte <sup>7</sup> .
<i>Handbook of drug administration via enteral feeding tubes</i>	Describe la forma idónea para administrar por vía intragástrica o intrayunal más de 350 medicamentos con sus diferentes presentaciones comerciales <sup>8</sup> .
<i>Pediatric drug formulations</i>	Contiene más de 100 formulaciones extemporáneas para uso en pediatría. Algunas fórmulas no tienen referencias de estabilidad. La última edición es de 2003. Es una obra de referencia escrita por Nahata <i>et al</i> <sup>9</sup> .

<i>Extemporaneous oral liquid dosage preparations</i>	Se trata de un folleto de 24 páginas con 42 citas bibliográficas. Lo edita la Canadian Society of Hospital Pharmacists y no lo ha actualizado desde 1988. Lo editó el Departamento de Farmacia del Hospital for Sick Children de Toronto <sup>10</sup> . Una versión más actualizada puede encontrarse en su página web.
<i>Manual de formulaciones pediátricas orales</i>	Contiene una selección de 44 fórmulas fácilmente reproducibles hasta 1995. Muy útil para el farmacéutico de hospital <sup>11</sup> .
<i>Formulation in pharmacy practice</i>	Es un libro electrónico (en formato de CD-ROM) de muy fácil manejo. El autor es neocelandés y recoge algunos preparados de la Farmacopea Australiana. Contiene cerca de 100 preparados líquidos y un servicio de consulta con el autor <sup>12</sup> . Su versión en internet puede consultarse en <a href="http://www.pharminfotech.co.nz/">http://www.pharminfotech.co.nz/</a> .
<i>Handbook on extemporaneous formulations</i>	Libro editado por la American Society of Health System Pharmacists con fórmulas novedosas. No se ha actualizado desde 1987 <sup>13</sup> .
<i>Farmacia galénica especial</i>	Obra clásica donde se recogen gran número de preparados orales líquidos. Al tratarse de un libro de 1977 no recoge los nuevos fármacos <sup>14</sup> .
<i>Stability of compounded formulations</i>	Monografías de principios activos con información muy completa sobre estabilidad en medios líquidos. Libro con 674 citas bibliográficas. Muy actual y de gran utilidad. Escrito por Trissell <sup>15</sup> . Hay una 4.ª edición de 2009.
<i>Formulación en farmacia pediátrica</i>	Manual escrito por Atienza <i>et al.</i> <sup>16</sup> de fórmulas magistrales del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Contiene alrededor de 100 monografías, la mayoría de ellas son fórmulas líquidas para administración oral en pediatría. La 3.ª edición de 2005 puede consultarse en <a href="http://www.manuelaatienza.es/">http://www.manuelaatienza.es/</a> . Contiene, además, hojas de información al paciente sobre la fórmula descrita.
<i>Pediatric dosage handbook: including neonatal dosing, drug administration, &amp; extemporaneous preparations</i>	Guía básica de terapéutica pediátrica que contiene 855 monografías con más de 100 preparados extemporáneos para pediatría <sup>17</sup> .

<i>Micromedex®</i>	Base de datos electrónica con monografías de fármacos en las que se aporta valiosa información sobre la forma de administración. Tiene un apartado en las evaluaciones sobre formas líquidas extemporáneas clásicas como metotrexato, propranolol, dipiridamol, ácido folínico, cafeína, mefloquina, etc., así como modernas, como olmesartán y valsartán.
<i>American hospital formulary service AHFS</i>	Libro clásico donde se recogen las monografías de los fármacos norteamericanos. En ocasiones aporta formas idóneas de administración cuando existen dificultades de deglución <sup>18</sup> .
<i>USP XXI. National Formulary</i>	Describe las características físico-químicas y los ensayos de identificación de diversas suspensiones, soluciones orales y jarabes <sup>19</sup> .
<i>British Pharmacopoeia 1988</i>	Dispone de un apartado de líquidos orales donde se describen algunas fórmulas clásicas <sup>20</sup> .
<i>Martindale</i>	Contiene referencias sobre algunos preparados líquidos extemporáneos. Describe las características físico-químicas de los principios activos <sup>21</sup> .
<i>The hospital for sick children</i>	Elaborado por el Departamento de Farmacia del hospital, contiene más de 60 formulaciones líquidas de los fármacos más habituales en pediatría <sup>22</sup> .
Grupo Español de Farmacia Pediátrica	Dispone de un compendio electrónico de fórmulas magistrales en la página web de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Puede consultarse en <a href="http://www.sefh.es">www.sefh.es</a> .

**Tabla III. Ejemplos de consultas realizadas al Centro de Información de Medicamentos del Hospital Universitario Severo Ochoa sobre el manejo de medicación en pacientes con dificultades para la deglución (PDD)**

El paciente de la 3.ªC-152 tiene dificultades para tragar los comprimidos por v.o. ¿Hay alguna posibilidad de sustituir el Rifater® por alguna suspensión?

Unidad de Cuidados Intensivos: PDD que inicia tratamiento con Kaletra®, Zerit® y Viread®. ¿Cómo se le puede administrar?

PDD al que han prescrito cloxacilina oral. ¿Hay alguna manera para administrárselo en forma de jarabe?

Al tratarse de un paciente con una gastrostomía percutánea endoscópica (PEG), ¿se pueden administrar los viales de ondansetrón por esta vía? Si no es posible, ¿se pueden partir los comprimidos?

cambio de forma farmacéutica (sólida a líquida) o de un cambio a otro fármaco que disponga de forma líquida (equivalente terapéutico). En otras ocasiones, la intervención buscará evitar que se triture una forma de liberación retardada, un cambio de vía de administración o una interacción del medicamento con la nutrición enteral<sup>3</sup>. El farmacéutico ha de saber interpretar la orden de tratamiento o la prescripción electrónica para identificar a los PDD con objeto de que puedan beneficiarse de una mejor administración.

## SEGURIDAD DEL PACIENTE

El último aspecto a contemplar en la atención farmacéutica al PDD es la prevención de los errores en la administración del medicamento. Como se detalla en el capítulo VI, existen muchos errores con los preparados extemporáneos, lo que nos ha llevado a incluir un apartado de seguridad en cada monografía del fármaco. Un error frecuente es administrar un preparado líquido oral por vía i.v.<sup>23</sup>. En nuestro hospital también se han producido este tipo de errores, que en la mayoría de los casos se deben al uso de jeringas i.v. para preparar fármacos orales. Las jeringas orales deben ser de un color diferente y deben estar correctamente etiquetadas. También es conveniente estandarizar las concentraciones de los preparados líquidos y evitar la confusión en la dispensación entre los preparados pediátricos y los de adultos.

### Bibliografía

1. Clave P, Verdaguer A, Arreola V. Disfagia orofaríngea en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124(19): 742-8.
2. Carnaby-Mann G, Crary M. Pill swallowing by adults with dysphagia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131(11): 970-5.
3. Gago-Sánchez AI, Garzas-Martín DA, Cárdenas AM, Calanas CA, Calleja-Hernández MA. Atención farmacéutica en pacientes con nutrición enteral. *Farm Hosp*. 2006; 30(1): 44-8.
4. Miller CA. Safe medication practices: administering medications to elders who have difficulty swallowing. *Geriatr Nurs*. 2003; 24(6): 378-9.
5. Keith S. Advances in psychotropic formulations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30(6): 996-1008.

6. Hidalgo FJ, Delgado E, García D, De Juana P, Bermejo T. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. *Farm Hosp.* 1995; 19: 251-8.
7. Dal-Re MA, Tarno ML. *Formulario Nacional*. 1.ª ed. revisada y actualizada. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
8. White R, Bradnam V. *Handbook of drug administration vía enteral feeding tubes*. Chicago: Pharmaceutical Press London; 2007.
9. Nahata MC, Pai VB, Hipple TF. *Pediatric Drug Formulations*. 5.ª ed. Cincinnati: Harvey Withney Books; 2003.
10. McCrea L, Rappaport P, Stansfield S, Baker D, Dupuis LL, James G. *Extemporaneous oral liquid dosage preparations*. Ottawa: Canadian Society Hospital Pharmacists; 1988.
11. San Miguel MT, Vila MN, Nájera MD, Alonso JM. *Manual de formulaciones pediátricas orales. Recopilación bibliográfica*. 1.ª ed. Barcelona: Rasgo Editorial; 1997.
12. Woods DJ. *Formulation in pharmacy practice*. 2.ª ed. Pharminfo Tech; 2001.
13. Dice JE, Zenk KE, Burckart GJ, Foster RC, Meltzer HJ. *Handbook on extemporaneous formulations*. American Society of Hospital Pharmacists; 1987.
14. Del Pozo A. *Farmacia galénica especial*. Barcelona: Romagraf SA; 1977.
15. Trissel LA. *Stability of compounded formulations*. 2.ª ed. American Pharmaceutical Association; 2000.
16. Atienza M, Martínez J, Marín R. *Formulación en farmacia pediátrica*. 3.ª ed. Sevilla: Litografía Sevillana; 2005.
17. Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 16.ª ed. Lexi-Comp; 2009.
18. McEvoy J. *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists; 2010.
19. XXI The United States Pharmacopeia. *XVI National Formulary*. 17.ª ed. Washington, 1985.
20. *British Pharmacopoeia*. Londres: British Pharmacopoeia Commission; 1988.
21. Sweetman SC. *Martindale: The complete drug reference*. 33.ª ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
22. *Compounding service*. The Hospital for Sick Children; 2010. Disponible en: <http://www.sickkids.ca/Pharmacy/Compounding-Service/index.html>.
23. Bridge L. Reducing the risk of wrong route errors. *Paediatr Nurs.* 2007; 19(6): 33-5.

## CAPÍTULO II

### FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

#### INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas sólidas son, por su fácil manejo y almacenamiento, las más abundantes en el mercado y, entre ellas, las dos más populares son las cápsulas y los comprimidos. Dentro de las mismas, existe una gran variedad de formulaciones, tal como puede observarse en la tabla I.

Hay formas farmacéuticas que, debido a su difícil disgregación, suponen un problema cuando se tienen que administrar a los pacientes con dificultades de deglución (PDD). Además, hay veces que los comprimidos no se pueden triturar, como sucede con las formas retard y entéricas, lo que supone una importante limitación. Por el contrario, existen formas de fácil disgregación, como los comprimidos dispersables, los efervescentes y los masticables, que resuelven en parte el problema de muchos principios activos. A continuación, se revisan brevemente las formas orales disponibles para los PDD y los procedimientos para su administración cuando éstas no se adaptan a estos pacientes.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS IDÓNEAS PARA ADMINISTRAR EN PACIENTES CON DIFICULTADES DE DEGLUCIÓN

Principalmente se trata de formas sólidas que se desintegran o se disuelven instantáneamente en la cavidad oral sin necesidad de administrar agua o líquidos. El fármaco está inmediatamente disponible para su absorción, en especial cuando se produce una disolución rápida, y también puede existir una mayor absorción debido a una absorción pregástrica a través de las mucosas bucal, faríngea y esofágica.

Estas formulaciones son muy útiles para su administración a personas que tienen dificultad para ingerir las presentaciones sólidas tradicionales (comprimidos y cápsulas). También tienen aplicación en pediatría y en personas que no tienen fácil acceso al agua (conductores de vehículos o asistentes a asambleas o a reuniones de larga duración)<sup>1</sup>.

**Tabla I. Tipos de formas farmacéuticas sólidas disponibles en el mercado**

Forma farmacéutica	Características	Tipo
Comprimidos	Fácil disgregación	Comprimidos solubles Comprimidos efervescentes Comprimidos masticables Comprimidos dispersables Comprimidos bucodispersables
	Difícil disgregación	Comprimidos convencionales Comprimidos recubiertos Comprimidos multicapa
	Disgregación controlada	Formas retard Formas entéricas
	Otras vías de administración	Comprimidos bucales Comprimidos sublinguales Comprimidos vaginales Comprimidos de implantación subcutánea
Cápsulas	Difícil manipulación	Cápsulas de gelatina blanda (líquido)
	Dispersables tras su apertura	Cápsulas de gelatina dura (polvo o <i>pellets</i> )
Granulados	Fácil dispersión en líquidos	Sobres

### Cápsulas dispersables

Estas cápsulas pueden tragarse enteras o abrirse y su contenido ser espolvoreado en una pequeña cantidad (una cucharilla de café) de comida blanda. Esta mezcla de comida y fármaco debe tragarse inmediatamente y sin masticar. La mezcla no debe almacenarse para usos posteriores (tabla II).

### Comprimidos dispersables

Estos comprimidos se toman desleídos en un pequeño volumen de agua, aunque también pueden masticarse o ser tragados enteros con una pequeña cantidad de agua. Algunos fármacos con esta presentación son la lamo-trigina, el aciclovir, la risperidona o la fluoxetina.



**Tabla II. Ejemplos de cápsulas dispersables disponibles en el mercado farmacéutico**

Principio activo	Nombre comercial
Ácido acetilsalicílico	Tromalyt®
Budesonida	Entocord®
Duloxetina	Cymbalta®
Enzimas pancreáticas	Kreon®
Itraconazol	Sporanox®
Lansoprazol	Genéricos
Tacrólimus	Advagraf®
Tamsulosina	Genéricos
Tolterodina	Detrusitol Neo®, Urotrol Neo®
Topiramato	Topamax®
Venlafaxina	Dobupal®

## Comprimidos bucodispersables

Son comprimidos liofilizados que se colocan en la parte superior de la lengua, donde se dispersan en pocos segundos al contacto con agua o con la saliva. A continuación, se tragan de la forma habitual. Debido a su fragilidad, deben tomarse inmediatamente después de abrir el blíster. De forma alternativa, pueden dispersarse en un vaso de agua, zumo o leche. Existen diversas formulaciones: Zydis® (ondansetrón), Velotab® (olanzapina), Flas® (lansoprazol, piroxicam).

En cuanto a su manipulación se recomienda:

- ❖ No abrir el blíster hasta que no se vaya a consumir.
- ❖ Tirar de la lámina del blíster para dejar al descubierto el comprimido.
- ❖ No presionar a través de la lámina del blíster porque se puede romper el comprimido.
- ❖ Sacar el comprimido con las manos secas.
- ❖ Colocar inmediatamente el comprimido sobre la lengua, con lo cual empezará a disgregarse en segundos.
- ❖ Se puede utilizar agua para su disgregación.

## Comprimidos masticables

Son fragmentados en la boca y, posteriormente, deglutidos con la ayuda de un vaso de agua. No se deben ingerir nunca enteros. Algunos fármacos con esta presentación son Mastical® (carbonato cálcico), Redoxon® (ácido ascórbico), el almagato, el magaldrato, el ácido acetilsalicílico, etc.

## Comprimidos efervescentes

Inicialmente deben disolverse en agua y ser administrados al terminar la efervescencia. En nuestro país existen varios fármacos con esta presentación, como Alquen® (ranitidina), la acetilcisteína, el ácido ascórbico y el ácido acetilsalicílico.

## Comprimidos sublinguales

La disolución de estos fármacos bajo la lengua o entre la encía y la mejilla produce una inmediata absorción del fármaco por el torrente sanguíneo de la zona (previamente se puede beber un vaso de agua para favorecer la disolución). Cuando estos fármacos se administran por v.o. generalmente son poco efectivos o inefectivos.

## FORMAS FARMACÉUTICAS NO APTAS PARA ADMINISTRAR DIRECTAMENTE A PACIENTES CON DIFICULTADES DE DEGLUCIÓN

Los comprimidos y las cápsulas convencionales tienen, en la mayoría de los casos, que ser deglutidos con el fin de alcanzar el tracto gastrointestinal, donde normalmente van a ser absorbidos y van a ejercer una acción sistémica.

En los PDD este primer paso está alterado funcional o anatómicamente, por lo que deben manipularse antes de ser administrados. Los procedimientos de manipulación más frecuentes son tres:

- Dispersión
- Trituración
- Reformulación

La dispersión del comprimido en agua es un método más seguro y fiable que la trituración<sup>2-4</sup>. Por otro lado, la reformulación es un procedimiento especial que implica la participación de un farmacéutico.

## Dispersión

La técnica consiste en introducir el comprimido en el interior de una jeringa para su administración por v.o. A la jeringuilla se le debe añadir agua (10-20 ml) y agitarse vigorosamente hasta que se diluyan los componentes del comprimido en el agua (fig. 1). Sin embargo, cuando la dispersión dura más de 5 min se recomienda triturar previamente el comprimido y realizar después la agitación con 10-20 ml de agua.

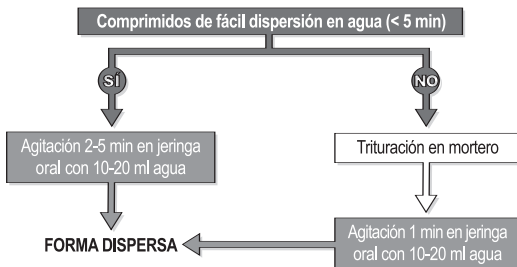


Figura 1. Procedimiento de dispersión de comprimidos.

Una vez obtenida la forma dispersa, se administra a través de la sonda nasogástrica o se deposita en la cavidad oral o en algún otro líquido (lo que proceda).

En cuanto al fraccionamiento de la dosis obtenida tras la dispersión con la jeringa, podemos encontrar las siguientes situaciones:

- ❶ El comprimido se dispersa rápida y fácilmente porque los excipientes y el principio activo son solubles en agua. La dosis podrá ser fraccionada de forma exacta con la jeringa para su administración por v.o. (por ejemplo, para obtener 12,5 mg de captopril a partir de un comprimido de 25 mg).
- ❷ Si el comprimido presenta excipientes no solubles en agua pero el principio activo sí lo es, la extracción de éste puede ser incompleta, lo que no permitirá fraccionar la dosis, como puede ser el caso del propranolol<sup>5</sup>. En estas situaciones se recomienda agitar la suspensión antes de

extraer la dosis y no filtrar, a no ser que se sepa que el fármaco no se retiene en el filtro.

- Si el fármaco no es soluble, no se recomienda fraccionar la dosis debido a la inexactitud que se produce al retirar la dosis requerida.

Algunos autores han estudiado el tiempo de dispersión de diferentes comprimidos. En la tabla III se detallan los de algunos de ellos<sup>6</sup>.

<b>Tabla III. Tiempo de dispersión de algunos comprimidos</b>	
<b>Especialidad</b>	<b>Tiempo dispersión</b>
Atenolol 50 mg (Tenormin®)	2-5 min
Atenolol 100 mg (Tenormin®)	2-5 min
Bromocriptina (Parlodel®)	1 min
Captopril 25 mg (Capoten®)	2 min
Captopril 50 mg (Capoten®)	2 min
Carbamazepina 200 mg (Tegretol®)	1 min
Carbamazepina 400 mg (Tegretol®)	1 min
Cefuroxima-axetilo 250 mg (Zinnat®)	1 min
Cisapride 5 mg (Prepulsid®)	3 min
Cisapride 10 mg (Prepulsid®)	3 min
Clonidina 0,15 mg (Catapresan®)	2 min
Ciproheptadina 4 mg (Periactin®)	3 min
Dexclorfeniramina 2 mg (Polaramine®)	3 min
Diazepam 10 mg (Valium®)	3 min
Doxazosina 4 mg (Carduran®)	1 min
Glibenclamida 5 mg (Daonil®)	2 min
Glipizida 5 mg (Minodiab®)	1 min
Labetalol 100 mg (Trandate®)	2 min
Labetalol 200 mg (Trandate®)	3 min
Levodopa/carbidopa 100/25 mg (Sinemet® 100/25)	2 min
Lisinopril 5 mg (Zestril®)	1 min
Lisinopril 20 mg (Zestril®)	1 min

Lisinopriilo 10 mg (Prinivil®)	1 min
Lisuride 200 mg (Dopergin®)	3 min
Lormetazepam 1 mg (Noctamid®)	3 min
Maprotilina 25 mg (Ludiomil®)	3 min
Maprotilina 75 mg (Ludiomil®)	3 min
Metildopa 250 mg (Aldomet®)	3 min
Paracetamol 500 mg (Panadol®)	2 min
Prazosin 1 mg (Minipress®)	1 min
Prazosin 2 mg (Minipress®)	1 min
Prazosin 5 mg (Minipress®)	1 min
Primidona 250 mg (Mysoline®)	3 min
Pirimetamina/sulfadoxina 25/500 mg (Fansidar®)	1 min
Salbutamol 4 mg (Ventolin®)	3 min
Tamoxifeno 10 mg (Nolvadex®)	3 min
Triazolam 0,125 mg (Halcion®)	3 min

En el caso de las cápsulas, también se utiliza la técnica de la dispersión antes de su administración a PDD. Un procedimiento muy frecuentemente utilizado en pacientes adultos es la apertura de la cápsula y la adición de su contenido a un líquido o a un alimento sólido. En el caso de los pacientes pediátricos este problema se complica, ya que es frecuente que la dosis prescrita no coincida con la de la forma farmacéutica. Una solución a este problema consiste en que el servicio farmacéutico elabore cápsulas con la dosis exacta prescrita, que posteriormente se abrirán para dispersar su contenido en un líquido o alimento. Esta práctica no está exenta del rechazo del paciente pediátrico a fármacos con características organolépticas desagradables, especialmente por su sabor y olor.

Hay cápsulas que no deben abrirse porque entrañan riesgos para el manipulador. Por ejemplo, hay fármacos que son irritantes para las mucosas, como la temozolomida, o teratógenos, como el micofenolato de mofetilo (véase capítulo VI, "Seguridad de fórmulas extemporáneas").

## Trituración

Mediante este procedimiento, el comprimido se tritura en un mortero hasta obtener un polvo homogéneo. Este polvo habitualmente se dispersa en un medio líquido, que será con el que se administre el fármaco de forma inmediata.

Sin embargo, este método no es factible realizarlo con todos los tipos de comprimidos, ya que hay formas farmacéuticas que no pueden triturarse debido a que la alteración del preparado puede afectar a la acción farmacológica del medicamento e incrementar el riesgo de efectos secundarios<sup>7,8</sup>.

Los comprimidos y las cápsulas que no se deben de triturar por tener propiedades especiales son:

- Sublinguales
- Bucales
- Dispersables
- Efervescentes
- Masticables
- De cubierta entérica
- De liberación retardada o sostenida (formas retard)
- Grageas
- Cápsulas con líquidos o con principios activos alterables

### ***Comprimidos de cubierta entérica***

Tienen varias finalidades:

- Protección del medicamento. Proteger el principio activo, ácido-lábil, de la degradación del medio ácido del estómago para permitir su llegada al intestino, donde va a ser liberado. Ejemplos de principios activos con cubierta entérica son las enzimas digestivas o los inhibidores de la bomba de protones (IBP), cuya formulación en forma de *pellets* (granulado) evita la degradación por el medio ácido.
- Protección de la mucosa gástrica. Prevenir la irritación gástrica causada por algunos fármacos.

Los gránulos de estas formas farmacéuticas a veces son de tal tamaño que pueden obstruir las sondas de pequeño calibre.

### ***Comprimidos de liberación retardada o acción sostenida***

También conocidos con el nombre de "retard", están formulados para que el principio activo, una vez ingerido, sea liberado gradualmente y durante un periodo de tiempo prolongado. Si el comprimido se tritura o mastica, su finalidad original se pierde y aumenta el riesgo de que se produzcan efectos adversos o de que se incremente la toxicidad potencial del fármaco.

Las cápsulas que contienen gránulos o esferas internas son también productos de liberación retardada. En algunas ocasiones pueden abrirse y hacer que el paciente consuma su contenido sin mastcarlo ni triturarlo, como Vent Retard® (teofilina), Prozac® (fluoxetina) o Kreón® (enzimas pancreáticas).

### ***Grageas***

Son comprimidos recubiertos con la finalidad de evitar acciones irritantes sobre la mucosa gástrica, enmascarar sabores y olores desagradables, y evitar la degradación de los principios activos lábiles por el jugo gástrico antes de llegar al punto donde se va a liberar el principio activo.

### ***Cápsulas con líquidos o con principios activos alterables***

No es conveniente triturar este tipo de cápsulas en entornos con humedad, luz y/u oxígeno, ya que el contacto de éstos con el principio activo produce su degradación. Las cápsulas de gelatina que contienen líquidos, como Adalat® (nifedipino) o Rocaltrol® (calcitriol), tampoco se han de triturar. El procedimiento más adecuado para extraer el principio activo es disolviéndolo en una pequeña cantidad de agua tibia y, a continuación, proceder a su administración.

Por último, no es conveniente triturar aquellos que tienen componentes irritantes para el paciente, como la isotretinoína, el risedronato o el ibandronato, o bien agentes sensibilizantes, como los betalactámicos. Otras veces la trituración puede ser peligrosa para el manipulador, como ocurre con los citostáticos (véase capítulo VI, "Seguridad de fórmulas extemporáneas").

### ***Reformulación***

Consiste en la utilización de formas sólidas comercializadas para preparar formulaciones líquidas (u otras formas farmacéuticas)<sup>9</sup>. La elaboración de fórmulas magistrales ha de realizarse a partir de la materia prima previamente analizada (o con su certificado de análisis correspondiente), con una

composición definida libre de impurezas o de otros componentes y con una riqueza y una toxicidad aguda definidas según las normas de correcta elaboración y control de calidad.

Desde un punto de vista legal, las comunidades autónomas dictaminan que las fórmulas han de elaborarse con la materia prima con acción e indicación reconocidas legalmente en España y que, en casos excepcionales, se podrá utilizar una especialidad farmacéutica como materia prima (por desabastecimiento o porque, a petición del médico prescriptor, se precise modificar la forma galénica o ajustar la dosis al no existir una especialidad disponible)<sup>10</sup>.

Desde una perspectiva galénica, no se recomienda la utilización de especialidades farmacéuticas por los siguientes problemas:

- Problemas relacionados con la composición
- Problemas galénicos
- Problemas de estabilidad

### ***Problemas relacionados con la composición***

La elaboración de una fórmula magistral a partir de especialidades farmacéuticas supone que, en muchos de casos, se desconozca la composición exacta de los excipientes de la especialidad y, por ello, éstos van a aparecer en la composición final de la fórmula. No obstante, es frecuente encontrar en la literatura médica especializada referencias de preparaciones galénicas que parten de la trituración de especialidades farmacéuticas comercializadas en las que se detalla con exactitud el proceso de elaboración y la estabilidad final.

### ***Problemas galénicos***

Cuando el principio activo es soluble en agua, la forma galénica líquida más adecuada es la solución. Si se utilizan especialidades farmacéuticas, los excipientes insolubles (películas y cubiertas) que acompañan al principio activo originan una solución de aspecto grosero y poco uniforme. Los colorantes de los comprimidos pueden modificar las características organolépticas de las fórmulas líquidas; incluso un cambio en la procedencia de la materia prima puede hacer que la formulación presente un aspecto diferente y crear dudas sobre su idoneidad. A partir de la materia prima se obtienen sistemas galénicos más estables.



## Problemas de estabilidad

La elaboración de la fórmula magistral a partir de los comprimidos puede originar problemas de estabilidad. Los propios excipientes de los comprimidos pueden reducir la estabilidad química y cambiar el pH hacia un valor con el que la degradación se produce más rápidamente. Es el caso de las reacciones de oxidación de la solución de captopril (por los elementos traza, como el cobre y el hierro), principal causa de su degradación<sup>11</sup>, o de la de amilorida<sup>12</sup>, así como de la baja disponibilidad de las soluciones de itraconazol<sup>13</sup>.

Los IBP, principios activos lábiles a pH ácido, se presentan en formas farmacéuticas gastrorresistentes o *pellets* para evitar la degradación ácida. En estos casos se han diseñado suspensiones con bicarbonato que actúan disminuyendo la degradación del IBP y reduciendo el tamaño de los *pellets* para su administración a través de sondas enterales<sup>14</sup>.

### Bibliografía

1. Lastres JL. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia*. 2002; 1: 63-71.
2. Mistry B, Samuel L, Bowden S, McArtney RJ, Roberts DE. Simplifying oral drug therapy for patients with swallowing difficulties. *Pharm J*. 1995; 254: 808-9.
3. Powers JE, Cascella PJ. Comparison of methods used to prepare tablets for nasogastric tube administration. *J Pharm Tech*. 1990; 6: 60-2.
4. Woods DJ. Extemporaneous formulations: problems and solutions. *Pediatr Perinat Drug Ther*. 1997; 1: 25-9.
5. Ahmed GH, Stewart PJ, Tucker IG. The stability of extemporaneous paediatric formulations of propranolol hydrochloride. *Aust J Hosp Pharm*. 1988; 18: 312-8.
6. Martin TP, Hayes P, Collins DM. Tablet dispersion as an alternative to formulation of oral liquid dosage forms. *Aust J Hosp Pharm*. 1993; 17: 95-8.
7. Estivill ME, Cardona D, Castro I, Bonal J. Administración de fármacos por sonda nasogástrica: formas farmacéuticas orales que no deberían ser trituradas antes de su administración. *Farm Clin*. 1988; 5: 324-38.
8. Mitchell JF. Oral dosage forms that should not be crushed. Disponible en: [www.ismp.org/Tools/DoNotCrush.pdf](http://www.ismp.org/Tools/DoNotCrush.pdf).
9. Suñé JM. Reformulación de especialidades farmacéuticas en los servicios de farmacia. *Farm Hosp*. 1996; 20: 66-7.

10. Ley 19/1998 de 25 de noviembre de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid. BOCM, 1998. Disponible en: <http://gestionamadrid.org>.
11. Chan DS, Sato AK, Claybaugh JR. Degradation of captopril in solutions compounded from tablets and standard powder. *Am J Hosp Pharm.* 1994; 51(9): 1205-7.
12. Fawcett JP, Woods DJ, Ferry DG, Boulton DW. Stability of amiloride oral liquids prepared from tablets and powder. *Aust J Hosp Pharm.* 1995; 25: 19-23.
13. Villarreal JD, Erush SC. Bioavailability of itraconazole from oral liquids in question. *Am J Health Syst Pharm.* 1995; 52(15): 1707-8.
14. Dunn A, White CM, Reddy P, Quercia RA, Chow MS. Delivery of omeprazole and lansoprazole granules through a nasogastric tube in vitro. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56(22): 2327-30.

## CAPÍTULO III

### FORMAS LÍQUIDAS ORALES

#### INTRODUCCIÓN

Las formas líquidas orales de los fármacos son una de las formas más idóneas para su administración cuando existen dificultades de deglución. Las presentaciones farmacéuticas líquidas facilitan la administración del fármaco al permitir una fácil deglución, un adecuado ajuste de la dosis y, en ocasiones, un enmascaramiento de características organolépticas desagradables que, de otro modo, producirían el rechazo del paciente.

Sin embargo, por problemas de diversa índole, con frecuencia encontramos que muchos fármacos no están disponibles en presentaciones líquidas, lo que a veces constituye un problema sanitario. La alternativa a esta falta de disponibilidad es la preparación, por parte del farmacéutico, de formas líquidas extemporáneas, elaboradas en las Oficinas de Farmacia o en los servicios farmacéuticos hospitalarios según las normas de correcta elaboración y control de las fórmulas magistrales establecidas en la legislación.

#### DEFINICIONES

- ❶ **Preparado o fórmula oficial.** Se define como "aquel medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su Oficina de Farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito en el *Formulario Nacional*, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico".
- ❷ **Fórmula magistral.** Se llama así al "medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario".
- ❸ **Fórmula magistral tipificada.** Se denomina así a "la fórmula magistral reconocida en el *Formulario Nacional*, por razón de su frecuente uso y utilidad".

## TIPOS DE FORMULACIONES LÍQUIDAS ORALES

Hay tres tipos básicos de formulaciones líquidas orales: soluciones, suspensiones y emulsiones.

### • Soluciones

Son preparaciones líquidas de los fármacos en disolución, principalmente en agua, para su administración oral. En general si un fármaco es soluble en agua, se podrá preparar en solución si existe información de su estabilidad. Los jarabes se pueden definir como soluciones elaboradas con azúcar concentrado o con sustitutivos del mismo.

Los elixires son soluciones claras y edulcoradas, habitualmente saborizadas, que contienen alcohol. Se utilizan para fármacos que no son solubles en agua pero sí en una mezcla de alcohol y agua. Son menos dulces y menos viscosos que los jarabes y normalmente tienen un sabor más desagradable que éstos. Hay que tener precaución con el contenido de alcohol en los elixires a la hora de administrar el fármaco a determinados pacientes (por ejemplo, niños o hepatópatas). El máximo de etanol permitido en niños menores de 6 años es el 0,5%, para niños entre 6 a 12 años, el 5%, y para niños mayores de 12 años, el 10%.

### • Suspensiones

Se definen como dispersiones groseras de un sólido en un líquido, en el que el tamaño de partícula de la fase interna sólida es mayor de 0,1  $\mu\text{m}$ . Las suspensiones orales son preparaciones líquidas en las cuales el fármaco es dispersado en un vehículo con propiedades edulcorantes, saborizantes, conservantes y, algunas veces, viscosas. Se suelen preparar suspensiones de fármacos insolubles en agua.

### • Emulsiones

Consiste en dispersar en forma de gotas un líquido que no se puede mezclar en otro. Las emulsiones normalmente se utilizan para mezclar fármacos acuosos en aceite, enmascarar el sabor de fármacos oleosos desagradables, aumentar la absorción de otros medicamentos, proteger al principio activo frente a la hidrólisis y la oxidación, o proporcionar una liberación controlada del principio activo.

## ESTABILIDAD DE FORMULACIONES LÍQUIDAS ORALES

En una formulación líquida oral, el fármaco ha de mantenerse estable para que las dosis administradas sean consistentes durante todo el periodo de estabilidad de la fórmula.

La estabilidad de una formulación líquida oral se define como el tiempo que una preparación mantiene, sin límites específicos, y durante todo el periodo de almacenamiento y utilización, las mismas propiedades y características que poseía cuando se elaboró. El farmacéutico debe garantizar la estabilidad química, física y microbiológica de la formulación líquida oral elaborada.

### Estabilidad química

La oxidación y la hidrólisis son las reacciones más comunes que conducen a la degradación del fármaco en las formulaciones líquidas. Para minimizar las reacciones de oxidación se ha de ajustar el pH, excluir el oxígeno con la utilización de agentes quelantes y antioxidantes, prevenir la exposición a la luz y evitar la presencia de metales traza, los cuales catalizan la oxidación. Ejemplos de fármacos fácilmente degradables son la azatioprina (hidrolizada a 6-mercaptopurina a pH alcalino), el captopril o la metildopa.

### Estabilidad física

Se refiere a la retención de las propiedades físicas originales, incluyendo la apariencia, la palatabilidad y la uniformidad de la disolución y/o la suspensión. Entre los signos de deterioro se encuentran la turbidez, la rotura de la emulsión y la precipitación de la suspensión sin posibilidad de resuspensión.

La dificultad de resuspender un fármaco o su rápida sedimentación después de agitarlo puede ocasionar que se realice una dosificación inapropiada, como con la clorotiazida o la fenitoína. Se han observado problemas de toxicidad por fenitoína en suspensiones mal formuladas o con información deficiente en su etiquetado para su correcta administración (por ejemplo, no hacer alusión a la agitación del producto). Si la fórmula sedimenta y no se agita bien el recipiente para redisolverlo, se corre el riesgo de tomar el sobrenadante, donde se encuentra el principio activo en menor concentración, y, por tanto, de infradosificar; por el contrario se puede coger el producto del fondo del recipiente donde está el principio activo en mayor concentración y correr el riesgo de sobredosificar (véase la monografía de la fenitoína).

## **Estabilidad microbiológica**

Se refiere a la resistencia de la formulación al crecimiento bacteriano (hongos o bacterias). Los signos habituales de contaminación microbiana son la decoloración, la turbidez y la formación de gas. Las propiedades de los compuestos, la manipulación, y el almacenaje, y el uso de conservantes y/o soluciones de azúcar saturadas favorecen y aumentan la estabilidad microbiológica.

## **Factores que afectan a la estabilidad**

Los factores ambientales como la temperatura, las radiaciones, la luz, el aire y la humedad pueden afectar a la estabilidad de una formulación, así como a las propiedades de los componentes de la misma. El tamaño de partícula, las propiedades del agua y de los solventes usados, la naturaleza del contenedor, la presencia de otras sustancias químicas y el pH contribuyen a la estabilidad total de la preparación extemporánea.

### ***El fármaco***

Las características físicas y químicas del fármaco van a determinar el tipo de formulación a emplear (solución, suspensión, etc.):

- Si el fármaco es fácilmente soluble en agua y estable en solución, lo más sencillo es elaborar el fármaco en solución.
- Si el fármaco no es soluble o muy poco soluble en agua, se ha de considerar preparar una suspensión, ya que las moléculas del fármaco son protegidas del agua del vehículo entre las partículas suspendidas y evitan la degradación del fármaco.

En general, los fármacos en solución son más susceptibles a la degradación química que aquéllos en estado sólido, como las suspensiones. Así, por ejemplo, la acetazolamida y la clorotiazida son más estables en suspensión que en solución. Por la misma razón, el sabor desagradable de algunos fármacos se ve reducido por la incorporación del fármaco en la suspensión oral.

### ***Tamaño de partícula***

La partícula que se suspende en el vehículo debe ser pequeña y uniforme para asegurar la consistencia y la exactitud de la dosis. Las partículas peque-

ñas son más fácilmente dispersables en el vehículo y no precipitan tan rápido. Cuando se trituran los productos, debe conseguirse un polvo muy fino antes de elaborar la suspensión. El fármaco en polvo contenido en la cápsula habitualmente es demasiado fino para ser usado en una suspensión.

### ***Dispersión***

Algunos fármacos son hidrofóbicos, lo que puede hacer que las partículas floten en la superficie del líquido o que aparezcan grumos; un ejemplo es la rifampicina. Para favorecer la hidratación se pueden utilizar concentraciones bajas de surfactantes, pero esto puede conducir a la formación de espuma, a la obtención de un sabor desagradable o a la formación de una pasta del fármaco en el fondo del recipiente. Se puede añadir glicerina o sorbitol al polvo fino para predispersar las partículas del fármaco. Este vehículo suspensor se va añadiendo en pequeñas cantidades hasta alcanzar el volumen final y mezclarlo hasta conseguir una dispersión uniforme del fármaco en la suspensión.

### ***Viscosidad***

La viscosidad del vehículo suspensor es uno de los principales factores para conseguir una suspensión oral estable. El vehículo suspensor debe ser lo suficientemente viscoso como para conseguir una distribución uniforme de las partículas del fármaco y asegurar la correcta medición de la dosis. No obstante, esta viscosidad no debe ser tan alta como para requerir una agitación vigorosa y prolongada para conseguir redispersar el fármaco sedimentado.

El vehículo suspensor elegido para cada formulación debe presentar la viscosidad necesaria para suspender las partículas del fármaco y ser compatible durante el tiempo de vida de la suspensión. El cambio del vehículo suspensor puede originar problemas de estabilidad, una suspensión pobre o una dosis inadecuada.

### ***pH***

El ácido clorhídrico (HCl) y el hidróxido de sodio (NaOH) pueden utilizarse para ajustar el pH de la solución hasta un rango de estabilidad adecuado. Se debe mantener el pH óptimo hasta la fecha de caducidad y medirse habitualmente cuando se realicen los estudios de estabilidad (no es necesario medirlo en cada elaboración). En el caso de que se utilice un nuevo producto o cam-

bie la fórmula establecida, el pH debe ser monitorizado diariamente durante los primeros 3 días y después semanalmente. En la tabla I se muestra el contenido en alcohol y el pH de los vehículos más utilizados en las formulaciones.

**Tabla I. Contenido en alcohol y pH de los vehículos más utilizados en las formulaciones orales**

Líquido	pH	Contenido en etanol (%)
Jarabe de cereza	2,0	2-8
Jarabe de cereza (sin alcohol)	5,0	0
Jarabe de Coca-Cola	1,6-1,7	0
Jarabe de naranja	2,5-3,0	2-5
Ora-Plus®	4,0	0
Ora-Sweet®	4,0-4,5	0
Ora-Sweet SF®	4,0-4,4	0
Jarabe de frambuesa	3,0	1-2
Jarabe simple (NF)	4,5-5,0	0
Jarabe de cerezas silvestres	4,5	1-2

### Bibliografía

1. Dal-Re MA, Tarno ML. Formulario Nacional. 1.ª ed. revisada y actualizada Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
2. Department of Health and Human Services. Over-the-counter drug products intended for oral ingestion that contain alcohol; final rule. Federal Register 60, 48. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 1995.
3. Leventhal LJ, Gould J. Toxic reaction to improperly administered phenytoin suspension. Arch Intern Med. 1987; 147(12): 2221.
4. Real Decreto 175/2001 de 23 de febrero por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Disponible en: [www.boe.es/boe/dias/2001/03/16/pdfs/A09746-09755.pdf](http://www.boe.es/boe/dias/2001/03/16/pdfs/A09746-09755.pdf).
5. Schotik D. Stability issues for compounding extemporaneously prepared oral formulations for pediatric patients. Int J Pharm Compound. 2001; 5: 9.
6. Tucker IG, Geddes JA, Stewart PJ. Dose variations from an extemporaneously prepared chlorothiazide suspensión. Aust J Hosp Pharm. 1982; 12: 59-63.



## CAPÍTULO IV

### EXCIPIENTES DE FORMAS LÍQUIDAS

#### INTRODUCCIÓN

La formulación extemporánea de líquidos orales exige un conocimiento profundo de los excipientes. Los más utilizados son los edulcorantes, los conservantes y los suspensores.

#### EDULCORANTES

Los edulcorantes se añaden frecuentemente a las formulaciones con el objeto de enmascarar el sabor amargo de los fármacos y contribuir a la estabilidad de la formulación; en la concentración apropiada proporcionan actividad antimicrobiana<sup>1,2</sup>.

Se conoce perfectamente el potencial cariogénico (productor de caries) del azúcar contenido en los fármacos administrados a los niños, por lo que es habitual utilizar otros agentes alternativos como edulcorantes.

Los agentes edulcorantes y otros saborizantes pueden ser omitidos de la formulación si no son necesarios (por ejemplo, en pacientes a los que se administran fármacos a través de sondas enterales).

El sabor dulce depende de la concentración del edulcorante, de la temperatura, del pH y del sistema solvente. En la tabla I se puede observar el poder edulcorante de algunos agentes. Algunos edulcorantes como el aspartamo son inestables en solución, a elevadas temperaturas y con pH fluctuante.

#### Azúcar

El azúcar habitualmente utilizado como edulcorante es un polvo blanco, cristalino, poco oloroso y con sabor dulce. Es soluble en agua (1 g en 0,5 ml), alcohol (1 g en 400 ml) y etanol al 95% (1 g en 170 ml). Su acción edulcorante cambia con el tiempo debido al proceso de inversión<sup>3</sup>.

#### Sorbitol

El sorbitol es un polvo higroscópico, cristalino, entre incoloro y blanco, y poco oloroso. Es soluble en agua (1 g en 0,5 ml) y etanol (1 g en 25 ml)<sup>3</sup>. Se

**Tabla I. Poder edulcorante de algunos agentes<sup>4</sup>**

<b>Agentes edulcorantes</b>	<b>Poder edulcorante relativo (azúcar = 1)</b>
Mono y disacáridos	
- Azúcar	1
- Glucosa (dextrosa)	0,7
- Fructosa (levulosa)	1,7
- Lactosa	0,4
Polialcoholes	
- Glicerol	0,8
- Propilenglicol	0,5
- Sorbitol	0,6
- Manitol	0,4
- Xilitol	1
Otros	
- Sacarina sódica	250-500
- Apartamo	150-200

utiliza como agente humectante y edulcorante en muchos preparados líquidos orales comercializados. Mejora no sólo la palatabilidad de la mezcla sino también la estabilidad de la solución y, además, reduce la cristalización de los vehículos del jarabe. El sorbitol también se utiliza como edulcorante en muchos productos que “no contienen azúcar”, ya que reduce la cariogénesis en comparación con el azúcar, la fructosa y la glucosa. Estos productos son recomendados frecuentemente para pacientes diabéticos porque no aumentan las concentraciones de glucosa y no requieren insulina para que se produzca su metabolismo. La fórmula más utilizada se muestra en la tabla II.

### **Manitol**

El manitol es un polvo blanco, cristalino, poco oloroso y con un sabor dulce similar al de la glucosa y la mitad de dulce que el del azúcar. Se utiliza como agente edulcorante en las suspensiones orales y proporciona una sensación de frescor en la boca. Es soluble en agua (1 g en 5,5 ml), en etanol (1 g en 83 ml) y glicerina (1 g en 18 ml)<sup>3</sup>.

Tabla II. Sorbitol al 70%		
Composición	Sorbitol Agua	70 g 100 ml
Preparación	Se disuelve el sorbitol en el agua: se mezcla y se agita calentando hasta una temperatura adecuada hasta su total disolución	
Conservación	A temperatura ambiente	
Estabilidad	Sin datos	
Bibliografía	Faul <sup>5</sup>	

## Glicerina

Líquido higroscópico, viscoso, poco oloroso, incoloro y con un poder edulcorante menor que el del azúcar (2/3). Se utiliza como agente conservante antimicrobiano, solvente, humectante y edulcorante.

Es miscible con agua, metanol y etanol al 95%, prácticamente insoluble en aceite y cloroformo, y ligeramente soluble en acetona. Es higroscópico, por lo que debe almacenarse en recipientes herméticos y en lugares frescos<sup>3</sup>.

## Jarabe

El jarabe simple es utilizado en la mayoría de las suspensiones orales por su adecuada viscosidad y porque mejora la palatabilidad de las suspensiones. Los más utilizados son el jarabe simple BP (*British Pharmacopoeia*) y el jarabe simple USP (*US Pharmacopoeia*), algunas de cuyas características como la viscosidad, aunque utilicen los mismos componentes para su preparación, no son las mismas en las dos formulaciones. Por ello, se recomienda no intercambiarlos en formulaciones en las que estén referenciados. Esto puede originar que las partículas de los fármacos no se suspendan adecuadamente en el jarabe y precipiten, con lo que posteriormente es más difícil volver a resuspender las partículas precipitadas. El Formulario Nacional describe también la elaboración del jarabe simple<sup>6</sup>.

Las suspensiones con jarabes se deben agitar antes de tomar la dosis para conseguir una suspensión óptima y evitar la administración de dosis subterapéuticas. Debido a que la cantidad de azúcar de estos jarabes no es suficiente para prevenir el crecimiento microbiano, se debe añadir un conservante (que suele ser benzoato sódico o sorbato potásico). En las tablas III a IX se describen varias fórmulas de jarabes.

<b>Tabla III. Jarabe simple (Formulario Nacional)</b>		
Composición	Sacarosa Agua purificada	64 g 36 g
Preparación	Se disuelve en frío y a continuación se filtra. Se envasa en frascos topacio, que prácticamente se llenarán en su totalidad para evitar su evaporación parcial.	
Conservación	A temperatura ambiente pero menor de 25 °C, ya que el calor favorece la inversión de la sacarosa y la degradación de algunos principios activos.	
Estabilidad	2 semanas.	
Bibliografía	Dal-Re y Tarno <sup>6</sup>	

<b>Tabla IV. Jarabe simple BP (British Pharmacopoeia)</b>		
Composición	Azúcar Solución de parabenos Agua purificada c.s.p.	667 g 10 ml 1.000 g
Preparación	Se añade el azúcar al agua y se calienta hasta disolver (se debe tener la precaución de que no caramelize). A continuación, se añade la suficiente cantidad de agua hirviendo hasta producir 1.000 g y después la solución de parabenos (u otro tipo de conservante antimicrobiano).	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Estabilidad	No disponible.	
Bibliografía	British Pharmacopoeia <sup>7</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

<b>Tabla V. Jarabe simple USP (US Pharmacopeia)</b>		
Composición	Azúcar Solución de parabenos Agua purificada c.s.p.	850 g 10 ml 1.000 g
Preparación	Se añade el azúcar al agua y se calienta hasta disolver (se debe tener la precaución de que no caramelize). A continuación se añade la suficiente cantidad de agua hirviendo hasta producir 1.000 g y después la solución de parabenos (u otro tipo de conservante antimicrobiano).	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	US Pharmacopeia and National Formulary <sup>8</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

<b>Tabla VI. Jarabe de cereza</b>		
Composición	Zumo concentrado de cereza Azúcar Alcohol Agua purificada c.s.p.	475 ml 800 g 20 ml 1.000 ml
Preparación	Se disuelve el azúcar en el zumo concentrado de cereza caliente; se eliminan la espuma y los sólidos flotantes. A continuación se añade el alcohol y el agua suficiente hasta los 1.000 ml, y se mezcla hasta obtener una mezcla homogénea.	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	US Pharmacopeia and National Formulary <sup>8</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

<b>Tabla VII. Jarabe de cereza y chocolate</b>		
Composición	Saborizante artificial de cereza Jarabe simple con benzoato sódico al 0,1% Jarabe de chocolate c.s.p.	0,6 ml 300 ml 500 ml
Preparación	Se añade el saborizante artificial de cereza al jarabe simple y se diluye hasta conseguir el volumen final con jarabe de chocolate. Se mezcla bien y se deja reposar.	
Conservación	En nevera.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	Anaizi et al. <sup>9</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

<b>Tabla VIII. Jarabe de chocolate</b>		
Composición	Cacao Sacarosa Glucosa líquida Glicerina Cloruro sódico Vainillina Benzoato sódico Agua c.s.p.	180 g 600 g 180 g 50 ml 2 g 0,2 g 1 ml 1.000 ml
Preparación	Se mezcla la sacarosa y el cacao, y, gradualmente, se añade a esta mezcla una solución de glucosa líquida, glicerina, cloruro sódico, vainillina y el benzoato sódico en 325 ml de agua caliente. Se enfría la solución y se añade el resto del agua hasta conseguir el volumen final.	
Conservación	En nevera. Se debe evitar la exposición excesiva al calor.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	US Pharmacopeia and National Formulary <sup>8</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

Tabla IX. Jarabe de naranja		
Composición	Tintura de cáscara de naranja dulce Ácido cítrico (anhidro) Talco Sacarosa Agua c.s.p.	50 ml 5 g 15 g 820 g 1.000 ml
Preparación	Se tritura el talco con la tintura y el ácido cítrico y, gradualmente, se añaden 400 ml de agua purificada. A continuación se filtra y se lava la porción de filtrado con agua hasta aclarar. Se lavan el mortero y el filtro con agua suficiente hasta completar 450 ml. La sacarosa se disuelve en el filtrado por agitación, sin calentar, y se añade el agua hasta conseguir el volumen final.	
Conservación	En nevera.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	US Pharmacopeia and National Formulary <sup>8</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

## CONSERVANTES

Los agentes conservantes pueden ser necesarios en las formulaciones para prevenir el crecimiento microbiano. Aunque las suspensiones orales no necesitan ser estériles, el crecimiento microbiano puede producir varios efectos: degradación del fármaco o alteración de los agentes suspensores, lo que puede provocar la ineffectividad de la fórmula; variación del pH, que puede dar lugar a la inestabilidad del fármaco en la solución (muchos de ellos son pH-dependientes); y variación de las características organolépticas de la fórmula, lo que origina mal sabor<sup>3</sup>.

El conservante seleccionado debe ser compatible con los fármacos y con los otros ingredientes de la formulación y debe ser palatable. En la mayoría de las formulaciones extemporáneas se desconoce la eficacia del agente conservante. Si en las formulaciones se añaden aditivos (por ejemplo, jarabes conservantes), deberá tenerse en cuenta a la hora de calcular la concentración total del conservante en la fórmula. Las altas concentraciones de jarabe, glicerol y etanol pueden tener un efecto conservante. Se describen como conservantes.

## Parabenos

Los parabenos (metil p-hidroxibenzoato o metilparabeno y propil p-hidroxibenzoato o propilparabeno) son efectivos en un amplio rango de pH, pero son más activos en condiciones ácidas (con un pH de 4 a 5 tiene la estabilidad química máxima).

De forma estandarizada, la mayoría de las formulaciones de los parabenos se utilizan en concentraciones del 0,1% del peso/volumen (tabla X).

El metilhidroxibenzoato y el propilhidroxibenzoato son solubles en agua (1 mg en 4.000 y 2.500 ml, respectivamente) y en alcohol (1 mg en 2.500 y 1,5 ml, respectivamente). La solubilidad de ambos compuestos aumenta con el agua caliente y su combinación con propilenglicol incrementa su capacidad conservante.

Si no se dispone de propilhidroxibenzoato, se puede utilizar sólo metilhidroxibenzoato al 0,1%, que es soluble en agua caliente (100 mg en 5 ml a 80 °C), lo que permite una rápida y fácil preparación cuando se requiera. Las soluciones pueden almacenarse entre 3 y 6 meses. Otra alternativa es utilizar agua conservante (tabla XI).

**Tabla X. Solución de hidroxibenzoatos**

Composición	Metilhidroxibenzoato Propilhidroxibenzoato Propilenglicol c.s.p.	8 g 2 g 100 ml
Preparación	Se pesan los componentes y se disuelven en el propilenglicol, calentando en baño de agua a unos 50°C.	
Conservación	A temperatura ambiente. Debe protegerse de la humedad.	
Estabilidad	6 meses.	
Forma de uso	Se utiliza añadiendo 1 ml por cada 100 ml de fórmula líquida (concentración final de conservante 0,1%).	
Bibliografía	Dal-Re y Tarno <sup>6</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.



Tabla XI. Agua conservante		
Composición	Solución concentrada de hidroxibenzoatos (solución de parabenos) Agua purificada c.s.p.	1 g  100 ml
Preparación	Se calienta a 50 °C la mayor parte del agua purificada, se añade la solución concentrada de hidroxibenzoatos y se mezcla. Se deja enfriar y se completa con el agua.	
Conservación	Temperatura ambiente.	
Estabilidad	6 meses.	
Bibliografía	Dal-Re y Tarno <sup>6</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

### Ácido benzoico/benzoato sódico

El ácido benzoico es un polvo cristalino incoloro que tiene propiedades antibacterianas y antifúngicas. Se usa en concentraciones al 0,05-0,1%. Es activo con un pH  $\leq$  4. La forma de sal (benzoato sódico) es más soluble en agua.

### Sorbato potásico

Es un polvo blanco cristalino con un ligero olor característico. Es soluble en agua (1 g en 1,72 ml), alcohol (1 g en 35 ml) y propilenglicol (1 g en 1,8 ml). Habitualmente se utiliza como conservante antimicrobiano en concentraciones al 0,1-0,2%. Es efectivo con un pH  $<$  6<sup>4</sup>.

## VEHÍCULOS SUSPENSORES

Los agentes suspensores pueden ser utilizados solos o en combinación para proporcionar la viscosidad óptima para cada formulación.

### Carboximetilcelulosa o carmelosa

La carboximetilcelulosa (CMC) se utiliza en concentraciones al 1-2% del peso/volumen con buenas propiedades suspensorias (tabla XII). Presenta un pH cercano a 10, de forma que puede ser incompatible con algunos fármacos ácidos. La CMC sódica (carmelosa sódica) es fácilmente dispersada en agua, lo que da lugar a una solución coloidal con una viscosidad máxima con un pH de 7 a 9, que se ve reducida marcadamente con un pH  $<$  4 y pH  $>$  10. Es incom-

**Tabla XII. Carboximetilcelulosa en suspensión al 1,5%**

Composición	CMC Etanol Solución de parabenos Agua purificada c.s.p.	1,5 g 5 ml 1 ml 100 ml
Preparación	La CMC puede dispersarse en agua fría, mantenerla hasta que se hidrate y, entonces, calentar hasta alcanzar cerca de los 60 °C. La gelificación máxima se produce en 1-2 h. Alternativamente, la CMC puede mezclarse con etanol y entonces añadir agua.	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	Woods <sup>3</sup>	

CMC, carboximetilcelulosa; c.s.p., cantidad suficiente.

patible con soluciones de ácidos fuertes, sales solubles de hierro, algunos otros metales y con la goma de xantano.

### Magma de bentonita

De los geles obtenidos por imbibición con aspecto de suspensión el más utilizado como viscosizante en la elaboración de las fórmulas magistrales es el magma de bentonita (tabla XIII).

**Tabla XIII. Magma de bentonita**

Composición	Bentonita Agua conservante c.s.p.	5 g 100 g
Preparación	Se espolvorea la bentonita poco a poco sobre 80 ml de agua caliente, aproximadamente a 70 °C, y se deja reposar 24 h, agitando ocasionalmente. Finalmente, se añade el agua restante al mismo tiempo que se agita hasta obtener un magma uniforme.	
Conservación	Se debe proteger de la humedad y guardar a temperatura inferior a 25 °C.	
Estabilidad	6 meses.	
Bibliografía	Dal-Re y Tarno <sup>6</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

## Metilcelulosa

Habitualmente en las suspensiones orales se utiliza metilcelulosa porque es compatible con la mayoría de los fármacos, no es tóxica y no tiene sabor. Se presenta como polvo blanco, fibroso o granular. En dispersión acuosa es neutra y estable en álcalis y ácidos diluidos. El pH varía de 2 a 11 sin pérdida significativa de sus propiedades viscosas<sup>2</sup> (tabla XIV).

La viscosidad de las soluciones de metilcelulosa depende de la concentración utilizada. Hay diferentes grados de metilcelulosa, cada una de ellas con distintas características.

Las diferentes concentraciones de metilcelulosa no son intercambiables entre sí, ya que pueden elaborarse formulaciones menos o más viscosas que la fórmula original.

Si se añaden grandes cantidades de electrolitos se puede causar la precipitación de la metilcelulosa.

La metilcelulosa se hidrata y se dilata con el agua, lo que origina una solución clara-opalescente, coloidal y viscosa. Es insoluble en agua caliente, pero inicialmente se mezcla con agua caliente con el propósito de hidratarla y dispersarla.

Es insoluble en alcohol y puede precipitar soluciones si presentan una alta concentración de alcohol.

Tabla XIV. Metilcelulosa al X%		
Composición	Metilcelulosa Agua purificada c.s.p.	X g 100 ml
Preparación	Se pesa la cantidad exacta de metilcelulosa y se añade a 50 ml de agua destilada caliente en ebullición. Se agita hasta su completa dispersión. A continuación se añade el resto del agua purificada, en forma de agua helada, hasta conseguir el volumen de 100 ml. Se remueve hasta que la mezcla sea uniforme y espesa.	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Estabilidad	Estos productos son estables durante largos periodos de tiempo si se envasan en contenedores limpios y cerrados herméticamente.	
Bibliografía	Anónimo <sup>10</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

El gel de metilcelulosa es un gel blando no irritante que puede mezclarse con jarabes para producir un buen vehículo líquido para su administración por v.o.

El método usual de preparación es pulverizar hasta conseguir un polvo fino y mezclar con 1/3 de la cantidad requerida de agua a 80-90°C. Cuando está dispersado se añade el resto del agua (tanto agua fría como helada) al mismo tiempo que se remueve. Se pueden añadir conservantes (por ejemplo, 200 mg de benzoato sódico o de sorbato potásico por cada 100 ml de producto).

Cantidades elevadas de metilcelulosa pueden originar un incremento temporal en la flatulencia y en la distensión, y existe riesgo de obstrucción intestinal.

Un derivado de la metilcelulosa es la hipromelosa, cuya fórmula se muestra en la tabla XV.

<b>Tabla XV. Hipromelosa al 1%</b>		
Composición	Hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa) 4.500 BP Metilhidroxibenzoato Propilhidroxibenzoato Agua c.s.p.	5 g 400 mg 500 mg 500 ml
Preparación	Se coloca la hipromelosa en un matraz con la tercera parte de agua. Se calienta a 80°C con un agitador magnético hasta que desaparezcan los aglomerados y el producto esté totalmente humedecido. A continuación se añaden los parabenos y el agua fría hasta completar el volumen y se continúa agitando.	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Estabilidad	2 años.	
Bibliografía	Woods <sup>3</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

### **Ora-Plus<sup>®</sup>, Ora-Sweet<sup>®</sup>, Ora-Sweet Sugar Free<sup>®</sup>**

Son productos comercializados por los laboratorios Paddock (<http://www.paddocklabs.com>). Han sido utilizados en los estudios de estabilidad de múltiples preparaciones en Estados Unidos. Todas ellas tienen un pH de 4,2. Sus soluciones contienen:

- Ora-Plus®: celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, sorbato potásico y agua purificada.
- Ora-Sweet®: azúcar, glicerina, sorbitol, saborizante, ácido cítrico, fosfato sódico, metilparabeno, sorbato potásico y agua purificada.
- Ora-Sweet Sugar Free® (exenta de azúcar): glicerol, sorbitol, sacarina sódica, goma de xantano, saborizante, ácido cítrico, citrato sódico, metilparabeno, sorbato potásico y agua purificada. Es apropiada para pacientes diabéticos.

## Goma de xantano

La goma de xantano es un polvo fino de color ligeramente crema o blanco y poco oloroso que se produce por la fermentación de los carbohidratos por el *Xanthomonas campestris*. Es soluble en agua fría-templada pero prácticamente insoluble en etanol y éter. En algunas formulaciones se utiliza para incrementar la viscosidad (mantiene estas propiedades con pH de 3 a 12). En algunos países también se utiliza para preparar suspensiones de fármacos triturados. Como la solución tarda tiempo en disolverse, la solución suele prepararse al 1% con parabenos y, cuando se requiera, se diluye al 0,5% con agua. Es compatible con la mayoría de los excipientes y tiene buena estabilidad en presencia de enzimas, sales, ácidos y bases. Se ha utilizado en suspensiones de algunos fármacos como la acetazolamida, el alopurinol, el diazepam y la espironolactona. Es incompatible con el tamoxifeno, el verapamilo y la amitriptilina.

Su fórmula puede observarse en la tabla XVI.

Tabla XVI. Goma de xantano		
Composición	Goma de xantano	1 g
	Solución de parabenos	1 ml
	Agua c.s.p.	100 ml
Preparación	Se disuelve la goma en el agua y se añade el conservante.	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Bibliografía	Sweetman <sup>11</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

## Tragacanto

El tragacanto, en forma de mucílago de tragacanto o como polvo de tragacanto, ha sido ampliamente utilizado como agente suspensor, aunque en la actualidad se emplean otros agentes de mayor eficacia. Cuando es utilizado en las formulaciones, dichos preparados deben contener conservantes antimicrobianos, puesto que puede ser fácilmente contaminado con microorganismos, como se ha visto en algunos preparados comerciales.

## OTROS EXCIPIENTES

En las tablas XVII a XX se muestran otros excipientes utilizados en la elaboración de fórmulas magistrales.

<b>Tabla XVII. Agua clorofórmica</b>		
Composición	Cloroformo Agua destilada c.s.p.	2,5 ml 1.000 ml
Preparación	Se disuelve el cloroformo en el agua agitando.	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	British Pharmacopoeia <sup>7</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

<b>Tabla XVIII. Agua clorofórmica de doble concentración</b>		
Composición	Cloroformo Agua destilada c.s.p.	5 ml 1.000 ml
Preparación	Se disuelve el cloroformo en el agua agitando.	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	British Pharmacopoeia <sup>7</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

<b>Tabla XIX. Elixir aromático</b>		
Composición	Jarabe simple	37,5 ml
	Esencia de naranja	0,24 ml
	Esencia de limón	0,06 ml
	Esencia de cilantro	0,024 ml
	Esencia de anís	0,006 ml
	Talco	3 g
	Alcohol 96°	10 ml
	Agua destilada c.s.p.	100 ml
Preparación	Se disuelven las esencias en el alcohol y se añade el jarabe en varias porciones, agitando vigorosamente. A continuación se añade la mayor parte del agua destilada, con la misma agitación; posteriormente, el talco. Se filtra con filtro de papel y se añade el agua destilada restante hasta completar el volumen.	
Conservación	En nevera.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	US Pharmacopeia and National Formulary <sup>8</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

<b>Tabla XX. Espíritu de cloroformo</b>		
Composición	Cloroformo	50 ml
	Etanol 90% c.s.p.	1.000 ml
Preparación	Se disuelve el cloroformo en el etanol agitando.	
Conservación	A temperatura ambiente.	
Estabilidad	Sin datos.	
Bibliografía	British Pharmacopoeia <sup>7</sup>	

c.s.p., cantidad suficiente.

## Bibliografía

1. Robinson D. Confusion on sugar and sugar substitutes. *N Z Pharm*. 1988; 12: 59-63.
2. Dawson LM, Nahata MC. Guidelines for compounding oral medication for pediatric patients. *J Pharm Tech*. 1991; 7: 165-75.
3. Woods DJ. Formulation in pharmacy practice. 2.<sup>a</sup> ed. Pharminfotech; 2001.
4. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients. 5.<sup>a</sup> ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2006.
5. Faulí C. Formas farmacéuticas líquidas de administración oral. En: Faulí C, editor. Tratado de farmacia galénica. Madrid: Luzán S. A.; 1993.
6. Dal-Re MA, Tarno ML. Formulario Nacional. 1.<sup>a</sup> ed. revisada y actualizada. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
7. British Pharmacopoeia. Londres: British Pharmacopoeia Commission; 1988.
8. US Pharmacopoeia and National Formulary. XXI The United States Pharmacopoeia. XVI National Formulary. 17.<sup>a</sup> ed. Washington; 1985.
9. Anaizi NH, Dentinger PJ, Swenson CF. Stability of valganciclovir in an extemporaneously compounded oral liquid. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59(13): 1267-70.
10. Anónimo. Methylcellulose 1% to 5% solutions. *Int J Pharm Compound*. 1997; 1: 104.
11. Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. 33.<sup>a</sup> ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.



## CAPÍTULO V

### ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA ENTERAL

#### VÍAS DE ACCESO ARTIFICIAL PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS A PACIENTES CON DIFICULTADES DE DEGLUCIÓN

La administración de fármacos por vía enteral a los pacientes con dificultades de deglución (PDD) puede hacerse desde diferentes accesos. La elección del mismo depende de múltiples factores, tales como el estado general del paciente, el riesgo de aspiración, la pérdida de motilidad gastrointestinal y la duración prevista de la vía de acceso<sup>1</sup>.

Lo más habitual es el acceso a través de la vía natural, que es la v.o. Otra opción es la utilización del acceso nasal para llegar hasta diferentes partes del intestino o a través de una ostomía o acceso percutáneo. Por tanto, podría decirse que existen tres vías de acceso:

- ❶ Vía oral. Se utiliza cuando el tracto digestivo se encuentra íntegro y funcional y los pacientes no presentan dificultades de deglución.
  - Administración orogástrica: el tubo se inserta a través de la boca hacia el estómago. Se reserva para niños prematuros que sólo puedan respirar por la nariz, para evitar daños, sinusitis o riesgo de asfixia al colocar la sonda por la nariz.
- ❷ Vía nasointestinal. Según donde desemboque la sonda, diferenciamos:
  - Vía nasogástrica: va hacia el estómago.
  - Vía nasoduodenal: va hacia el duodeno.
  - Vía nasoyeyunal: va hasta el yeyuno.
- ❸ Ostomías. Consisten en la colocación de la sonda por vía percutánea. Pueden ser:
  - Gastrostomía: si se ostomiza a nivel del estómago.
  - Yeyunostomía: si se ostomiza en el yeyuno.

#### Vía nasogástrica

Es la técnica que se emplea para administrar los fármacos a través de una vía o sonda que se introduce por la nariz y que llega hasta el estómago. Está

indicada en pacientes conscientes con estómago funcional en los que se prevé la administración de medicamentos y alimentos a corto plazo (< 6-8 semanas).

Esta vía de acceso presenta las siguientes ventajas:

- El ácido clorhídrico del estómago destruye la mayoría de los microorganismos que pueden adherirse a la sonda, por lo que se reduce el riesgo de infección.
- Es fácil de colocar.
- Permite al paciente una mayor movilidad.

Sin embargo, también tiene una serie de inconvenientes como:

- Es una vía incómoda y antiestética para la mayoría de los pacientes.
- Está contraindicada en pacientes con alto riesgo de aspiración, ya que favorece el reflujo gastroesofágico. Para evitar reflujos y aspiración broncopulmonar, se recomienda incorporar al paciente unos 30° para administrar el fármaco.

### Vía nasoduodenal

Es la vía de acceso por la cual la sonda se coloca a través de la nariz y llega hasta el duodeno. Está indicada en la administración de fármacos a corto plazo, cuando se requiere pasar el estómago para evitar fenómenos de reflujo y aspiración. Es una vía adecuada en pacientes sedados, comatosos, con disminución del nivel de consciencia y en aquéllos con vaciamiento gástrico retardado. Es una vía recomendable en pacientes con anorexia nerviosa al dificultar las desintubaciones voluntarias. Debido a que esta vía produce reposo del estómago, también se emplea en el postoperatorio inmediato de cirugía gástrica. Presenta las siguientes ventajas:

- Se evitan reflujos y se minimiza el riesgo de aspiración.
- Favorece el reposo gástrico.

Entre sus inconvenientes se encuentran los siguientes:

- Es incómoda y antiestética para el paciente.
- Su colocación es dificultosa, así como su mantenimiento en el intestino (se requieren sondas con lastre y fiador).
- No es muy recomendable en la administración a largo plazo.

## Vía nasoyeyunal

Esta vía de acceso queda reservada casi de forma exclusiva para la alimentación de nutrientes y fármacos en los pacientes con pancreatitis aguda. En los pacientes con pancreatitis aguda grave, debe intentarse la colocación de una sonda nasoyeyunal en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario<sup>2</sup>.

## Gastrostomía

Se denomina "gastrostomía endoscópica percutánea" (PEG) o "gastrostomía quirúrgica". Consiste en la implantación directamente en el estómago de una sonda que se fija a éste y que sale al exterior a través de un orificio realizado en la pared del mismo. La PEG se implanta mediante un sencillo procedimiento que se lleva a cabo en una sala de endoscopias y para el que sólo se precisan anestesia local y sedación.

La PEG está indicada en la administración de fármacos o nutrición enteral (NE) a largo plazo (> 6-8 semanas) en pacientes con tracto gastrointestinal funcional. Se utiliza en pacientes con problemas neurológicos que presentan un elevado riesgo de aspiración, o en aquéllos con problemas crónicos de la deglución como, por ejemplo, en casos de cáncer de cabeza y cuello.

En niños, además de estas indicaciones, la PEG se utiliza en la fibrosis quística, en la enfermedad de Crohn, en quemados, en malformaciones congénitas, etc.

Entre sus ventajas cabe destacarse las siguientes:

- ❶ Es una vía mucho más cómoda y estética para los pacientes, lo que la convierte en la técnica más popular en los accesos de larga duración. Además, mediante este método, pueden reducirse los costes, se evita el empleo de anestesia general y se reduce la estancia hospitalaria<sup>1</sup>.
- ❷ En comparación con la sonda nasogástrica (SNG), presenta mucho menor riesgo de aspiración y de desintubación, tanto voluntaria como involuntaria.

Sus inconvenientes son:

- ❶ Está contraindicada en pacientes ascíticos, sometidos a diálisis peritoneal, con fístulas digestivas altas, obesidad mórbida y trastornos de la coagulación.

- Se debe valorar la existencia de un riesgo derivado de la propia intervención. Puede producirse infección del orificio de la gastrostomía, por lo que se recomienda mantener una buena higiene del área de implantación de la PEG.
- Se recomienda precaución cuando se producen fenómenos de obstrucción esofágica.

## Yeyunostomía

La yeyunostomía endoscópica percutánea (PEJ) consiste en la realización de una gastrostomía en la cual se inserta una sonda hasta el yeyuno. También puede insertarse una sonda directamente en el yeyuno, en cuyo caso se realizará mediante intervención quirúrgica. Está indicada en la administración a largo plazo de alimentos o fármacos en PDD que, además, presentan una funcionalidad gastrointestinal comprometida por encima del yeyuno. Asimismo, puede utilizarse para la alimentación a corto plazo, en el postoperatorio inmediato tras la cirugía del tracto gastrointestinal.

Sus ventajas son:

- El riesgo de aspiración es muy pequeño.
- La inserción de una sonda mediante endoscopia es una técnica de fácil implantación. No precisa anestesia general y minimiza el riesgo que conlleva la cirugía.
- Es un método cómodo y bien tolerado por la mayoría de los pacientes.

Sin embargo, presenta los siguientes inconvenientes:

- La PEJ está contraindicada en casos de obstrucción intestinal, fistulas digestivas altas, obesidad mórbida, ascitis masivas y diálisis peritoneal. Dada su ubicación, la manipulación de la zona y la extracción de la PEJ conllevan un cierto riesgo de peritonitis.
- Las sondas empleadas, debido a su fino calibre, se obstruyen con facilidad.

## TIPOS DE SONDAS

Actualmente existen distintos tipos de sondas para la administración de fármacos y nutrientes al paciente. Estas sondas se clasifican habitualmente por el lugar de inserción (nasal, oral y percutáneo) y por la localización del extremo distal (estómago, duodeno y yeyuno), como se ha comentado anteriormente<sup>1</sup>.

Para la elección de la sonda más adecuada, hay que tener en cuenta distintos aspectos, como el calibre de la sonda, el material de la fabricación, los orificios distales, el fiador, el lastre, los conectores y la longitud.

El diámetro externo de las sondas se mide habitualmente en French (1 Fr = 0,33 mm). Se clasifican en sondas de pequeño calibre (5-12 Fr) y gran calibre ( $\geq 14$  Fr). Las más usadas son las de 10 y 12 Fr.

Las sondas de pequeño calibre se usan para la administración de alimentos y fármacos. Presentan las ventajas de no producir sensación de cuerpo extraño en el tracto orofaríngeo, no alterar la ventilación, y producir una mínima irritación gástrica y esofágica debido a su flexibilidad. Suelen ser más cómodas, pero presentan un mayor riesgo de obstrucción. Las sondas de gran calibre se pueden usar también para la administración de alimentos y medicamentos, pero su función principal es la succión de contenido gástrico y la decompresión, así como medir el pH gástrico o el volumen residual. Estas sondas son más incómodas para los pacientes, pero presentan un menor riesgo de obstrucción<sup>1</sup>.

Respecto al material de fabricación, hoy en día la mayoría de las sondas están hechas de poliuretano, que presenta las ventajas de no ser tóxico, no alterarse por los jugos digestivos, ser flexible y radioopaco, y ser mejor tolerado que otros materiales. Además, el poliuretano permite que la pared de la sonda sea mucho más fina que con otros materiales, por lo que con el mismo calibre interno la sonda de poliuretano es más fina que la de cloruro de polivinilo (PVC).

Otro elemento de las sondas lo constituye el fiador, que facilita la colocación de sondas de NE al dotarlas de una mayor rigidez. Está fabricado normalmente en acero inoxidable y su longitud es algo menor que la de la sonda. Una vez colocada ésta, el fiador debe extraerse con cuidado de no desplazar la sonda. Nunca debe reintroducirse, para evitar perforar la sonda<sup>3</sup>.

El lastre es un pequeño peso que habitualmente incorporan las sondas nasoduodenal y nasoyeyunal, cuya función principal es facilitar el paso transpilórico de la sonda<sup>3</sup>.

Según el tramo del tubo digestivo que se quiera alcanzar, se emplearán sondas de distinta longitud, que en adultos oscilarán entre 90-100 cm para las SNG y con un mínimo de 120 cm para las nasoyeyunales. En el caso de las sondas pediátricas, éstas no suelen superar los 60 cm.

Por último, cabe señalarse que las sondas pueden presentar dos tipos de orificios distales: laterales o un único orificio de salida terminal, y que exis-

ten dos tipos de conectores: único y doble en Y, que permite administrar fármacos sin desconectar los sistemas de NE<sup>4</sup>.

### **Sondas nasoentéricas**

Las SNG se caracterizan por ser finas y flexibles. Habitualmente están fabricadas de silicona o poliuretano, son radioopacas y pueden tener o no fiador<sup>3</sup>.

Las sondas nasoduodenales suelen estar fabricadas con el mismo material que las SNG. Tienen fiador y un calibre de entre 8 y 14 Fr<sup>3</sup>.

Las sondas nasogastroyeyunales suelen requerir ayuda de endoscopia para su colocación y presentan el inconveniente de tener un grueso calibre (18 Fr).

### **Ostomías**

#### ***Gastrostomías***

Normalmente las sondas usadas en la PEG son de silicona y tienen un calibre de entre 12 y 24 Fr, con un extremo que se fija a la pared interna del estómago y una sujeción externa de la sonda al estómago.

Posteriormente, se pueden implantar los kits de sustitución de las PEG, que son sistemas de reducidas dimensiones, que pueden ser de sonda con balón (miden unos 20 cm de longitud y dentro del estómago presenta un balón inflable por insuflación de agua o aire) o de bajo perfil o botón (miden unos 2-3 cm de longitud y se adaptan a la superficie de la piel).

Para la gastrostomía quirúrgica, las sondas son de látex y tienen un calibre de entre 20 y 28 Fr<sup>3</sup>.

#### ***Yeyunostomías***

La mayoría de las PEJ se implantan a través de la PEG o de una gastrostomía con balón y tienen fiador. Suelen tener un calibre de 8-10 Fr y están hechas de silicona o poliuretano. Las sondas de implantación quirúrgica se presentan en calibres de 5-9 Fr y están fabricadas con poliuretano<sup>3</sup>.

### **NORMAS GENERALES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LAS DISTINTAS FORMAS FARMACÉUTICAS EN PACIENTES CON DIFICULTADES DE DEGLUCIÓN**

Los PDD requieren la administración de fármacos por v.o. o por sonda, sin embargo, no todos los medicamentos están comercializados en forma líquida.

da y, por ello, frecuentemente se recurre a la preparación de fórmulas líquidas extemporáneas o a la dispersión de las formas sólidas en agua (con o sin trituración previa). En estos pacientes, como alternativa, podría considerarse el cambio de vía de administración o la sustitución del fármaco por un equivalente terapéutico comercializado en forma líquida, con el correspondiente ajuste de dosis si fuese necesario<sup>5</sup>.

### **Formas farmacéuticas líquidas**

Las formas farmacéuticas líquidas son las más adecuadas para la administración por v.o. a PDD, incluyendo los pacientes con SNG, ya que presentan bajo riesgo de obstrucción del tubo<sup>1,6</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos principios activos comercializados en forma líquida presentan una osmolaridad o viscosidad elevada que hace necesaria su dilución para evitar efectos adversos gastrointestinales o la obstrucción de la sonda<sup>5</sup>. La osmolaridad recomendada es de 300-500 mOsm/l. Si la formulación tiene una osmolaridad superior, debe diluirse en 30 ml de agua<sup>1,6</sup>.

Se prefiere el uso de elixires, soluciones o suspensiones al uso de jarabes, sobre todo en pacientes con NE, ya que muchos jarabes tienen un pH ligeramente ácido o están taponados y, por ello, pueden aumentar la viscosidad, causar precipitación, formar grumos o incrementar la densidad de las fórmulas enterales, lo que puede conducir a la oclusión de la sonda<sup>1,7</sup>.

Algunas preparaciones líquidas para uso parenteral pueden administrarse por v.o., aunque no es una opción recomendada de forma general, ya que muchas de estas preparaciones se degradan en el medio ácido del estómago<sup>1</sup> y, además, suelen contener el principio activo en forma de una sal distinta a la utilizada en la presentación oral, por lo que es necesario conocer datos de biodisponibilidad. En caso de que puedan administrarse por sonda, es importante remarcar que estos inyectables suelen presentar una osmolaridad elevada y, por tanto, precisan de cierto volumen de dilución para su administración por sonda<sup>5,6</sup>.

### **Formas farmacéuticas sólidas**

Se recurrirá a ellas cuando el principio activo no esté disponible en forma líquida. A la hora de administrar una forma farmacéutica sólida a un PDD se debe comprobar, en primer lugar, que ésta se pueda disgregar o triturar. No deben triturarse los comprimidos con cubierta entérica, los masticables

ni los sublinguales, así como tampoco las grageas (excepto cuando el recubrimiento se realiza para evitar características organolépticas desagradables del producto, en cuyo caso sí podrán triturarse)<sup>6</sup>, las cápsulas de gelatina blanda, las fórmulas farmacéuticas de liberación modificada (se recomienda sustituir las formas de liberación modificada por una de liberación convencional, a ser posible en forma líquida, con el correspondiente ajuste de dosis) ni los comprimidos o cápsulas de fármacos citostáticos debido al riesgo de inhalación de aerosoles<sup>1</sup>. En algunos casos, los citostáticos pueden disgregarse en una jeringa oral, lo que da lugar a una suspensión extemporánea de administración inmediata. Si la trituración es indispensable para su suspensión o dilución en agua, debe hacerse dentro de una bolsa, utilizando guantes, bata, mascarillas y empapador<sup>1,6</sup>. Tampoco deben triturarse ni desleírse aquellos principios activos lábiles a la luz, al oxígeno o a la humedad<sup>6</sup>.

### **Comprimidos**

Los comprimidos dispersables, al igual que los efervescentes, permiten una fácil disgregación del comprimido, por lo que pueden disolverse en agua. En el caso de los efervescentes, la solución se administra tras desgasificar<sup>6</sup>.

Para el resto de los comprimidos comercializados que se disgregan en agua, con o sin trituración previa, se recomienda<sup>5</sup>:

- Quitar el émbolo a una jeringa oral de 20 ml.
- Introducir el comprimido, preferiblemente sin triturar. Se recomienda usar la técnica de la dispersión, ya que es una práctica más higiénica y más rápida que, además, evita posibles pérdidas de polvo durante la trituración y la dilución. Si el comprimido no se disgrega en agua y puede triturarse, para la administración por SNG se debe pulverizar en un mortero o tras envolverlo en un papel suave<sup>1,7</sup>.
- Colocar de nuevo el émbolo y aspirar unos 10 ml de agua templada. Algunos principios activos son poco solubles en agua y para su disolución se deben emplear otros disolventes, como la mezcla de agua y alcohol 96° a partes iguales (mezcla hidroalcohólica).
- Tapar la jeringa y agitar vigorosamente. El comprimido que vaya a administrarse de esta forma debería dispersarse en un tiempo comprendido entre unos segundos y 5 min.



- ❏ Cuando el comprimido esté totalmente disperso, administrar inmediatamente a través de la sonda. Se recomienda que la dosis se administre en los 15 min siguientes al momento en que el fármaco se pone en contacto con el agua.
- ❏ Administrar 5-10 ml de agua para arrastrar posibles restos de fármaco.
- ❏ Lavar la sonda con un volumen suficiente de agua.

### **Cápsulas<sup>1,5-7</sup>**

- ❏ Cápsulas de gelatina dura.
  - Contenido en forma de polvo: se debe abrir la cápsula y espolvorear el contenido en una jeringa oral; añadir agua, agitar vigorosamente y administrar de forma inmediata a través de la sonda.
  - Contenido en forma de microgránulos o *pellets* de liberación retardada o con cubierta entérica: no deben triturarse, pero pueden abrirse y suspender su contenido en agua. El diámetro de los gránulos y de la sonda condicionará la administración por esta vía. Otra opción en este caso consiste en macerar el contenido de las cápsulas en un disolvente adecuado hasta que el principio activo se disuelva y administrar después la solución a través de la sonda.
- ❏ Cápsulas de gelatina blanda con contenido líquido. El contenido puede extraerse utilizando una jeringa de insulina con aguja y mezclarse con agua u otro disolvente adecuado para la administración por sonda.

### **Normas generales para la administración de un fármaco por sonda**

- ❏ Colocar al paciente sentado o semisentado (de 30-45° a 90°) para reducir el posible reflujo<sup>6</sup>.
- ❏ Antes de administrar el fármaco, lavar la sonda con 30 ml de agua.
- ❏ El medicamento no debe ser introducido de forma brusca a través de la sonda; por tanto, pulsar suavemente el émbolo de la jeringa si fuera necesario.
- ❏ Cuando se administren varios fármacos, se debe lavar la jeringa con 5 ml de agua después de administrar cada medicamento. Conviene administrar primero aquéllos menos viscosos y después los más viscosos. No debe administrarse más de un fármaco a la vez en la misma jeringa<sup>5,6</sup>.
- ❏ Al finalizar la administración, lavar la sonda con 30 ml de agua.

El lavado adecuado de la sonda antes y después de la administración del fármaco disminuye el riesgo de obstrucción de dicha sonda<sup>1,8</sup>. Es importante alterar lo menos posible la farmacocinética del medicamento, para asegurar, con la correcta colocación de la sonda, que va a ser liberado en el punto del tracto digestivo donde se produce su absorción mayoritaria<sup>8</sup>.

En caso de utilizar jeringas para la administración por SNG, éstas deben ser jeringas orales y estar correctamente etiquetadas para evitar la administración accidental de los preparados orales por vía parenteral<sup>1</sup>.

### **Normas generales para la administración de un fármaco por sonda a un paciente con nutrición enteral**

Hay pocos datos disponibles sobre la administración de fármacos con la NE, por lo que para que no se produzcan incompatibilidades, en general, debe evitarse mezclar un medicamento directamente con la fórmula enteral<sup>7</sup>.

Las normas generales de administración recomiendan<sup>1,6,9</sup>:

- Si la NE se realiza en bolo, administrar el medicamento en los intervalos horarios de la misma para que no coincidan, preferiblemente 1 hora antes o 2 horas después de la nutrición<sup>5</sup>.
- Si la NE se administra de forma continua:
  - Administrar el fármaco por vía parenteral si fuera posible.
  - Si el fármaco no puede administrarse por vía parenteral, suspender la nutrición al menos 1 hora antes y no reanudar la misma hasta 2 horas después de administrar el fármaco.
  - Si no puede suspenderse la NE, consultar la estabilidad de la mezcla de la dispersión del medicamento en la formulación y si dicha mezcla es estable, administrar ajustando la dosis si fuese necesario.

### **Obstrucción de la sonda nasogástrica**

La obstrucción del tubo es la complicación más frecuente cuando se administran medicamentos a través de una SNG. Puede producirse por distintas causas: lavado inadecuado o insuficiente, administración inapropiada de un fármaco (por el triturado de los comprimidos), elevada viscosidad de las fórmulas enterales o del medicamento, precipitación, escaso calibre de las sondas empleadas, contaminación de la sonda (fundamentalmente por levaduras), etc.<sup>1,6</sup>. Para prevenir la obstrucción de la sonda se deben tomar varias medidas<sup>1,6</sup>:

- ❑ Elegir la forma farmacéutica adaptada al tamaño, al material, al calibre de la sonda y al tiempo de administración. Las sondas de pequeño calibre son más confortables para el paciente, pero se obstruyen con más facilidad.
- ❑ Cuidar y lavar adecuadamente la sonda.
- ❑ Vigilar posibles interacciones entre el medicamento y la NE que puedan aumentar la viscosidad de la fórmula u originar complejos insolubles.
- ❑ Evitar la mezcla de varios fármacos en la sonda.
- ❑ Asegurarse de la completa disolución de los comprimidos.
- ❑ Evitar la administración de soluciones carbonatadas junto con la NE, ya que se forman grumos.

Para desobstruir la sonda se debe proceder de la siguiente forma<sup>1,6</sup>:

- ❑ Retirar la solución remanente del tubo e intentar eliminar el tapón aspirando suavemente con una jeringa de 50 ml vacía.
- ❑ Si persiste el tapón, instilar agua tibia a través de la sonda alternando con suaves aspiraciones (pinzar la sonda durante 30 min y aspirar).
- ❑ Si persiste la obstrucción, instilar agua carbonatada a través de la sonda alternando con suaves aspiraciones (pinzar la sonda durante 30 min y aspirar).
- ❑ Si persiste el tapón, diluir microesferas de enzimas hepáticos (Kreon®, Pancrease®) en una solución elaborada con un comprimido de bicarbonato sódico de 600 mg triturado y mezclado con agua estéril. Inyectar la mezcla en el tubo y pinzar durante 30 min. Después, aspirar suavemente.
- ❑ Si este último método tampoco es efectivo, retirar la sonda.

## **INCOMPATIBILIDAD DE FÁRMACOS CON LA NUTRICIÓN ENTERAL**

Las incompatibilidades de fármacos con la NE pueden ser físicas, farmacéuticas, fisiológicas, farmacológicas y farmacocinéticas<sup>10</sup>.

- ❑ Incompatibilidad física. Se presenta si la combinación de un fármaco con la NE provoca un cambio físico de la nutrición o del principio activo. Este proceso se puede manifestar como la formación de un precipitado o un cambio en la viscosidad. Principios activos con valores de pH < 4 o > 10 presentan un elevado riesgo de precipitación cuando se administran junto con la NE.

- **Incompatibilidad farmacéutica.** Se produce cuando se manipula una forma farmacéutica que no debería manipularse para su administración junto con la NE.
- **Incompatibilidad fisiológica.** Ocurre cuando el principio activo o los excipientes presentan un efecto no farmacológico que hace que disminuya la tolerancia a la NE. Se presenta, normalmente, como diarrea.
- **Incompatibilidad farmacológica.** Se produce cuando el mecanismo de acción del fármaco altera la tolerancia a la NE o cuando la administración de la nutrición interfiere en el mecanismo de acción del principio activo administrado.
- **Incompatibilidad farmacocinética.** Se presenta cuando la administración del fármaco junto con la NE causa un cambio en las características farmacocinéticas del mismo.

En la tabla I se muestran algunos ejemplos de incompatibilidades.

<b>Tabla I. Incompatibilidades de algunos fármacos con la nutrición enteral (NE)</b>			
<b>Fármaco</b>	<b>Tipo de interacción</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Bibliografía</b>
Carbamazepina	Disminución de la absorción. Puede adherirse a la sonda	Suspender NE 2 horas antes y después de la dosis	1,7,9
Ciprofloxacino	Disminución de la absorción en un 25% (interacción con calcio, hierro, magnesio)	Monitorizar los niveles de carbamazepina	1,6,7,9,11
Fenitoína	La absorción se reduce en un 70-80%. Este proceso se debe a la unión de la fenitoína a las proteínas de la NE y sales de calcio y por la absorción a la sonda	Suspender NE 1 hora antes y 2 horas después de la dosis o administrar dosis más altas	6,7,9,11
Hidralazina	Disminuye la absorción	Suspender NE 2 horas antes y 2 horas después de la dosis	7,9
Levotiroxina	Puede incrementarse la eliminación fecal	Monitorizar los niveles séricos	7,9
Levofloxacino	Disminuye la absorción	Monitorizar cambios de presión sanguínea	1,7,11
Metoclopramida	Efecto procinético	Evitar las fórmulas que contengan soja	6,11
Norfloxacino	Aumenta el riesgo de diarrea	Monitorizar la función tiroidea	1,9

Omeprazol	Degradación a pH ácido	Suspender NE 3 horas antes y 2 horas después de la dosis	7,11
Penicilina V potásica	Absorción no predecible (30-80%)	Suspender NE 1 hora antes y 2 horas después de la dosis Incrementar dosis o usar amoxicilina	7,9
Pantoprazol	Degradación a pH ácido	Suspender NE 3 horas antes y 1 hora después de la dosis	7,11
Rifampicina	Disminución de la biodisponibilidad	Suspender NE 2 horas antes y 30 min después de la dosis	12,13
Sucralfato	Unión a las proteínas de la nutrición	Usar un antagonista H <sub>2</sub> (la administración de sucralfato puede requerir el mantenimiento de la NE durante un total de 12 horas al día)	6,7,9
Teofilina	Disminución de la absorción en un 60-70%	Suspender la NE 1 hora antes y 2 horas después de la dosis. Monitorizar los niveles	6,7,9
Tetraciclina	Formación de complejos con el calcio	Suspender NE 1 hora antes y 2 horas después de la dosis	6
Warfarina	Formación de complejos con nutrientes y antagonismo con vitamina K	Monitorizar el cociente internacional normalizado (INR) y ajustar la dosis del anticoagulante	6,7,9,11

## Bibliografía

1. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65(24): 2347-57.
2. Garnacho J, García de Lorenzo A, Ordóñez-González FJ. Soporte nutricional en la pancreatitis aguda. *Nutr Hosp.* 2005; 20(2): 25-7.
3. Castillo A, Escribano MJ, Gallardo M. Manual de nutrición enteral y medicación para fármacos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Vocalía de Alimentación. Madrid: Novartis Consumer Health S. A.; 2003.
4. Hernández M, Sastre A. Tratado de nutrición. Madrid: Diaz Santos, S. A.; 1999.
5. Rangel I, Fruns I. Guía de administración de fármacos por sonda. 1.ª ed. Badajoz: Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Atención Farmacéutica especializada de Badajoz (SAFEBA). Gerencia del Área de Salud de Badajoz; 2008.

6. Gómez L, Pinillos S. Guía pediátrica para la administración de fármacos por sonda nasogástrica. Madrid: Elsevier España S. L.; 2008.
7. Wohlt PD, Zheng L, Gunderson S, Balzar SA, Johnson BD, Fish JT. Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66(16): 1458-67.
8. Lima G, Negrini N. Pharmaceutical assistance in the enteral administration of drugs: choosing the appropriate pharmaceutical formulation. *Einstein.* 2009; 7: 9-17.
9. Engle KK, Hannawa TE. Techniques for administering oral medications to critical care patients receiving continuous enteral nutrition. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56(14): 1441-4.
10. Izco N, Creus N, Massó J, Codina C, Ribas J. Incompatibilidades fármaco-nutrición enteral: recomendaciones generales para su prevención. *Farm Hosp.* 2001; 25: 13-24.
11. Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hosp Pharm.* 2004; 39(3): 225-37.
12. White R, Bradnam V. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. Londres, Chicago: Pharmaceutical Press; 2007.
13. Gilbar PJ. A guide to enteral drug administration in palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 17(3): 197-207.

## CAPÍTULO VI

# SEGURIDAD DE FÓRMULAS EXTEMPORÁNEAS

### INTRODUCCIÓN

Las fórmulas extemporáneas líquidas orales suponen un reto para el farmacéutico de hospital, que debe proporcionar una forma de dosificación adecuada para un amplio espectro de pacientes, como pediátricos, pacientes con dificultades de deglución, aquellos que deben recibir fármacos a través de sonda nasogástrica (SNG) o sondas de gastrostomía, y pacientes que requieren dosis poco habituales y son difíciles de medir de forma precisa y segura con la forma sólida disponible.

Es responsabilidad del farmacéutico preparar y dispensar una fórmula extemporánea de calidad garantizada, eficaz y segura, pero, en ocasiones, no se dispone de suficiente información y son necesarias una serie de manipulaciones de las formas sólidas comercializadas no recogidas en la ficha técnica del fármaco que implican, por ejemplo, partir o triturar comprimidos, dispersar o mezclar medicamentos con alimentos, bebidas o preparados de nutrición enteral antes de su administración. Estas prácticas están asociadas a un riesgo alto de errores<sup>1</sup>.

A continuación se exponen diferentes errores en la administración de fármacos que pueden originarse en todo el proceso desde que se inicia la preparación de la fórmula extemporánea hasta que finaliza su administración al paciente. En el apartado de las monografías de los fármacos se ha introducido un epígrafe de seguridad.

### SEGURIDAD EN LA FORMULACIÓN Y EN LA MANIPULACIÓN

En general, todas las formulaciones extemporáneas preparadas por el Servicio de Farmacia deberán tener el soporte bibliográfico con los datos de conservación y estabilidad. En caso contrario se pueden producir fallos en la formulación por incompatibilidades físicas, degradación del principio activo o incompatibilidad con el excipiente. Conforme aumenta el número de componentes mayor es el riesgo de fallo en la formulación. Por ello, en la parte de las monografías de este libro se ha intentado describir las formulaciones más sencillas. A continuación se describen los errores más frecuentes.

## **Errores de cálculo**

Entre los errores de cálculo se encuentran los de conversión de una unidad a otra (por ejemplo, de miligramos a microgramos) o en la forma de la sal escogida (cafeína citrato frente a cafeína base), o los que se producen cuando se diluyen soluciones concentradas. Los puntos decimales son otra causa de errores, por lo que es necesario que la documentación de la fórmula sea lo más clara posible (es mejor escribir "500 mg" que "0,5 g").

## **Errores por incompatibilidad entre principio activo y excipientes**

Como ya se ha comentado en el capítulo III, cuando se formula a partir de la forma farmacéutica comercial, pueden existir incompatibilidades del principio activo con los excipientes que contiene este producto comercializado. Por ejemplo, la lactosa puede causar una rápida degradación de la isoniazida a hidracina (carcinogénico) en las formulaciones líquidas mantenidas a temperatura ambiente, por lo que se recomienda no utilizar comprimidos de isoniazida que contengan lactosa en su composición para la elaboración de la fórmula extemporánea<sup>2</sup>.

## **Errores por sedimentación del principio activo**

Algunas propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, sedimentación del principio activo) pueden afectar a la estabilidad de las suspensiones extemporáneas y dar lugar a una falta de uniformidad en el producto final, con la posibilidad de que se produzcan errores de infradosificación, debido a una insuficiente dosis por unidad de volumen al inicio del tratamiento con la suspensión, y de sobredosificación, cuando el frasco empieza a agotarse. Ejemplos de ello son las suspensiones de fenitoína<sup>3</sup> y clobazam<sup>4</sup>. En este último caso, la concentración puede disminuir hasta el 20% de la esperada, incluso tras una agitación vigorosa, lo que se ha traducido en problemas de eficacia de tratamiento en pediatría.

## **Errores debidos a la modificación de la forma farmacéutica**

Muchas formas sólidas orales no pueden ser partidas ni trituradas. Es el caso de comprimidos de liberación sostenida y retardada, de aquéllos con cubierta entérica o de productos microencapsulados, en los que, al modificar la forma farmacéutica, se destruyen las propiedades de liberación, lo que provoca unos niveles plasmáticos erráticos.



Se han descrito casos de errores en la administración de fármacos a través de sonda cuando se prescriben formulaciones de liberación retardada<sup>5</sup>. En estas circunstancias, no se puede olvidar que es necesario un ajuste posológico cambiando la frecuencia de administración a varias veces al día<sup>6</sup>.

Otros problemas de seguridad se originan al triturar comprimidos con cubierta entérica. Ésta no se tritura bien y quedan restos en dispersión que se unen nuevamente cuando se humedecen, con el consiguiente riesgo de oclusión de la sonda<sup>6</sup>.

La manipulación de los granulados (*pellets*) de medicamentos puede traer diversos problemas de seguridad. En primer lugar, la sonda puede obstruirse (por ejemplo, los *pellets* de apreptant no se disuelven fácilmente, por lo que pueden ocasionar este problema). En segundo lugar, existe el problema de la inactivación por el ácido gástrico con la posible ineficacia del tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones cuando se administran por SNG. Por último, es importante realizar una trituración homogénea cuando se elaboran suspensiones a partir de los gránulos, ya que de lo contrario podría variar el tamaño del mismo y, por tanto, la concentración en el momento de su dosificación. Se aconseja, asimismo, una vigorosa agitación de la suspensión antes de proceder a su dosificación<sup>7</sup>.

La manipulación de comprimidos dispersables puede generar problemas de seguridad, ya que el hecho de que se trate de una forma dispersable no implica que sea totalmente soluble y, si la dosis prescrita es menor a la dosis total del comprimido, como suele ocurrir en el caso de pacientes pediátricos, el volumen del fármaco medido puede no contener la cantidad de medicamento esperada. Un ejemplo es el caso de un niño con artritis al que se prescriben 10 mg de diclofenaco, que se han de obtener a partir de un comprimido dispersable de 50 mg, dispersando el mismo en 5 ml y tomando 1 ml. En este caso, la dosis administrada al niño puede variar considerablemente, desde 2 a 8 mg, y en pocas ocasiones se podría conseguir la dosis prescrita; esto se traduciría en una pérdida de eficacia del tratamiento y en un control inadecuado del dolor<sup>4</sup>. En tales situaciones es necesario consultar la solubilidad del principio activo en la bibliografía adecuada o conocer si la dispersión alcanza una correcta suspensión para asegurar la precisión de la dosis<sup>8</sup>.

## SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACIÓN

A continuación se resumen los diversos errores que pueden producirse.

### **Errores por modificación de la biodisponibilidad de comprimidos por cambio del lugar de absorción**

La biodisponibilidad de fármacos con un importante efecto de primer paso hepático (por ejemplo, opioides, antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes y nitratos) puede aumentar en el caso de que se administren por sonda nasoyeyunal. Algunas formas sólidas de administración bucal o sublingual pueden resultar inefectivas si se administran por vía enteral<sup>9,10</sup>.

### **Errores de vía de administración**

Se han descrito casos en los que se han producido errores de vía de administración cuando se utilizaban jeringas de uso parenteral para administrar medicamentos líquidos para v.o.<sup>11,12</sup>. Por ello se deben utilizar jeringas especialmente diseñadas para la administración oral que se diferencien en el color, vayan correctamente etiquetadas y no permitan conexiones con agujas.

### **Errores por utilización de fórmulas con diferente concentración**

Puede ocurrir, especialmente en el caso de pacientes pediátricos, que al recibir el alta hospitalaria y cambiar de nivel asistencial, la fórmula extemporánea ya no se dispense desde la farmacia del hospital, sino que sea elaborada y dispensada en una oficina de farmacia. En ocasiones, la nueva fórmula elaborada puede diferir de la recibida en el hospital en cuanto a su concentración. Esto puede originar graves errores de dosificación por exceso o por defecto si los padres del niño siguen dosificando la fórmula según las instrucciones dadas desde el hospital (muchas veces referidas a mililitros y no a miligramos por la tendencia de los padres a recordar mejor las cantidades en mililitros)<sup>4</sup>.

Un ejemplo es el caso de un niño que recibió su dosis normal de suspensión de diazóxido de 10 mg/ml preparada en una farmacia local. En su visita al hospital pediátrico se le suministró una solución de 50 mg/ml. Sus padres no leyeron el prospecto y le administraron en su domicilio la misma cantidad de suspensión, que era cinco veces mayor a la dosis indicada, por lo que fue necesario hospitalizar al niño<sup>1</sup>. También se han descrito otros

casos de niños en tratamiento con fenitoína a los cuales fue necesario reingresar ante el error de sobredosificación, ya que fueron dados de alta con una suspensión de fenitoína de 30 mg/5 ml, que después fue sustituida por una de 90 mg/5 ml<sup>1</sup>.

Para evitar este tipo de errores cuando el paciente sea atendido en otro nivel asistencial, se recomienda proporcionar al alta información adecuada acerca de la fórmula extemporánea y especificar su concentración en mg/ml.

### **Errores en el manejo de dispositivos de medida**

Algo bastante frecuente es administrar fármacos líquidos, especialmente a pacientes pediátricos, mediante cucharitas de café o cucharas soperas. Sin embargo, esta práctica tiene asociado un alto riesgo de error debido a que la capacidad de una cuchara es muy variable (de 1,5 a 9 ml), lo que conlleva una gran imprecisión en la administración de líquidos por v.o. Estas imprecisiones en la dosificación pueden tener grandes implicaciones en el caso de fármacos con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, digoxina, fenitoína, carbamazepina o ácido valporico). Para evitar esta práctica, se recomienda el uso de dispositivos especialmente diseñados para la dosificación de fármacos<sup>13</sup>, que son más precisos, si bien no están exentos de la posibilidad de que se produzcan errores en la dosificación. Con los vasitos dosificadores la medición de la dosis es más sencilla que con las jeringas dosificadoras, pero se tiende a la sobredosificación. Mientras que en un principio las jeringas serían más precisas, es cierto que, en ciertas situaciones y dependiendo del manipulador, las instrucciones de manejo de las mismas pueden resultar algo complicadas, por lo que puede omitirse su lectura y esto dar lugar a una utilización inadecuada de las jeringas y, en consecuencia, a errores de medida. Con las jeringas la tendencia es que se produzca una infradosificación<sup>13</sup>.

En este sentido, el farmacéutico puede ayudar a prevenir errores en la utilización de los dispositivos educando al paciente o a los cuidadores en el manejo correcto de los mismos proporcionándoles una información breve y sencilla.

Motivo de alerta para la Food and Drug Administration (FDA) fueron los errores producidos con el dispositivo de dosificación de Tamiflu®. Por un lado, la concentración de la suspensión obtenida a partir de las cápsulas (15 mg/ml) es diferente a la del preparado comercial (12 mg/ml). La jeringa dosificadora de Tamiflu® en suspensión viene dosificada en miligramos y su utilización no es válida para ambas presentaciones<sup>14</sup>. Por otro lado, se han

producido errores al pautarse las dosis en mililitros y no en miligramos. El dispositivo dosificador de Tamiflu® sólo muestra marcas en 30, 45 y 60 mg, lo que ha dado lugar a errores cuando las dosis eran intermedias y no coincidían con ninguna de dichas marcas<sup>15</sup>.

### Errores por administración de formas líquidas concentradas

La osmolalidad de las secreciones del tracto gastrointestinal varía entre 127 y 357 mOsm/kg y por ello se recomienda que las fórmulas enterales y los medicamentos que excedan los 500-600 mOsm/kg se diluyan inicialmente para evitar la diarrea osmótica secundaria a la carga hipertónica<sup>16</sup>. En el caso de los fármacos se debe a la elevada hipertonidad de los preparados. Se recomienda que los jarabes o las suspensiones de medicamentos con elevada osmolalidad se diluyan antes de su administración. En la tabla I se pueden observar las osmolalidades de algunos preparados líquidos.

<b>Tabla I. Osmolalidades de algunos fármacos comercializados</b>	
<b>Fármaco</b>	<b>Osmolalidad (mOsm/kg)</b>
Eritromicina ES suspensión (Pantomicina®)	3.475
Fluconazol suspensión (Diflucan®)	3.003
Fluoxetina suspensión (Prozac®)	3.004
Ibuprofeno suspensión (Dalsy®)	2.987
Loperamida solución (Fortasec®)	2.968
Zidovudina solución (Retrovir®)	2.860
Cotrimoxazol suspensión (Septrin®)	5.000
Codeína jarabe (Codeisan®)	2.919
Metamizol ampollas (Nolotil®)	2.300
Potasio solución (Potasión®)	3.000

Otras veces la diarrea se produce por el contenido en sorbitol. Los preparados líquidos que contienen sorbitol son capaces de inducir diarrea osmótica, ya que tras la administración oral el sorbitol no digerido actúa incrementando la presión osmótica en el intestino y con ello la atracción de agua libre hacia el mismo, por lo que actúa como un laxante osmótico efectivo. La

ingestión de al menos 10 g de sorbitol puede causar flatulencia e hinchazón, y la de 20 g, calambres abdominales y diarrea. Existen pocos datos de prevalencia sobre la intolerancia al sorbitol, si bien se estima que el 30% de los adultos sanos son intolerantes a dosis de 10 g de sorbitol. Algunas formulaciones comercializadas presentan concentraciones del fármaco óptimas para pacientes pediátricos, pero en el caso de los adultos requieren la administración de un gran volumen de líquido con alta carga de sorbitol<sup>17</sup>.

## SEGURIDAD DEL MANIPULADOR

La preocupación por la seguridad en el trabajo ha aumentado en los últimos años y los servicios de farmacia no son ajenos a esta inquietud. Con fármacos clasificados de peligrosos para el personal es preciso extremar las precauciones en su manejo, así como en la elaboración de preparaciones que los contengan.

Los fármacos incluidos en esta categoría son los citotóxicos, algunos antivirales, las hormonas, las prostaglandinas, los corticoides y los inmunosupresores, entre otros. En la tabla II se observan algunos ejemplos de fármacos cuya manipulación entraña un riesgo para el manipulador.

El riesgo asociado a su manejo se debe fundamentalmente a la naturaleza del producto, algunos con propiedades citotóxicas, carcinógenas o teratógenas y otros con propiedades irritantes de piel y mucosas.

<b>Fármaco</b>	<b>Motivo</b>
Busulfán, ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, etopósido	Efecto citotóxico
Misoprostol	Efecto abortivo
Raloxifeno	Efecto teratogénico
Levotiroxina	Agente muy activo
Bexaroteno, temozolamida, vorinostat	Irritantes para las mucosas
Micofenolato de mofetilo, dutasterida, imatinib, finasterida	Efecto teratogénico
Cefalosporinas, rifampicina	Riesgo de sensibilización
Atomoxetina, olanzapina	Irritante ocular
Hidroxiurea	Toxicidad cutánea grave

Se han publicado diversas guías para la manipulación de este tipo de productos para su administración por v.o.<sup>18,19</sup>.

La preparación de fórmulas extemporáneas líquidas para la administración oral de medicamentos peligrosos debe realizarse con ciertas precauciones. Para la elaboración de algunas fórmulas extemporáneas de citotóxicos se puede partir de viales o de formas orales sólidas:

- Si se parte de viales, han de seguirse los mismos procedimientos estandarizados que se utilizan en la elaboración de citostáticos parenterales.
- Si se parte de una forma farmacéutica sólida, hay dos formas de preparación: la trituración y la dispersión.
  - La trituración y la pulverización del producto (comprimido, gragea, etc.) con un mortero en estado seco resultan muy peligrosas, por lo que deben evitarse ante el riesgo de inhalación y de contaminación del ambiente. Las cabinas de seguridad de fármacos citotóxicos no están diseñadas para eliminar partículas grandes como las que se liberan cuando los comprimidos son triturados con el mortero y, además, se pueden contaminar los filtros de la cabina, por lo que se recomienda operar con la técnica de la bolsa de plástico dentro de la campana. Para ello, se ha de humedecer el producto en el propio mortero, introduciéndolo junto con el pistilo en una bolsa grande de plástico transparente. Se cierra la bolsa y se tritura, manejando el pistilo desde el exterior. Posteriormente, se abre la bolsa, se añade el vehículo y se sigue mezclando con el pistilo hasta que se completa la homogeneización. Una vez realizada la mezcla, se saca el mortero de la bolsa y se vierte el líquido en un frasco. Después de realizar el proceso, debe limpiarse minuciosamente el material utilizado con agua caliente y un detergente alcalino. El mortero debe reservarse sólo para la manipulación de este tipo de productos. En todo momento, el manipulador debe llevar mascarilla, bata impermeable y dos pares de guantes.
  - Si la forma farmacéutica se dispersa fácilmente en agua, la suspensión oral del citostático debe ser preparada dispersando el producto en una jeringa oral con 10 ml de agua. Esto presenta la ventaja de minimizar el riesgo de exposición al citostático. Aun así, consideramos necesario trabajar dentro de la campana.

Al finalizar la manipulación y la administración del fármaco, todos los materiales de un solo uso en contacto con el mismo deben ser desechados siguiendo las instrucciones establecidas en cada centro para la eliminación de productos peligrosos.

## **Bibliografía**

1. Organización Mundial de la Salud. Promover la seguridad de medicamentos en niños. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007.
2. Haywood A, Mangau G, Grant G, Glass B. Extemporaneous isoniazid mixture: stability implications. *J Pharm Pract Res.* 2005; 35(3): 181-2.
3. Sarkar MA, Garnett WR, Karnes HT. The effects of storage and shaking on the settling properties of phenytoin suspension. *Neurology.* 1989; 39(2 Pt 1): 207-9.
4. Tomlin S, Cockerill H, Costello I, Griffith R, Hicks R, Wright D, et al. Making medicines safer for children: guidance for the use of unlicensed medicines in paediatric patients. eGuidelines.co.uk; 2010. Disponible en: <http://www.nursingtimes.net/Journals/1/Files/2009/5/29/Paediatric%20Full%20guideline.pdf>.
5. Lesar TS. Prescribing errors involving medication dosage forms. *J Gen Intern Med.* 2002; 17(8): 579-87.
6. Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hosp Pharm.* 2004; 39(3): 225-37.
7. Dupuis LL, Lingertat-Walsh K, Walker SE. Stability of an extemporaneous oral liquid aprepitant formulation. *Support Care Cancer.* 2009; 17(6): 701-6.
8. Haywood A, Glass B. Managing extemporaneous oral liquids in practice. *J Pharm Pract Res.* 2007; 37(2): 131-3.
9. Thompson FC. Managing drug therapy in patients receiving enteral and parenteral nutrition. *Hosp Pharmacist.* 2000; 7: 155-64.
10. Gilbar PJ. A guide to enteral drug administration in palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 17(3): 197-207.
11. Bridge L. Reducing the risk of wrong route errors. *Paediatr Nurs.* 2007; 19(6): 33-5.
12. Suresh G, Horbar JD, Plsek P, Gray J, Edwards WH, Shiono PH, et al. Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 2004; 113(6): 1609-18.





