Ojo! revelo!

ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD GALÉNICA DE MEZCLAS ANESTÉSICAS PROPOFOL-MIDAZOLAM

A. del Pozo*, L. Mª Ojeda* y C. Lacasa**

*Departamento de Farmacia
**Servicio de Farmacia. Hospital de Barcelona (SCIAS).

INTRODUCCIÓN

Agentes sedantes, antibióticos y anti-H_2 constituyen los grupos farmacológicos prescritos con mayor incidencia en las UCI europeas y norteamericanas.[1]

Más concretamente en España, se considera que los pacientes críticos ventilados mecánicamente requieren más de $1,4.10^3$ horas de sedación controlada/año[2].

Los datos experimentales anteriormente expuestos condicionan el especial interés existente en la investigación de nuevas estrategias, susceptibles de mejorar tanto la indicación como las técnicas de administración de estos fármacos.

Una de las tendencias en este campo reside en la investigación de asociaciones farmacológicas sinérgicas que permitan reducir las dosis de anestésicos empleados y minimizar en lo posible los efectos secundarios indeseables que suelen presentarse durante la recuperación de la consciencia por parte del paciente. En este sentido, se ha postulado[3,4] que por ejemplo, el empleo de la asociación propofol/midazolam puede reducir hasta seis veces las dosis necesarias para la inducción anestésica de corta duración.

Propofol es un agente anestésico intravenoso de acción corta, adecuado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general, que ha sido

usado en asociación. A este respecto, existen estudios[5] de compatibilidad del mismo con otros fármacos de administración intravenosa.

Midazolam es una benzodiazepina básica de vida media relativamente corta, que puede utilizarse para la inducción de la anestesia general en forma de sal hidrosoluble cuando se administra como solución intravenosa[6] en medio ácido.

En el presente trabajo se propone un estudio de la compatibilidad de propofol y midazolam, en condiciones análogas a las empleadas de forma estandarizada en la perfusión a enfermos que requieren sedación prolongada (UCI, ~~Clínicas de dolor, Servicios de medicina intensiva~~...), con objeto de prever si la mezcla requiere una preparación extemporánea, o si ésta puede realizarse previamente (jeringas precargadas) a nivel de los servicios de farmacia de los hospitales.

MÉTODOS

Asociación estudiada

Propofol	50 mg corresponden a una ampolla de (50 ml) de Diprivan® (Zeneca) nº lote: I - 9 (anestésico ~~I.V.~~)
Midazolam	60 mg corresponden a cuatro ampollas (total 12 ml) de Dormicum® (Roche) nº lote : I - 15 , (hipnótico y relajante muscular, inductor de anestesia benzodiazepínico de acción corta).
~~Suero fisiológico~~ (NaCl 0,9%)	.....c.s.p. 50 ml

Toma de muestras en el extremo del sistema de perfusión (aguja hipodérmica 40x0,7) conectada a un catéter de PVA y éste a su vez a la jeringa de 50 ml de capacidad cuyo vaciado se regula a 4 ml/h, mediante ~~una bomba de perfusión~~.

La duración del ensayo se fija en 24 horas, tiempo que corresponde al vaciado total de dos jeringas precargadas, (preparadas simultáneamente al inicio del ensayo).

En el líquido muestreado, se realizan a diferentes intervalos de tiempo a contar desde el inicio de la perfusión, las siguientes determinaciones :

- pH (pHmetro Crison 2001).

- Rango y distribución de las gotículas lipídicas de la fase interna de la emulsión O/A, en la que se vehicula el propofol, mediante espectrofotometría de correlación fotónica (Malvern Autosizer 2C, Multi 8 computing correlator type 7032 CE), a 25 °C (técnica descrita en (6)).

- Estudio fotomicrográfico a 1000 aumentos (lectura sin dilución de la muestra), con luz directa y con luz polarizada, con el fin de poder apreciar la posible aparición de formaciones cristalinas y/o la de inicios de coalescencia del sistema.

- Análisis de visu del sistema de perfusión, a fin de detectar posibles incidencias, tales como la obturación del catéter, aparición de precipitados, etc.

El ensayo se realiza por triplicado.

RESULTADOS

Se exponen, en todos los casos, en forma gráfica (tratamiento de los resultados experimentales a través del programa Harvard Graphics V 2.3).

Estudio micrográfico

No se detecta por observación al microscopio a través de una fuente de luz polarizada la aparición de formas cristalinas anisótropas entre t=0 y t=24 h.

Observación visual

La mezcla fluye correctamente a través del sistema de perfusión sin observarse en ningún momento formación de aglomerados, precipitaciones u obturaciones del catéter.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES

Tanto los estudios visuales, como los fotomicrográficos y también el estudio de la evolución de los valores de pH (variaciones no significativas, en todos los casos < 0,3 unidades), parecen poner de manifiesto la no aparición de problemas de incompatibilidad físico–química, durante el tiempo de duración del estudio en el seno de la asociación medicamentosa propuesta.

No obstante, el análisis por espectrofotometría de correlación fotónica revela una tendencia al incremento del diámetro medio de la gotícula de la fase interna de la emulsión que vehicula al propofol. A pesar de ello, en ningún caso, dicho incremento reviste una problemática desde el punto de vista clínico, dados los bajos valores de dispersión de los datos experimentales, así como el valor promedio de la población (en todos los casos, y durante las 24 horas de duración del estudio $d_{máx} < 300$ nm).

CONCLUSIÓN

La mezcla anestésica para perfusión I.V. Propofol/Midazolam se manifiesta, desde un punto de vista estrictamente galénico, estable, en el intervalo de utilización previsto en clínica para al misma (perfusión durante 24 h).

La tendencia al incremento de los glóbulos lipídicos de la emulsión empleada como vehículo no es susceptible de producir problemas (obliteraciones de pequeños vasos) en razón de que, en ningún caso, se superan los 300 nm de diámetro promedio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wallace PGM. Sedation in intensive care. Current practice. J Drug Dev 1989; 2 (suppl); 9–214.

2. Carrasco G, Cabré L. Sedación en medicina intensiva. Del empirismo clínico al análisis cualitativo y farmacoeconómico, Farmacia Hospitalaria 1994; (en prensa).

3. Teh J, Short TG, Wong J, Tang P. Pharmacokinetic interaction between Midazolam and Propofol: an infusion Study. Br J Anesth 1994; 72; 62–65.

4. Short TG, chui PT. Propofol and Midazolam act synergistically in combination. Br J Anesth 1991; 67; 539–545.

5. Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Propofol compatibility with other intravenous drug products. Two new methods of evaluating IV emulsion compatibility, Ann Pharmacother 1996; 30; 228-232.

6. Sanchez Alcaraz A, Quintana Vergara B, Sangrador García G. Estabilidad de midazolam en soluciones intravenosas de gran volumen. Farm Hosp 1992; 16, nº 6; 393-398.

7. Influencia del Fluconazol → falta

EVOLUCION DEL DIAMETRO PROMEDIO DE GOTICULA (Espectrofotometría Correlación fotónica).

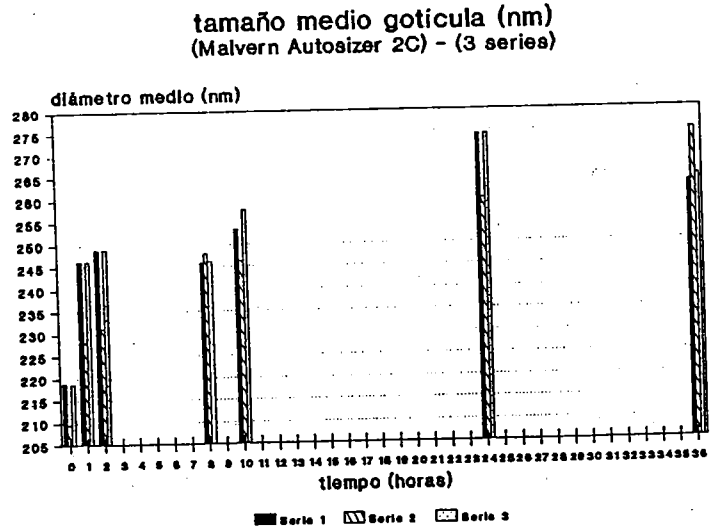


Figura 1.1. Evolución del diámetro medio de gotícula en función del tiempo, para cada uno de los tres ensayos realizados

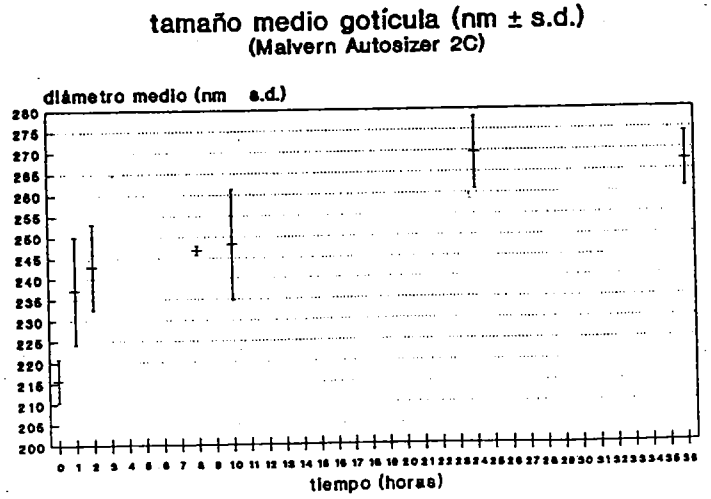


Figura 1.2. Evolución del diámetro medio de gotícula en función del tiempo; valores promedio, de las tres series realizadas (nm ± sd) f (tiempo en horas)

EVOLUCION DEL pH

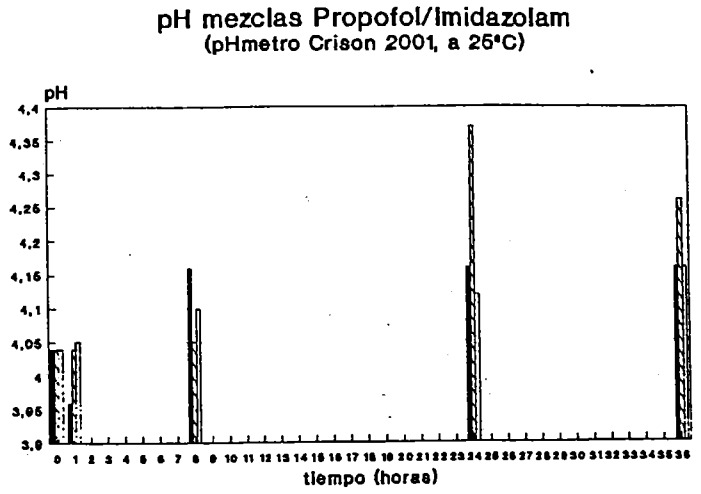


Figura 2.1. pH f (tiempo) para cada serie por separado

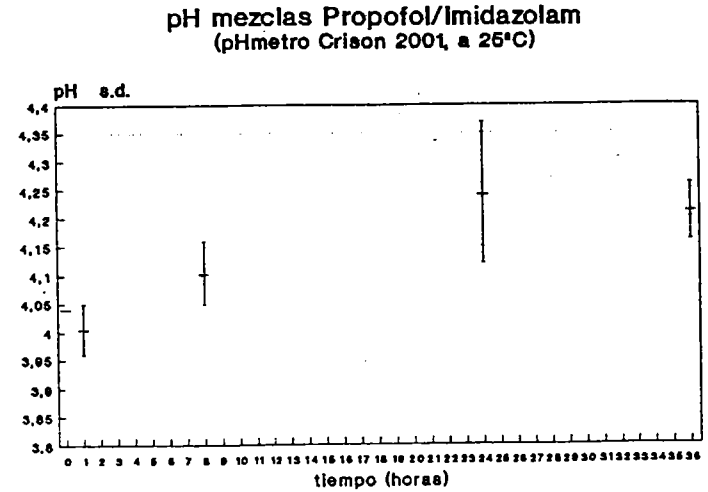


Figura 2.2. pH ± SD f (tiempo), media de las tres series.

EVOLUCION DEL DIAMETRO PROMEDIO DE GOTICULA (Espectrofotometría Correlación fotónica).

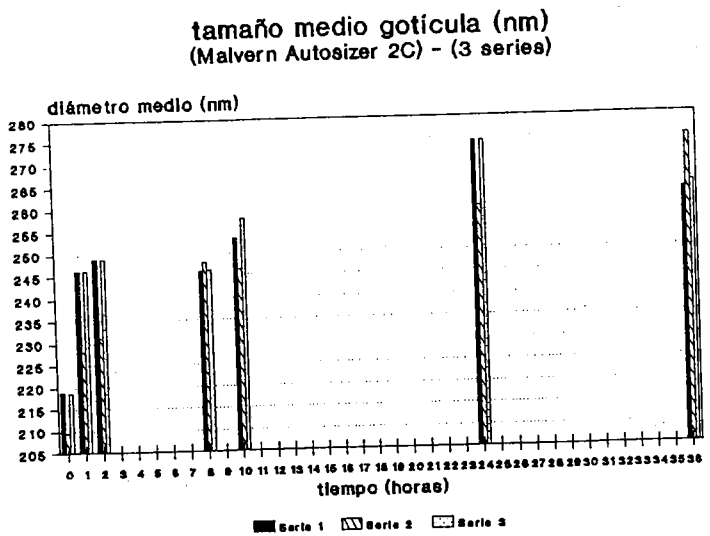


Figura 1.1. Evolución del diámetro medio de gotícula en función del tiempo, para cada uno de los tres ensayos realizados

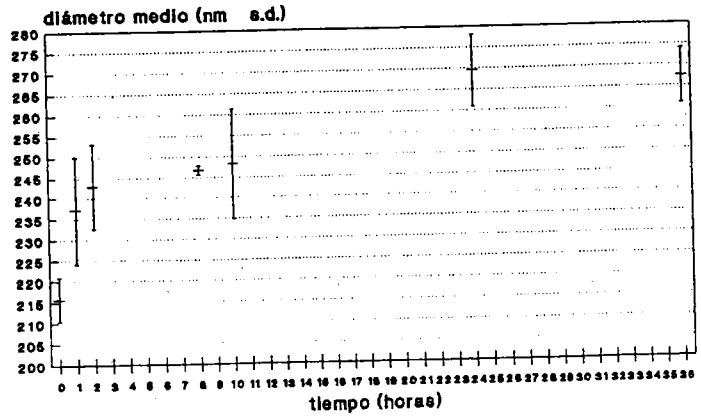


Figura 1.2. Evolución del diámetro medio de gotícula en función del tiempo; valores promedio, de las tres series realizadas (nm ± sd) f (tiempo en horas)

EVOLUCION DEL pH

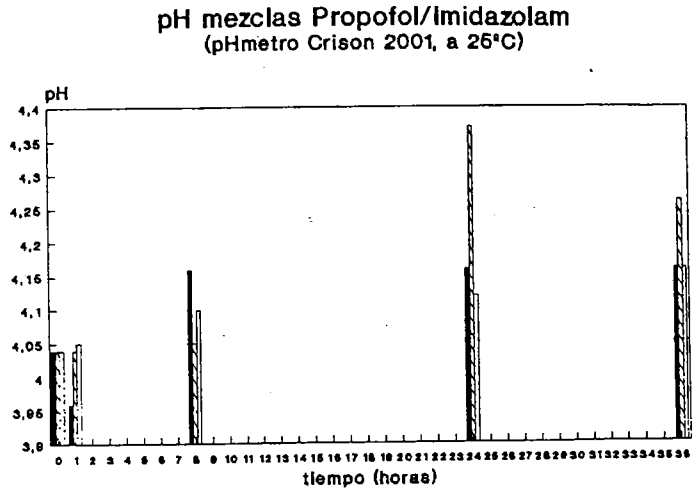


Figura 2.1. pH f (tiempo) para cada serie por separado

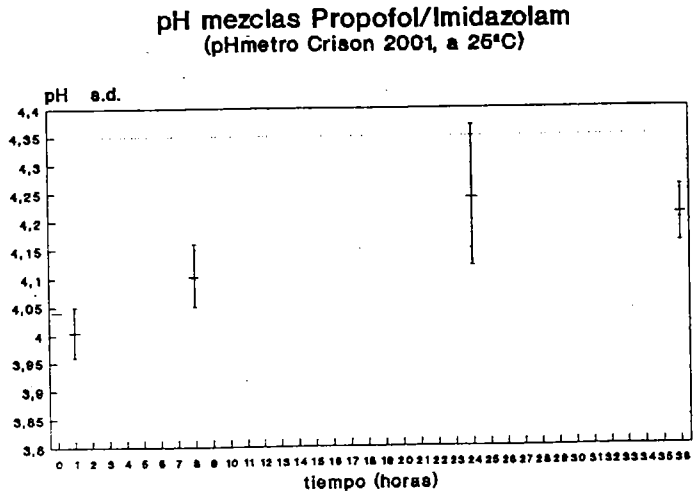
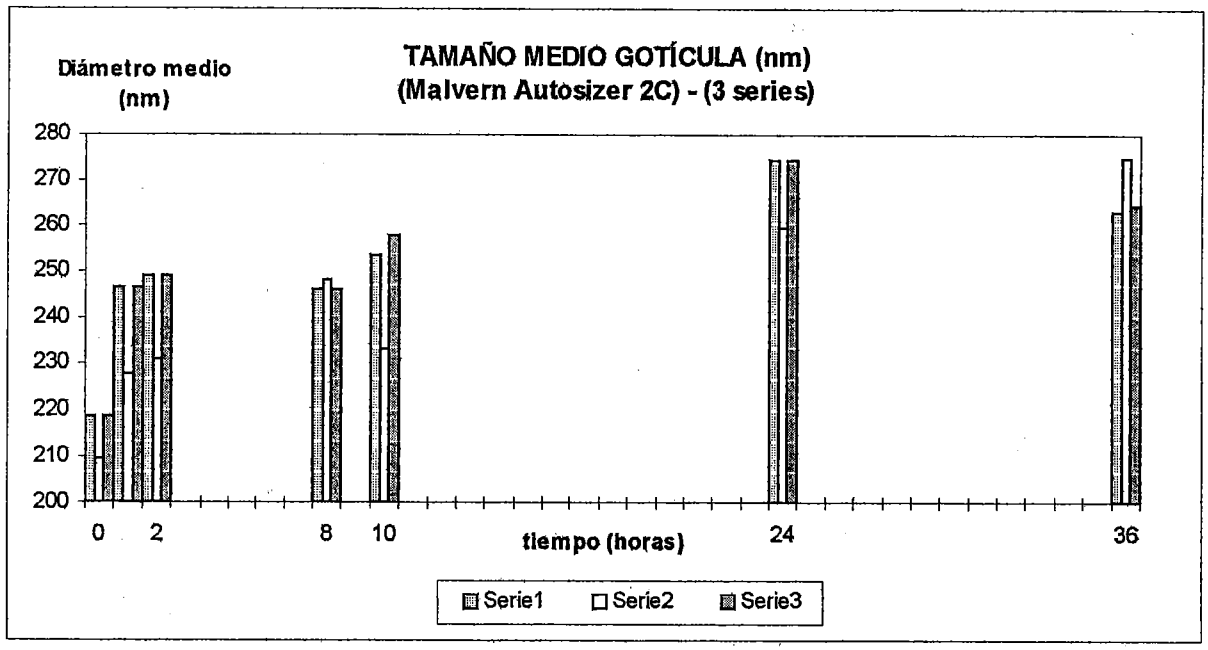
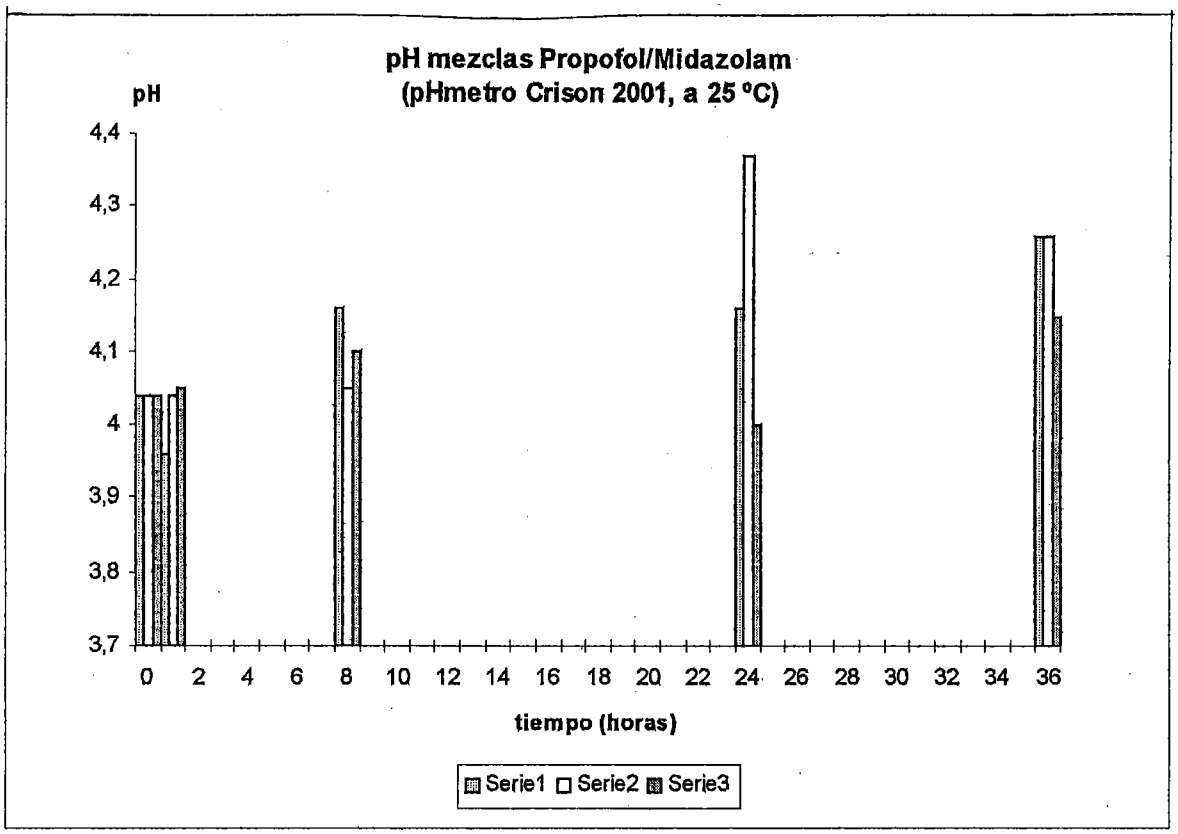


Figura 2.2. pH ± SD f (tiempo), media de las tres series.





Como recibirás ya o darse cuenta vienen medias ± SD
creo que queda muy bien.
Ojo! Son las 4 gráficas!!