



Grado de Enfermería
Año académico 2020-21

Memoria del Trabajo de Final de Grado

RIESGO DE OCLUSIÓN DEL CATÉTER POR INCOMPATIBILIDAD FISICOQUÍMICA EN LA CO-ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS INTRAVENOSOS Y NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES CRÍTICOS

Sanne Ayla Doorenbos

Tutorización: Jesús Molina Mula

RIESGO DE OCLUSIÓN DEL CATÉTER POR INCOMPATIBILIDAD FÍSICOQUÍMICA EN LA CO-ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS INTRAVENOSOS Y NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES CRÍTICOS

Sanne Ayla Doorenbos

Trabajo de Fin de Grado

**Facultad de Enfermería y Fisioterapia
Universitat de les Illes Balears**

Año académico 2020-21

Palabras clave: Incompatibilidad de medicamentos, Obstrucción del Catéter, Nutrición parenteral total, Antibacterianos

Keywords: drug incompatibility, catheter obstruction, parenteral nutrition, antibiotics

Tutorización: Jesús Molina Mula

Autorizo a la Universidad a incluir este trabajo en el repositorio institucional para consultarlo en acceso abierto y difundirlo en línea, con finalidades exclusivamente académicas y de investigación.

	SI	NO
Autora:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tutor:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resumen: La administración de nutrición parenteral en unidades de cuidados intensivos a menudo coexiste con la infusión de múltiples fármacos intravenosos. Entre ellos, los antibióticos. En este tipo de pacientes la disponibilidad de un acceso multilumen no siempre es suficiente para evitar incompatibilidades entre fármacos. Por ello, en ocasiones se recurre a la administración en Y. Esta práctica no está exenta de riesgos, ya que las incompatibilidades con la nutrición parenteral son frecuentes, ocasionando precipitados que causan oclusión de vía y en algunos casos microembolismos con consecuencias fatales para los pacientes.

Resumen:

Antecedentes y objetivo: el paciente crítico a menudo requiere gran cantidad de fármacos, entre los cuales, antibióticos que coexisten con la infusión de nutrición parenteral. Este tipo de alimentación es susceptible a sufrir cambios en su estabilidad cuando se combina con otros fármacos, pudiendo ocasionar oclusión de vía, así como microembolismos causados por los precipitados. El objetivo del presente trabajo, es identificar un método de administración que minimice la formación de agregados y recopilar compatibilidades entre antibióticos y nutrición parenteral para la administración segura en Y. Así mismo se analizan los posibles efectos negativos sobre el paciente que puedan causar estas incompatibilidades. **Métodos:** se revisaron las bases de datos electrónicas PubMed, IBECs y CINAHL así como el metabuscador BVS y la base de datos de revisiones bibliográficas de Cochrane Library. obteniendo un total de 15 artículos publicados entre 2011 y 2021. **Resultados:** La administración de antibióticos combinada con la infusión continua de nutrición parenteral a través de multilumen ha probado ser más segura, evitando un 49% de incompatibilidades. No obstante, se recalca que no siempre existe esta opción por lo que es necesario establecer tablas de compatibilidad para la co-administración a través de compartimento Y de forma segura. Tras el análisis de 8 tablas de compatibilidad se realiza una recopilación con la información obtenida, 7 de los antibióticos analizados no fueron compatibles. **Conclusión:** Siempre que sea posible se administra la nutrición parenteral a través de un catéter multilumen, reservando un lumen únicamente para tal finalidad. En caso de recurrir a la administración en Y, basar la compatibilidad de fármacos en evidencia sólida antes de la administración, y tener en cuenta los factores que pueden intervenir en dichas incompatibilidades tales como la dosis, el líquido de dilución, así como la velocidad de infusión. Una práctica multidisciplinar puede contribuir al éxito del tratamiento.

Resúm:

Antecedents i objectiu: el pacient crític sovint requereix una gran quantitat de medicaments, entre els que es troben els antibiòtics, que coexisteixen amb la infusió de nutrició parenteral. Aquest tipus d'alimentació és susceptible a sofrir canvis en la seva estabilitat quan es combinen amb altres medicaments, poguent ocasionar la oclusió del catéter, així com causar microembolismes per la precipitació del fàrmac. L'objectiu del present treball és identificar un mètode d'administració que minimitzi la formació d'agregats i recompilar compatibilitats entre antibiòtics i nutrició parenteral per a una administració segura en Y. També es va dur a terme l'anàlisi dels possibles efectes negatius sobre el pacient que foren causats per aquestes incompatibilitats. **Mètodes:** es revisaren les bases de dades electròniques de PubMed, IBECs i CINAHL, així com el metabuscador BVS i la base de dades de revisions bibliogràfiques de la Biblioteca Cochrane. Es varen obtenir un total de 15 articles publicats entre el 2011 i el 2021. **Resultats:** L'administració d'antibiòtics combinada amb la infusió contínua de nutrició parenteral amb via multilumen ha demostrat ser més segura, evitant incompatibilitats en un 49%. Tot i això, es recorda que aquesta opció no sempre existeix per lo que és necessari establir taules de compatibilitats per a la coadministració mitjançant el compartiment Y de forma segura. Mitjançant l'anàlisi de 8 tauletes de compatibilitat es realitza una recopilació amb la informació obtinguda, 7 dels antibiòtics analitzats varen resultar incompatibles. **Conclusió:** Sempre que sigui possible s'administra la nutrició parenteral mitjançant un catéter multiluminal, reservant un lumen només per aquesta finalitat. En el cas de requerir a l'administració en Y, es recomana basar-se en la compatibilitat dels fàrmacs en base a evidència sòlida abans de l'administració, i tenir en compte els factors que poden intervenir en les incompatibilitats tals com la dosi, el líquid de dilució, així com la velocitat infusió. Una pràctica multidisciplinària pot contribuir a l'èxit del tractament.

Abstract:

Background and objective: critical patients often require a large number of drugs, including antibiotics that coexist with the infusion of parenteral nutrition. This type of alimentation is susceptible to changes in its stability when combined with other drugs, which can cause catheter occlusion, as well as microembolisms caused by precipitates. The objective of this work is to identify an administration method that minimizes the formation of aggregates and compile information

about compatibility between antibiotics and parenteral nutrition to secure a safe Y-site administration. Likewise, the possible negative effects on the patient that these incompatibilities may cause are analyzed. **Methods:** a review of PubMed, IBECs and CINAHL electronic databases, as well as the BVS metasearcher and the Cochrane Library obtained a total of 15 articles published between 2011 and 2021. **Results:** The administration of antibiotics combined with a continuous infusion of parenteral nutrition through multilumen has proven to be safer, avoiding 49% of incompatibilities. However, it is emphasized that this option does not always exist, so it is necessary to establish compatibility tables for a safe Y-site co-administration. After analyzing 8 compatibility tables, a compilation was made with the information obtained, 7 of the antibiotics analyzed were not compatible. **Conclusion:** Whenever possible, parenteral nutrition is administered through a multilumen catheter, reserving one lumen only for this purpose. In case of resorting to administration in Y, base the compatibility of drugs on solid evidence before administration, and consider the factors that may intervene in incompatibility reactions, such as the dosage, the dilution liquid, as well as the speed of administration. A multidisciplinary practice can contribute to the success of the treatment.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
1.1. LA NUTRICIÓN PARENTERAL	7
1.2. CATETER VENOSO CENTRAL	7
1.3. INCOMPATIBILIDAD DE FÁRMACOS.....	8
1.4. REACCIONES DE INCOMPATIBILIDAD.....	8
1.5. PRÁCTICA CLÍNICA	9
OBJETIVO	9
2.1.METODOLOGÍA.....	10
2.2. BÚSQUEDA DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	10
DISCUSIÓN	11
3.1. Comparación entre el riesgo de oclusión de catéter en pacientes críticos durante la administración de antibióticos con nutrición parenteral a través de multilumen frente a la administración en Y.....	11
3.2. Análisis de yatrogenia asociada a la co-infusión de antibióticos intravenosos y nutrición parenteral.....	12
3.3. Administración segura de antibióticos con Nutrición Parenteral a través de administracion en Y.....	13
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	21
ANEXOS	23
<i>ANEXO I: Tabla 2: Artículos seleccionados para la revisión</i>	23
<i>ANEXO 2: Escala SIGN</i>	25

1. INTRODUCCIÓN:

En el ámbito de cuidados críticos, las infecciones bacterianas han supuesto en los últimos años un reto para la medicina moderna. La presencia de infecciones en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos supone una mayor tasa de mortalidad, así como una prolongación en la estancia hospitalaria [1]. Este perfil de paciente frecuentemente requiere apoyo nutricional artificial siendo frecuente la coexistencia con la infusión de otros fármacos parenterales.[1-13]

1.1. La Nutrición Parenteral:

El uso de la nutrición parenteral en el ámbito hospitalario está ampliamente extendido siendo un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado para el suministro intravenoso de todos los nutrientes necesarios para el paciente [3]. Desde el punto de vista farmacéutico las mezclas de NP son fármacos complejos, multifásicos y estériles compuestos por una gran variedad de componentes químicamente reactivos formulados como una emulsión lipídica termodinámicamente inestable. [2,5] Lo que conlleva numerosas incompatibilidades físicas o químicas cuando estas se combinan con otros fármacos intravenosos. [1,4,5,8].

1.2. Cateter Venoso Central:

El lugar de elección para la inserción del catéter destinado a la nutrición parenteral suele ser la vena subclavia o yugular; aunque si no fueran accesibles se puede valorar el uso de un catéter venoso central de inserción periférica (radial o femoral), o bien durante periodos cortos a través de vía periférica [3]. En pacientes críticos la disponibilidad de multilumen no siempre es suficiente para evitar la incompatibilidad de fármacos dado que en muchas ocasiones, la gran cantidad de medicación intravenosa administrada, así como la limitación de vías de administración, conlleva a la co-infusión en Y de estos medicamentos junto con la NP [2,4,7,8,10,12-14]. Este procedimiento aumenta significativamente la probabilidad de que se produzcan reacciones de incompatibilidad [1,2,12,14] ya que la preparación de dichos fármacos implican una disolución en medio líquido o emulsión que pueden ser incompatibles con el resto de mezclas o disoluciones [13].

Por lo que la infusión en Y de dos fármacos requiere que estos hayan pasado un control de compatibilidad. [10,14]

1.3. Incompatibilidad de fármacos

En la práctica clínica es frecuente el uso incorrecto de los términos “interacción farmacológica” e “incompatibilidad”[4,7]. Oficialmente, se define por la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) como <<**la formación de un precipitado o reacciones ácido-base debido a cambios en las propiedades físicas o químicas que resultan de la administración concurrente de medicamentos o mezclas parenterales particulares**>> [1,4,7].

Este tipo de incompatibilidades pueden dar lugar a precipitación de partículas, un daño en la emulsión lipídica, y/o decoloración de la solución [1-5,7,8,13]. Siendo una de las consecuencias la oclusión del catéter por precipitación [1,2,8,13]. Este fenómeno puede resultar en la embolización de vasos sanguíneos de pequeño calibre, teniendo efectos graves para el paciente [1-3,8,12]. Se han descrito múltiples casos de microembolismos por precipitados cristalinos en diferentes órganos [9], como por ejemplo la obstrucción de vasos pulmonares, daños en la retina ocular y en capilares hepáticos [1,2,3].

1.4. Reacciones de incompatibilidad:

Muchas sustancias poseen cargas ionizadas a ciertos valores de pH, en su forma ionizada se presentan como solubles pero esto cambia cuando hay una variación en la acidez del medio, es entonces cuando puede ocurrir la precipitación de sustancias por formación de sales [7,13]. Los mecanismos de estas reacciones de incompatibilidad se basan en la formación de complejos entre fármacos, o bien, entre fármacos e iones divalentes como el calcio y el magnesio. También es posible que ocurra una desestabilización de la emulsión lipídica, de forma que las gotículas de grasa de la emulsión se fusionan formando émbolos de grasa más grandes, pudiendo desencadenar problemas graves en la salud del paciente [13].

Por tanto, existen diferentes mecanismos de incompatibilidad a tener en cuenta, que pueden ocluir el catéter por el que administramos la medicación intravenosa del paciente. Siendo factores a tener en cuenta no solo los

fármacos y la nutrición parenteral sino también las soluciones de enjuague y otros solutos intravenosos administrados [3].

1.5. Práctica clínica:

La administración de fármacos en cuidados intensivos es una práctica susceptible a errores frecuentes, predecibles y de gravedad para los pacientes. La limitación de conocimiento sobre las incompatibilidades farmacológicas por parte de las enfermeras en UCI dan lugar a errores en la práctica clínica. La mayoría de estos fallos se cometen a la hora de administrar medicación, se estima que corresponde al 53% de todos los errores que puedan producirse durante el proceso de medicación [15]; y el 18,6% están relacionados con compatibilidad de fármacos [10]. Según Moyen et al.(2008) se asocian una media de 1,7 errores al día asociados a la administración de fármacos en UCI [15]. En numerosos estudios se recomienda hacer uso de la figura del farmacéutico en UCI para la administración segura de fármacos [4-7,12,15]. Así como tener a disposición del personal responsable, información actualizada y de calidad sobre las incompatibilidades entre los fármacos más frecuentemente utilizados en este ámbito [4,7,12].

2. OBJETIVO:

El desarrollo de esta revisión sistemática tiene como objetivo responder a la pregunta de investigación: ¿La administración de antibióticos intravenosos en Y aumenta el riesgo de oclusión frente a la administración mediante multilumen por incompatibilidad fisicoquímica en pacientes críticos hospitalizados en UCI con patología extradigestiva que requieren nutrición parenteral?

Además se propone analizar la yatrogenia asociada a la co-infusión de antibióticos intravenosos y NP, y establecer un consenso mediante análisis de datos, de cuales antibióticos son compatibles con la NP.

- **General:** Comparar el riesgo de oclusión de catéter en pacientes críticos durante la administración de antibióticos con nutrición parenteral a través de multilumen frente a la administración en Y.

- **Específico 1:** Analizar la yatrogenia asociada a la co-infusión de antibióticos intravenosos y nutrición parenteral.
- **Específico 2:** Establecer cuáles son los antibióticos compatibles para realizar una administración en Y segura con nutrición parenteral.

2.1. METODOLOGÍA:

Se realizó una búsqueda sistemática en profundidad para responder a la pregunta de investigación. Se revisaron las bases de datos electrónicas PubMed, IBECs y CINAHL así como el metabuscador BVS y la base de datos de revisiones bibliográficas de Cochrane Library. Se utilizaron los descriptores primarios MeSH “drug incompatibility” AND “parenteral nutrition” para la identificación de artículos relacionados con la compatibilidad física y química de fármacos con la nutrición parenteral. Para refinar la búsqueda se añadieron los términos “catheter obstruction” y “antibacterial agents” utilizando el operador booleano “OR”. Se limitó la búsqueda en artículos publicados en inglés, castellano y portugués publicados en los últimos 10 años (entre 2011 y 2021).

Para la selección mediante el análisis de títulos y resúmenes, se excluyeron los artículos sobre tratamiento de nutrición parenteral domiciliaria, así como los neonatales y pediátricos. Para la obtención de resultados de calidad, se han filtrado los estudios según el nivel de evidencia para seleccionar los que mejor se adaptan a la obtención de respuesta a la pregunta de investigación planteada (*Tabla 2. ANEXO 1*), así como a los objetivos específicos. Se incluyeron las revisiones sistemáticas, las evaluaciones in vitro y los casos in vivo, así como las descripciones de interacciones sin discutir el riesgo de oclusión entre los distintos métodos de administración (multilumen o administración en Y). Además se clasificaron los estudios por nivel de evidencia según la escala SIGN (*ANEXO 2*).

2.2. BÚSQUEDA DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se seleccionaron un total de 22 artículos, tras descartar duplicidades, se obtuvo un resultado final de 14 artículos publicados entre 2011 y 2021. La principal limitación que se ha encontrado ha sido la gran cantidad de duplicidades, así como una mayor producción de este tipo de estudios con

una antigüedad superior a los últimos 10 años. Por lo que se han incluido varios artículos mediante búsqueda en bola de nieve. La figura 1 muestra el proceso de selección realizado.

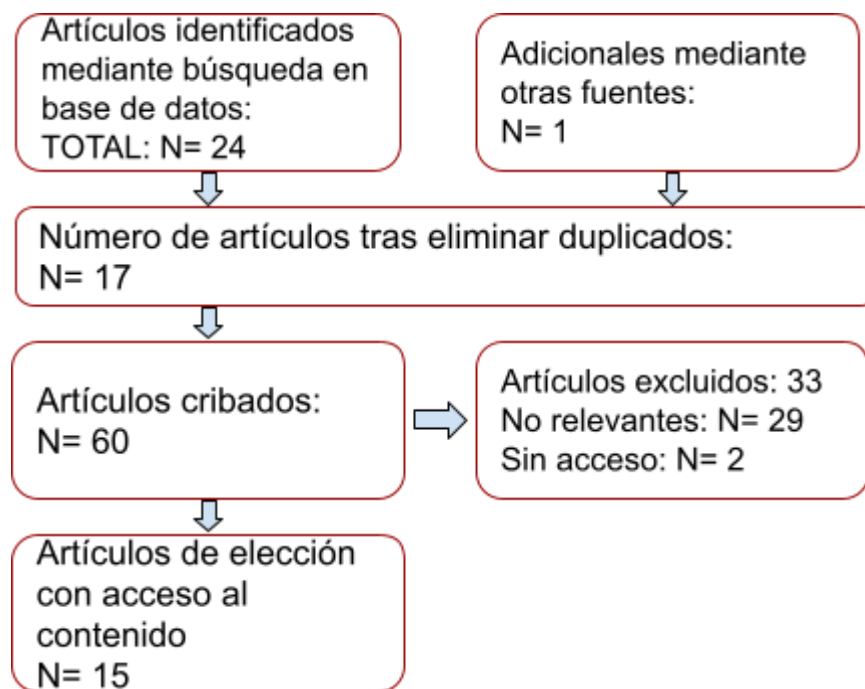


Figura 1. Diagrama de Flujo

3. DISCUSIÓN:

3.1. Comparación entre el riesgo de oclusión de catéter en pacientes críticos durante la administración de antibióticos con nutrición parenteral a través de multilumen frente a la administración en Y.

Los pacientes críticos alimentados por vía parenteral reciben además numerosos fármacos endovenosos a través de un acceso vascular [6], debido al acceso limitado de vías disponibles y la gran cantidad de medicación, a menudo se utiliza el conector en Y [2,4,6-8,10,12-14]. Este tipo de administración consiste en una infusión intermitente de fármacos, administrados simultáneamente en el sitio Y, con la NP continua (24h) [14]. Este proceso minimiza el contacto entre el fármaco y la alimentación artificial al tiempo de infusión del fármaco (10 min - 12h) aunque no la

elimina, por lo que se debe de tener certeza de que sean compatibles con la NP antes de administrarlos [4-7,9,10,12,14,15].

Las reacciones que se pueden dar a lo largo de una administración en Y se clasifican en varios efectos según un estudio realizado por Ekincioğlu et al. (2013). Entre ellas se destaca el efecto del catéter que establece la necesidad de separación de medicamentos intravenosos en medida de lo posible durante su administración [4]. En ausencia de catéteres separados se recomienda el uso de multilumen con un lumen exclusivo para la NP. En el caso de no ser posible, se plantea el uso de vía periférica para la administración de medicación, o en su defecto consultar las compatibilidades de fármacos con NP al farmacéutico para su administración conjunta en Y [3,4,12].

Los diferentes tipos de formulación de nutrición parenteral pueden afectar a la compatibilidad, por lo que se diferencian dos tipos de NP según su formulación: “dos en uno” con una composición libre de lípidos [4,12], y la mezcla “todo en uno” o bien “tres en uno” que contiene mayor cantidad de lípidos (Nutriflex Lipid Special ®) [4,6,12]. Las reacciones que se producen según la presencia lipídica pueden ser por la producción de cambio de coloración con precipitados grumosos de la mezcla en NP libre de lípidos, o bien como daño estructural de la emulsión y formación de grasa libre con precipitados enmascarados por lípidos en el caso de las mezclas 3 en 1 [4].

Según un estudio publicado por Maxime Perez et al. (2015) el equipo de infusión de múltiples lúmenes, probó en un estudio in vitro, la compatibilidad de infusión múltiple mediante un equipo multilumen reduciendo en un 68% la contaminación por partículas con respecto al equipo de infusión estándar [5,8]. Así mismo, en numerosos estudios se ofrece este método como alternativa segura para la administración de fármacos [4,7,8,12]. Incluyendo un estudio in vitro realizado sobre un equipo de infusión de 8 lúmenes, en el que se redujo en condiciones específicas un 49% las reacciones de incompatibilidad entre fármacos incompatibles en co-infusión [9].

Sin embargo, se añade que no siempre es posible asegurar una administración vía multilumen, por lo que se recalca la importancia de establecer métodos para la administración segura de medicamentos en Y de

forma simultánea a la NP. Así como el desarrollo de tablas de compatibilidad de medicamentos [2,4,6-8,10-13,15].

3.2. Análisis de yatrogenia asociada a la co-infusión de antibióticos intravenosos y nutrición parenteral:

Dado que las incompatibilidades fisicoquímicas entre fármacos pueden desencadenar consecuencias graves, los datos de compatibilidad deben basarse en evidencia sólida. No obstante, no parece haber un consenso en la literatura sobre las pruebas de compatibilidad o criterios de evaluación. [7], Los distintos artículos consultados usan diferentes metodologías y los resultados se interpretan en relación a su planteamiento de prueba. Mientras algunos solo se basan en características organolépticas, otros incluyen instrumentación para el análisis de las mezclas, incluso se encuentran estudios que combinan los dos métodos de análisis [4].

Se incluyen un total de 6 revisiones sistemáticas y 5 estudios experimentales que analizan la compatibilidad de diferentes fármacos con la NP para su administración segura mediante conector Y. Siendo uno de los métodos empleados, el criterio de solubilidad de la Farmacopea Europea para la administración parenteral [2]:

- ausencia de turbidez, partículas o precipitados visual;
- tamaño de partícula $\geq 10 \mu\text{m/ml}$ y no más de 3 partículas de $\geq 25 \mu\text{m/ml}$
- cambio de color menor a un grado de diferencia.

No obstante, la mayoría analiza estos aspectos visuales de la incompatibilidad sin mencionar el criterio de la Farmacopea [1,4-8,13]. Además la mayoría de las revisiones consultadas fueron basadas en los mismos estudios, siendo el más recurrente un artículo realizado entre 1997-1999 por Trissel et al. "Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration" [1,2,4,7,8,10,11,14,15]

Entre las reacciones de precipitación más características se destacan La precipitación de Fosfato de hidrógeno y de iones divalentes tales como el Calcio y el Magnesio [6,13]. Entre muchos factores, la variación de pH en las mezclas a causa de fármacos ácidos o básicos resulta determinante para la formación de estos precipitados [1,4,6,7,13], siendo uno de los más frecuentes la formación de cristales de fosfato de calcio [8].

Un estudio realizado por Aleksandra Gostynska et al. (2019) Analiza las interacciones existentes entre el **ciprofloxacino** y la nutrición parenteral. No se encontraron signos de desestabilización de la emulsión grasa, sin embargo sí hubo precipitación en concentraciones alta de ciprofloxacino en formulaciones que contienen calcio y magnesio en relación molar 2:1, concluyendo evitar la administración en Y si no se han realizado previamente las pruebas de compatibilidad para una mezcla específica de NP. No obstante se ha encontrado evidencia sobre la compatibilidad de infusión del ciprofloxacino con la NP 3 en 1 a una concentración de 1mg/ml [4,11,12], siendo incompatible su administración con mezclas 2 en 1. Además se recomienda que su administración sea de una duración menor a 30 min en co-infusión en Y [6].

Entre los fármacos más frecuentemente mencionados en la literatura científica sobre incompatibilidades es la **ceftriaxona** [4,7,8,13]. Este fármaco tiene una alta tendencia a unirse con el calcio [4,7,13] y fue una de las primeras complicaciones descritas por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos [8,13] por las notificaciones de reacciones mortales por la precipitación de estos compuestos en neonatos [4,8,13] , incluso habiéndose administrado a través de lúmenes separados, estableciendo como contraindicación absoluta en niños menores a 28 días [8].

Sin embargo, los datos disponibles en la literatura científica sobre esta reacción en adultos parece ser poco clara y contradictoria ya que no se recomienda su administración a través del mismo catéter sin enjuagar, incluso con sistemas multilumen [4], a la vez que se discuten concentraciones y métodos de infusión [8]. Llama la atención que solo se incluye en una tabla de compatibilidad de las muchas que se han consultado, en la que aparece como incompatible [12].

Como último recurso se consultó la Agencia Española del Medicamento, encontrando en la ficha técnica del producto la posibilidad de administración simultánea de la ceftriaxona y la NP total por líneas de perfusión distintas y en sitios diferentes para minimizar riesgos, siempre que no exista una alternativa de tratamiento antibacteriano más segura [16].

Las morbilidades de aparición más frecuente por las reacciones de incompatibilidad suelen ser complicaciones pulmonares. Normalmente, son causados por la aparición de microembolismos de precipitados cristalinos en los vasos pulmonares, desarrollando en los pacientes arteritis pulmonar granulomatosa, así como neumonitis intersticial granulomatosa. Así como la aparición de hipertensión pulmonar grave asociada a paro cardiaco. Los

síntomas más frecuentes de este tipo de precipitado suelen ser tos, fiebre y disnea inexplicable [8]. Sin embargo en la revisión realizada por Malik Benlabed et al. (2018) se expone la posibilidad de que estas incompatibilidades puedan dar como resultado una activación del sistema inmunológico dando lugar a Síndromes de respuesta inflamatoria sistémica [8].

3.3. Administración segura de antibióticos con Nutrición Parenteral a través de administración en Y.

Llama la atención que en algunos estudios se incluyen los antimicóticos y los antivirales dentro del grupo de “antibióticos” [6]. En la recopilación realizada que aparece en la Tabla 1, se incluyen exclusivamente los antibióticos propiamente dichos. Apareciendo en sus concentraciones más utilizadas, así como en algunos casos los límites superior e inferior de dosificación apta para la infusión simultánea en Y con la nutrición parenteral. Se analizan un total de 7 tablas que determinan la compatibilidad entre distintos tipos de fármacos con la NP mediante la administración en Y [2,4,6,10-12,15], de las cuales se incluyeron únicamente los antibióticos para el desarrollo de la Tabla 1.

En un estudio se analizaron 25 combinaciones de medicación con NP (nutriflex), de las cuales se incluyeron 6 antibióticos (amoxicilina/ác. clavulánico, cefixima, ciclosporina, meropenem, piperacilina/tazobactam, vancomicina) en los que se sigue el criterio de solubilidad de la Farmacopea Europea para la administración parenteral. Se observa durante el estudio que las soluciones de medicamentos reconstituidos como la amoxicilina / ácido clavulánico y cefepima, tienden a disminuir los recuentos de partículas con el tiempo si estos se mezclan con NP y NaCl al 0,9% en proporción 1:1. El grado de decoloración fueron similares para ambos antibióticos durante un tiempo de contacto de hasta 1h (amarillo pálido) [2].

Se analizan un total de 6 revisiones de literatura científica sobre la incompatibilidad de fármacos con la nutrición parenteral. Entre las conclusiones planteadas se destaca que varias coinciden en la poca disponibilidad de datos en cuanto a compatibilidad de fármacos [5,10-12] así como la ausencia de estudios con diseños óptimos, tales como estudios prospectivos, controlados y ciegos [5]. Además, los métodos por los cuales se analiza la compatibilidad entre los distintos fármacos estudiados, no constituyen una metodología homogénea, sino que se utilizan diferentes

métodos de análisis, o incluso, la combinación de varias metodologías para determinar la estabilidad de las mezclas [2,4].

En una revisión realizada por Malik Benlabed et al. (2018) Se proponen esquemas de tiempos de infusión para la administración simultánea de antibióticos con NP, además de recalcar que no solo los fármacos pueden inducir a este tipo de reacciones [4,6]. El artículo concluye resaltando la figura del farmacéutico, de forma que instruya al personal médico y de enfermería sobre las posibles interacciones y así asegurar una preparación, administración y seguimiento seguros para el paciente [6].

La revisión bibliográfica más extensa y mejor documentada como recopilación de datos actuales disponibles fue un estudio desarrollado por los farmacéuticos del Departamento de Farmacia Clínica del Hospital Israelita Albert Einstein[12] se encuentra en Sao Paulo (SP), utilizando el MICROMEDEX[®] Healthcare Series de base de datos. En ella se analizan 55 medicamentos, de los cuales 15 antibióticos con dos tipos de NP (2 en 1 y 3 en 1). Se incluyó la siguiente información: principio activo, compatibilidad de fármacos con NP con y sin lípidos, y la respectiva concentración máxima de fármaco después de la dilución para fármacos compatibles con NP. Los fármacos se clasificaron como compatibles, incompatibles y no probados [12].

Compatibilidad durante la administración en Y				
FÁRMACOS	CONCENTRACIÓN	NP 2 EN 1 sin lípidos	NP TODO EN 1 con lípidos	comentarios
amikacina	5 mg/ml <250 mg/ml* <5 mg/ml*	C [4,11,12] C [12]	C [4,11,12] - C [12]	*se especifica la dosis máxima compatible
Amoxicilina / Ac. clav.	50 mg/mL (amoxicilina) 10mg/ml (ac. clavulanico)	/	I* [2]	* C <1h de contacto
anfotericina B	0,6 mg/ml	I [4,11,12]	I [4,6,11,12]	

ampicilina	20 mg/ml <40 mg/ml*	C [4,11,12] -	C [4,11,12] C [12]	Infusion <20 min [6] *se especifica la dosis máxima compatible
cefazolina	20 mg/ml <10 mg/ml*	I [4,11] C [12]	C [4,11,12] -	*se especifica la dosis máxima compatible
cefepima	100 mg/ml <90 mg/ml*	- C [12]	I [2,6] C [12]	C [2] <1h de contacto *se especifica la dosis máxima compatible
Cefoxitina	<200 mg/ml* <20 mg/ml*	C [12] -	- C [12]	*se especifica la dosis máxima compatible
Ceftazidima	40 mg/ml	C [4,11]	C [4,11]	Infusión <30 min [6]
Ceftriaxona		I [12]	I[12]	Incompatible con preparaciones que contienen Ca++ [4,7,8,12,13]
ciclosporina	<0,15 mg/ml* 2,5 mg/ml <5 mg/ml*	C [12] - -	- C [2,6,12] C [12]	*se especifica la dosis máxima compatible

Ciprofloxacino	1 mg/ml	I [4,11,12]	C [4,11,12]	Infusión <30 min [6]
claritromicina	/	/	/	no datos disponibles
Clindamicina	<150 mg/ml* <12 mg/ml*	C [12]	C [12]	*se especifica la dosis máxima compatible
doxiciclina	10 mg/ml	C [12]	I [6]	
gentamicina	5 mg/ml	C [4,11]	C [4,11]	
imipenem/ cilastatina	10 mg/ml	C [12]	C [12]	*infusión rápida (10-15 min) interrumpir NP y enjuagar antes y después [6]; compatible solo con la concentración 10mg/ml[12]
levofloxacino	/	/	/	no datos disponibles
meropenem	50 mg/ml	/	C [2,6,12]	
ofloxacino	4 mg/ml	C [4]	C [4]	

oxacilina	<167 mg/ml* <20 mg/ml*	C [12] -	- C [12]	*se especifica la dosis máxima compatible
penicilina potásica	G 500.000 UI 40.000 UI	C [12] -	- C [12]	
piperacilina/tazobactam	80 mg/ml	-	C [2,6]	
Tobramicina	5 mg/ml	C [4,11]	C [4,11]	
Trimetoprim/sulfametoxazol	0,8/4 mg/ml	C [4,11,12]	C [4,11,12]	
vancomicina	10 mg/ml <50 mg/ml*	C [4,11,12] C [12]	C [2,4,6,11,12] -	*se especifica la dosis máxima compatible

Tabla 1. Compatibilidad durante la administración en Y
C: compatible, I: incompatible, /: ausencia de datos

Durante el desarrollo de la Tabla 1 se ha observado la presencia de algunas incongruencias así como contradicciones en el caso de algunos fármacos. La amoxicilina combinada con ácido clavulánico, sólo ha sido incluida en una de las tablas revisadas [2], apareciendo en ella como incompatible, no obstante, se especifica, que si el tiempo de contacto entre el fármaco y la nutrición parenteral fuera menor a una hora, se puede considerar compatible [2]. Ocurre lo mismo en el caso de la cefepima, en el que a 100 mg/ml de concentración se determina como incompatible en dos revisiones distintas [2,6], no obstante, la misma concentración de fármaco se incluye como compatible según el estudio de Talita Muniz et al. [12] y además se especifica mediante otro estudio que la mezcla es compatible en una administración con contacto inferior a una hora. En el caso de la cefazolina la dosis máxima compatible es de 10mg/ml, no obstante la más utilizada

según las tablas se establece en 20 mg/ml, siendo una dosis incompatible con la nutrición parenteral.

4. CONCLUSIONES:

La terapia de nutrición parenteral combinada con la administración intravenosa de antibióticos en pacientes críticos supone un riesgo potencial para la aparición de reacciones de incompatibilidad. En este tipo de paciente se recomienda como alternativa la administración de fármacos por vía periférica, o bien con multilumen, reservando un lumen exclusivo para la nutrición parenteral. Esta práctica ha mostrado una reducción significativa de la aparición de incompatibilidad entre fármacos frente a la administración en Y. No obstante, no siempre es posible disponer de suficientes vías de administración. Por lo tanto, se concluye que la disponibilidad de tablas de compatibilidad para una administración segura de fármacos es indispensable en unidades de cuidados intensivos dada la importancia de las consecuencias que puedan producir tales reacciones en el paciente.

Llama la atención que la información disponible es muy limitada, poco actualizada, y en algunos casos, discordante. Cuando la práctica de este tipo de intervenciones, aparentemente sencillas, y muy frecuentes, deberían basarse en una evidencia sólida, y clara. Unificando métodos de análisis concretos para todo los estudios de compatibilidad, y creando tablas más unificadas y sencillas de interpretar.

Por otro lado, y analizando la Tabla 1, anteriormente descrita, se deben de tener en cuenta la variedad de factores que pueden afectar a la compatibilidad, tales como el tiempo de infusión, la concentración, o la dilución de la medicación administrada.

Así mismo los procedimientos bien controlados y el seguimiento del paciente por equipos interdisciplinarios, resaltando en este caso la figura del farmacéutico, pueden suponer un éxito en el manejo de la NP en la UCI. La manipulación, preparación, y administración de fármacos adecuados junto con la alimentación artificial parenteral es un aspecto clave en la seguridad del paciente, así como para lograr el éxito terapéutico del mismo.

BIBLIOGRAFIA:

1. Gostynska, A., Gostynska, G., Stawny, M., Dettlaff, K., & Jelí, A. (n.d.). pharmaceuticals The Interactions between Ciprofloxacin and Parenteral Nutrition Admixtures. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010027>
2. Bouchaud, L., Fonzo-Christe, C., Klingmüller, M., & Bonnabry, P. (2013). Compatibility of Intravenous Medications With Parenteral Nutrition: In Vitro Evaluation. In *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* Volume 37 Number 3 (pp. 416–424). <https://o-aspenjournals-onlinelibrary-wiley-com.llull.uib.es/doi/pdfdir/10.1177/0148607112464239>
3. Reber, E., Messerli, M., Stanga, Z., & Mühlebach, S. (2019). Clinical Medicine Pharmaceutical Aspects of Artificial Nutrition. <https://doi.org/10.3390/jcm8112017>
4. Ekincioğlu, A. B., & Demirkan, K. (2013). Clinical nutrition and drug interactions. <https://doi.org/10.5152/UCD.2013.112013>
5. Heldt T, Loss SH. (2013). Drug-nutrient interactions in the intensive care unit: literature review and current recommendations. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013 Apr-Jun;25(2):162-7. doi: 10.5935/0103-507X.20130028. PMID: 23917982; PMCID: PMC4031824
6. Stawny, M., Olijarczyk, R., Jaroszkiewicz, E., & Jelinska, A. (2013). Pharmaceutical Point of View on Parenteral Nutrition. *The Scientific World Journal*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/415310>
7. Staven, V., Wang, S., Grønlie, I., & Tho, I. (2016). Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs. *Nutrition Journal*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0149-x>
8. Benlabed, M., Perez, M., Gaudy, R., Genay, S., Lannoy, D., Barthélémy, C., Odou, P., Lebuffe, G., & Décaudin, B. (2019). Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. In *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* (Vol. 38, Issue 2, pp.

<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.04.003>

9. Perez, M., Décaudin, B., Foinard, A., Barthélémy, C., Debaene, B., Lebuffe, G., & Odou, P. (2015). Compatibility of medications during multi-infusion therapy: A controlled in vitro study on a multilumen infusion device. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, 34(2), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2014.06.003>
10. Castells Lao, G., Rodríguez Reyes, M., Roura Turet, J., Prat Dot, M., Soy Muner, D., & López Cabezas, C. (2020). Compatibility of drugs administered as Y-site infusion in intensive care units: A systematic review. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 44(2), 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2018.08.008>
11. Ambel, H. Q., Manuel, J., & Sesmero, M. (2018). Drug-nutrient interactions in artificial nutritional support Title in Spanish: Interacciones fármaco-nutriente en el soporte nutricional artificial ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA. *An Real Acad Farm*, 84, 226–237.
12. Miranda, T. M. M., & Ferraresi, A. de A. (2016). Compatibility: drugs and parenteral nutrition. *Einstein (São Paulo, Brazil)*, 14(1), 52–55. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3440>
13. Colldén, H., Teimori, K., & Asadian, R. (2015). La mezcla de fármacos intravenosos requiere atención. <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/vardutveckling/2015/11/blandbarhet-av-intravenosa-lakemedel-behover-uppmarksammas/>
14. Cardona, D., Nadal, M., Estelrich, J., & Mangués, M. A. (2013). Review of drug stability in parenteral nutrition admixtures. In *e-SPEN Journal* (Vol. 8, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.clnme.2013.06.001>
15. Moyen, E., Camiré, E. & Stelfox, H.T. Clinical review: Medication errors in critical care. *Crit Care* 12, 208 (2008). <https://doi.org/10.1186/cc6813>

ANEXOS

ANEXO I: Tabla 2: Artículos seleccionados para la revisión

	Año de publicación	Autor principal	Lugar	Fecha de recolección de datos	Inclusión de casos	Sujetos de estudio	Fuente de datos	Tamaño muestral	Rango de edades	Nivel de evidencia
1	2020	Aleksandra Gostynska	Polonia	2019	estudio in vitro	NP y ciprofloxacino		1 fármaco 1:1 1:2		II
2	2012	Lucie Bouchaud			estudio in vitro	NP y 25 fármacos intravenosos		25 fármacos 1:1	medición en 2 tiempos (1h y 4h)	II
3	2019	E. Reber		2017						I revisión
4	2013	Aygin Bayraktar Ekincioğlu	Turquía							I revisión
5	2013	Tatiane Heldt	Brazil							I revisión
6	2013	M. Stowny	Polonia	2013						I revisión
7	2016	V. Staven	Noruega		estudio in vitro	8 métodos de análisis de incompatibilidad				II
8	2018	Malik Benlabed	Francia	2017	casos y ensayos	pacientes críticos	Medline, ISI Web of Science y Clinicaltrials	12 artículos		I revisión
9	2015	Maxime Perez	Francia		estudio in vitro	2 dispositivos de infusión		6 fármacos	10 velocidades de infusión	II

10	2018	G. Castells Lao	España		1990-2017	29 estudios	Medline, Stabilis, Handbook of Injectable Drugs y Micromedex	44 combinaciones de fármacos		I revisión
11	2018	Helena Quirós Ambe	España		2008-2018	27 artículos	PUBMED-NCB			I revisión
12	2016	Talita Muniz Maloni Miranda	Brasil		2014	55 medicamentos	MICROMEDEX	2 tipos NP		I revisión
13	2015	Hannah Coll D'en	Suecia							I revisión
14	2013	Daniel Cardona Pera	España			42 estudios				I revisión
15	2008	Eric Moyen	Canadá							I revisión

ANEXO 2: Escala SIGN

I.	Metaanálisis y/o revisiones sistemáticas:	11
	1++	2
	1+	3
	1-	1
II.	Ensayos clínicos:	4
	2++	1
	2+	3
	2-	0
III.	Cohortes, casos controles, serie de casos clínicos:	0
IV.	Consenso de profesionales:	0
V.	Guías de práctica clínica:	0
VI.	Sumario de evidencia:	0
VII.	Información/ material de ayuda para pacientes:	0
VIII.	Capítulo de libro:	0