

ESTUDIO DE LA COMPATIBILIDAD E INCOMPATIBILIDAD DE SOLUCIONES Y MEDICAMENTOS DE USO HABITUAL EN ANESTESIA: UN MODELO IN VITRO

*BLANCA EUDOXIA REYES-ORTIZ

**JOSÉ LUIS PASTRANA-MÁRQUEZ

**MARIO VILLAREJO-DÍAZ

***MARGARITA BECERRIL-M.

****MARÍA LUISA GUTIÉRREZ-VEGA

*****LUIS PÉREZ-TAMAYO

RESUMEN

Se realizó un estudio in vitro utilizando 24 fármacos, 6 soluciones y 2 solventes de uso habitual en anestesia, a los cuales se les midió pH y osmolaridad. Los resultados más evidentes en cuanto al cambio de pH fueron con las diluciones de fentanyl, meperidina, succinilcolina, naloxona y adrenalina, que se hacen más alcalinas que en su presentación original, con todas las soluciones. Con el resto de los medicamentos, se encontró alcalinidad con las diluciones con solución Hartman, glucosada al 5% y fisiológica, por lo que se recomienda hacer las diluciones con estas soluciones.

Osmolaridad. Por ser demasiado grande su valor en el caso del diazepam y flunitrazepam a las diluciones convencionales; se recomienda hacer la dilución con 20 ml. o bien administrarlos en infusión continua a goteo, de preferencia con solución Hartman o agua bidestilada.

SUMMARY

An "in vitro" study was carried out in order to evaluate twenty four drugs, six i.v. solutions and two vehicles solvents of common use in relation to the following parameters: pH and osmolality.

pH. Solutions of fentanyl, meperidine, succinylcholine, naloxone, and epinephrine changed to an alkaline pH, independently of the solution used. It is recommended that the dilutions of the above mentioned drugs be made with Hartmann, 5% dextrose in water saline.

Osmolality. It is recommended that the dilution of diazepam and flunitrazepam be made with a greater volume: 30, 40, 50 ml. or better in an i.v. solution of Hartmann or distilled water.

Todo paciente que recibe diferentes medicamentos corre el riesgo de sufrir efectos adversos consecutivos a interacciones de los fármacos.

Se ha informado^{1,3} de muchos casos de interacción farmacológica en los últimos años. Los medicamentos diluidos con las distintas soluciones administrados de manera simultánea o en estrecha secuencia, pueden actuar independientemente; interactuar para aumentar o disminuir el efecto deseado de uno o más de ellos; o bien, para causar una reacción inesperada.

El anestesiólogo en particular, hace uso de varias de estas interacciones, al diluir los medicamentos con las distintas soluciones o solventes, sin tener en cuenta la variabilidad del pH u osmolaridad que puedan sufrir dichos medicamentos y las molestias que puedan causar al paciente.

Las interacciones farmacológicas se clasifican en: farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir durante los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco. Las interacciones farmacodinámicas resultan de la

*Médico residente.

*Médico de base.

**Jefe de laboratorio central de análisis clínicos.

****Química bióloga.

*****Jefe de Departamento de Anestesiología.

Recibido: 20 de febrero de 1984. Aceptado: 10. de junio de 1984.

Departamento de Anestesiología. Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza".

Sobretiros Luis Pérez Tamayo: Depto. Anestesiología Centro Médico "La Raza". Vallejo y Jacarandas. México, D.F.

interferencia de uno o más medicamentos con los sitios receptores. Las interacciones pueden presentarse en el momento de administrar él o los medicamentos, y se observan en forma macroscópica en el momento de la dilución, por ejemplo, el tiopental se precipita si se combina con los relajantes musculares, y se forma una mezcla de aspecto lechoso y con grumos.

Otras interacciones ocurren sin que se observen cambios de color de la solución que se administra, como son aumento o disminución del pH y la osmolaridad, dependiendo de la solución con que se haya hecho la dilución.

Considerando de interés estudiar la compatibilidad e incompatibilidad de medicamentos y soluciones de uso habitual en anestesia, surgió la inquietud de hacer un estudio in vitro, combinando soluciones cristaloides, solventes y medicamentos entre sí, midiendo pH, osmolaridad, y ob-

servando macroscópicamente la turbidez de la solución y/o la precipitación de la misma.

MATERIAL Y METODOS

El estudio in vitro se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", utilizándose soluciones glucosada al 5%, glucosada al 10%, mixta, Hartman, fisiológica, agua bidestilada, solventes de tiopental y flunitrazepam.

Medicamentos de uso habitual en anestesia como atropina, ketamina, D.H.B.P., fentanyl, propanidid, tiopental, diazepam, flunitrazepam, neostigmina, succinil colina, pancuronio, naloxona, efedrina, dopamina, gluconato de calcio, meperidina, pentazocina, nalbufina, bicarbonato, alfatesin, aminofilina, adrenalina, flunitraze-

CUADRO No. I

Medicamentos	Mixta		Glucosada 10%		Glucosada 5%		Fisiológica		Agua Bidestilada		Hartmann			
	p.H.	Osmol	p.H.	Osml	p.H.	Osml	p.H.	Osml	p.H.	Osml	p.H.	Osml	p.H.	Osml
			4.7	461	4.9	.505	5.0	253	5.7	308	6.2	—058	6.7	273
Atropina	5.2	301	4.4	491	7.3	478	4.2	232	5.4	273	6.2	024	6.7	253
Ketamina	4.3	373	4.2	538	4.3	531	4.1	419	4.2	318	4.7	050	5.4	255
D.H.B.P.	3.1	394	3.5	497	2.9	485	3.2	336	3.4	275	3.3	006	4.9	258
Fentanyl	3.9	390	4.5	479	5.6	472	4.3	318	5.5	311	4.9	003	6.1	267
Propanidida	5.0	370	4.2	507	3.9	496	5.1	326	4.3	333	3.8	168	5.2	310
Tiopental	10.4	217	10.3	842	10.2	799	10.5	508	9.6	473	10.9	240	9.9	500
Diazepam	5.9	8900	5.3	—	5.6	—	5.2	—	6.7	—	5.4	—	7.2	—
Flunitrazepam	5.3	13340	4.2	—	4.6	—	4.0	1945	5.2	1824	4.3	—	6.2	1988
Neostigmina	6.9	398	4.2	559	6.0	531	4.5	273	4.5	284	7.4	052	6.7	266
S. Colina	3.3	358	3.7	569	4.7	427	4.0	290	6.4	300	3.8	046	5.9	275
Pancuronio	3.9	339	7.7	433	4.1	482	7.8	193	4.3	289	3.8	0.99	4.7	196
Naloxona	3.3	285	3.7	450	5.9	502	4.6	186	4.8	304	4.5	053	6.3	246
Efedrina	3.3	468	3.3	477	3.2	517	3.3	239	4.8	332	5.5	115	5.5	288
Dopamina	3.3	567	3.1	468	3.0	540	4.1	348	4.2	450	3.4	290	4.4	337
Gluconato de Calcio	6.0	306	6.1	338	6.4	453	5.3	236	6.3	325	5.9	184	6.5	299
Meperidina	4.1	227	5.1	437	6.0	503	5.5	284	5.6	292	5.1	088	4.2	162
Pentazocina	4.2	209	5.1	448	6.2	515	4.9	271	3.7	283	4.1	054	4.3	151
Nalbufina	3.7	188	6.8	456	4.2	502	3.9	266	3.7	283	3.5	053	3.9	145
Bicarbonato	9.2	1378	9.0	908	4.6	998	8.4	876	9.1	857	8.3	726	6.1	774
Alfatesin	4.8	239	5.0	—	4.9	—	5.1	247	9.0	208	4.8	101	5.4	235
Aminofilina	8.7	46	8.9	327	9.0	307	9.0	177	9.0	206	6.2	053	8.2	70
Adrenalina	2.1	288	2.5	—	2.4	519	2.5	261	2.6	285	2.8	052	8.1	—
Flunitrazepam														
c/Solv.	4.7	—	4.5	—	4.6	—	4.3	840	4.2	1020	4.3	1127	4.5	260
Alfentanyl	5.8	212	4.1	453	3.9	487	4.6	264	4.6	251	5.7	008	5.8	240

pan con su solvente, alfentanyl. Además, jeringas desechables, tubos de ensaye, un potenciómetro y un osmómetro.

Se tomó el medicamento en su presentación original en una jeringa desechable a sus dosis más usuales y se diluyó con cada una de las soluciones a 10 y 20 ml., según los requerimientos del fármaco; se pusieron en tubos de ensaye etiquetados para hacer medicaciones en el potenciómetro y ósmómetro. Previamente calibra con buffer de 4 y 7 y buffer de 100 y 500 respectivamente.

RESULTADOS

Se analizaron 176 muestras para medir osmolaridad y pH. Se utilizaron 24 medicamentos en su presentación original, 6 soluciones y 2 solventes para realizar las diluciones (cuadros 1 y 2). Todos los medicamentos sufrieron alteración del pH y la osmolaridad, aumentando o disminuyendo, dependiendo de la solución con la que se hizo la dilución y fue diferente para cada uno de los medicamentos.

Aumentó en mayor proporción y fue más evidente el aumento de pH con las soluciones Hartman, fisiológica y glucosada al 5% (cuadros 3, 4, 5 y 6).

Hubo aumento del pH respecto a los valores normales con todas las soluciones en los siguientes medicamentos: fentanyl, succinil colina, demerol, naloxona y adrenalina (cuadros 7, 8, 9, 10 y 11). El bicarbonato es el único medicamento que hizo disminuir el pH en todas las diluciones (cuadro 12).

La osmolaridad aumentó con las soluciones glucosada al 10% y mixta; en algunos casos alcanzó cifras tan elevadas que no fue posible su medición, por no captarlo el osmómetro, no obstante haber repetido varias veces las muestras (cuadros 11 y 13).

Los medicamentos que aumentaron la osmolaridad en todas las diluciones fueron el tiopental y el diazepam (cuadros 14 Y 15).

La disminución de la osmolaridad fue notoria en to-

CUADRONo. 1A

Medicamentos	p. H.			Osmolaridad		
	Rango		X	Rango		X
Atropina	4.2	6.7	5.61	024	491	293.14
Ketamina	4.1	5.4	4.45	050	538	354.85
D.H.B.P.	2.9	4.9	3.47	006	497	327.57
Fentanyl	3.9	6.1	4.97	003	479	275.57
Propanidida	3.8	5.2	4.50	68	507	358.57
Tiopental	9.6	10.9	10.35	217	842	511.28
Diazepam	5.2	7.2	5.90	—	—	8900
Flunitrazepam	4.0	6.2	4.82	1824	13340	4774
Neostigmina	4.2	7.4	5.74	052	559	337.57
S. Colina	3.3	6.4	4.54	046	569	323.57
Pancuronio	3.8	7.8	5.18	099	482	290.14
Naloxona	3.3	6.3	4.72	053	502	289.42
Efedrina	3.2	5.5	4.12	115	517	348
Dopamina	3.0	4.4	3.64	290	567	428.57
Gluconato de Calcio	5.3	6.5	6.07	184	453	305.85
Meperidina	4.1	6.0	5.08	088	503	284.71
Pentazocina	3.7	6.2	4.64	054	515	275.85
Nalbufina	3.5	6.8	4.24	053	502	270.42
Bicarbonato	4.6	9.2	7.81	726	13 1378	931
Alfatesin	4.8	9	5.57	101	247	206
Aminofilina	6.2	9	8.42	053	327	154.28
Adrenalina	2.1	8.1	3.28	052	519	361
Flunitrazepam c/Solv.	4.2	4.7	3.87	260	1127	811.75
Alfentanyl	3.9	5.8	4.92	212	487	304.85

das las diluciones con dopamina y bicarbonato (cuadros 16 y 12) y con el resto de los medicamentos se hizo más evidente con soluciones Hartman y agua bidestilada.

El solvente del flunitrazepan y el agua bidestilada dan valores negativos en su osmolaridad (cuadro 2).

Se observó que el diazepam y el flunitrazepan en su presentación original tienen valores de osmolaridad muy elevados. Al realizarse las diluciones a 10 ml. con las diferentes soluciones no fue factible alcanzar valores de osmolaridad en ninguno de los casos con el diazepam (cuadro 15).

Por otro lado con el flunitrazepan sólo se encontró disminución de los valores en las diluciones con solución glu-

cosada al 5%, fisiológica y Hartman; no se obtuvieron cifras captables por el osmómetro con el resto de las soluciones (cuadro 17).

El flunitrazepan combinado con el solvente de la presentación original, más fácilmente da osmolaridades a las diferentes diluciones a 10 ml. (cuadro 18).

Se realizaron diluciones a 20 ml. con estos mismos medicamentos, tratando de encontrar valores de osmolaridad captables. Se obtuvieron resultados favorables en el caso de diazepam sólo con la solución fisiológica y el agua bidestilada (cuadro 15).

Con el flunitrazepan se obtuvieron osmolaridades más bajas con solución glucosada al 5%, con Hartman y con agua bidestilada (cuadro 17).

El único medicamento que presentó disminución de todos los valores de pH y osmolaridad al diluirlo con las diferentes soluciones fue el bicarbonato (cuadro 12).

Hubo alteraciones macroscópicas con el diazepam: turbidez en todas las diluciones, más marcada con solución glucosada al 10% y con la mixta. Con el valium se observó pigmentación amarilla en las jeringas y tubos de ensaye en la dilución de 10 ml, que disminuyó discretamente al hacer la dilución a 20 ml.

El tiopental produjo precipitación y formación de grumos con las diluciones de solución glucosada al 10% y mixta.

CUADRO II
SOLUCIONES Y SOLVENTES

	pH	Osm
Mixta	4.7	561
Glucosada 10%	4.9	505
Glucosada 5%	5.0	253
Fisiológica	5.7	308
Solvente Tiopental	6.1	023
Agua Bidestilada	6.2	-058
Hartmann	6.7	273
Solvente Flunitrazepam	9.0	-059

CUADRO No. III

Medicamentos	p.H.		Mixta		Glucosada 10%		GLucosada 5%		Fisiológica		Agua Bidestilada		Hartmann	
	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm
Fentanyl	3.9	390	4.5	479	5.6	472	4.3	318	5.5	311	4.9	003	6.1	267
Meperidina	4.1	227	5.1	437	6.0	503	5.5	284	5.6	292	5.1	088	4.2	162
Pentazocina	4.2	209	5.1	448	6.2	515	4.9	271	3.7	283	4.1	054	4.3	151
Nalbufina	3.7	188	6.8	456	4.2	502	3.9	266	3.7	283	3.5	053	3.9	145
Alfentanyl	5.8	212	4.1	453	3.9	487	4.6	264	4.6	251	5.7	008	5.8	240
D.H.B.P.	3.1	394	3.5	497	2.9	285	3.2	336	3.4	275	3.3	006	4.9	258

CUADRO No. IV

Medicamentos	p.H.		Mixta		Glucosada 10%		GLucosada 5%		Fisiológica		Agua Bidestilada		Hartmann	
	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm	p.H.	Osm
Atropina	5.2	301	4.4	491	7.3	478	4.2	232	5.4	273	6.1	024	6.7	253
Nostigmina	6.9	398	4.2	559	6.0	531	4.5	273	4.5	284	7.4	052	6.7	266
Naloxona	3.3	285	3.7	450	5.9	502	4.6	186	4.8	304	4.5	053	6.3	246
Pancuronio	3.9	339	7.7	433	4.1	482	7.8	193	4.3	289	3.8	099	4.7	196
S. Colina	3.3	358	3.7	569	4.7	427	4.0	290	6.4	300	3.8	046	5.9	275

CUADRO No. V

Medicamentos	p.H.	Osmol	Mixta		Glucosada 10%		Glucosada 5%		Fisiológica		Agua Bidestilada		Hartmann	
			p.H.	Osmol	p.H.	Osmol	p.H.	Osmol	p.H.	Osmol	p.H.	Osmol	p.H.	Osmol
Ketamina	4.3	373	4.2	538	4.3	531	4.1	419	4.2	318	4.7	050	5.4	255
Propanidida	5.0	370	4.2	507	3.9	496	5.1	326	4.3	333	3.8	168	5.2	310
Tiopental	10.4	217	10.3	842	10.2	799	10.5	508	9.6	473	10.9	240	9.9	500
Alfatesín	4.8	239	5.0	—	4.9	—	5.1	247	9.0	208	4.8	101	5.4	235
Diazepam	5.9	8900	5.3	—	5.6	—	5.2	—	6.7	—	5.4	—	7.2	—
										1223		1084		
Flunitrazepam	5.3	13340	4.2	—	4.6	—	4.0	1945	5.2	1824	4.3	—	6.2	1988
								1130				482		1147

CUADRO No. VI

Medicamentos	p.H.	Osmol	Mixta		Glucosada 10%		Glucosada 5%		Fisiológica		Agua Bidestilada		Hartmann	
			p.H.	Osmol	p.H.	Osmol	p.H.	Osmol	p.H.	Osmol	p.H.	Osmol	p.H.	Osmol
Adrenalina	2.1	288	2.5	—	2.4	519	2.5	261	2.6	285	2.8	052	8.1	—
Aminofilina	8.7	46	8.9	327	9.0	307	9.0	177	9.0	206	6.2	053	8.2	70
Bicarsol	9.2	1378	9.0	908	4.6	998	8.4	876	9.1	857	8.3	726	6.1	774
Dopamina	3.3	567	3.1	468	3.0	540	4.1	348	4.2	450	3.4	290	4.4	337
Efedrina	3.3	468	3.3	477	3.2	517	3.3	239	4.8	332	5.5	115	5.5	288
Gluconato de Ca.	6.0	306	6.1	338	6.4	453	5.3	236	6.3	325	5.9	184	6.5	299

CUADRO VII
FENTANYL 50 mcg.

Solución	pH	Osmol
	3.9	390
Glucosada 5%	4.3	312
Mixta	4.5	479
Agua Bidestilada	4.9	003
Fisiológica	5.5	311
Glucosada 10%	5.6	472
Hartmann	6.1	267

CUADRO IX
MEPERIDINA 100 mg

Soluciones	pH	Osmol
	4.1	227
Hartmann	4.2	162
Agua Bidestilada	5.1	088
Mixta	5.1	437
Glucosada 5%	5.5	284
Fisiológico	5.6	292
Glucosada 10%	6.0	503

CUADRO VIII
S. COLINA 50 mg.

Solución	pH	Osmol
	3.3	358
Mixta	3.7	569
Agua Bidestilada	3.8	046
Glucosada 5%	4.0	290
Glucosada 10%	4.7	427
Hartmann	5.9	275
Fisiológico	6.4	300

CUADRO X
NALOXONA

Soluciones	pH	Osmol
	3.3	285
Mixta	3.7	450
Agua Bidestilada	4.5	053
Glucosada 5%	4.6	186
Fisiológica	4.8	304
Glucosada 10%	5.9	502
Hartmann	6.3	246

El flunitrazepan, aminofilina, propanidida y alfate-sin presentaron cambios de densidad al hacer las diluciones en todos los casos.

La aminofilina fue el único medicamento que vió va-lor de osmolaridad negativo, al diluirlo con agua bidestila-da (cuadro 19).

CUADRO XI
ADRENALINA

Soluciones	pH	Osml
	2.1	288
Glucosada 10%	2.4	519
Glucosada 5%	2.5	261
Mixta	2.5	—
Fisiológica	2.6	285
Agua Bidestilada	2.8	052
Hartmann	4.5	260

CUADRO XII
BICARBONATO

Soluciones	pH	Osml
	9.2	1378
Glucosada 10%	4.6	998
Hartmann	6.1	774
Agua Bidestilada	8.3	726
Glucosada 5%	8.4	876
Mixta	9.0	908
Fisiológica	9.1	857

CUADRO XIII
ALFATESIN

Soluciones	pH	Osml
	4.8	239
Agua Bidestilada	4.8	101
Glucosada 10%	4.9	—
Mixta	5.0	—
Glucosada 5%	5.1	247
Hartmann	5.4	235
Fisiológica	9.0	208

CUADRO XIV
TIOPIENTAL 500 mg.

Soluciones	pH	Osml
	10.4	217
Fisiológico	9.6	473
Hartmann	9.9	500
Glucosada 10%	10.2	799
Mixta	10.3	842
Glucosada 5%	10.5	508
Agua Bidestilada	10.9	240

CUADRO XV
DIAZEPAN 10 mg.

Soluciones	pH	Osml	
		*	**
	5.9	8900	
Glucosada 5%	5.2	—	—
Mixta	5.3	—	—
Agua Bidestilada	5.4	—	1084
Glucosada 10%	5.6	—	—
Fisiológica	6.7	—	1223
Hartmann	7.2	—	—

* Dilución a 10 ml.

** Dilución a 20 ml.

CUADRO XVI
DOPAMINA

Soluciones	pH	Osml
	3.3	567
Glucosada 10%	3.0	540
Mixta	3.1	468
Agua Bidestilada	3.4	290
Glucosada 5%	4.1	348
Fisiológica	4.2	450
Hartmann	4.4	337

CUADRO XVII
FLUNITRAZEPAM 2 mg.

Soluciones	pH	Osml	
		*	**
	5.3	13340	
Glucosada 5%	4.0	1945	1130
Mixta	4.2	—	—
Agua Bidestilada	4.3	—	482
Glucosada 10%	4.6	—	—
Fisiológica	5.2	1824	—
Hartmann	6.2	1988	1147

* Dilución 10 ml.

** Dilución 20 ml.

CUADRO XVIII
FLUNITRAZEPAM 2 mg. C/SOLVENTE

Soluciones	pH	Osml
	4.7	—
Fisiológica	4.2	1020
Agua Bidestilada	4.3	1127
Glucosada 5%	4.3	840
Hartmann	4.5	260
Mixta	4.5	—
Glucosada 10%	4.6	—

CUADRO XIX
AMINOFILINA

Soluciones	pH	Osmol
	8.7	46
Agua Bidestilada	6.2	053
Hartmann	8.2	70
Mixta	8.0	327
Fisiológica	9.0	206
Glucosada 10%	9.0	307
Glucosada 5%	9.0	177

DISCUSION

En la práctica diaria de la anestesia se ha recomendado el uso de los distintos fármacos por vía endovenosa, previamente diluidos. Estas diluciones por lo regular se hacen en el momento de aplicar el medicamento y con la solución que en ese momento se esté administrando, sin tomar en cuenta las diferencias de pH y osmolaridad de las soluciones y medicamentos.

Algunos medicamentos presentan, problemas de precipitación, formación de grumos y enturbiamiento al diluirse con determinadas soluciones, probablemente debido a los cambios de osmolaridad y pH que sufren al combinarse ambas moléculas; como en el caso del diazepam que diluido a 10 ml. no permite determinar su valor de osmola-

ridad, y ésta podría ser la causa de los problemas de dolor a la aplicación y tromboflebitis que pueden presentarse al diluirlo a 20 ml. las osmolaridades que se han señalado solo son con agua bidestilada y solución fisiológica, posiblemente debido a que ambas soluciones tienen baja osmolaridad.

Por lo tanto se recomienda que dicho medicamento sea diluido a mayor volumen para su administración endovenosa, y para tratar de evitar las molestias que produce o en su defecto diluirlo sólo con agua bidestilada y solución fisiológica a 20 ml., administrándolo lentamente.

En el caso del flunitrazepam, es más conveniente combinarlo primero con su solvente y posteriormente diluirlo, porque de esta manera se obtienen mejores resultados con respecto a la osmolaridad y hay menos efectos adversos al paciente.

El tiopental se recomienda evitar diluirlo o administrarlo con soluciones glucosada al 10% y mixta, ya que con estas soluciones sufre precipitación y la formación de grumos podría causarle problemas al paciente al pasar al torrente sanguíneo.

CONCLUSIONES

Se recomienda hacer las diluciones a mayor volumen y de preferencia con sus solventes originales, así como con soluciones fisiológica, Hartman y agua bidestilada, que son las que menos alteran las propiedades originales de los fármacos.

REFERENCIAS

1. SWITZ H: *Interacción de medicamentos: Investigación Médica Internacional*. 1974, 1:2.
2. CARANASOS G J: *Drug reactions and interactions in the patient undergoing surgery*. Medical clinics of North America. 1979, 63:6.
3. *Interacciones adversas de los medicamentos*. Carta Médica. 1979; 21: 1-4.