

PROTOCOLO PARA LA ELABORACIÓN DE FÁRMACOS DE RIESGO EN UNIDADES CENTRALIZADAS

Garabito Sánchez, M. J., *Residente I de Farmacia Hospitalaria;* **Santos Rubio, M. D.,** *Residente I de Farmacia Hospitalaria;* **Santos Ramos, B.,** *Especialista de Farmacia Hospitalaria, Farmacéutico Adjunto;* **Cremades de Molina, J. M.,** *Especialista de Farmacia Hospitalaria*

Servicio de Farmacia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Palabras clave:

Citostáticos. Fármacos de riesgo. Mezclas intravenosas. Estabilidad.

Resumen:

Los fármacos de riesgo para los manipuladores deben prepararse de forma centralizada bajo normas de seguridad y de control de calidad, de estabilidad y compatibilidad con envases y fluidos. El objetivo de este trabajo fue elaborar una tabla de fármacos citostáticos y otros fármacos de riesgo para establecer un rápido control de calidad sobre algunos aspectos de la prescripción y estandarizar cuantos parámetros del proceso de elaboración sean posibles como envase, fluido, condiciones de conservación, vía de administración y volumen de infusión. La búsqueda de datos de la tabla se realizó en fuentes bibliográficas de prestigio de forma jerarquizada para solucionar las frecuentes controversias entre ellas. Además de los fármacos citostáticos se han incluido tres inmunosupresores, tres fármacos antivirales y dos activos frente a *Pneumocystis*, considerados fármacos de riesgo en la bibliografía revisada.

Se ha elaborado una columna de observaciones con los datos relevantes a considerar cuando no sea posible llevar a cabo la sistemática fijada.

PROTOCOL FOR PREPARING HIGH-RISK DRUGS IN CENTRALIZED UNITS

Key words:

Antineoplastics. Hazardous drugs. Intravenous admixtures. Stability

Summary:

Hazardous drugs must be handled in an admixtures unit with ferreous environment control. Available data on fluid stability and container compatibility must be considered. The aim of this paper was to elaborate a cytotoxic and hazardous drug table in order to establish a fast quality control on some prescription patterns, and to standardized as many elaboration parameters as possible. Container, fluid, conservation conditions, light protection and route, and time of administration, and infusion volume were considered. Data research was made in well assessed bibliography data bases. Sources were classified in order to give priority when controversial data were found.

Other than cytotoxic drugs, three immunosuppressants, three antiviral drugs and two anti-*Pneumocystis* drugs were included. Controversial sources have been often found.

Crossover observational data have been included with relevant information for patients out of normalization criteria.

Farm Hosp 1999;23(4):255-260

INTRODUCCIÓN

Los fármacos peligrosos o de riesgo (*hazardous drugs*) se definen como fármacos que presentan las siguientes características: genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad y otra manifiesta toxicidad en animales de experimentación o en pacientes tratados (1).

Estos fármacos deben prepararse bajo una serie de normas para asegurar un correcto manejo, como, por ejemplo, las publicadas por la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) (1) y la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (2). Además se recomienda la preparación de fármacos peligrosos en unidades centralizadas dependientes de los servicios de farmacia.

Correspondencia: M.^a José Garabito Sánchez. Concepción, 1. 41003 Sevilla.

Fecha de recepción: 24-11-98

Farm Hosp 1999;23(4):255-260

Tabla 1. Protocolo de elaboración de fármacos de riesgo

Fármaco	Envase	Fluido	Concentración (mg/ml)	Tiempo estabilidad		PL	Administración			Observaciones
				Temperatura ambiente	Nevera		Vía	Tiempo	Volumen (ml)	
Actinomicina-D ..	ClearFlex®	Glucosado	0,0075, 0,0098	24 h (10%)			p.i.	10-15'	50	Lyovac-Cosmegen®: extranjero.
Amsacrina	Vidrio	Glucosado	0,15 0,15+2 mEq HCO ₃	48 h 96 h			p.i.	60-90'	500	Amsacrina®: extranjero necesita A2-A3. Incompatible SF 0,9%. Incompatible con jeringas plástico.
Asparaginasa	ClearFlex®	Fisiológico	200 UI/ml, 4.000 UI/ml		8 h		p.i. i.m.	15-60'	50-250	Kidrolase®: test hipersens. previo. Extranjero. Erwinase®: extranjero. Necesita A2-A3. No agitación vigorosa.
Azatioprina	ClearFlex®	Fisiológico	2 10	16 días 14 días			p.i. p.c.	30-60'		TI hasta 5'-8 h. Incompatible con metil y propil parabenos.
Bleomicina	ClearFlex®	Fisiológico	0,015 0,045 0,15 3		48 h 14 días 30 días 30 días		p.i. p.c. i.m.	15-30'	50-250 500	Incompatible G5%. UI=mg.
Carboplatino	ClearFlex®	Glucosado	0,1 0,5, 2 1	6 h 24 h 28 días			p.i. p.c.	15-60'	250-500	Incompatible SF 0,9%.
Camustina (BCNU)	Vidrio	Fisiológico	0,2		48 h	Sí	p.i.	60-120'	250-500	
Ciclofosfamida ...	ClearFlex®	Fisiológico	2-20		28 días		p.i. p.c. i.m.	15-120'	50-500	
Ciclosporina A ...	ClearFlex®	Glucosado	1 2	72 h 48 h			p.i.	2-6 h	Diluir cada ml en 20-100 ml	Incompatible con PVC debido al disolvente. Cremophor® EL. Agitar antes de usar.
Cidofovir	ClearFlex®	Fisiológico	0,21 8-12	24 h 24 h			p.i.	1 h	100	
Cisplatino	ClearFlex®	Fisiológico	0,05, 0,1, 0,2, 0,3 y 0,5 0,6 0,9	24 h 9 días 28 días	96 horas (>0,6 precipita)	Sí	p.i. p.c.	15'-3 h 6-8 h, 24 h, 5 d	250-2.000	Incompatible G5%. La reconstitución de Plastistil® 10 ml da una concentración distinta de Neoplatin®. Plastistil® 10 mg reconstituido tiene una concentración de 1 mg/ml (no guardar en frigorífico).
Citarabina	ClearFlex®	Fisiológico	0,5-32	8 días			p.i. p.c. i.m.	60-180'	250-1.000	
Dacarbacina	ClearFlex®	Fisiológico	0,02 1,7	24 h 24 h		Sí	p.i.	15-30'	100-250	Color amarillo-rosado indica descomposición.

Tabla 1. Protocolo de elaboración de fármacos de riesgo (continuación)

Fármaco	Envase	Fluido	Concentración (mg/ml)	Tiempo estabilidad		PL	Administración			Observaciones
				Temperatura ambiente	Nevera		Vía	Tiempo	Volumen (ml)	
Daunorrubicina ..	ClearFlex®	Fisiológico	0,1 0,016	28 días	7 días	Sí	p.i.	10-15' 30-45'	50 100	
Docetaxel	ClearFlex®	Fisiológico	0,3-0,9 Nunca >0,9	8 h			p.i.	60'	250-500	Concentración >0,9 mg/ml puede producir hemólisis.
Doxorrubicina o adriamicina	ClearFlex®	Fisiológico	0,01 y 0,02 0,04 0,1 0,5 y 2 1,25	24 h 6 días (10%) 14 días 28 días	7 días	Sí	p.i. p.c.	15-30'	50-100 500	
Epirubicina (4'epi-doxorrubicina) .	ClearFlex®	Fisiológico	0,04 0,05 0,1 0,2-0,5	28 días	7 días 25 días (6%) 15 días	Sí	p.i. p.c.	15-30'	50-250 500	Concentración <0,5 mg/ml PL durante su administración.
Estramustina	ClearFlex®	Glucosado	2	24 h		Sí	p.i.	15'	100-250	
Estreptozocina	ClearFlex®	Fisiológico	2 No > 20		4 días		p.i. p.c.	15' 6 horas	50 ml	Zanosar®: extranjero.
Etopósido	ClearFlex®	Fisiológico	0,1 y 0,2 0,4 (>0,4 - precipita) 0,6	96 h 48 h 8 h		Sí	p.i. p.c.	>0= 30-60'	Volumen necesario para una conc. <0= a 0,4	No agitar. Inspeccionar partículas y color.
Fludarabina	ClearFlex®	Fisiológico	0,02 0,04 1	52 h 48 h 16 días			p.i.	30'	100	Inspeccionar partículas y decoloración.
Fluorouracilo	ClearFlex®	Fisiológico	0,5-10 1,5	28 días 8 semanas	Nunca refrigerar soluc. concentr.	Sí	p.i. p.c.	15'-4 h 24 h	50-1.000	No vidrio
Foscarnet	ClearFlex®	Fisiológico	12	35 días			p.i. p.c.	60-120'	250-500	12 mg/ml: vía periférica. 24 mg/ml: vía central. No administrar inyección rápida. No más de 1 mg/kg/min.
Ganciclovir	ClearFlex®	Fisiológico	1-5		35 días		p.i.	60'	100	No > 10 mg/ml. No vía i.v. rápida. Incompatible con a.p.i. que contenga parabenos.
Gemcitabina	ClearFlex®	Fisiológico	0,1-40	24 h	No refrigerar (precipita)		p.i.	30'-4 h	100-1.000 o más si >2.500 mg/m ²	
Idarrubicina	ClearFlex®	Fisiológico	0,01 0,1	72 h 4 semanas		Sí	p.i. p.c.	10-15'		
Ifosfamida	ClearFlex®	Fisiológico	0,6-20 20-80	8 días	6 semanas	Sí	p.i. p.c.	30'-2 h	100-500 3.000	
Irinotecan	ClearFlex®	Glucosado	0,12-1,1		4 días		p.i.	90'	500	Inspeccionar partículas y decoloración.

Tabla 1. Protocolo de elaboración de fármacos de riesgo (continuación)

Fármaco	Envase	Fluido	Concentración (mg/ml)	Tiempo estabilidad		PL	Administración			Observaciones
				Temperatura ambiente	Nevera		Vía	Tiempo	Volumen (ml)	
Mecloretamina ...	ClearFlex®	Glucosado	0,02 0,036	4 h	6 h		p.i.	15-30'	50-500	No usar si existe decoloración o gotitas.
Melfalán	Vidrio	Fisiológico	0,04 y 0,4 0,2 0,1 0,2	4,5 h 20° C (10%) 3 h 20° C (10%)	6 h (6%) 48 h		p.i.	15-20'	No < de 250 Necesario para una concentr. < o = a 0,45	
Metotrexate	ClearFlex®	Fisiológico	1,25, 12,5		105 días	Sí	p.i. p.c. i.m.	4-20 h	50-1.000	Administración intratecal: sin conservante. i.m.: 50 mg/ml: 8 meses TA.
Mitomicina-C	ClearFlex®	Fisiológico	0,02-0,04 0,06-0,12 0,05-0,2 0,6	12 h 12 h	No si >0,5 mg/ml 14 días 24 h	Sí	p.i.	Máx. 12 h	250-500	
Mitoxantrona	ClearFlex®	Fisiológico	0,005 0,02-0,5	48 h 7 días (10%)	Precipita		p.i. p.c.	10-30'	50-250	No vidrio.
Mitramicina	ClearFlex®	Glucosado	0,0238	24 h (10%)		Sí	p.c.	4-6 h	1.000	En administración rápida ↑ toxicidad.
Paclitaxel	ClearFlex®	Fisiológico	0,3 y 1,2 0,1 y 1 0,6 0,9	48 h 3 días 26 h 12 h			p.i. p.c.	3 h 24 h	Necesario para un volumen desde 0,3 a 1,2 mg/ml	Incompatible con PVC (debido al disolvente Cremophor® EL). Usar filtro de 0,22 µ para administración.
Pentamidina	ClearFlex®	Glucosado	1 2	48 h 48 h			p.i. i.m.	> 60'	50-250	Administrar en posición supina. Se adsorbe a PVC en pequeña cantidad.
Pentostatina	ClearFlex®	Fisiológico	0,002 0,02	48 h	96 h		p.i.	20-30'	25-50	
Raltitrexed	ClearFlex®	Fisiológico	0,002-0,2		6 h	Sí	p.i.	15'	50-250	
Tacrolimus	ClearFlex®	Fisiológico	0,004-0,02 0,1	24 h 48 h (10%)			p.c.	24 h		Incompatible con PVC debido al disolvente Cremophor® EL. Inspección de partículas o de coloración.
Teniposido	ClearFlex®	Fisiológico	0,1 y 0,2 0,4, 0,5, 0,6 y 0,7 1	24 h 4 días 4 h	No refrigerar	Sí	p.i.	> o = 30-60'	100-1.000	Incompatible con PVC (debido al disolvente Cremophor® EL). Concentraciones de 0,1 y 0,2 pueden precipitar. No agitar.
Tiotepa	ClearFlex®	Fisiológico	0,25 1-3 5	7 días 24 h	48 h	Sí	p.i. i.m.	10-15'	50	

Tabla 1. Protocolo de elaboración de fármacos de riesgo (continuación)

Fármaco	Envase	Fluido	Concentración (mg/ml)	Tiempo estabilidad		PL	Administración			Observaciones
				Temperatura ambiente	Nevera		Vía	Tiempo	Volumen (ml)	
Topotecan	ClearFlex®	Fisiológico	0,02 y 0,1	48 h			p.i.	30'	Necesario para una conc. de 0,025 a 0,050	
Trimetrexate	ClearFlex®	Glucosado	0,25-2	24 h			p.i.	60-90'	50-250	Incompatible con cloruros debido a que precipita.
Vinblastina	ClearFlex®	Fisiológico	0,02 0,1	21 días	7 días	Sí	p.i.	10-15' No >60'	50-100 No >250	
Vincristina	ClearFlex®	Fisiológico	0,02 0,005, 0,01, 0,5 y 1	21 días	14 días	Sí	p.i.	10-20'	50-100	
Vindesina	ClearFlex®	Fisiológico	0,02	21 días		Sí	p.i. p.c.	10-30'	50-100 500	
Vinorelbina	ClearFlex®	Glucosado	0,5		7 días	Sí	p.i.	15-20'	100	

1) se elimina nevera (N) o temperatura ambiente (TA) si es menos estable; 2) se elimina N cuando igual estabilidad en TA; 3) se elige como fluido CIna 0,9% (fisiológico) preferentemente a glucosa 5% (glucosado) siempre que sea posible; 4) las incompatibilidades reflejadas en la columna de observaciones nos permite saber cuándo podemos sustituir el fluido según situación clínica del paciente; 5) si no hay datos de compatibilidad se ha escogido ClearFlex®; 6) si no hay datos de estabilidad en polietileno se cogen datos de otros (PVC, EVA, vidrio); 7) sólo se reflejan las vías de administración: perfusión intermitente (p.i.), perfusión continua (p.c.) e intramuscular (i.m.), y 8) tiempo de infusión y volumen son los aconsejados.

Actualmente se dispone de datos sobre estabilidad, compatibilidad con fluidos y envases y conservación de fármacos peligrosos en numerosas publicaciones, pero, sin embargo, son escasas las revisiones que intenten un proceso de elaboración más estandarizado que facilite su preparación (3).

El objetivo de este trabajo ha sido elaborar una tabla-guía sobre medicamentos de riesgo que permita:

- Establecer un rápido control de calidad sobre algunos aspectos de la prescripción.
- Estandarizar cuantos parámetros del proceso de elaboración sean posibles.

Selección de los fármacos

Se han incluido en la tabla todos los fármacos citotáticos incluidos en el hospital, así como otros fármacos de riesgo que se manipulaban en el servicio de farmacia en el momento de iniciar el trabajo.

Además se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar nuevos fármacos de riesgo para incluirlos en la tabla (MedLine Pub Med, palabras claves: hazardous substances, cruzada con diferentes fármacos desde 1990 a 1998 y Micromedex) (4).

Selección de datos

Los parámetros definidos para incluir en la tabla fueron los siguientes:

- Envase compatible.
- Fluido compatible.
- Tiempo de estabilidad según la concentración final en la dilución a temperatura ambiente o mantenimiento en nevera.
- Necesidad de protección de la luz.
- Administración: vía, tiempo y volumen de infusión.

Con la intención de normalizar en la medida de lo posible el proceso de elaboración, para cada uno de estos parámetros no se detallaron todas las alternativas posibles, sino que se definió una alternativa de elección, de forma que en la tabla sólo apareciera la opción más ventajosa posible, según los siguientes criterios:

- Fluido de elección: salino fisiológico 0,9%. Se elige glucosado 5% u otros fluidos si existe incompatibilidad o menor estabilidad.
- Envase de elección: multicapa Clearflex®. Se elige vidrio si existe incompatibilidad con polietileno.
- Modalidad de conservación: se elige temperatura ambiente si presenta mayor o igual estabilidad que en nevera.

Otras comprobaciones tales como ajuste de dosis a superficie corporal, ajuste a protocolo, indicación con evidencia científica, etc., no dependen de los datos de la tabla.

Búsqueda de datos

Se consultaron diversas fuentes bibliográficas que se jerarquizaron, de forma que si existía contradicción en-

tre ellas prevaleciera la información que aparece en la fuente de mayor jerarquía. Las fuentes consultadas en orden jerárquico fueron:

- Handbook on Injectable Drugs (5).
- Drug Information (6).
- Micromedex (4).
- Administración de medicamentos (7).

COMENTARIO

Los datos obtenidos se muestran en la tabla 1.

Los **fármacos incluidos** en la tabla que no tienen actividad antineoplásica son: tres inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina y tacrolimus), tres fármacos antivirales (ganciclovir, foscarnet y cidofovir) y dos fármacos preferentemente de uso en infecciones por *Pneumocystis* (pentamidina y trimetrexate).

Para su selección se han tenido en cuenta las clasificaciones internacionales de la International Agency for Research on Cancer (IARC) (8) y Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (2), así como los datos sobre el riesgo en manipuladores publicados en la bibliografía internacional bajo criterios propios. Esta decisión de manipular dichos fármacos como de riesgo ocupacional coincide con una comunicación reciente de un grupo de trabajo (9) en la que se encuestaban 30 hospitales españoles. Las principales diferencias de nuestro trabajo con el anteriormente citado fueron que no incluimos la BCG intravesical y que en ninguno de los centros de la encuesta se incluyeron inmunosupresores.

No se incluyen en la tabla datos de manipulación de BCG intravesical porque la reconstitución y manipulación de este fármaco se realiza en el área de consultas externas de nuestro hospital.

Las controversias entre la bibliografía han sido frecuentes, por lo que el método de la jerarquización de fuentes ha demostrado ser de utilidad al abordar trabajos de revisión o sistematización como el presente.

En la columna de observaciones se han intentado reflejar solamente las especificaciones que pueden afectar a los criterios de normalización adoptados al planificar la tabla. Por ejemplo, si por algún motivo no se debe administrar suero fisiológico, en esta columna aparecerían los fluidos incompatibles para la mezcla si los hubiera. En otros casos se suministra información a tener en cuenta en la administración como, por ejemplo, el hecho de que una mezcla de foscarnet pueda administrarse por vía central o periférica, según la concentración final por presentar diferentes osmolaridades.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Hospital Pharmacists: ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1033-49.
2. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Controlling occupational exposure to hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:166-85.
3. Butiñá MT, Bobis MA, Malagelada M, Martínez B, Pascual E, Sánchez S, Dorca J, Gardella S. Elaboración de protocolos terapéuticos en tratamientos quimioterápicos. XLII Congreso SEFH. Santiago de Compostela; 1997.
4. Micromedex. Vol. 97. Exp 10/7/98. Drug Information System.
5. Trissel LA. Handbook on injectable drugs, 9.th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 1996.
6. American Society of Health-System Pharmacists'. AHFS Drug Information. ASHSP Bethesda MD; 1997.
7. Gómez-Bellver MJ, Bautista J, Gómez-Germa P. Administración de citostáticos. En: Santos B, Guerrero MD, eds. Administración de medicamentos, 1.^a ed. Madrid: Díaz de Santos; 1994. p. 343-58.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC) (<http://www.IARC.FR/>).
9. Sevilla E, Escobar I. Manipulación de fármacos citotóxicos y biopeligrosos en hospitales de la zona Centro-Canarias. XLIII Congreso SEFH. Granada; 1998.