



# ENDOTOXINAS EN PREPARACIONES INTRATECALES HOSPITALARIAS

Alonso Sánchez , Zaira; Blázquez Ruiz, Alicia; López de la Manzanara Pérez , Celia

## RESUMEN

Las endotoxinas bacterianas son un tipo de pirógenos exógenos procedentes de las bacterias Gram-negativas que tienen la capacidad de producir efectos nocivos sobre el organismo. Debido a su peligrosidad, es necesario garantizar que la carga de endotoxinas que se administra a un paciente no supera los límites permitidos. Para ello, se ha desarrollado un programa que permite conocer la carga de endotoxinas en las preparaciones parenterales intratecales elaboradas en el ámbito hospitalario.

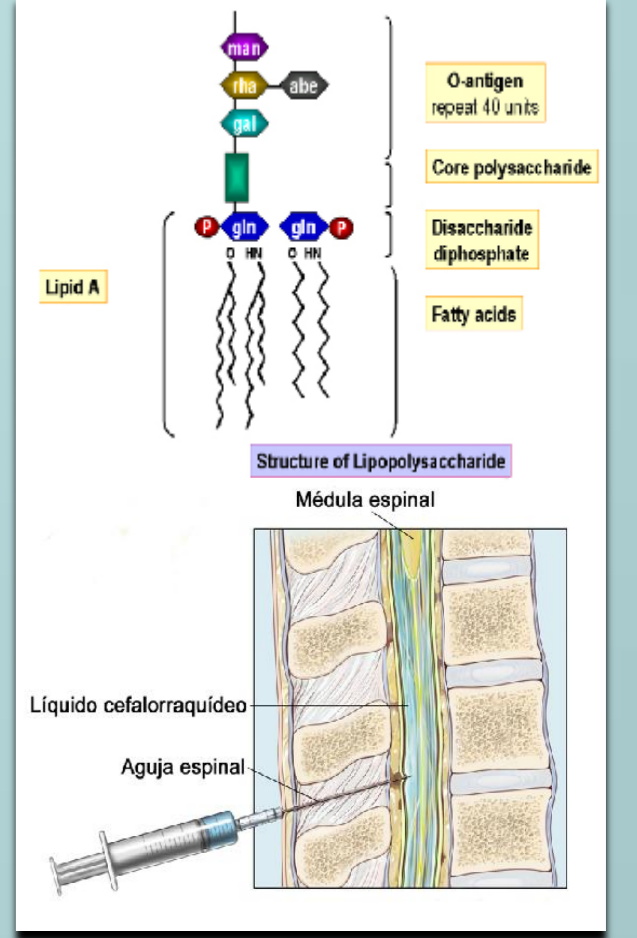
## INTRODUCCIÓN

Un pirógeno es cualquier agente productor de fiebre tanto exógeno como endógeno. Los pirógenos exógenos, entre los que se encuentran las endotoxinas, actúan induciendo la síntesis de pirógenos endógenos. La endotoxina más relevante es el lipopolisacárido (LPS), que se encuentra en la membrana externa de todas las bacterias Gram-negativas y se compone de un núcleo oligosacárido, del lípido A y del antígeno O. El lípido A es la parte responsable de la actividad biológica de la endotoxina y, por tanto, de la toxicidad.

Las endotoxinas actúan activando la vía alternativa del complemento y lisando la bacteria. Producen la liberación de mediadores químicos que dan lugar a gran cantidad de alteraciones en el organismo, siendo el shock séptico la manifestación más grave.

La vía intratecal, que permite la inyección de medicamentos en el espacio subaracnoideo, está condicionada por el volumen máximo de preparación que se puede administrar sin que exista riesgo de que aumente la presión intracraneal. El volumen que se utiliza, de forma habitual, tanto en niños como en adultos, es de 2 a 5 mL, siendo posible utilizar volúmenes superiores si se va extrayendo el volumen similar que posteriormente se vaya a administrar.

Según el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, la elaboración de preparados parenterales se ha de realizar siguiendo protocolos normalizados de trabajo (PNTs) en conformidad con el Formulario Nacional u otros formularios de conocido prestigio. En el Servicio de Farmacia Hospitalaria se trabaja siguiendo la Guía de Buenas Prácticas de cada hospital. A continuación se exponen algunos de los requisitos especiales que se tienen en cuenta para la preparación aséptica en el Hospital de Getafe:



Grados para operaciones de productos de esterilización terminal. Grado	Ejemplos de operaciones para productos esterilización terminal	Operaciones de preparación aséptica y grados recomendados. Grado	Ejemplo de operaciones para preparación aséptica	Grados mínimos recomendados. Zona de trabajo	Grado zona trabajo	Grado entorno zona de trabajo
A	Llenado de soluciones.	A	Preparación y llenado asépticos	Cabina (CFL o CSB)	Grado A	Grado B / C
C	Preparación de soluciones para su posterior llenado cuando exista riesgo inusual. Llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones cuando no exista riesgo inusual.	C	Preparación de soluciones para filtrar	Aislador	Grado A	Grado D
D	Preparación de soluciones y componentes para su posterior llenado /esterilización	D	Manipulación de componentes tras su lavado			

## OBJETIVOS

Desarrollar una herramienta de trabajo que, manejando la información necesaria, permita realizar el cálculo de la carga de endotoxinas en las preparaciones intratecales elaboradas en un servicio de farmacia

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Valores máximos permitidos de endotoxinas en las materias primas (USP-NF 2004).
- Información sobre los valores máximos de endotoxinas del material de acondicionamiento recopilados de los boletines de análisis y de la información proporcionada por el laboratorio distribuidor.
- Microsoft Excel ®.

### ESTRUCTURA DEL PROGRAMA:

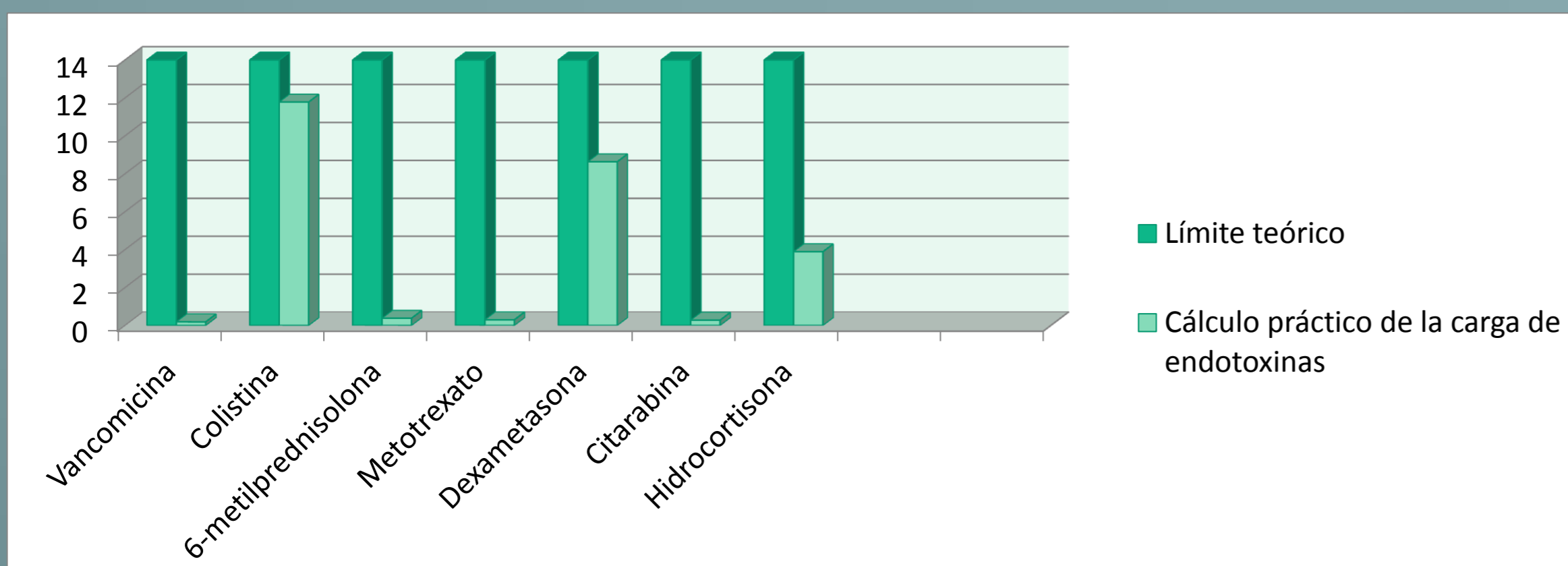
- Nombre de la preparación
- Variables dependientes del paciente
- Variables dependientes del medicamento
- Nivel de endotoxinas del material (UE)
- Nivel de endotoxinas del tampón (UE)
- Nivel de endotoxinas de las materias primas (UE)
- Sumatorio del nivel de endotoxinas del material, del tampón y de las materias primas
- Carga de endotoxinas teórica
- Carga de endotoxinas practica

Las variables peso y volumen introducidas en el programa sirven para calcular el límite teórico y práctico de endotoxinas respectivamente. El programa creado ejecuta una serie de operaciones matemáticas que son distintas para el cálculo de cada límite. El límite teórico se calcula a partir de la fórmula  $LE (UE/h) = K \cdot peso\ paciente$ . Sin embargo, para calcular el límite práctico es necesario conocer el volumen que se va a administrar y realizar equivalencias y sencillas reglas de tres.

PROGRAMA PARA EL CÁLCULO DE LA CARGA DE ENDOTOXINAS EN PREPARACIONES INTRATECALES	
NOMBRE DE LA PREPARACIÓN: COLISTINA	
VARIABLES DEPENDIENTES DEL PACIENTE	
Peso (kg)	70
VARIABLES DEPENDIENTES DEL MEDICAMENTO	
Dosis (mg)	5
Dosis (mg/kg)	0,07
Intervalo de perfusión (h)	24
Volumen administrado (mL)	2
Vía de administración	INTRATECAL
NIVEL ENDOTOXINAS MATERIAL (UE)	
1. Jeringuilla	0,25
2. Bolsa	0,25
3.	
	0,5
SUMATORIO DEL NIVEL DE ENDOTOXINAS DE MATERIAL, TAMPÓN Y MATERIAS PRIMAS	
	1,56
CARGA DE ENDOTOXINAS TEÓRICA	
	14 UE/h
CARGA ENDOTOXINAS PRÁCTICA	
	0,07 UE/h

## RESULTADOS

Los cálculos de la carga de endotoxinas han sido realizados para un paciente de 70 kg de peso corporal al que se le administra el preparado intratecal mediante un régimen posológico que corresponde a la dosis máxima tolerable diaria de cada fármaco. La carga de endotoxinas práctica calculada en ninguno de los casos sobrepasa el límite aceptable de endotoxinas de referencia calculado de forma teórica.



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Antes de realizar una preparación de un medicamento por primera vez, el servicio de farmacia debe proceder a una evaluación apropiada de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. El uso de la aplicación desarrollada supone un ahorro de tiempo en dicha labor ya que permite determinar de forma sencilla la adecuación de una nueva preparación, a elaborar en el servicio de farmacia, teniendo en cuenta el límite máximo aceptable de endotoxinas por el organismo del paciente cuando ésta no se haya sido elaborada con anterioridad.

Mediante el color de la casilla en la que aparece la carga total de endotoxinas calculada de forma práctica, verde cuando es apta, roja cuando no lo es, la aplicación asegura de forma clara si se puede o no administrar una nueva preparación sin ser un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por la presencia de una concentración superior a la que el paciente por su peso puede soportar. De esta forma se solventan dos de los principales inconvenientes de los preparados parenterales destinados a la vía intratecal, el riesgo de infección por factores dependientes de la propia inyección y la dificultad de la corrección de la dosis, al conocer, mediante el uso de la herramienta, de forma previa el volumen máximo a administrar sin dañar la salud del paciente.

El cálculo sistemático del contenido de endotoxinas de las preparaciones parenterales (intratecales) en el servicio de farmacia y su control contribuye a garantizar que la calidad de la preparación está integrada en el proceso de preparación y en el producto final siguiendo el principio de calidad por diseño.

## BIBLIOGRAFÍA

- Calculating the Endotoxin Load Compounded Sterile Preparations. The International Journal of Pharmaceutical Compounding, volumen 3, issue 7.
- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Junio de 2014.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Farmacotecnia. Boletín informativo nº1 enero-abril 2013, volumen 3.
- The United States Convention (USP). Farmacopea de los Estados Unidos de América: Formulario Nacional, Compendios de normas oficiales. USP 27 – NF 22. Rockville. USA. 2004