Rev. Latino-Am. Enfermagem
2022;30:e3622
DOI: 10.1590/1518-8345.5869.3622
www.eerp.usp.br/rlae

RLAE
Revista Latino-Americana de Enfermagem

Artículo Original

Estabilidad del clorhidrato de vancomicina utilizado en soluciones de sellado antimicrobiano para catéteres intravenosos centrales*

Daniele Porto Barros[1,2]
https://orcid.org/0000-0002-4388-3793
Priscilla Sete de Carvalho Onofre[1,2]
https://orcid.org/0000-0002-8830-0993
Fernando Luiz Affonso Fonseca[3]
https://orcid.org/0000-0003-1223-1589
Paulo César Pires Rosa[4]
https://orcid.org/0000-0003-3665-8878
Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira[1]
https://orcid.org/0000-0002-9246-2354
Maria Angélica Sorgini Peterlini[1]
https://orcid.org/0000-0003-1769-4662

Destacados: (1) Ambas temperaturas provocaron un cambio en el pH y la concentración del antimicrobiano. **(2)** El clorhidrato de vancomicina a 22°C presentó menos variación en el comportamiento químico. **(3)** La combinación de fármacos dio como resultado una modificación de la estabilidad física. **(4)** La combinación de fármacos dio como resultado una solución con incompatibilidad física.

Objetivo: verificar la estabilidad del clorhidrato de vancomicina en soluciones de sellado antimicrobiano solo y combinado con heparina sódica según la temperatura y el tiempo de combinación. **Método:** estudio experimental diseñado para analizar el potencial de hidrógeno y la concentración por cromatografía líquida de alta resolución de soluciones de clorhidrato de vancomicina (n=06) y de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica (n=06). Las soluciones estudiadas fueron sometidas a ausencia de luz, 22°C y 37°C. Se realizaron análisis por triplicado (n=192) en el momento inicial (T0), a las tres (T3), ocho (T8) y 24 horas (T24) después de la preparación. Los datos fueron sometidos a análisis de varianza (p≤0,05). **Resultados:** la concentración de antimicrobiano a 22°C mostró una reducción (T0-T8) y un posterior aumento (T24); el potencial de hidrógeno disminuyó significativamente con el tiempo. A 37°C, la concentración aumentó hasta T3 y disminuyó en T24, el potencial de hidrógeno disminuyó hasta las 24 horas. La concentración de las soluciones de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica mostró variación con la reducción a 22°C acompañada de un aumento del potencial de hidrógeno. Mediante inspección visual se observó la formación de un precipitado al combinar clorhidrato de vancomicina y heparina sódica (T3). **Conclusión:** el clorhidrato de vancomicina (5 mg/ml) presentó evidencia de estabilidad farmacológica e incompatibilidad física con la heparina sódica (100 UI/ml) después de las tres horas de haberse realizado la combinación en las soluciones de sellado antimicrobiano estudiadas.

Descriptores: Infecciones Relacionadas con Catéteres; Estabilidad de Medicamentos; Infusiones Intravenosas; Vancomicina; Heparina; Enfermería.

* Artículo parte de la tesis de doctorado "Estabilidad del clorhidrato de vancomicina utilizado en la técnica de sellado antimicrobiano para la descontaminación de catéteres intravenosos centrales", presentada en la Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil. Este artículo hace referencia a la convocatoria "Innovación en la práctica, docencia o investigación en salud y enfermería". Apoyo financiero del Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Proceso 311296/2013-0 y 462183/2014-9, Brasil.

[1] Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.
[2] Becaria de la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.
[3] Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Campinas, SP, Brasil.
[4] Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Diadema, SP, Brasil.

Cómo citar este artículo

Barros DP, Onofre PSC, Fonseca FLA, Rosa PCP, Pedreira MLG, Peterlini MAS. Stability of vancomycin hydrochloride employed in antimicrobial seal solutions of central intravenous catheters. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2022;30:e3621. [Access month day year]; Available in: URL. https://doi.org/10.1590/1518-8345.5869.3621

Introducción

Los pacientes graves suelen necesitar múltiples fármacos, casi todos administrados por vía intravenosa, con el fin de garantizar niveles plasmáticos en la concentración y tiempo necesarios para una adecuada respuesta terapéutica[1]. Por ende, se indica el uso de catéteres intravenosos centrales (CIC), debido a las características de la mayoría de los fármacos utilizados, osmolaridad y potencial de hidrógeno (pH), entre otras[2-4].

Es fundamental preservar el CIC en pacientes con enfermedades crónicas. Sin embargo, el uso prolongado de estos dispositivos es un factor que predispone a la infección del torrente sanguíneo asociada al catéter central (ITSAC)[5-6], debido a la formación de biofilm en el lumen del catéter[7]. La intervención tradicional consiste en retirar el dispositivo. Sin embargo, esto no siempre es factible para dichos pacientes, dado que el acceso a la red vascular se encuentra restringido debido a múltiples punciones y tratamientos, y a la condición clínica, factores que dificultan las intervenciones o los procedimientos invasivos.

Por ende, el uso de la técnica de sellado con antimicrobianos en CIC se presenta como coadyuvante en el tratamiento[2,5]. Comprende la administración de un antimicrobiano, preferentemente clorhidrato de vancomicina[5,8-9], en el lumen del catéter a una concentración de 100 a 1.000 veces mayor que el inhibidor mínimo habitualmente utilizado para el tratamiento sistémico[8], que a menudo se utiliza en combinación con heparina sódica[10-11].

La solución utilizada en el lumen del CIC tiene la función de descontaminación, condición *sine qua non* para mantener la estabilidad de los fármacos en el interior del dispositivo durante el tiempo indicado para el efecto esperado[8,11].

Hay estudios indican que el sellado antimicrobiano puede permanecer en el lumen del catéter intravenoso por un largo período, con el fin de superar la barrera formada por el biofilm microbiano[8-9,11-12].

Sin embargo, no hay evidencias relacionadas con el volumen máximo que se puede administrar, el tiempo de permanencia de la solución en el lumen del catéter, la frecuencia de uso, la concentración adecuada y la combinación con anticoagulante[5,8,12]. La mayoría de los estudios clínicos proponen un mínimo de ocho horas al día para lograr la acción esperada[8-9,12]. Pero, también se recomienda que la solución permanezca entre 24 y 48 horas dentro del CIC[8].

Por ende, la estabilidad del antimicrobiano cuando se lo combina con heparina sódica aún genera preocupación. Si bien estos fenómenos dependen, entre otros factores, de la concentración del fármaco, también es necesario evaluar la exposición a temperaturas más altas y el tiempo de contacto entre los fármacos[9,11-12].

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue verificar la estabilidad fisicoquímica del clorhidrato de vancomicina en soluciones de sellado antimicrobiano solo y combinado con heparina sódica según la temperatura y el tiempo de combinación.

Método

Diseño del estudio

Investigación de tipo experimental, que imita la práctica clínica de administración de sellados antimicrobianos en CIC.

Lugar del estudio

Laboratorio de Experimentos de Enfermería (LEEnf) de la Escuela Paulista de Enfermería de la Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Periodo de recolección de datos

La recolección de datos se llevó a cabo entre mayo y julio de 2018.

Muestra

Soluciones de clorhidrato de vancomicina en solución salina (SF) y combinada con heparina sódica, similares a las que se utilizan en la técnica de sellado antimicrobiano en catéteres intravenosos centrales.

Definición de la muestra

La muestra estuvo compuesta por 12 soluciones, tres de clorhidrato de vancomicina a 22°C, tres de clorhidrato de vancomicina a 37°C, tres que contenían la combinación del antimicrobiano y heparina sódica a 22°C y tres que contenían la combinación del antimicrobiano y heparina sódica a 37°C. Las soluciones fueron preparadas por un solo investigador y las mediciones de pH y concentración se realizaron en el momento inicial (T0), a las tres (T3), ocho (T8) y 24 horas (T24). Los controles de concentración se realizaron por triplicado, lo que dio como resultado 192 mediciones (48 de pH y 144 de concentración).

Variables del estudio

Para simular la práctica clínica de administración de sellados antimicrobianos, los experimentos se realizaron en condiciones controladas de luz y temperatura. La temperatura elegida para imitar la temperatura corporal fue de 37°C. Las concentraciones de fármacos se basaron en las Directrices Prácticas de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)[13]. Se estudiaron dos

soluciones diferentes, clorhidrato de vancomicina (5 mg/ml) y la combinación del antimicrobiano (5 mg/ml) con heparina sódica (100 UI/ml). Las condiciones de análisis programadas en el cromatógrafo fueron: fase móvil (FM) en modo isocrático, flujo de 1 ml/min; temperatura de la columna de 30ºC, detector ultravioleta (UV) con longitud de onda de 220 nanómetros (nm), inyección de 20 microlitros (µL) y tiempo de corrida analítica de 14 minutos (min.).

Instrumentos utilizados para la recolección de la información

Se midió el pH de las soluciones utilizando un medidor digital de mesa (Kasvi® K39-2014B, Curitiba, Brasil) y la concentración del agente antimicrobiano mediante metodología analítica de cromatografía líquida de alta resolución - CLAE (HPLC Modular Agilent Technologies® - 1260 Infinity Series HPLC), utilizando una columna de fase reversa tipo C18 de 4,6 x 250 mm y un tamaño de partícula de 5 micrómetros (µm) (Thermo Scientific® - ODS Hypersil, Massachussetts, Estados Unidos, lote: 13359). Para el procedimiento diario de limpieza de la columna analítica del equipo CLAE, se estableció una solución compuesta por 80% de metanol y 20% de agua desionizada, durante 20 minutos, con un flujo de 1 ml/min. A continuación, se programaron los parámetros cromatográficos. Las condiciones de análisis programadas en el equipo fueron: fase móvil – FM (acetonitrilo al 8% y solución de apareamiento iónico al 92%) en modo isocrático, flujo de 1 ml/min; temperatura de la columna de 30ºC, detector UV con longitud de onda de 220 nm, inyección de 20 µL y tiempo de corrida analítica de 14 minutos. Las soluciones fueron preparadas en campana extractora (Sppencer® SP1050-25, São Paulo, Brasil), utilizando técnica aséptica, con jeringas de polipropileno (3 ml y 10 ml) y agujas de acero inoxidable (30,0 x 0,8 mm) estériles. Se utilizó clorhidrato de vancomicina (500 mg), heparina sódica (5.000 - UI/ml) y SF en bolsa flexible de polipropileno transparente de 100 ml. Los medicamentos, diluyentes y materiales desechables que se utilizaron en el experimento pertenecían al mismo lote de fabricación y estaban dentro de la fecha de caducidad. Las soluciones experimentales se colocaron en frascos de vidrio color ámbar, con el fin de imitar la ausencia de luz a la que están sometidas las soluciones cuando están dentro de los catéteres.

Recolección de datos

Antes de la verificación de la concentración de clorhidrato de vancomicina, se realizó la validación de la metodología analítica por CLAE con base en las premisas establecidas en la Resolución RE número 166 de 2017 de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)[14] de Brasil, en la guía ICH Q2(R1) de la *International Conference on Harmonization* de 2005[15] y en la Farmacopea de los Estados Unidos (*United States Pharmacopeia* – USP 32)[16] para los parámetros de selectividad, linealidad, precisión y exactitud. Después de preparar las soluciones, se realizó la inspección visual y el control de pH. Para analizar las concentraciones de clorhidrato de vancomicina fue necesario adaptar la condición cromatográfica ajustando la muestra del fármaco al rango de trabajo lineal de 0,1 mg/ml.

Procesamiento y análisis de datos

Los resultados se presentan en función de las medias de mediciones de pH y concentración por triplicado en porcentaje y en miligramos por mililitro, calculados teniendo en cuenta el área del pico cromatográfico de clorhidrato de vancomicina de cada muestra en los tiempos establecidos. El análisis estadístico se realizó mediante el modelo de regresión lineal multinivel, análisis de varianza (ANOVA) y comparaciones múltiples con corrección de Bonferroni. Para todas las pruebas estadísticas se adoptó un nivel de significación del 5%. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando los programas SPSS 20.0 y Stata 12.

Aspectos éticos

El estudio fue sometido a la evaluación del Comité de Ética en Investigación (CEI) de la Unifesp y aprobado bajo el dictamen N.º 8942030117.

Resultados

Los resultados del estudio de concentración y pH se obtuvieron mediante el análisis de 12 soluciones de clorhidrato de vancomicina y de la combinación de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica. En la Tabla 1 se muestran los resultados del estudio de la concentración y del pH de las soluciones según la variación de tiempo y temperatura.

Tabla 1 – Concentración y potencial de hidrógeno de las soluciones de clorhidrato de vancomicina (n=6) y de la combinación de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica (n=6) según temperatura y tiempo. São Paulo, SP, Brasil, 2018

Temperatura	Tipo de solución	Tiempo	Concentración (%) media ± de (mín-máx)	Concentración (mg/ml) media ± de (mín-máx)	Potencial de hidrógeno media ± de (mín-máx)
22ºC	Solución de clorhidrato de vancomicina	T0	101,93 ± 1,66* (100,75-104,33)	5,10 ± 0,08* (5,04-5,22)	3,76 ± 0,05* (3,73-3,82)
		T3	101,45 ± 1,46 (99,54-103,58)	5,07 ± 0,07 (4,98-5,18)	3,73 ± 0,01* (3,73-3,74)
		T8	100,31 ± 0,87† (99,39-101,39)	5,02 ± 0,04† (4,97-5,07)	3,74 ± 0,01* (3,73-3,75)
		T24	102,50 ± 1,46* (100,52-104,44)	5,12 ± 0,07* (5,03-5,22)	3,59 ± 0,03† (3,56-3,62)
		p	<0,05	<0,05	<0,05
	Solución de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica	T0	101,73 ± 3,81* (95,50-106,64)	5,09 ± 0,19* (4,78-5,33)	3,63 ± 0,03† (3,60-3,65)
		T3	99,01 ± 1,56† (97,49-101,24)	4,95 ± 0,08† (4,87-5,06)	3,59 ± 0,02† (3,58-3,61)
		T8	97,38 ± 1,20† (95,60-98,80)	4,87 ± 0,06† (4,78-4,94)	3,64 ± 0,04† (3,61-3,69)
		T24	96,34 ± 1,70† (94,36-99,44)	4,82 ± 0,08† (4,72-4,97)	4,00 ± 0,02* (3,99-4,02)
		p	<0,05	<0,05	<0,05
37ºC	Solución de clorhidrato de vancomicina	T0	97,79 ± 0,69† (96,99-98,97)	4,89 ± 0,03† (4,85-4,95)	3,73 ± 0,02* (3,71-3,74)
		T3	101,96 ± 1,13* (100,25-102,92)	5,10 ± 0,06* (5,01-5,15)	3,69 ± 0,02† (3,68-3,71)
		T8	100,73 ± 1,69* (98,77-102,58)	5,04 ± 0,08* (4,94-5,13)	3,67 ± 0,01† (3,66-3,68)
		T24	98,35 ± 2,80† (95,41-101,83)	4,92 ± 0,14† (4,77-5,09)	3,68 ± 0,02† (3,66-3,69)
		p	<0,05	<0,05	0,05
	Solución de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica	T0	94,91 ± 1,76† (92,68-96,80)	4,75 ± 0,09† (4,63-4,84)	3,80 ± 0,02 (3,78-3,82)
		T3	95,12 ± 1,29† (93,19-96,80)	4,76 ± 0,06† (4,66-4,84)	3,75 ± 0,07 (3,68-3,82)
		T8	95,05 ± 3,15† (90,84-99,43)	4,75 ± 0,16† (4,54-4,97)	3,75 ± 0,04 (3,72-3,79)
		T24	96,94 ± 1,23* (94,94-98,42)	4,85 ± 0,06* (4,75-4,92)	3,78 ± 0,01 (3,78-3,79)
		p	0,001	0,001	0,389

*Análisis de variancia (ANOVA); †Comparaciones múltiples con corrección de Bonferroni; (*) y (†) presentan diferentes medias entre los momentos de evaluación para cada tratamiento. Los resultados se expresan en media ± desviación estándar

La Tabla 1 muestra una reducción en la concentración de clorhidrato de vancomicina a 22°C en T0 y T8 con un aumento posterior en T24. En cuanto al pH, hubo una reducción con el tiempo.

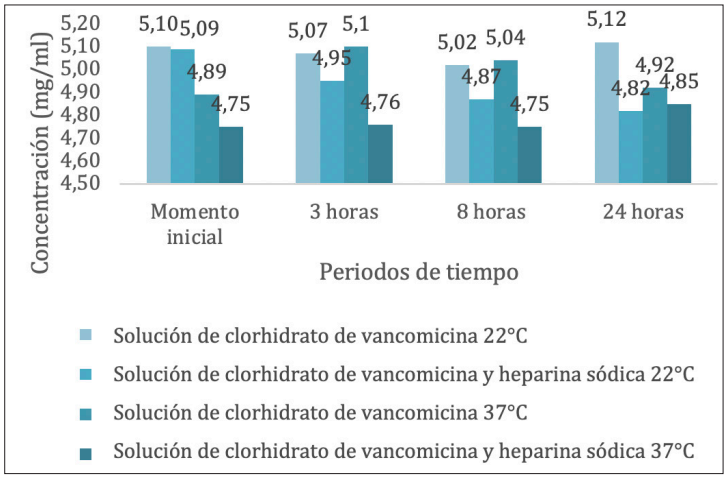
La concentración de clorhidrato de vancomicina sometida a una temperatura de 37°C presentó un aumento tanto en el momento inicial como a las tres horas de la preparación y un posterior descenso a las 24 horas (Tabla 1). En cuanto al pH, no hubo una variación significativa con respecto a los valores registrados en las soluciones de clorhidrato de vancomicina a 22°C, se registró una reducción en la escala de pH desde el momento inicial hasta las 24 horas como se muestra en la Tabla 1.

En cuanto a la solución en la que se combina clorhidrato de vancomicina y heparina sódica a 22°C, se observó que el pH fue menor a las tres horas de la preparación y mayor a las 24 horas. En que lo que respecta a la concentración, hubo una disminución de los valores de alrededor del 5% del antimicrobiano a lo largo del tiempo (Tabla 1).

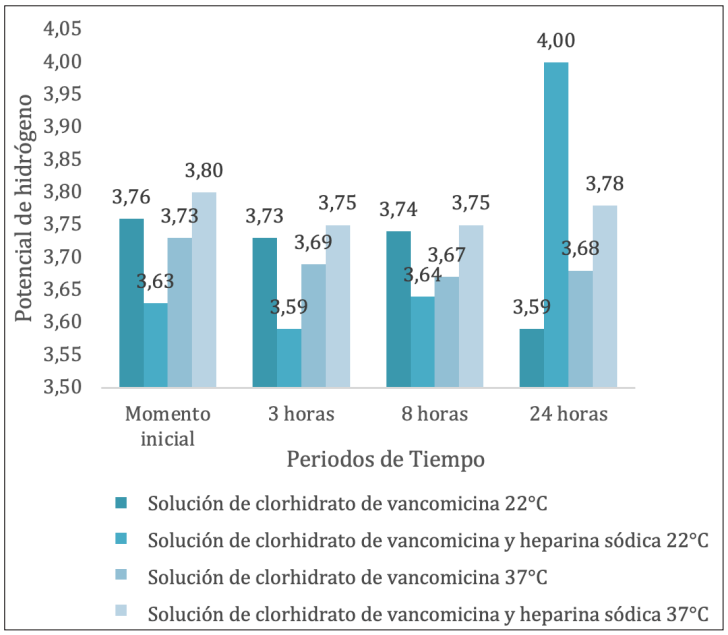
Se observó que las soluciones de clorhidrato de vancomicina con heparina sódica, al ser sometidas a 37°C, presentaron el mayor valor de pH en T0, pero con menor variación. En cuanto a la concentración, mostraron una disminución con el valor más bajo en el momento inicial, alcanzando su concentración máxima a las 24 horas de la preparación de las soluciones (Tabla 1).

Para demostrar gráficamente la variación de concentración y pH obtenida en el estudio, se presentan en la Figura 1 los resultados según el tiempo de preparación de las soluciones.

A*



B†



*A = Concentración; †B = Potencial de hidrógeno

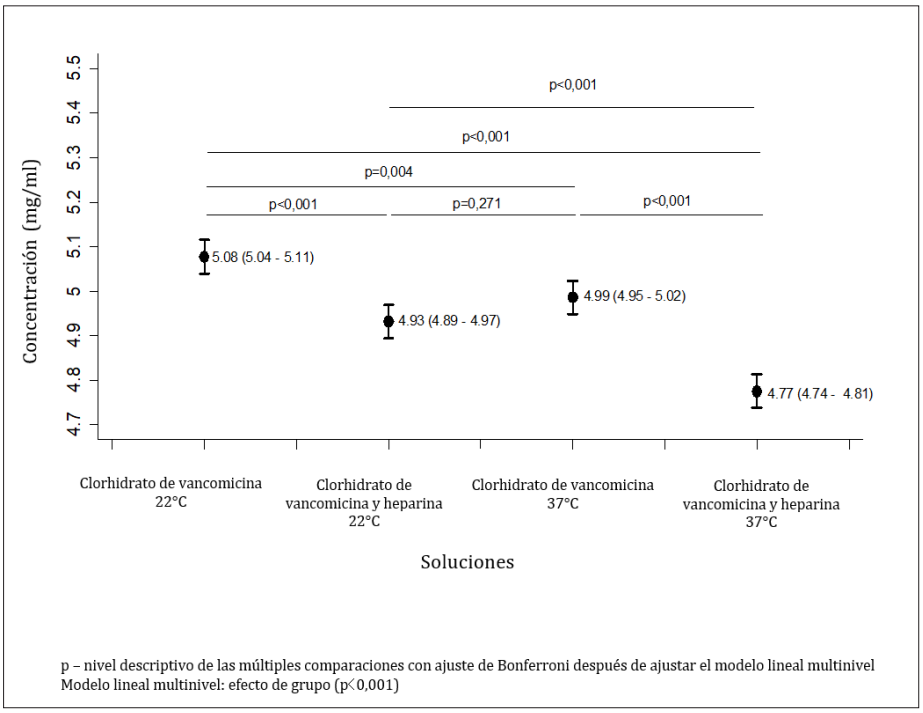
Figura 1 – Medias de concentración y potencial de hidrógeno de las soluciones de clorhidrato de vancomicina y de la combinación de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica según tiempo de uso y temperatura de exposición. São Paulo, SP, Brasil, 2018

En la Figura 1 se observa que la temperatura de 22°C provocó menor variación en las concentraciones, pero que las soluciones que combinaban el antimicrobiano con heparina sódica registraron reducción en la concentración, incluso a 22°C. Sin embargo, en la solución de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica a 37°C, la concentración comenzó a disminuir, inmediatamente después de la preparación, a un valor inferior a la concentración teórica esperada (5 mg/ml).

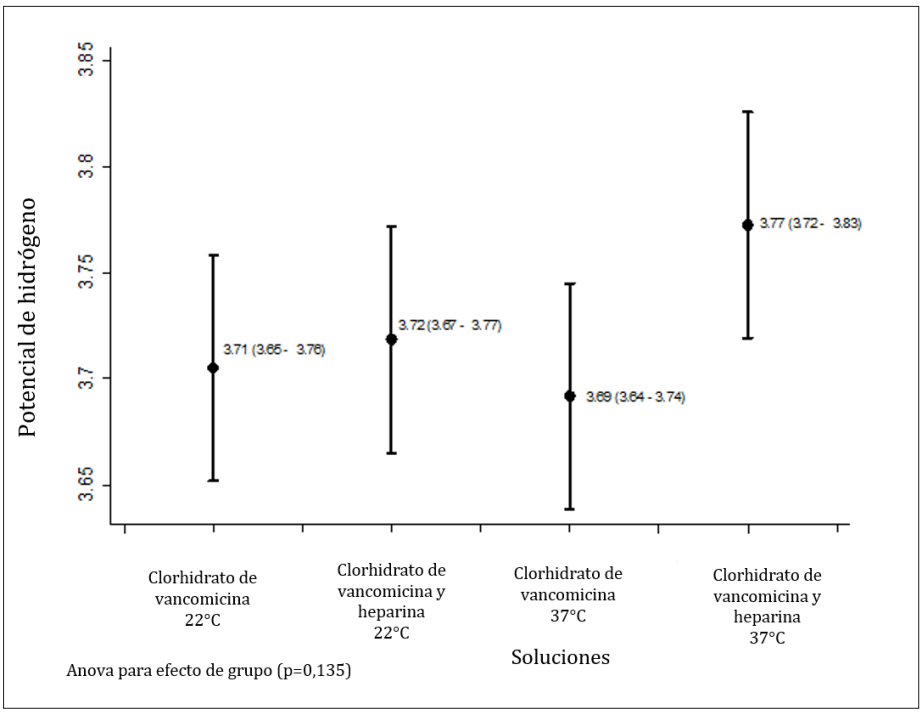
En cuanto al análisis del pH del antimicrobiano, a ambas temperaturas, se observó que los valores se mantuvieron similares, excepto a las 24 horas a 22°C, que fue más ácido (Tabla 1).

Se realizaron múltiples comparaciones entre las soluciones de clorhidrato de vancomicina y las que combinaban clorhidrato de vancomicina y heparina sódica a ambas temperaturas y en los cuatro intervalos de tiempo establecidos como se muestra en la Figura 2.

A*



B†



*A = Concentración; †B = Potencial de hidrógeno

Figura 2 – Concentración y potencial de hidrógeno de las soluciones de clorhidrato de vancomicina y de la combinación de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica según la influencia del tiempo y de la temperatura en múltiples comparaciones pareadas (prueba *posteriori* de Bonferroni). São Paulo, SP, Brasil, 2018

Las múltiples comparaciones matemáticas realizadas en el estudio de las soluciones de clorhidrato de vancomicina mostraron una reducción estadísticamente significativa en la concentración del antimicrobiano en combinación con la heparina sódica con el aumento del pH en las soluciones sometidas a 37ºC (Figura 2).

La inspección visual de las soluciones mostró la formación de precipitado en la combinación de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica, a las tres horas, independientemente de la temperatura (Figura 3).

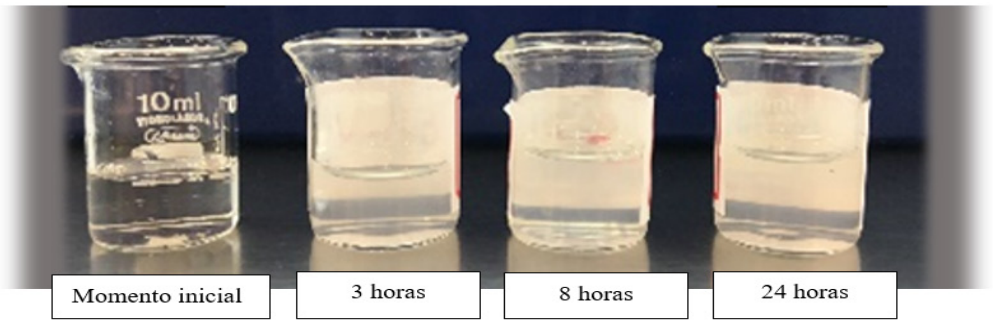


Figura 3 - Solución de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica en los siguientes tiempos: momento inicial; a las tres; ocho y 24 horas de uso de las soluciones a una temperatura de 22°C; y con formación de una solución turbia a las tres horas de preparación. São Paulo, SP, Brasil, 2018

Discusión

El estudio actual se llevó a cabo mediante un proceso que imita la práctica clínica de la técnica de sellado con antimicrobianos en CIC, a temperaturas de 22°C y 37°C. Las concentraciones de las soluciones de clorhidrato de vancomicina a ambas temperaturas fueron cercanas al 100% (concentración teórica esperada de 5 mg/ml); además, se mantuvieron durante las 24 horas posteriores a la preparación, lo que confirma el argumento sobre la evaluación de la concentración de clorhidrato de vancomicina mediante el método CLAE, que reveló la estabilidad farmacológica del antimicrobiano hasta por 24 horas a temperatura ambiente[17].

Sin embargo, la combinación de clorhidrato de vancomicina con heparina sódica generó la formación de un precipitado dentro de las tres horas a ambas temperaturas, así como una reducción en la concentración del antimicrobiano a 37°C.

Se sabe que el perfil predominante de las incompatibilidades entre los medicamentos con los riesgos potenciales para el paciente está relacionado con la clase de antimicrobianos, y que la combinación de medicamentos puede inactivar el principio activo del producto o provocar un cuadro de toxicidad, lo que genera incertidumbre en la eficacia terapéutica[18-19]. El reconocimiento de las incompatibilidades farmacológicas permite evitar tanto situaciones adversas como la aparición de toxicidad[20-21].

Para asegurar la eficacia del clorhidrato de vancomicina en la descontaminación de los CIC, la variación de la concentración del fármaco debe ser inferior al 10% durante todo el tiempo que la solución permanezca en el interior del dispositivo intravenoso, teniendo en cuenta, incluso, los materiales de los CIC[22].

Al analizar las concentraciones de la solución de clorhidrato de vancomicina a 22°C en el presente experimento, en el cual las soluciones se mantuvieron en frascos de vidrio color ámbar, se observa que, a pesar de que hubo un ligero cambio en los valores, la mayor variación se registró en un período de ocho y 24 horas, el aumento de la concentración del antimicrobiano a las 24 horas de uso de la solución fue del 2% ($p>0,05$), por lo que se puede inferir que es probable que el tiempo influya en la estabilidad del fármaco.

En cuanto al pH, la solución de clorhidrato de vancomicina a una temperatura de 22ºC mostró una reducción con el tiempo, lo que acentúa el perfil ácido del fármaco. En ese caso se obtuvo el mayor índice de acidez de todas las mediciones; sin embargo, el comportamiento del pH en el tiempo fue similar. Dichos valores comprenden el rango de referencia antimicrobiano que especifica el fabricante, de 2,5 a 5,5[23].

Un estudio sobre estabilidad de fármacos afirma que los valores extremos de pH pueden hacer que las soluciones se vuelvan inestables y se consideran elementos clave para la compatibilidad fisicoquímica de las soluciones[24].

Los cambios de temperatura a los que se someten las soluciones pueden provocar cambios en el pH y, por ende, inestabilidad farmacológica[18,21,25]. Sin embargo, en esta investigación, en lo que respecta al pH, las soluciones de

clorhidrato de vancomicina registraron pocas variaciones en el tiempo a 37°C. Asimismo, al comparar las soluciones de clorhidrato de vancomicina a 22°C con las soluciones del antimicrobiano a 37°C se observa un comportamiento similar, con una reducción de los valores a lo largo del tiempo y con una variación de menos de 0,1 punto en la escala de pH.

Al ser sometida a una temperatura de 37°C, la solución de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica registró una media de pH superior a la de las demás medias obtenidas en la investigación, pero con una reducción del pH de 0,02 punto desde el momento inicial hasta las 24 horas posteriores a la preparación. La mayor variación se presentó en las soluciones que combinaban el antimicrobiano con la heparina sódica a 22°C, registrando un aumento del pH de 0,37 punto en el tiempo. Por lo tanto, se puede considerar que, en este experimento, el aumento de la temperatura no afectó el grado de concentración de iones de hidrógeno de las soluciones de clorhidrato de vancomicina; pero si generó una reducción de la concentración del antimicrobiano después de 24 horas cuando se lo combinó con heparina sódica.

Según la Farmacopea Americana[16], el fármaco debe tener del 90% al 110% de la concentración indicada en la etiqueta. Al comparar las concentraciones de las soluciones inmediatamente después de su preparación, se pudo observar que hubo una variación en la concentración de clorhidrato de vancomicina en el momento inicial de preparación de las ampollas, pero se encontraba dentro del límite de tolerancia establecido. Sin embargo, al evaluar la concentración de clorhidrato de vancomicina cuando se lo combinó con heparina sódica a 22°C, se pudo observar una reducción de más del 5% en los valores desde el momento inicial hasta las 24 horas de uso de las soluciones.

Al establecer una comparación, en la presente investigación, entre las soluciones sometidas a 22°C, se observó que la mayor variación de concentración del fármaco se dio en las soluciones que lo combinaban con heparina sódica, donde se registró una disminución de la concentración del antimicrobiano a lo largo del tiempo. Cuando la solución que contenía clorhidrato de vancomicina y heparina sódica fue sometida a 37°C, presentó valores de concentración inferiores a los del resto de las soluciones del experimento. En cuanto al pH, el mayor valor obtenido en el experimento se registró en las soluciones de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica a 22°C en 24 horas, que alcanzó un valor de 4,0; o sea, 0,41 punto más que el valor que arrojó la solución del antimicrobiano a la misma temperatura y en el mismo período de tiempo, este hecho sugiere que el anticoagulante interfiere en la estabilidad del clorhidrato de vancomicina.

Las soluciones de clorhidrato de vancomicina solo o combinado con heparina sódica han sido identificadas como las mejores alternativas para tratar la ITSAC por microorganismos Gram positivos[26-27]. Mientras que en lo que respecta a la estabilidad del fármaco, los resultados fueron contradictorios, especialmente para las soluciones que combinaban el antimicrobiano con heparina sódica, ya que, aunque en un estudio[28] el clorhidrato de vancomicina (5 mg/ml) fue compatible con la heparina sódica (2.5000 UI /ml), en otros, a su vez, se indicó que altas concentraciones del antimicrobiano (10 mg/ml) pueden aumentar el riesgo de precipitación de las soluciones, incluso con dosis bajas de anticoagulante (100 UI/ml)[29].

En la presente investigación, cuando se sometió a una temperatura de 22°C la solución en la que se combinó clorhidrato de vancomicina y heparina sódica, se registró en la evaluación de la solución, después de 3 horas de preparación, una reducción en la concentración del 2,72%. En una investigación similar, se demostró que había una reducción de la concentración del antimicrobiano en soluciones que contenían clorhidrato de vancomicina y heparina sódica dentro del CIC después de 72 horas, sugiriendo, entre otras, que había una interacción entre los medicamentos y entre las soluciones y el material del dispositivo intravenoso[30].

Un estudio realizado en un hospital detectó que la mayoría de los errores de medicación observados estaban relacionados con la incompatibilidad de los medicamentos o la falta de evidencia para la administración combinada de los fármacos[31]. Hay incompatibilidad entre medicamentos cuando dos o más fármacos reaccionan o interactúan de tal manera que hay un cambio en la actividad normal de uno o más componentes, lo que puede tornar inviable el tratamiento médico, que provocan un cambio en el principio activo, precipitación o turbidez de la solución y un cambio en el color del medicamento[20-21,32].

Investigaciones sobre la estabilidad del clorhidrato de vancomicina demostraron la formación de precipitados y turbidez cuando se lo combina con heparina sódica después de cinco minutos de haber preparado la solución[29]. En el presente estudio se observó un cambio en el aspecto físico de las soluciones que combinaban clorhidrato de vancomicina y heparina sódica, que se manifestó mediante la presencia de turbidez debido a la formación de un precipitado a las tres horas a 22ºC y 37ºC, lo que sugiere que hay una interacción entre los fármacos. Además, la formación de precipitado puede provocar obstrucción del dispositivo intravenoso y/o generar riesgo de embolia en el paciente, por lo que no es recomendable la combinación de los mismos.

La viabilidad de la existencia de incompatibilidad entre medicamentos y la escasez de evidencia científica

son dificultades presentes en la práctica diaria de los enfermeros. Cabe recordar que realizar combinaciones de medicamentos sin evidencia científica implica errores de medicación[33-34]. En cuanto a la concentración de fármacos y soluciones, es posible que esta pueda causar inestabilidad farmacológica y comprometer la efectividad de la técnica de sellado en CIC. Por lo tanto, para describir mejor la práctica clínica, se sugiere que se investigue la estabilidad del clorhidrato de vancomicina con la posible interferencia de diferentes materiales de los CIC, relacionada con el tiempo de permanencia en el sistema de administración y con la combinación entre fármacos y soluciones.

Se consideran limitaciones del estudio la realización de experimentos en frascos de vidrio y el uso de una única dosis de heparina sódica. Además, solo se utilizó una concentración del antimicrobiano (5 mg/ml). Para futuros estudios, se sugiere que se investigue la estabilidad y concentración del clorhidrato de vancomicina, cuando se lo combina con heparina sódica con la posible interferencia del material de los dispositivos intravenosos y en una concentración de 10 mg/ml.

Conclusión

Se registró un cambio en la estabilidad física de la solución de clorhidrato de vancomicina (5 mg/ml) y heparina sódica (100 UI/ml) a las tres horas de la combinación que provocó una reducción menor al 10% de la concentración del antimicrobiano, lo que manifestó que había inestabilidad química debido a la degradación del fármaco, pero que mantuvo la estabilidad farmacológica.

Las soluciones de clorhidrato de vancomicina a 22°C registraron las menores variaciones de pH. Sin embargo, la temperatura no se considera un factor ambiental que genere diferencias considerables en el comportamiento químico de las soluciones estudiadas.

Por lo tanto, este estudio demostró que la combinación de clorhidrato de vancomicina y heparina sódica en soluciones utilizadas en sellados para descontaminación de los CIC, independientemente de la temperatura, presentaba inestabilidad química e incompatibilidad farmacológica. Por lo tanto, a pesar de que se mantuvo la estabilidad farmacológica, se recomienda no utilizar estos compuestos combinados en la técnica de sellado antimicrobiano.

Agradecimientos

Agradecemos a los miembros del Grupo de Investigación SEGTEC - Seguridad y Tecnología - Grupo de investigación en enfermería en seguridad del paciente, cuidados intensivos y terapia intravenosa en pediatría (Brasil) por su apoyo durante la recolección de datos.

Al equipo del Laboratorio de Experimentos de Enfermería (LEEnf).

Referencias

1. Sandoval LJS, Lima FET, Gurgel SS, Freitas I, Barbosa LP, Almeida PC. Translation and cross-cultural adaptation of the instrument patient safety in pediatric drug administration: spanish version. Esc Anna Nery. 2021;25(4). https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0333

2. Anttila VJ. Central venous catheter care for children with cancer should focus on early infections. Acta Paediatr. 2019 Feb;108(2):204-5. https://doi.org/10.1111/apa.14548

3. Benlabed M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients, Anaesth Crit Care Pain Med. 2019;38(2):173-80. https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.04.003

4. Manrique-Rodríguez S, Heras-Hidalgo I, Pernia-López MS, Herranz-Alonso A, Pisabarro MCDR, Suárez-Mier MB, et al. Standardization and chemical characterization of intravenous therapy in adult patients: a step further in medication safety. Drugs RD. 2021;21:39-64. https://doi.org/10.1007/s40268-020-00329-w

5. Ardura MI. Overview of infections complicating pediatric hematopoietic cell transplantation. Infect Dis Clin North Am. 2018;32(1):237-52. https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.11.003

6. Torre FPF, Baldanzi G, Troster EJ. Risk factors for vascular catheter-related bloodstream infections in pediatric intensive care units. Rev Bras Ter Intensiva. 2018;30(4):436-42. https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180066

7. Higgins M, Zhang L, Ford R, Brownlie J, Kleidon T, Rickard CM, et al. The microbial biofilm composition on peripherally inserted central catheters: a comparison of polyurethane and hydrophobic catheters collected from paediatric patients. J Vasc Access. 2021;22(3):388-93. https://doi.org/10.1177/1129729820932423

8. Qureshi S, Fatima P, Mukhtar A, Zehra A, Qamar FN. Clinical profile and outcome of antibiotic lock therapy for bloodstream infections in pediatric hematology/oncology patients in a tertiary care hospital, Karachi, Pakistan. Int J Pediatr Adolesc Med. 2019 Mar;6(1):25-8. https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.01.004

9. Liang H, Zhang L, Guo X, Sun L. Vancomycin-lock therapy for prevention of catheter-related bloodstream infection in very low body weight infants. BMC Pediatr. 2021;21(3). https://doi.org/10.1186/s12887-020-02482-2

10. Bookstaver PB, Premnath P, Wright K, McInnes C. Compatibility and stability of daptomycin lock solutions in combination with gentamicin, azithromycin, heparin and trisodium citrate. Preprints 2019;2019090107. https://doi.org/10.20944/preprints201909.0107.v1

11. Ranch-Lundin M, Schedin A, Björkhem-Bergman L. Equal effect of vancomycin lock with or without heparin in treatment of central venous catheter related blood stream infections - an observational study in palliative home care. Infect Dis (Lond). 2021 Sep;53(9):719-23. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1922752

12. Fatima M, Akash MSH, Rasool MF, Rehman K. Chemical kinetics and its applications in drug stability. In: Akash MSH, Rehman K, editors. Drug Stability and Chemical Kinetics [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [cited 2021 Dec 9]. Available from: https://www.semanticscholar.org/paper/Drug-Stability-and-Chemical-Kinetics-Akash-Rehman/2eed3743025cb69bdc4fd360c3fa459a433eb97b

13. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Diretrizes práticas da Infectious Diseases Society of America para o tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em adultos e crianças. Clin Infect Dis [Internet]. 2011 Fev [cited 2021 Dec 9];52(3):e18-55. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/diretrizes_idsa_tratamento_infec_mrsa_adul_crian.pdf

14. Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, 25 jul. 2017 [cited 2021 Dec 9]. Available from: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412

15. International Conference on Harmonisation (ICH), Expert Working Group. Harmonised tripartite guideline - validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). In: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. Geneva: ICH Expert Working Group; 2005 [cited 2021 Dec 9]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf

16. United States Pharmacopeial Convention. USP 32-NF 27 [Homepage]. Rockville, MD: USP Convention; 2009 [cited 2021 Dec 9]. Available from: https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-32-nf-27

17. Masse M, Genay S, Mena AM, Carta N, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Evaluation of the stability of vancomycin solutions at concentrations used in clinical services. Eur J Hosp Pharmacy. 2020;27:e87-e92. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2019-002076

18. Kuscu F, Ulu A, Inal AS, Suntur BM, Aydemir H, Gul S, et al. Potential drug-drug interactions with antimicrobials in hospitalized patients: a multicenter point-prevalence study. Med Sci Monit. 2018 Jun 20;24:4240-7. https://doi.org/10.12659/MSM.908589

19. Smeringaiova I, Nyc O, Trosan P, Spatenka J, Burkert J, Bednar J, et al. Antimicrobial efficiency and stability of two decontamination solutions. Cell Tissue Bank. 2018;19:581-9. https://doi.org/10.1007/s10561-018-9707-0

20. Begum S, Reddy Y, Divya B, Komali P, Sushmitha K, Ruksar S. Pharmaceutical incompatibilites: a review. Asian J Pharm Res Dev. 2018;6(6):56-61. https://doi.org/https://doi.org/10.22270/ajprd.v6i6.448

21. Wilder AG, Foushee JA, Fox LM, Navalle J, Wright AM, Greer MA. Physical compatibility of medications used in critically ill patients with balanced fluid solutions. Int J Pharm Compd [Internet]. 2020 May-Jun [cited 2021 Dec 9];24(3):238-41. Avalilable from: https://ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=4804

22. Trissel LA Handbook on Injectable Drugs. 19. ed. Bethesda, MD: ASHP; 2017.

23. Antibióticos do Brasil Ltda. Vancomicina: o antibacteriano glicopeptídeo mais utilizado no mundo tem novas diretrizes de uso. Rev Hospital in Foco. 2009 Set;1(3).

24. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Feb;75(2):179-87. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2602-6 Irshad K, Akash MSH, Rehman K, Imran I. Principles of pharmaceutical analysis in drug stability and chemical kinetics. In: Akash MSH, Rehman K, editors. Drug Stability and Chemical Kinetics [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [cited 2021 Dec 9]. Available from: https://www.semanticscholar.org/paper/Drug-Stability-and-Chemical-Kinetics-Akash-Rehman/2eed3743025cb69bdc4fd360c3fa459a433eb97b

25. Freire MP, Pierrotti LC, Zerati AE, Benites L, Motta-Leal JM Filho, Ibrahim KY, et al. Role of lock therapy for long-term catheter-related infections by multidrug-resistant bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Aug 27;62(9):e00569-18. https://doi.org/10.1128/AAC.00569-18

26. Alonso B, Fernández-Cruz A, Díaz M, Sánchez-Carrillo C, Martín-Rabadán P, Bouza E, et al. Can vancomycin lock therapy extend the retention time of infected long-term catheters? APMIS. 2020;128(6):433-9. https://doi.org/10.1111/apm.13033

27. Shahkarami S, Mehdizadeh M, Roshanzamiri S, Tavakoli Ardakani M. Effect of vancomycin as antibiotic lock technique in prevention of catheter-associated infection in stemcell transplantation patients: vancomycin lock after HSCT. Int Pharmacy Acta. 2021;4(1):4e10:1-8. https://doi.org/10.22037/ipa.v4i1.35723

28. Najari Z, Rusho WJ. Compatibility of commonly used bone marrow transplant drugs during Y-site delivery. Am J Health Syst Pharm. 1997 Jan 15;54(2):181-4. http://doi.org/10.1093/ajhp/54.2.181

29. Vercaigne LM, Sitar DS, Penner SB, Bernstein K, Wang GQ, Burczynski FJ. Antibiotic-heparin lock: in vitro antibiotic stability combined with heparin in a central venous catheter. Pharmacotherapy. 2000 Apr;20(4):394-9. https://doi.org/10.1592/phco.20.5.394.35063

30. Sabzi Z, Mohammadi R, Talebi R, Roshandel GR. Medication errors and their relationship with care complexity and work dynamics. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Oct 10;7(21):3579-83. https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.722

31. Sriram S, Aishwarya S, Moithu A, Sebastian A, Kumar A. Intravenous drug incompatibilities in the intensive care unit of a tertiary care hospital in India: are they preventable? J Res Pharm Pract. 2020 Apr-Jun;9(2):106–-11. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_20_11

32. Sutherland A, Canobbio M, Clarke J, Randall M, Skelland T, Weston E. Incidence and prevalence of intravenous medication errors in the UK: a systematic review. Eur J Hosp Pharm. 2020 Jan;27(1):3-8. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001624

33. Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, Sculpher MJ, Faria R. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. BMJ Qual Saf. 2021 Feb;30(2):96-105. https://doi.org/10.1136/bmjqs-2019-010206

34. Härkänen M, Turunen H, Vehviläinen-Julkunen K. Differences between methods of detecting medication errors: a secondary analysis of medication administration errors using incident reports, the global trigger tool method, and observations. J Patient Saf. 2020;16(2):168-76. https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000261

Contribución de los autores

Concepción y dibujo de la pesquisa: Fernando Luiz Affonso Fonseca, Paulo César Pires Rosa, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira, Maria Angélica Sorgini Peterlini. **Obtención de datos:** Daniele Porto Barros, Priscilla Sete de Carvalho Onofre, Fernando Luiz Affonso Fonseca, Paulo César Pires Rosa. **Análisis e interpretación de los datos:** Daniele Porto Barros, Priscilla Sete de Carvalho Onofre, Fernando Luiz Affonso Fonseca, Paulo César Pires Rosa, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira, Maria Angélica Sorgini Peterlini. **Análisis estadístico:** Daniele Porto Barros, Priscilla Sete de Carvalho Onofre, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira. **Obtención de financiación:** Maria Angélica Sorgini Peterlini. **Redacción del manuscrito:** Daniele Porto Barros, Priscilla Sete de Carvalho Onofre, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira, Maria Angélica Sorgini Peterlini. **Revisión crítica del manuscrito en cuanto al contenido intelectual importante:** Fernando Luiz Affonso Fonseca, Paulo César Pires Rosa, Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira, Maria Angélica Sorgini Peterlini.

Todos los autores aprobaron la versión final del texto.

Conflicto de intereses: los autores han declarado que no existe ningún conflicto de intereses.

Recibido: 09.12.2021
Aceptado: 28.03.2022

Editora Asociada:
Maria Lúcia Zanetti

Copyright © 2022 Revista Latino-Americana de Enfermagem
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.
Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia.

Autor de correspondencia:
Daniele Porto Barros
E-mail: danipbarros@yahoo.com.br
https://orcid.org/0000-0002-4388-3793