

Rev Soc Esp Dolor
2012; 19(4): 217-224

Formulación de mezclas intratecales para el tratamiento del dolor

M. P. Ortega-García¹, A. Mínguez-Martí², M. D. López Alarcón², J. de Andrés-Ibáñez², M. García-López¹

¹Servicio de Farmacia. ²Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Ortega-García MP, Mínguez-Martí A, López Alarcón MD, de Andrés-Ibáñez J, García-López M. Formulación de mezclas intratecales para el tratamiento del dolor. Rev Soc Esp Dolor 2012; 19(4): 217-224.

ABSTRACT

Drug combinations in intrathecal analgesia are recommended in international consensus, but there are few studies about their stability and safety. The objectives of this review are to evaluate specific considerations for compounded formulations for intrathecal pumps and to review stability studies of drug combinations recommended.

Compounding formulations for intrathecal pumps has specific recommendations: avoiding preservatives, antioxidants, and solubility enhancers, using buffers that are compatible with the delivery system, using a pH that is physiologically appropriate and is consistent with the delivery system, normally between 4 and 8, using solutions isotonic with normal CSF, preparing the solution in a manner that does not alter the solubility of the constituents, verifying the chemical and physical stability of the preparation under relevant conditions in accordance with literature and verifying the sterility of the preparation in accordance with the United States Pharmacopeia (Chapter 797) and American Society of Health-System Pharmacist publications. But pharmacist, moreover compounding, play an important

role in maintaining quality assurance of intrathecal drug use, validating prescriptions and using standard procedures for ordering and compounding medications, checking dose calculations and monitoring of patients outcomes. Drug combinations for intrathecal analgesia with stability studies are: morphine and ziconotide, morphine and clonidine, ziconotide and bupivacaine, morphine, bupivacaine and clonidine, morphine, ziconotide and clonidine, baclofen and clonidine, ziconotide and baclofen, ziconotide and clonidine, ziconotide and fentanyl. Except for ziconotide combinations, concentration of drugs remains over 90% during 90 days. But ziconotide is very unstable and admixtures with other drugs can accelerate the rate of ziconotide degradation.

Key words: Analgesia. Injections spinal. Drug combinations.

RESUMEN

Las mezclas de fármacos en analgesia intratecal están recomendadas en documentos de consenso internacionales, sin embargo pocos datos existen sobre su estabilidad y seguridad. El objetivo de esta revisión es evaluar los requerimientos específicos a tener en cuenta en la preparación de mezclas intratecales y revisar los estudios de estabilidad publicados de las mezclas de fármacos recomendadas en terapia analgésica.

Las mezclas intratecales tienen unas particularidades especiales a la hora de su formulación, no se pueden usar conservantes, antioxidantes o solubilizantes, los buffer deben ser compatibles con el dispositivo, deben tener un pH entre 4-8 y ser isotónicas con el líquido cefalorraquídeo, se debe garantizar la solubilidad de los fármacos y comprobar la estabilidad físico-química revisando la literatura y por supuesto garantizar su esterilidad. Para este último punto se deben seguir las recomendaciones de la United States

Financiación: Ninguna

Conflicto de intereses: No declarados

Recibido: 00-04-11
Aceptado: 00-06-11

Pharmacopeia (Capítulo 797) y las de la American Society of Health-System Pharmacy. Pero la responsabilidad del farmacéutico va más allá de la elaboración de las mezclas y su participación debe dirigirse a una gestión de la calidad más integral, validando las prescripciones y estandarizándolas, chequeando el cálculo de dosis y participando en el seguimiento de la evolución del paciente.

Existen estudios de estabilidad de las mezclas: morfina y ziconotide, morfina y clonidina, ziconotide y bupivacaína, morfina, bupivacaína y clonidina, morfina, ziconotide y clonidina, baclofeno y clonidina, ziconotide y baclofeno, ziconotide y clonidina, ziconotide y fentanilo. En todas ellas, excepto en las que contienen ziconotide, la concentración de los fármacos a los 90 días permanece por encima del 90%. Sin embargo las mezclas con ziconotide ven limitada su estabilidad por la presencia de este fármaco que es fácilmente degradable, sobre todo en presencia de otros fármacos.

Palabras claves: Analgesia. Intratecal. Mezclas de fármacos.

INTRODUCCIÓN

La utilización de mezclas de fármacos por vía intratecal es una alternativa avalada por distintos documentos de consenso de analgesia, nacionales e internacionales, en el alivio del dolor crónico refractario al tratamiento por otras vías de administración o a la monoterapia por vía intratecal (1,2). Las ventajas de las mezclas de fármacos son por un lado el efecto sinérgico derivado de sus diferentes mecanismos de acción, lo que permitiría reducir la dosis de los fármacos mezclados y por tanto sus efectos adversos, y por otro que los fármacos mezclados no producen tolerancia cruzada, por lo que se atenúa el desarrollo de tolerancia asociada a dosis equipotentes de cada uno de los fármacos cuando se administran solos (3).

Sin embargo, su uso también presenta algunas dificultades e inconvenientes. Una de las dificultades de la terapia intratecal de larga duración es la necesidad de utilizar sistemas de infusión, en los que tanto el catéter intratecal como el dispositivo de infusión están implantados subcutáneamente. Esto disminuye el riesgo de infección y permite una mayor independencia del paciente. Sin embargo, estos sistemas tienen un alto coste y solo deben emplearse en pacientes con una expectativa de vida superior a 3-6 meses. El sistema de

infusión implantado subcutáneamente dispone de un reservorio donde se inyecta la medicación y lo más habitual es usar un modelo de flujo programable (4).

El principal inconveniente de la administración intratecal de mezclas de fármacos es la falta de datos de seguridad y eficacia, ya que muchos de los fármacos que se utilizan no están autorizados en su ficha técnica para administración intratecal (3). En España, para su utilización en infusión intratecal en el tratamiento del dolor crónico, solo están autorizados morfina (5) y ziconotide (6). Sin embargo, otros fármacos como anestésicos locales, principalmente bupivacaína y agonistas alfa-2 adrenérgicos centrales (clonidina), también se utilizan en terapia intratecal, principalmente combinados con morfina o ziconotide (1,3). Clonidina es medicamento extranjero, además de no estar autorizado para uso intratecal, por lo que su adquisición se debe tramitar como medicamento en situación especial según Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (7).

Otro fármaco usado por vía intratecal es el baclofeno, que está indicado en la espasticidad crónica grave de origen espinal o cerebral cuando no hay respuesta o intolerancia a antiespásticos orales (8). Se usa como coadyuvante en dolores crónicos que cursan con espasticidad (1,2).

Las mezclas de fármacos para su administración intratecal no son tratamiento de primera línea, pero sí aparecen recomendadas a partir de la segunda línea de tratamiento (1,3).

Las mezclas intratecales son preparados estériles y por tanto el farmacéutico es responsable de su elaboración, en condiciones que garanticen tanto su esterilidad como su estabilidad, sin embargo la información disponible sobre formulación de mezclas intratecales es escasa. La tendencia a concentrar las mezclas, para espaciar los rellenos del dispositivo implantado, puede dar lugar a dos tipos de problemas, por un lado aumentar la inestabilidad físico-química de la mezcla, pero también y no menos importante, favorecer la aparición de granulomas en la punta del catéter, lo que obliga a realizar exámenes neurológicos completos para detectar inefectividad del tratamiento u otros efectos adversos neurológicos (3). Por tanto, el papel del farmacéutico debe ir más allá de la mera formulación, implicándose en la educación al paciente y la monitorización del resultado de la terapia con esa mezcla intratecal (9).

El objetivo de esta revisión es analizar en primer lugar qué requerimientos específicos son necesarios tener en cuenta a la hora de preparar las mezclas intratecales, con especial hincapié en la seguridad y

estabilidad, y en segundo lugar revisar la estabilidad de las mezclas de fármacos recomendadas en terapia analgésica.

ELABORACIÓN DE MEZCLAS INTRATECALES Y CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Las mezclas de fármacos para uso intratecal son preparados estériles con una serie de consideraciones específicas a tener en cuenta en su formulación (1,9). Algunas de estas consideraciones derivan del hecho de partir, para su elaboración, de preparados autorizados para otras vías de administración (Tabla I):

—Evitar conservantes, antioxidantes o solubilizantes: la utilización de fármacos no comercializados para uso intratecal, en la preparación de las mezclas intratecales, puede provocar problemas de neurotoxicidad para el paciente por contener conservantes y/o antioxidantes incompatibles con esa vía de administración (formas farmacéuticas que contengan el mismo principio activo pueden contener distintos conservantes y los conservantes de preparados estadounidenses pueden ser distintos a los europeos).

—Usar “buffers” compatibles con los materiales del reservorio del dispositivo implantado para la administración intratecal. Por ejemplo los buffer tipo acetato son incompatibles con los materiales del dispositivo Syncromed.

—Mantener un pH entre 4-8: el pH debe ser compatible con la solubilidad de la mezcla y con el material

TABLA I. RESUMEN DE LAS CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS A TENER EN CUENTA AL PREPARAR MEZCLAS INTRATECALES

1. Evitar conservantes, antioxidantes y solubilizantes porque pueden ser neurotóxicos y/o incompatibles con los sistemas de infusión.
2. Utilizar tampones compatibles con los sistemas de infusión.
3. Usar pH fisiológicamente apropiado y compatible con el fármaco y el sistema de infusión, generalmente 4-8.
4. Preparar la solución de manera que no se altere la solubilidad de cada uno de los componentes. La solubilidad de un agente puede verse afectada por la presencia de otro, por cambios en el pH, por el diluyente utilizado. Puede provocar neurotoxicidad o incompatibilidades con los sistemas de administración.
5. Verificar la estabilidad físico-química de las preparaciones buscando información publicada en la literatura.
6. Verificar la esterilidad de la preparación realizando el apropiado control de endotoxinas

del dispositivo implantado. Un pH inferior a 4 puede afectar a los materiales del dispositivo.

—La mezcla debe ser isotónica con el líquido cefalorraquídeo (LCR) (aproximadamente 300 mOsm/l). La preferencia de uso de suero fisiológico o agua para inyección como diluyente dependerá de la velocidad de infusión. Con velocidades inferiores a 1 ml/24 horas, el LCR puede compensar las diferencias de isotonicidad y el suero fisiológico puede ser un diluyente adecuado. El agua para inyección puede ser mejor diluyente en el caso de mezclas de múltiples componentes altamente concentrados.

—Los componentes de la mezcla deben permanecer solubles. La solubilidad de un fármaco va a depender de varios factores y además, en el caso de mezclas se verá influenciada por la presencia de otras sustancias:

- Concentración: a mayor concentración, menor solubilidad. Además, la solubilidad de una mezcla decrece de forma impredecible cuando se combinan varios medicamentos a altas concentraciones (10). Por lo que se debe conocer la solubilidad de cada medicación y no sobrepasarla para disminuir el riesgo de precipitación cuando se combinan varios fármacos. En la tabla II se muestran las concentraciones máximas recomendadas y dosis máximas diarias de los fármacos más frecuentemente utilizados en terapia analgésica intratecal.

TABLA II. PRESENTACIONES DISPONIBLES DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS PARA USO POR VÍA INTRATECAL Y CONCENTRACIÓN Y DOSIS DIARIA MÁXIMA RECOMENDADA POR ESTA VÍA

Fármaco	Presentaciones comercializadas	Concentración máxima	Dosis máxima diaria
Morfina HCl	1, 10, 20, 40 mg/ml	20 mg/ml	15 mg
Fentanilo	50 µg/ml	2 mg/ml	¿?
Ziconotide	100 µg/ml	100 µg/ml	19,2 µg
Clonidina	100, 150 µg/ml	2 mg/ml	1 mg
Bupivacaína	2,5, 5, 7,5 mg/ml	40 mg/ml	30 mg

• Temperatura: la mezcla debe ser soluble a 36-37 °C, que es la temperatura corporal.

• Efecto del ión común: la presencia de determinados iones puede reducir la solubilidad de algunos fármacos, por ejemplo el incremento de iones cloro en una mezcla de bupivacaína clorhidrato por la presencia de suero fisiológico u otras sales de fármacos (ej. morfina clorhidrato, clonidina clorhidrato) disminuye la solubilidad de la bupivacaína.

—Se debe verificar la estabilidad física y química de la mezcla. Muchas mezclas binarias y terciarias dis-

ponen de estudios realizados a 90 días y en reservorios con bombas de medicación de 18 ml. Sin embargo no existen estudios que evalúen la estabilidad a temperatura corporal durante 6 meses para medicaciones distintas a la morfina o baclofeno y administradas en dispositivos con reservorios de 40 ml.

—Para garantizar la esterilidad se deben seguir, como comentaremos más adelante, las recomendaciones de la United States Pharmacopeia (11) o de la American Society of Health-System Pharmacists (12). Pero además es importante realizar un control adecuado de endotoxinas bacterianas o pirógenos, ya que los procesos de esterilización no los eliminan y su presencia puede provocar meningitis aséptica. Existen métodos de análisis de endotoxinas validados para mezclas analgésicas.

Para garantizar la esterilidad de la mezcla intratecal existen dos documentos fundamentales, por un lado la guía clínica de la ASHP: Guidelines of Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products del año 2000 (12), y un documento oficial de la United States Pharmacopeia (USP): Chapter 797 “Pharmaceutical Compounding-sterile preparations”, cuyo último texto revisado se publicó en junio de 2008 (11).

Ambos documentos hacen referencia a preparados estériles y primero hacen una clasificación de estos en función de su riesgo de contaminación para después describir la metodología y los requerimientos para su elaboración. Por tanto, detallan unos procedimientos y requerimientos para la elaboración de compuestos estériles y establecen unos estándares de práctica y calidad mínimos aplicables a todos los lugares donde se preparan compuestos estériles. Dichos estándares están basados en la información científica más reciente y las mejores prácticas para la elaboración estéril, con el objetivo de prevenir el daño a los pacientes que puede derivarse de contaminaciones microbianas, exceso de endotoxinas bacterianas, variabilidad en la cantidad/dosis correcta de fármacos, inestabilidad físico/química e ingredientes de calidad inapropiada.

Según el capítulo 797 de la USP (11), las mezclas intratecales pueden ser de riesgo medio de contaminación, si se elaboran a partir de fármacos estériles, como son los inyectables, sin conservantes y para ser administradas en varios días o incluso de riesgo alto si se elaboran a partir de materias primas no estériles. El uso de materia prima no estéril para preparar mezclas, es una práctica necesaria cuando, lo que queremos, son preparados muy concentrados para ampliar los intervalos de tiempo entre rellenos del dispositivo implantado y así, reducir la frecuencia de las visitas del paciente al hospital y reducir costes del tratamiento. Sin embargo, esta actividad comporta un mayor riesgo de seguridad.

Lo más habitual es la elaboración a partir de inyecta-

bles sin conservantes y en esos casos el documento de la USP establece que la elaboración se llevará a cabo en cabina de flujo laminar con calidad del aire ISO clase 5 o clase 100, que estará ubicada en una sala limpia ISO clase 7 o clase 10.000 y con una antesala ISO clase 8 o clase 100.000. Además se deben establecer unos controles de calidad de proceso y elaboración y la formación, competencia y rendimiento del personal asignado a esta área de trabajo se debe de garantizar y reevaluar periódicamente.

A nivel estatal el Real Decreto 175/2001 sobre normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales (13) no hace mención específica a los preparados estériles, por lo que lo más recomendable es seguir las recomendaciones americanas.

Garantizar la estabilidad y esterilidad de la mezcla intratecal es un factor clave en la calidad final de dichas mezclas, pero existen otros procesos clave en los que el farmacéutico también puede colaborar para asegurar la calidad global del uso de estas mezclas (14):

—Prescripciones estandarizadas: no existen guías para la selección inicial de la dosis ni ajustes posteriores. La dosis inicial debe ser lo más baja posible para luego ir aumentando según la respuesta. En el caso de los opiáceos se debe calcular la dosis equianalgésica por vía intratecal respecto a la dosis sistémica. El cálculo de dosis es especialmente importante cuando es necesario administrar un bolo, cuando se va a cambiar la concentración o se va a cambiar a otros fármacos. Las órdenes estandarizadas y el doble chequeo de los cálculos ayudan a reducir los errores en el cálculo de la dosis que pueden dar lugar a efectos muy graves.

—Validación farmacéutica de las prescripciones para verificar la compatibilidad y estabilidad de la mezcla y el cálculo de la dosis

—Procedimientos normalizados de trabajo para la elaboración en el Servicio de Farmacia: se debe realizar un doble chequeo de los cálculos, el etiquetado debe ser claro e indicar la vía de administración intratecal y mantener un registro de los opiáceos dispensados.

—Monitorización del paciente para la detección precoz de signos y síntomas de efectos adversos.

—Educación al paciente: el farmacéutico puede informar de los riesgos asociados a la medicación intratecal y de la necesidad de realizar cambios en la terapia si no se alcanza la analgesia deseada o si se producen efectos adversos.

MEZCLAS INTRATECALES RECOMENDADAS Y SU ESTABILIDAD

En la última conferencia de consenso en polianalgésia de 2007 (1), las mezclas intratecales se recomien-

dan a partir de segunda línea de tratamiento, como se muestra en la tabla III. Sin embargo, los estudios de estabilidad y seguridad de dichas mezclas son escasos. Y en el caso concreto de la morfina la mayoría de estudios evalúan la morfina sulfato que es la sal disponible en los Estados Unidos, sin embargo en Europa la sal disponible es clorhidrato y aunque extrapolemos los resultados, debemos ser conscientes de que la estabilidad podría no ser la misma. Además se desconoce si el riesgo de aparición de granulomas es diferente con dosis equipolentes de ambas sales (1).

TABLA III. ALGORITMO DE TERAPIA INTRATECAL

Primera línea	Morfina, hidromorfona*, ziconotide
Segunda línea	Fentanilo Morfina/hidromorfona* + ziconotide Morfina/hidromorfona + bupivacaína/clonidina
Tercera línea	Clonidina Morfina/hidromorfona*/fentanilo + bupivacaína y/o clonidina + ziconotide
Cuarta línea	Sufentanilo* Sufentanilo* + bupivacaína y/o clonidina + ziconotide
Quinta línea	Ropivacaína, buprenorfina, midazolam, meperidina, ketorolaco
Sexta línea	Agentes experimentales, gabapentina, octreótido, neostigmina, adenosina...

* No comercializados en España para uso intravenoso

En cualquier caso la selección de un fármaco específico o la combinación de fármacos en el mismo nivel o niveles inferiores, además de la bibliografía que sustenta su utilización, debería basarse en el juicio y experiencia del profesional médico que atiende al paciente y en la respuesta obtenida por el mismo durante el tratamiento.

Los estudios de estabilidad son estudios *in vitro* en los que se prepara la mezcla y se rellena un dispositivo que se conserva a 37 °C para simular las condiciones reales (temperatura corporal). La determinación de la concentración de los fármacos de la mezcla se realiza con cromatografía líquida de alta resolución y el periodo de estabilidad es aquel en que la concentración se mantiene por encima del 90% de la inicial.

La mayoría de los estudios utilizan concentraciones extremas de los fármacos (muy altas o muy bajas) para favorecer las interacciones entre los fármacos y el material del dispositivo y poder detectar incompatibilidades.

A continuación, se describen las combinaciones binarias y terciarias más frecuentes utilizadas en España, de las que se disponen datos en condiciones habituales de utilización y que han sido aceptadas como segunda y tercera línea de tratamiento en la infusión intratecal en el último consenso internacional (1), así como de otras menos frecuentes pero de las que hay datos de estabilidad disponibles.

Morfina y ziconotide

Ambos fármacos tienen aprobada la indicación de analgesia intratecal y están indicados en monoterapia de primera línea, pero si la respuesta es insuficiente su uso combinado se recomienda en segunda línea de tratamiento (1).

Ziconotide es un fármaco muy inestable, ya que se oxida muy fácilmente, reduciéndose drásticamente su estabilidad en mezclas con morfina, especialmente a altas concentraciones (15,16). Así, la mezcla de ziconotide 25 µg/ml con morfina sulfato 35 mg/ml solo mantiene el 90% de la concentración de ziconotide durante 8 días a 37 °C (15). Con menores concentraciones de morfina sulfato la estabilidad es mayor, así con 20 mg/ml de morfina sulfato la concentración de ziconotide se mantiene por encima del 90% de la inicial durante 19 días y si la concentración de morfina se reduce a 10 mg/ml la estabilidad aumenta a 34 días (16).

Por tanto se recomienda reducir al máximo la concentración de morfina para incrementar la estabilidad de la mezcla y poder espaciar los rellenos del dispositivo.

Morfina y bupivacaína

La evidencia clínica de esta mezcla es escasa y los resultados son mejores si a la infusión continua se añaden bolos de bupivacaína. La bupivacaína, añadida a dosis bajas, mejora la analgesia y reduce la tolerancia a la morfina; su uso se recomienda como segunda línea de tratamiento (1).

A pesar de la evidencia clínica, no existe ningún artículo publicado que evalúe la estabilidad de dicha mezcla. Se conoce la estabilidad de bupivacaína 7,5 mg/ml, que es superior a las 12 semanas (17). Y existen dos artículos que evalúan la mezcla ternaria de morfina, bupivacaína y clonidina. El primero de ellos, que además utiliza morfina clorhidrato, concluye que la concentración de los fármacos permanece superior al 96% a temperatura ambiente durante 90 días para una mezcla de morfina clorhidrato 6,7 mg/ml, bupivacaína 3 mg/ml y clonidina 30 µg/ml (18). El

segundo estudio utiliza el dispositivo Syncromed sometido a 37 °C y encuentra también que la concentración de los fármacos respecto a la inicial es superior al 96% durante 90 días para una mezcla de morfina sulfato 50 mg/ml, bupivacaína 25 mg/ml y clonidina 2 mg/ml (19).

Cabe esperar que una mezcla binaria de morfina y bupivacaína tenga al menos la misma estabilidad que la terciaria.

Morfina y clonidina

Esta combinación también se recomienda en segunda línea de tratamiento y aunque la evidencia clínica es superior a la de la mezcla de morfina y bupivacaína, se recomienda después de esta por los efectos adversos hipotensores de la clonidina. Además la adición de clonidina a la mezcla parece mitigar la formación de granulomas (1).

Un estudio de estabilidad que emplea un dispositivo Syncromed incubado a 37 °C con dos tipos de mezclas en su interior: morfina sulfato 20 mg/ml y clonidina 0,05 mg/ml o morfina sulfato 2 mg/ml y clonidina 1,84 mg/ml, concluye que la concentración de ambos permanece superior al 94% en ambos tipos de mezclas durante un periodo de 90 días (20).

Morfina, ziconotide y bupivacaína y/o clonidina

Las mezclas ternarias y cuaternarias se recomiendan en tercera línea de tratamiento (1), aunque los estudios de estabilidad para estas combinaciones son muy escasos y como en el caso de las mezclas binarias con ziconotide, este es el fármaco limitante de la estabilidad por su facilidad para degradarse.

En un estudio de estabilidad de una mezcla de ziconotide 25 µg/ml y bupivacaína 5 mg/ml, la concentración de ziconotide solo se mantenía por encima del 90% de la inicial durante 22 días (21). No hay ningún estudio de mezcla ternaria de morfina, ziconotide y bupivacaína.

En otro estudio de estabilidad de una mezcla ternaria de morfina sulfato 35 mg/ml, ziconotide 25 µg/ml y clonidina 2 mg/ml, la concentración de ziconotide solo se mantiene superior al 90% durante 6 días, siendo del 70% a los 22 días (22).

Otras combinaciones con estudios de estabilidad

—Baclofeno y clonidina: la estabilidad de una mezcla de baclofeno 1.000 µg/ml y clonidina 200 µg/ml se

ha evaluado en un sistema de infusión intratecal implantable a 37 °C, observándose que ambos fármacos mantenían una concentración superior al 90% de la inicial durante 14 semanas (23).

—Ziconotide y baclofeno: la estabilidad de la mezcla de ziconotide y baclofeno, con una concentración inicial de ziconotide de 25 µg/ml y de baclofeno de 1,5 o 2 mg/ml, es de 12 y 20 días respectivamente, nuevamente siendo ziconotide el fármaco limitante cuya concentración era inferior al 90% transcurrido el tiempo especificado (24). En este estudio para la concentración de baclofeno de 1,5 mg/ml se utilizó un preparado comercial, pero para la de 2 mg/ml se partió de materia prima en polvo. Se desconoce si el hecho de utilizar polvo puede favorecer la estabilidad.

—Ziconotide y clonidina: la mezcla de ziconotide 25 µg/ml y clonidina 2 mg/ml mantiene una concentración de ziconotide por encima del 90% durante al menos 60 días (22).

—Ziconotide y fentanilo: la mezcla de ziconotide a 25 µg/ml y fentanilo a 1 mg/ml mantiene concentraciones de ziconotide por encima del 90% durante 26 días (25), por lo que podría ser una alternativa de interés al uso de morfina, ya que fentanilo se relaciona con una mayor potencia analgésica y con un menor riesgo de aparición de granulomas (26).

CONCLUSIÓN

Muchas de las combinaciones de fármacos para analgesia intratecal actualmente aceptadas, lo son y son recomendadas en consensos internacionales, en base a una cierta evidencia clínica de eficacia/efectividad. A pesar de ello los estudios de estabilidad y seguridad de dichas mezclas son escasos. Por todo ello, la colaboración entre diferentes disciplinas sigue siendo esencial para la mejora constante de la práctica clínica del tratamiento del dolor. El farmacéutico, como experto del medicamento e integrado en el equipo interdisciplinar, puede y debe añadir garantía de calidad a todo el proceso, ya que como se ha descrito, la elaboración de estas mezclas requiere altos estándares de calidad que garanticen su estabilidad y su esterilidad. El farmacéutico debe evaluar la estabilidad de la mezcla solicitada consultando la bibliografía y debe establecer unos procedimientos estandarizados para su preparación, que garanticen que son elaboradas por personal cualificado y entrenado en técnicas de manipulación aséptica y en unas instalaciones adecuadas, todo ello para evitar preparaciones incorrectas o contaminaciones que pueden tener resultados dramáticos para el paciente.

Pero además de en el proceso de elaboración, la responsabilidad del farmacéutico debe ir más allá, participando en la elección segura de los fármacos componentes, comprobando minuciosamente los cálculos y documentando su administración y la evolución del paciente, todo ello con el fin último de mejorar la seguridad del tratamiento en el paciente.

Pocos estudios existen sobre la estabilidad de las mezclas recomendadas a partir de segunda línea de analgesia intratecal y la mayoría de estudios son estadounidenses por lo que en el caso de la morfina, la empleada en los estudios es la sal sulfato y no la clorhidrato, que es la formulada en inyectables en Europa. Interesa que estas mezclas sean estables el máximo de tiempo posible para poder espaciar los rellenos del dispositivo implantado, pero esto choca con la necesidad de incrementar la concentración de las mezclas porque trabajamos con volúmenes pequeños, normalmente 20 ml, lo que reduce la estabilidad de las mezclas y favorece la aparición de granulomas. Las mezclas más problemáticas son las que contienen ziconotide porque es un fármaco muy sensible a la degradación cuando se mezcla con otros, siendo el fármaco limitante de las mezclas que lo contienen, sin embargo las mezclas con ziconotide se recomiendan desde segunda línea de tratamiento por su evidencia clínica.

Por tanto, vemos una divergencia entre las recomendaciones de los consensos internacionales y los estudios de estabilidad y seguridad de las mezclas recomendadas, por lo que es preciso realizar más estudios para poder garantizar la calidad, con respecto a la estabilidad, y la efectividad y seguridad de dichas mezclas a largo plazo.

CORRESPONDENCIA:

M^a Pilar Ortega García
Servicio de Farmacia
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Av. Tres Cruces, 2
46014 Valencia
e-mail: ortega_mpi@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Deer Y, Krames E, Hassenbusch S, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the management of pain by intrathecal (Intraspinal) Drug delivery report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*. 2007;10(4):300-28.
- Minguez A. Fármacos utilizados en infusión espinal. En: Cerdá-Olmedo G, Franco-Gay ML, Insausti J et al (editores). SGNM: Guía práctica de infusión espinal. Valencia: Spanish Group of neuromodulation; 2006. p. 40-52.
- Lawson EF, Wallace MS. Current developments in intraspinal agents for cancer and noncancer pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:8-16.
- Uriarte E, Insausti J. Métodos y sistemas: 1. Fase de prueba. 2. Sistema definitivo. En: Cerdá-Olmedo G, Franco-Gay ML, Insausti J et al (editores). SGNM: Guía práctica de infusión espinal. Valencia: Spanish Group of neuromodulation. 2006. p. 68-79.
- Ficha técnica Morfina 1% [citado 15-06-2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=42221&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
- Ficha técnica Prialat [citado 15-06-2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000551/WC500041929.pdf.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales [citado 15-06-2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>.
- Ficha técnica Lioresal intratecal [citado 15-06-2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62347&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
- Ghaffoor V, Epshteyn M, Carlson G, et al. Intrathecal drug therapy for long-term pain management. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64:2447-61.
- Gennaro A, et al. (editors). Remington: The science and practice of pharmacy. 20th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins. 2000.
- USP General Chapter 797 Pharmaceutical Compounding: Sterile preparations Rockville, MD: USP Convention, January 1, 2004.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. *Am J Health-Syst Pharm*. 2000;57:1150-69.
- Real Decreto 175/2001 sobre normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales [citado 30-06-2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2001/03/16/pdfs/A09746-09755.pdf>.
- Ghahfoor VL, Epshteyn M, Carlson GH, et al. Intrathecal drug therapy for long-term pain management. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64:2447-61.
- Shields DE, Montenegro R, Ragusa M. Chemical stability of admixtures combining ziconotide with morphine or hydromorphone during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation*. 2005;8(4):257-63.
- Shields DE, Aclan J, Szatkowski A. Chemical stability of admixtures containing ziconotide 25 mcg/mL and morphine sulfate 10 mg/mL or 20 mg/mL during simulated intrathecal administration. *Int J Pharm Compounding*. 2008;12(6):553-7.
- Hildebrand KR, Elsberry DE, Deer TR. Stability, compatibility, and safety of intrathecal bupivacaine administered via an implantable delivery system. *Clin*

- J Pain 2001;17:239-44.
18. Wulf H, Gleim M, Mignat C. The stability of mixtures of morphine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride and clonidine hydrochloride in portable pump reservoirs for the management of chronic pain syndromes. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9:308-11.
 19. Classen AM, Wimbish GH, Kupiec TC. Stability of admixture containing morphine sulphate, bupivacaine hydrochloride and clonidina hydrochloride in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:603-11.
 20. Hildebrand KR, Elsberry DD, Hassenbusch SJ. Stability and compatibility of morphine-clonidine admixtures in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25 (5):464-71.
 21. Shields D, Montenegro R, Aclan J. Chemical stability of an admixture combining ziconotide and bupivacaine during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation.* 2007;10(suppl 1):1-5.
 22. Shields D, Montenegro R. Chemical stability of ziconotide-clonidine hydrochloride admixtures with and without morphine sulfate during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation.* 2007;10(suppl 1):6-11.
 23. Alvarez JC, De Mazancourt P, Chartier-Kastler E, Denys P. Drug stability testing to support clinical feasibility investigations for intrathecal baclofen clonidine admixture. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:268-72.
 24. Shields D, Montenegro R, Aclan J. Chemical stability of admixtures combining ziconotide with baclofen during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation.* 2007;10(suppl 1):12-7.
 25. Shields DE, Aclan J, Szatkowski A. Chemical stability of admixtures combining ziconotide with fentanyl or sufentanil during simulated intrathecal administration. *Int J Pharm Compound.* 2008; 12(5):463-6.
 26. Waara-Wolleat KL, Hildebrand KR, Stewart GR. A review of intrathecal fentanyl and sufentanil for the treatment of chronic pain. *Pain Med.* 2006;7:251-9.