

Reconstitución de citotóxicos

Señor director:

La concentración de las formas farmacéuticas líquidas es un dato indispensable en la información y etiquetado de una especialidad farmacéutica para conseguir su correcta dosificación y administración. Esta información es aún más importante en el caso de que se trate de un inyectable intravenoso puesto que la dosis administrada llega íntegra y directamente al torrente sanguíneo sin sufrir efectos de distribución y metabolización que disminuyan la dosis. Y aún más, si el fármaco en cuestión es un citotóxico, donde en algunos casos pequeñas diferencias de volumen podría conducir a una variación de dosis que a su vez diera lugar a manifestaciones con repercusión clínica.

En la práctica diaria hemos observado que en el prospecto de algunas especialidades farmacéuticas de medicamentos citotóxicos no se indica cual es su concentración. Cuando el medicamento se presenta como un liofilizado que precisa ser reconstituido previamente a su administración, este hecho representa una dificultad, ya que en algunos casos el volumen que se obtiene al reconstruir el vial, siguiendo las recomendaciones del fabricante para su reconstitución, es en algunos casos superior al añadido y en otros casos es igual.

El objetivo del presente trabajo fue comprobar si la información que aportan los prospectos de los medicamentos citotóxicos utilizados en nuestro hospital indica la concentración del medicamento y estudiar la variación de volúmenes que experimentan algunos de estos medicamentos al ser reconstituidos. Para ello:

1. Se llevó a cabo la revisión de la información de 41 prospectos de me-

dicamentos citotóxicos con el fin de comprobar si en ellos se indicaba la concentración del medicamento.

2. Se realizó un estudio sobre la variación de volúmenes que experimentan algunos medicamentos citotóxicos al ser reconstituidos en la unidad de citotóxicos del hospital. Se estudiaron 14 medicamentos citotóxicos liofilizados incluidos en la guía farmacoterapéutica, realizándose un control sobre la medida del volumen obtenido postreconstitución. Cuatro enfermeras diferentes realizaron 238 medidas sobre los medicamentos liofilizados solicitados a la unidad durante dos meses al reconstituir estos citostáticos en su trabajo habitual.

En la revisión de la información de los prospectos se observó que:

— En el 24% de los casos (10 medicamentos) el dato de concentración es conocido puesto que se trata de viales reconstituidos.

— El 37% de los casos (15 medicamentos) son viales liofilizados en cuyos prospectos se indica la concen-

tración en mg/ml del producto una vez reconstituido siguiendo las indicaciones del fabricante.

— El 39% restante (16 medicamentos) son viales liofilizados en los que la concentración del producto reconstituido no está reflejada en el prospecto, indicándose únicamente el número de miligramos que contiene el vial.

En el caso de los medicamentos extranjeros se observa la presencia del valor de concentración en todos los prospectos revisados.

Los resultados obtenidos en el estudio sobre la variación de volúmenes que experimentan algunos medicamentos citotóxicos al ser reconstituidos se detallan en la tabla 1 y fueron los siguientes:

— En el 21% de los casos (tres medicamentos) al reconstituir los viales el volumen obtenido es superior al de los mililitros de disolvente introducidos debido al volumen que ocupa el liofilizado. Este hecho se advierte en el prospecto del medicamento.

Tabla 1. Medidas de volumen postreconstitución en medicamentos citotóxicos

Medicamento	Número de medidas	Media (ml)	Desviación típica	Coefficiente de variación (%)
Fludarabina	3	2,03	0,06	2,84
Bleomicina	4	10	0	0
Citarabina 100 mg	8	5	0	0
Citarabina 500 mg	25	10,33	0,24	2,32
Dacarbazina	16	10	0	0
Amifostina	11	9,95	0,15	1,52
Doxorubicina 50 mg	3	25,06	0,12	0,46
Ácido fólnico 350 mg ..	12	17,04	0,14	0,85
Ácido fólnico 50 mg	12	5	0,03	0,58
Gemcitabina 1 g	46	26,16	0,34	1,30
Gemcitabina 200 mg	54	5,18	0,25	4,89
Ciclofosfamida	37	50,85	0,42	0,83
Mitomicina	4	10	0	0
Idarubicina 10 mg	3	10	0	0

— En el 14% de las especialidades (dos medicamentos) también se produce este aumento de volumen, aunque el fabricante no lo advierte en el prospecto, lo que puede dar lugar a la administración de dosis erróneas.

— En el 35% restante (nueve medicamentos) el volumen introducido para reconstituir los viales fue exactamente el mismo que el que se extrajo, por lo que aunque en la mayoría de los casos en el prospecto de estos medicamentos no se indica su concentración en mg/ml este dato puede ser fácilmente calculado.

Los dos medicamentos que aumentan el volumen sin advertencia en el prospecto son ciclofosfamida y citarabina. En el caso de ciclofosfamida 1 g (1) se observó al reconstituirlo con su disolvente que se recuperaba un volumen medio de 50,85 ml tras realizar 37 medidas, con un coeficiente de variación de 0,83, por lo que se deduce que el polvo liofilizado produce un desplazamiento de 0,85 ml. Esta desviación da lugar a que la dosis administrada pueda ser el 98,3% de la dosis prescrita. Este error no se produce si se utiliza el vial entero, pero lo habitual, puesto que los citostáticos se dosifican en función de la superficie corporal del paciente, es utilizar los viales fraccionados. En el caso de citarabina 500 mg (2) el volumen me-

dio medido al reconstituirlo con su disolvente fue de 10,30 ml después de realizar 25 medidas con un coeficiente de variación de 2,32, por lo que el polvo liofilizado origina un desplazamiento de 0,30 ml y se produce un error de dosificación al fraccionar el vial administrándose únicamente el 97,08% de la dosis.

Si bien en el caso de estos dos medicamentos la diferencia entre la dosis administrada y la que se debería de administrar no supera el 5% y, por tanto, no tiene trascendencia clínica, la dosificación no es correcta.

De forma análoga a los casos descritos para ciclofosfamida 1 g y citarabina 500 mg, aparece en la literatura un problema similar con viales de gemcitabina de 1 g y 200 mg (3). En este caso la reconstitución del medicamento producía un desplazamiento de volumen, de forma que la concentración real era de 38 mg/ml; sin embargo, la indicada en el prospecto por el laboratorio fabricante era de 40 mg/ml. Esta discrepancia se encuentra actualmente corregida en el material de acondicionamiento del producto.

El valor de la concentración en mg/ml es un dato que debe ser incluido en el prospecto del medicamento. Este hecho aparece recogido en la Orden de 15 de julio de 1982, *BOE* de 5 de agosto, por la que se regula el

material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano no publicitarias. En dicha Orden se especifica que en la fórmula cuantitativa del medicamento la cantidad con que cada componente interviene en la formulación vendrá expresada en gramos, miligramos o unidades de actividad por cada unidad de dosis para inyectables monodosis o por mililitro para inyectables multidosis.

Nos parece importante notificar este hecho para evitar la dosificación inexacta de estos medicamentos, así como llamar la atención de los laboratorios fabricantes para que el material de acondicionamiento de estas especialidades sea modificado de acuerdo a la legislación vigente.

M. L. Suárez Gea,
R. Luque Infantes,
T. Requena Caturla

Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares (Madrid).

BIBLIOGRAFÍA

1. Genoxal® 1 g. Laboratorios Asta.
2. Citarabina® 500 mg. Laboratorios Pharmacia.
3. O'Brien TE. Am J Health Syst Pharm 1996;53:2882.