Revisión bibliográfica de la estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos

M. C. MATOSES CHIRIVELLA, J. LEÓN VILLAR, A. MUNILLA DAS,
M. D. IRANZO FERNÁNDEZ, L. VICTORIO GARCÍA, M. D. NÁJERA PÉREZ,
J. PLAZA ANIORTE, M. VENTURA LÓPEZ

Servicio de Farmacia. Hospital José María Morales Meseguer. Murcia

Resumen

La incorporación de protocolos actualizados, consensuados y basados en la evidencia científica es una herramienta que está siendo poco a poco incorporada a la asistencia sanitaria. Estos protocolos, vías clínicas, etc., soportan en sí mismos, uno de los pilares de la calidad asistencial que es la calidad científico-técnica. El cumplimiento de estos protocolos, por parte de todos los miembros del equipo permite, así mismo, proporcionar a todos los pacientes un nivel de calidad asistencial adecuado, a la luz de los conocimientos actuales, y con los medios de que se disponen, en cada caso.

Este principio de uniformidad y calidad en la práctica asistencial, rige para todos, cualquiera que sea el nivel de asistencia que prestamos y la actividad que se esté desarrollando.

En el Servicio de Farmacia y en concreto en la unidad de reconstitución y dosificación de medicamentos citostáticos, el conocimiento y el consenso sobre las condiciones y tiempos de estabilidad de estas mezclas diluidas es fundamental para alcanzar los estándares de calidad del área.

A partir de la bibliografía más relevante o más utilizada en los Servicios de Farmacia hospitalarios, hemos diseñado un protocolo de estabilidades documentadas, que utilizamos como herramienta de trabajo con el fin de:

—Incrementar la calidad de la preparación añadiendo al etiquetado de la mezcla una caducidad documentada.

—Optimizar la gestión, sobre la base de criterios científicos de las mezclas no administradas a los pacientes y devueltas al Servicio de Farmacia.

—Diseñar alternativas a la hospitalización y programas de dispensación ambulatorios que mejoren la satisfacción del usuario y, por tanto, la calidad asistencial.

Palabras clave: Citostáticos. Estabilidad. Dilución.

Summary

Up-to-date, evidence-based consensus protocols are an increasingly incorporated tool in health care. These protocols, clinical pathways, etc., represent a major support of health-care quality, namely scientific-technical quality. Compliance with these protocols by all team members guarantees that all patients be provided with an adequate level of health-care quality in the light of current knowledge and using available means.

This principle of uniformity and quality in health care is essential for all, no matter the level of health care delivered or the activity being developed.

In the Pharmacy Department and, more specifically, in the Unit of Cytostatic Agent Reconstitution and Dosing, knowledge and consensus on stability conditions and timing for diluted mixtures are essential to reach area-related quality standards.

From literature references that are most relevant to or most widely used by in-hospital pharmacy departments, we designed a documented stabilities protocol to be used as a tool to:

—Augment preparation quality by including a documented expiry date within labels.

—Optimize management on the basis of scientific criteria for mixtures not administered to patients and returned to the Pharmacy Department.

—Design alternatives to hospitalization and outpatient delivery programs to improve end-user satisfaction and, therefore, health-care quality.

Key words: Cytostatic agents. Stability. Dilution.

Recibido: 17-12-02

Aceptado: 02-05-03

Correspondencia: Carmen Matoses Chirivella. Servicio de Farmacia. Hospital José María Morales Meseguer. C/ Marqués de los Vélez, s/n. 30008 Murcia. e-mail: cmatoses@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Aunque el concepto de medicina basada en la evidencia no es nuevo, es quizá ahora cuando los profesionales que, de uno u otro modo, trabajamos con o para los

pacientes, comenzamos a intuir que este concepto más que un tema exclusivamente académico es más bien una forma de pensar que debería impregnar todos los aspectos de la práctica asistencial cotidiana. Con la saturación progresiva de la actividad asistencial y la escasez de tiempo para leer y reflexionar, la capacidad de utilizar eficazmente las publicaciones relevantes de la literatura médica es una herramienta fundamental. Encontrar, evaluar, e interpretar los resultados relevantes de las investigaciones médicas puede hacer que el cuidado de los pacientes sea una tarea más óptima y rentable.

Aunque existen múltiples definiciones sobre la medicina basada en evidencias, y cuando se habla o publica de este tema cada uno quiere incorporar la suya, nosotros asumimos, que “utilizar de manera consciente, explícita y juiciosa la mejor información, hasta ese momento, para la toma de decisiones de cualquier aspecto referente al cuidado de los pacientes concretos”, puede ser un enfoque de este concepto de medicina basada en evidencias que nos ayuden a mejorar nuestra práctica asistencial.

El profesor Dave Sackett, en el artículo editorial del primer número de la revista *Evidence Based Medicine*, resume los pasos esenciales para integrar este nuevo concepto de la asistencia. Estos pasos son:

1. Convertir nuestras necesidades de información en preguntas susceptibles de respuesta (en resumen, formular el problema).

2. Rastrear con la máxima eficacia los mejores datos con los que responder a tales preguntas.

3. Valorar de forma crítica las evidencias, es decir, ponderarlas con el fin de establecer su validez (proximidad a la verdad) y su utilidad (aplicabilidad clínica).

4. Implementar los resultados de esta valoración en la práctica clínica.

5. Evaluar el rendimiento.

Se trata, por tanto, no sólo de leer textos científicos sino encontrar aquéllos que resulten más adecuados para la cuestión y luego modificar el propio comportamiento e incluso, en ocasiones, el de otras personas a la luz de lo descubierto.

La terapia anticancerosa ocupa actualmente un lugar muy importante dentro de las actividades de los Servicios de Farmacia, y consume un porcentaje importante del presupuesto de muchos de nuestros hospitales. Esto se debe, entre otros factores, al desarrollo experimentado en los últimos años, en los tratamientos contra el cáncer.

Los fármacos antineoplásicos requieren, en su mayoría, una reconstitución y dilución previa a su administración. Ésta debe realizarse en unas condiciones de asepsia y seguridad especiales para el trabajador que realiza esta tarea. Sólo deberían llevarse a cabo en campana de flujo laminar vertical bajo la responsabilidad de un farmacéutico de hospital.

En la práctica diaria existe un porcentaje de mezclas que una vez preparadas no pueden ser administradas al paciente. Las circunstancias más habituales pueden ser: empeoramiento clínico del paciente, cambios de trata-

miento de última hora, errores en la confirmación de la administración, negación del paciente a ponerse el tratamiento, etc. Estas devoluciones suponen un coste importante dado el precio de la gran mayoría de estos fármacos (1).

El conocimiento y el consenso de las condiciones y tiempos de estabilidad de las mezclas citostáticas diluidas es importante en la medida que permite:

- Incrementar la calidad de la preparación añadiendo al etiquetado de la mezcla una caducidad documentada.

- Optimizar la gestión, sobre la base de criterios científicos de las mezclas no administradas a los pacientes y devueltas al Servicio de Farmacia.

Con este fin, hemos realizado una búsqueda bibliográfica, sobre los datos de estabilidad de mezclas citostáticas diluidas a distintas concentraciones, a partir de la bibliografía más relevante o más utilizada en los Servicios de Farmacia hospitalarios. A partir de esta información, no exenta en ocasiones de contradicciones e importantes carencias, hemos diseñado un protocolo de estabilidades documentadas, que ha sido incorporado a nuestra práctica asistencial cotidiana y que utilizamos como herramienta de trabajo para incorporar valor añadido a esta área.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una consulta sobre estabilidad de medicamentos citostáticos en fuentes primarias, secundarias y terciarias (2-9), consulta que fue completada a su vez con una revisión bibliográfica en la base de datos Medline entre los años 1999 y 2002. El sistema de Medline utilizado fue PubMed. A través de una búsqueda inicial por lenguaje libre, se introdujeron los descriptores correspondientes a cada uno de los principios activos (en inglés) y el descriptor *drug stability*, utilizando como asociación el operador booleano AND, en la ventana de búsqueda. También se han consultado los prospectos de las marcas comerciales así como fichas técnicas.

La bibliografía general más consultada en la que se apoyan nuestras referencias, basan su información en orígenes comunes (2-4,10-12).

A partir de ellas hemos recopilado todos los datos de estabilidad de las mezclas diluidas de los 41 fármacos antineoplásicos que utilizamos más frecuentemente.

La estabilidad quedó definida por los siguientes ítems:

1. *Diluyente utilizado:*

- Glucosa al 5% (G5%).

- Cloruro sódico al 0,9% o suero salino fisiológico (SF).

- Glucosalino (GS).

2. *Concentración final alcanzada:* expresada en mg/mL (la mayoría), UI/mL (asparraginas) o U/L (bleomicina).

3. *Tiempo de estabilidad:* hemos diferenciado entre:

- Uso inmediato → Se entiende por uso inmediato

aqué que considera su utilización dentro de las 6 primeras horas tras su preparación.

—Horas → La mayoría de tiempos de estabilidad expresados en horas abarcan rangos entre las 6-8 horas y las 24-48 horas.

—Días.

—Semanas.

4. *Temperatura*: hemos expresado, exactamente los datos encontrados, es decir, cuando la temperatura de estabilidad no se especifica y sólo se dice “temperatura ambiente”, el dato que hemos registrado ha sido TA, en cambio, si especificaba exactamente entre 21 °C o 25 °C, se refleja este dato en la tabla I.

5. *La luz*: cuando la mezcla diluida es fotosensible, lo señalaremos con las siglas PL (Proteger de la luz).

6. *El envase*: hemos diferenciado los siguientes tipos de envases:

—Vidrio.

—Cloruro de polivinilo (PVC).

—Etilenovinilacetato (EVA).

—Polioléfina (PO).

—Polipropileno (PP).

—Polietileno de baja densidad (LDPE).

7. *Las pérdidas*: si no se indica lo contrario, el tiempo de estabilidad hace referencia a una degradación igual o inferior al 10% de la concentración inicial.

8. *Otros datos de interés*: como la necesidad de ajustar el pH, no usar caucho, etc.

RESULTADOS

Considerando una a una cada fuente bibliográfica, destacamos:

1. *Prospecto*. A partir de los prospectos de las marcas comerciales de citostáticos con los que estamos trabajando actualmente (Tabla I), hicimos una revisión de sus datos de estabilidad una vez ya reconstituidos y diluidos.

Los resultados obtenidos fueron poco satisfactorios, ya que en sólo 15 de los 41 prospectos analizados aparecían datos de estabilidad, aunque sin especificar la concentración final alcanzada, salvo en los casos de Vepesid® y Vumon®.

2. *Ficha técnica*. De los 42 fármacos citostáticos revisados, sólo hemos tenido acceso a 36 fichas técnicas (Tabla I), de las cuales 16 proporcionaban datos de estabilidad (la ficha del Vepesid® es la única ficha que da valores de concentración) y el resto no añadía nada a la información del prospecto.

3. *Otras fuentes bibliográficas consultadas*:

—*Handbook on Injectable Drugs. ASHP. Lawrence A. Trissel. 10th edition* (4).

La información encontrada está detallada, distinguiendo entre diferentes fluidos de dilución, concentraciones alcanzadas, temperaturas, tipos de envase.

Los citostáticos no encontrados en esta fuente han sido: daunorrubicina liposomal, docetaxel, doxorubicina liposomal, estreptozocina, gemcitabina, oxaliplatino, topotecan. Otros principios activos ausentes han sido: raltitrexed, rituximab, trastuzumab, bacilo Calmette-Guerin.

Los nombres registrados de los citostáticos que se citan se relacionan en la tabla II.

—Estabilidad en terapias antineoplásicas. Guía de utilización. Servei de Farmàcia. Hospital Sta. Creu i St. Pau (5).

Esta guía-resumen abarca unos valores de concentraciones amplios donde están incluidas las concentraciones finales con las que se trabajan habitualmente, por lo tanto, da una información bastante completa y rápida al buscar. El tipo de envase en el que es estable la dilución, se referencia sólo en el caso de envase adecuado.

Fármacos no incluidos en esta guía: bacilo Calmette-Guerin, oxaliplatino, rituximab, trastuzumab.

Los nombres registrados de los citostáticos que se citan se relacionan en la tabla II.

—Fármacos antineoplásicos y de soporte en el tratamiento del cáncer (6).

Muchos de los valores encontrados concuerdan con los anteriores. Al igual que ocurre como en los datos encontrados en la fuente 5, los valores de las concentraciones abarcan un intervalo donde se incluyen las diluciones más utilizadas. Esta fuente bibliográfica, al igual que en la fuente 4, destaca las condiciones de estabilidad, aunque no siempre coinciden con éstas.

A falta de incluir los fármacos: amsacrina, bacilo Calmette-Guerin, cladribina, fludarabina.

Los nombres registrados de los citostáticos que se citan se relacionan en la tabla II.

—Guía de Actualización de Terapia Oncológica. Grupo de Trabajo en Farmacia Oncológica (7).

Aporta datos de los siguientes fármacos: aldesleucina, cladribina, docetaxel, estreptozocina, fludarabina, gemcitabina, irinotecan, oxaliplatino, paclitaxel, topotecan, vinorelbina.

Los valores encontrados no coinciden con los señalados en el resto de fuentes bibliográficas.

Los nombres registrados de los citostáticos que se citan se relacionan en la Tabla II.

—El paciente oncohematológico y su tratamiento. Módulos de actualización multidisciplinar SEFH (8).

Solamente los nuevos fármacos que aparecieron alrededor del año 1997 merecieron una mención especial en este módulo multidisciplinar. Son: docetaxel, gemcitabina, irinotecan, paclitaxel, raltitrexed, topotecan.

Los nombres registrados de los citostáticos que se citan se relacionan en la tabla II.

—Medicamentos citostáticos. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales (9).

Esta publicación ha sido y es de gran apoyo para muchos de los farmacéuticos de hospital que actualmente

Tabla I. Estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos

Principio activo	Prospecto	Ficha técnica	Diluyente	Concentración	Tiempo	Temperatura	Condiciones	Fuente (pág.)		
Adriamicina = doxorubicina*	Farmiblastina®	Farmiblastina®	G5% SF	0,01 y 0,02 mg/mL	24 horas	21 °C	Vidrio	4 (428,429)		
			G5% SF	0,01-0,02 mg/mL	24 horas	21 °C	Vidrio	9 (37)		
			G5% SF	0,04 mg/mL	7 días	Frío	-	5 (17)		
			----	24 días 25 °C	G5% SF	0,04 mg/mL	7 días	4° C	PL PVC	4 (428,429)
					SF	0,1 mg/mL	6 días	TA	PL polipropileno	9 (37)
					SF	0,1 mg/mL	6 días	25 °C	PL vidrio	4 (428,429)
					G5%	0,1 mg/mL	28 días	25° C	PL vidrio	4 (428,429)
					G5% SF	0,1 mg/mL	28 días	Frío	-	5 (17)
					G5% GS	0,1 mg/mL	28 días	TA	PL polipropileno	9 (37)
					G5% SF	0,1 mg/mL	43 días	4 ° y 25 °C	PL vidrio	4 (428,429)
					G5%	0,18 mg/mL	40 horas	TA	Vidrio	4 (428,429)
					G5%	0,180 mg/mL	40 horas	TA	Vidrio 10% pérdidas	9 (37)
					G5%	0,18 mg/mL	48 horas	TA	PVC	4 (428,429)
					G5%	0,180 mg/mL	48 horas	TA	PVC Sin pérdidas	9 (37)
					G5%	0,2-2 mg/mL	5 días	TA	PVC	9 (37)
			G5%	0,2-2 mg/mL	21 días	4 ° - 8 °C	PVC	9 (37)		
			SF	0,2-5 mg/mL	5 días	TA	PVC	9 (37)		
			SF	0,2-5 mg/mL	15 días	frío	-	5 (17)		
			SF	0,2-5 mg/mL	21 días	4 ° - 8 °C	PVC	9 (37)		
			SF	0,5 mg/mL	7 días	35 °C	PL EVA	4 (429)		
			G5%	0,5 mg/mL	14 días	22 ° y 35 °C	PL EVA	4 (428,429)		
			SF	0,5 mg/mL	14 días	4 ° y 22 °C	PL EVA	4 (429)		
			G5%	0,5 mg/mL	28 días	4 °C	PL EVA	4 (428,429)		
			G5%	0,5 mg/mL	28 días	8 °C	PL plástico vidrio	6 (224)		
			G5% SF	0,5-125 mg/mL	14 días	TA	-	5 (17)		
			G5% SF	1,25 mg/mL	7 días	35 °C	PL EVA	4 (428,429)		
			G5% SF	1,25 mg/mL	28 días	4 ° y 22 °C	PL EVA	4 (428,429)		
			SF	2 mg/mL	24 horas	25 °C	Vidrio y reservorios elastoméricos de látex	4 (429)		
			SF	2 mg/mL	2 días	5 °C	"	4 (429)		
			SF	2 mg/mL	14 días	3 ° y 23 °C (+28 días 30 °C)	Reservorios Farmacia Deltec	4 (429)		
SF	2 mg/mL	14 días	TA	-	5 (17)					
SF	125 mg/mL	28 días	8 °C	PL plástico vidrio	6 (224)					
Aldesleucina =IL-2	Proleukin®	Proleukin®	G5%	-	48 horas	TA frío	PVC	4 (11-13)		
			G5%	100-500 µg/mL	6 días	32 °C	PVC	6 (289)		
			G5%	0,02 mg/mL	48 horas	Frío	No diluir en SF	5 (47)		
			G5%	Todas	48 horas	22 °C / 2-8 °C	PVC	6 (289) 7 (1)		
Amsacrina	Amsidine®	Amsidine®	G5%	0,15 mg/mL	48 horas	21 °C	PVC, propionato de celulosa, metacrilato butadieno	4 (1232,1233)		
			G5%	0,15 mg/mL	48 horas	TA	PL vidrio	9 (35) 5 (3)		
			G5%	0,15 mg/mL	96 horas	TA	+ 1 mEq NaCO ₃ H. PL vidrio	9 (35) 5 (3)		
Asparraginas (E. coli)*	Kidrolase®	Kidrolase®	G5% SF	-	8 horas	-	-	4 (117)		
			SF 250 mL	-	12 horas	TA	-	9 (67)		
			G5% SF	≥ 35 UI/mL	8 horas	22 °C	Plástico Vidrio	6 (325)		
			G5% SF	4.000 UI/mL	6 horas	TA	no caucho. Polipropileno, vidrio	5 (4)		

Tabla I. Estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos (Continuación)

Principio activo	Prospecto	Ficha técnica	Diluyente	Concentración	Tiempo	Temperatura	Condiciones	Fuente (pág.)		
Asparraginasa Erwinia*	Erwinase®	Erwinase®	G5% SF	4.000 UI/mL	6 horas	Frío	No caucho. PP, vidrio	5 (4)		
			G5% SF		8 horas			4 (117)		
			G5% SF	≥ 35 UI/mL	8 horas	22 °C	Plástico Vidrio	6 (325)		
			SF	5-10.000 UI/mL	20 días	TA	No caucho. PP, vidrio	5 (5)		
Bacilo Calmette-Guerin	Inmucyst BCG® ----	Inmucyst BCG® ----	-	-	-	-	-			
Bleomicina*	Bleomicina®	Bleomicina®	SF	15 U/L	48 horas	TA	Vidrio PVC polietileno	4 (144)		
			SF	15-3.000 U/L	28 días	21 °C	PL vidrio plástico	6 (203)		
			SF	300 y 3.000 U/L	24 horas	23 °C	Vidrio PVC	4 (144)		
			SF	0,1-3 mg/mL	30 días	Frío		5 (6)		
			----	----	SF	0,1-3 mg/mL	30 días	Frío	PVC	9 (35)
			G5%	0,15 mg/mL	20 horas	TA		5 (6)		
			SF	0,15mg/mL	28 días	TA	PL PVC	9 (35)		
			SF	150 U/L (0,15 mg/mL)	28 días	TA	PL PVC	4 (144) 5 (6)		
			G5%	0,3 mg/mL	< 1 hora	TA	PVC	9 (35)		
			G5%	0,3 mg/mL	24 horas	TA	Vidrio. 10% pérdidas	9 (35)		
Carboplatino	Carboplatino®	Carboplatino®	G5%	0,1 mg/mL y 1 mg/mL	6 horas	25 °C	Vidrio	4 (180)		
			G5%	0,5 mg/mL y 2 mg/mL	24 horas	25 °C	Vidrio	4 (180)		
			G5%	0,5 - 2 mg/mL	24 horas	TA	Vidrio	9 (35)		
			G5%	1 mg/mL	24 horas	25 °C	Vidrio plástico	6 (330)		
			SF	1 mg/mL	24 horas	25 °C	Vidrio	6 (330) 9 (35)		
			----	----	GS	1 mg/mL	24 horas	TA	PVC vidrio	9 (35)
			G5%	1 mg/mL	28 días	4 y 22 °C	EVA e infusor Baxter	4 (181)		
			G5%	1 mg/mL	28 días	4 , 22 y 35 °C	Vidrio PVC	4 (180,181)		
			SF	0,1 - 7 mg/mL	3 días	TA frío	No soluciones con cloruros	5 (7)		
			G5%	0,1 - 7 mg/mL	14 días	TA frío		5 (7)		
			G5%	2,4 mg/mL	9 días	23 °C	PL PVC	4 (180)		
			Carmustina*	BiCNU® ----	BiCNU®	G5%	0,1 - 1,25 mg/mL	48 horas	Frío	Vidrio
G5%	0,2 mg/mL	2 horas				TA	PL vidrio	9 (35) 5 (8)		
G5% SF	0,2 mg/mL	8 horas				25 °C	PL vidrio	6 (15)		
G5% SF	0,2 mg/mL	48 horas				4 °C	PL vidrio	4 (185)		
						(+ 8 H 25 °C)				
G5% SF	0,2 mg/mL	48 horas				4 °C	PL Vidrio	6 (15)		
G5%	0,2 mg/mL	48 horas				4 - 8 °C	PL	9 (35)		
G5%	1,25 mg/mL	30 minutos				TA	PVC	9 (35)		
G5%	1,25 mg/mL	6 horas				TA	Vidrio	5 (8)		
G5%	1,25 mg/mL	7,7 horas				15 - 30 °C	Vidrio	6 (15) 9 (35)		
Ciclofosfamida	Genoxal® ----	Genoxal®	GS G5%	0,1 y 3,1mg/mL	8 horas	TA		4 (341)		
			GS G5%	0,1 - 3,1mg/mL	8 horas	TA		9 (36)		
			GS G5%	0,1 y 3,1mg/mL	6 días	5 °C		4 (341)		
			GS G5%	0,1 - 3,1mg/mL	6 días	4 - 8 °C		9 (36)		
			SF	2 - 20 mg/mL	2 días	TA	Plástico vidrio	5 (9) 6 (23)		
			SF	2 - 20 mg/mL	48 horas	TA	PVC	9 (36)		
			SF	2 - 20 mg/mL	21 días	4 - 8 °C	PVC	9 (36)		
			SF	2 - 20 mg/mL	30 días	Frío	Plástico vidrio	5 (9) 6 (23)		
			SF	4 mg/mL	24 horas	TA		4 (341)		
			SF	4 mg/mL	4 semanas	Frío		4 (341)		
			SF	4 mg/mL	19 semanas	4 y -20 °C	PVC	4 (341)		

Tabla I. Estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos (Continuación)

Principio activo	Prospecto	Ficha técnica	Diluyente	Concentración	Tiempo	Temperatura	Condiciones	Fuente (pág.)
			G5%	4 - 40 mg/mL	2 días	TA	Plástico Vidrio	5 (9) 6 (23)
			G5%	4 - 40 mg/mL	48 horas	TA	PVC	9 (36)
			G5%	4 - 40 mg/mL	21 días	Frío	Plástico vidrio	5 (9) 6 (23)
			G5%	4 - 40 mg/mL	21 días	4 - 8 °C	PVC	9 (36)
			G5%	6,6 mg/mL	24 horas	TA	Vidrio PVC	4 (341)
			G5%	6,7 mg/mL	24 horas	TA	Vidrio PVC poliolefina	4 (341)
Ciplastino	Cisplatino® 24 H TA	Cisplatino® 24 H TA	SF	0,05, 0,1, 0,2, 0,3 y 0,5 mg/mL	24 horas	TA	-	4 (312)
			SF (ClNa > 0,3%)	0,05 - 0,2 mg/mL	72 horas	TA 4 - 8 °C		9 (36)
			GS (G5% + ClNa 0,33%)	0,05 - 0,2 mg/mL	72 horas	TA 4 - 8 °C	10% pérdidas	9 (36)
			GS (NaCl > 0,45%)	0,05 - 0,5 mg/mL	24 horas	TA	-	9 (36)
			SF	0,05 - 0,5 mg/mL	24 horas	TA		5 (10)
			SF	0,05 - 0,5 mg/mL	24 horas	21 °C	Vidrio. No C > 1mg/mL	6 (336)
							Datos contradictorios	
			SF	0,5 y 0,9 mg/mL	28 días	22 y 35 °C	PL EVA	4 (312)
			SF	0,1-1 mg/mL	21 días	TA		5 (10)
			SF	0,1 - 1 mg/mL	21 días	21 °C	Vidrio. No C > 1 mg/mL	6 (336)
							Datos contradictorios.	
			SF	0,1 - 1mg/mL	21 días	TA	PVC	9 (36)
			SF	0,167 mg/mL	14 días	30 °C	PL polietileno polipropileno	4 (312)
			SF	0,6 mg/mL	9 días	23 °C	PL PVC	4 (312)
							· En frío precipita a c > 0,6 mg/mL	
Citarabina	Citarabina® ----	Citarabina® ----	G5% SF	0,5 mg/mL	7 días	TA 4 - 8 °C	-	9 (36)
			G5% SF	0,5 mg/mL	7 días	TA	-	5 (11)
			G5% SF	0,5 mg/mL	8 días	TA	-	4 (355)
			G5% SF	0,5 - 5 mg/mL	14 días	TA	-	4 (355)
			G5%	0,7 - 7 mg/mL	5 días	TA	PVC	5 (11) 9 (36)
			G5%	0,7 - 7 mg/mL	30 días	Frío	PVC	5 (11) 9 (36)
			G5% SF	1,25 y 25 mg/mL	28 días	4 y 22 °C	PL PVC	4 (351)
			G5%	5 mg/mL	24 horas	22 o 30 °C	Expuesto a luz	6 (85)
			SF	5 mg/mL	7 días	TA 30 °C	Pérdidas del 3% (TA) y 6% (30°C)	9 (36)
			G5% SF	8, 24 y 32 mg/mL	7 días	-20 °C, 4 °C, TA	Vidrio PVC	4 (351) 6 (85)
			G5%	8 y 32 mg/mL	7 días	TA frío	-	5 (11)
			G5% SF GS	8 - 32 mg/mL	7 días	TA 4 - 8 °C	Vidrio PVC	9 (36)
			G5% SF	100 mg/mL	24 horas	No especificado	Poliolefinas	6 (85)
			SF	500 mg/mL	24 horas	22 °C	Cristal PVC	6 (85)
			SF	500 mg/mL	7 días	5 °C	Cristal PVC	6 (85)
Cladribina*	Leustatin® 8 H 2-8 °C	Leustatin® 8 H 2-8 °C	SF		8 horas	Frío		4 (318) 7 (3)
			SF	0,016 mg/mL	30 días	TA frío	Polietileno, PVC	5 (12)
Dacarbazina*	Dacarbazina® ----	Dacarbazina® ----	G5% SF	-	24 horas	4 °C	-	4 (357)
			G5% SF	-	24 horas	4 - 8 °C	PL	9 (36)
			G5%	1,7 mg/mL	24 horas	TA	PVC	4 (356)
			G5%	1,7 mg/mL	24 días	TA	PL	5 (13)
			G5% SF	1 y 3 mg/mL	8 horas	22 °C	Plástico vidrio	6 (33)
			G5% SF	1 y 3 mg/mL	24 horas	22 °C	Plástico vidrio PL	6 (33)
			G5% SF	1, 3 mg/mL	24 horas	8 °C	Plástico vidrio	6 (33)
			G5%	2 mg/mL	14 días	Frío	PL PVC	5 (13) 9 (36)
			SF	10 mg/mL	14 días	4° - 8°C	PVC	9 (36)
			G5%	20 mg/mL	30 días	Frío	PL	5 (13)
Daunorrubicina	Daunoblastina®	Daunoblastina®	G5% SF	0,01 - 0,1 mg/mL	7 días	Frío	-	5 (14)

Tabla I. Estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos (Continuación)

Principio activo	Prospecto	Ficha técnica	Diluyente	Concentración	Tiempo	Temperatura	Condiciones	Fuente (pág.)
	—		G5% SF	0,016 mg/mL	7 días	4 °C	PL PVC	4 (361)
			G5% SF	0,02 mg/mL	24 horas	21 °C	—	4 (361)
			G5% SF	0,02 mg/mL	24 horas	21 °C	PL vidrio PVC	9 (37)
		—	G5% SF	0,02 mg/mL	72 días	TA	—	5 (14)
			G5% SF	0,1 mg/mL	28 días	25 °C	PL	4 (361)
			G5% SF	0,1 mg/mL	28 días	25 °C	PL PVC polipropileno	9 (37)
			G5% SF	0,1 mg/mL	28 días	8 °C	PL plástico vidrio	6 (213)
Daunorrubicina Liposomal*	Daunoxome®	Daunoxome®	G5%	0,2 a 1 mg/mL	6 horas	Frío	—	5 (15)
	—	6 H TA	G5%	0,2 - 1 mg/mL	6 horas	TA	PL plástico vidrio	7 (4)
			G5%	90 mg/mL	6 horas	2 - 8 °C	PL plástico vidrio	6 (217)
Docetaxel*	Taxotere®	Taxotere®	G5% SF	≤ 1 mg/mL	8 horas	TA	—	5 (16)
	4 H TA	4 H TA	G5% SF	0,3 - 0,9 mg/mL	6 horas	TA	Vidrio PVC	7 (5) 8 (2-12)
			G5% SF	0,3 - 0,9 mg/mL	8 horas	2 - 25 °C	Evitar envases de PVC	6 (149)
Doxorrubicina Liposomal*	Caelyx®	Caelyx®	G5%	0,08 - 0,12 mg/mL	24 horas	Frío	—	5 (18)
	24 H 2-8 °C	24 H 2-8 °C	G5%	< 0,36 mg/mL	uso inmediato	—	Vidrio	7 (6)
			G5%	5 mg/mL	24 horas	Frío	Plástico vidrio	6 (228)
Epirubicina*	Farmorubicina®	Farmorubicina®	G5% SF	0,04 mg/mL	7 días	4°C	PL PVC	4 (1256)
			SF	0,05 mg/mL	25 días	4°C	PL vidrio PVC	4 (1256)
			G5%	0,05 mg/mL	30 días	4°C	Polietileno de alta densidad PL vidrio PVC	4 (1256)
			G5% SF	≤ 0,1 mg/mL	21 días	TA	Polietileno de alta densidad	5 (19)
	—	—	SF	0,1 mg/mL	8 días	TA	PL pérdidas 10%	9 (37)
			G5% SF	0,1 mg/mL	28 días	25°C	PL	4 (1256)
			G5% SF	0,1 mg/mL	28 días	8°C	PL plástico vidrio	6 (234)
			G5% GS	0,1 mg/mL	28 días	TA	PL pérdidas 5%	9 (37)
			G5% SF	0,1 mg/mL	43 días	4 y 25 °C	PL PVC	4 (1256)
			G5% SF	0,2 - 0,5 mg/mL	15 días	Frío	—	5 (19)
Estreptozocina*	Zanosar®	Zanosar®	G5% SF	1 - 2 mg/mL	3 días	TA	—	5 (20)
			G5% SF	1 - 2 mg/mL	4 días	Frío	—	5 (20)
			G5% SF	2 mg/mL	48 horas	15 - 30 °C	Sin conservante (12H máximo)	6 (42) 7 (7)
			G5% SF	2 mg/mL	96 horas	2 - 8 °C	Sin conservante (12H máximo)	6 (42) 7 (7)
Etoposido	Vepesid®	Vepesid®	G5%	0,1 y 0,2 mg/mL *	96 horas	21 °C	Vidrio	6 (155)
	24-96 H TA	24-96 H TA	SF	0,1 y 0,2 mg/mL *	96 horas	21 °C	Vidrio PL	6 (155)
	(0,2-0,4 mg/mL)	(0,2-0,4 mg/mL)	G5% SF	0,2 mg/mL *	96 horas	25 °C	Vidrio plástico	4 (480)
			G5% SF	0,2 mg/mL *	96 horas	25 °C	PL vidrio PVC	9 (38)
			G5% SF	0,4 mg/mL *	24 horas	25 °C	Vidrio plástico	4 (480)
			G5% SF	0,4 mg/mL *	48 horas	21 °C	Vidrio	6 (155)
			G5% SF	0,4 mg/mL *	48 horas	TA	PVC vidrio PL	9 (38)
			G5% SF	0,4 mg/mL *	72 horas	20 °C	—	4 (480)
			G5% SF	0,4 mg/mL *	4 días	TA	—	5 (21)
*Se recomienda no sobrepasar concentraciones > 0,4 mg/mL								
Fludarabina*	Beneflur®	Beneflur®	G5% SF	0,02 mg/mL	52 horas	TA o frío	—	5 (22)
	—	—	G5% SF	0,04 mg/mL	48 horas	TA o frío	—	4 (527) 5 (22) 7 (9)
			G5% SF	1 mg/mL	16 días	TA	—	4 (527) 5 (22) 7 (9)
Fluorouracilo	Fluorouracilo®	Fluorouracilo®	SF	Usual en clínica	28 días	22 °C	PL PVC	6 (98)
			G5% SF	1 y 2 mg/mL	48 horas	TA y 7 °C	Vidrio PVC	4 (530,531)
	—	24 H T<25°C	G5% SF	1 - 2 mg/mL	8 semanas	22 °C	PL cristal PVC	6 (98)

Tabla I. Estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos (Continuación)

Principio activo	Prospecto	Ficha técnica	Diluyente	Concentración	Tiempo	Temperatura	Condiciones	Fuente (pág.)
			G5% SF	1,5 mg/mL	8 semanas	TA	PL Vidrio PVC	4 (530,531)
			G5% SF GS	1,5 mg/mL	56 días	TA	PL Vidrio PVC	9 (38)
			G5% SF GS	1,5 mg/mL	60 días	TA	PL	5 (23)
			G5% SF	1 y 10 mg/mL	14 días	4 y 21 °C	PVC	4 (530,531)
			G5%	8,3 mg/mL	7 horas	TA	PL vidrio	9 (38)
			G5%	8,3 mg/mL	43 horas	TA	PL PVC	9 (38)
			G5%	10 mg/mL	7 días	25 °C		4 (530,531)
			G5%	10 mg/mL	7 días	25 °C	PVC o infusor elastómero	6 (98)
			G5%	10 mg/mL	28 días	4, 22 y 35 °C	Perfusión portátil con reservorio de EVA	6 (98)
			G5% SF	10 mg/mL	28 días	4°, 22° y 35°C	PL EVA	4 (530,531)
			G5%	10 mg/mL	30 días	TA frío	PL PVC	5 (23) 9 (38)
			G5%	10 mg/mL	16 semanas	5°C		4 (530,531)
			G5%	10 mg/mL	16 semanas	5°C	PVC o infusor elastómero	6 (98)
			SF	5 - 40 mg/mL	30 días	TA frío	PL PVC	5 (23) 9 (38)
			SF	5 a 42 mg/mL	15 días	4 °C	PL en infusor elastomérico (+ 7 días a 37 °C)	6 (98)
			SF	15 y 45 mg/mL	72 horas	25 °C	PL EVA	4 (531)
			SF	5 y 50 mg/mL	91 días	4 °C	PL vidrio PVC	4 (531)
						(+ 7 días 25 °C)		
Gemcitabina	Gemzar®	Gemzar®	SF	Sin especificar	24 horas	TA	No refrigerar	7 (10)
			SF	Sin especificar	24 horas	TA	PL	8 (517)
			G5%	0,1 y 10 mg/mL	35 días	4 °C	PL en jeringa plástico	6 (104) 19
	----	----	SF	0,1 y 10 mg/mL	35 días	23 °C	En jeringa plástico	3 (104) 19
			G5% SF	0,1, 10 y 38 mg/mL	7 días	32 °C	Plástico o bolsa de PVC	3 (104) 19
			SF	38 mg/mL	35 días	4 y 23 °C	En jeringa plástico	19
			SF	0,1 - 40 mg/mL	24 horas	TA	No guardar en nevera	5 (24)
Idarrubicina	Zavedos®	Zavedos®	GS G5% SF	0,01 mg/mL	72 horas	TA	PL	4 (664)
			G5% SF	0,1 mg/mL	4 semanas	25 °C	PL	4 (664)
			G5% SF GS	0,1 mg/mL	28 días	frío		5 (25)
	-	-	G5% SF	0,1 mg/mL	28 días	22 °C	PL plástico vidrio	6 (238)
			G5% SF	0,1 mg/mL	28 días	8 °C	PL plástico vidrio	6 (238)
Ifosfamida	Tronoxal®	Tronoxal®	G5% SF	0,6 - 16 mg/mL	6 días	TA		5 (26)
		G5% SF GS	0,6 - 16 mg/mL	7 días	TA		9 (38)	
			G5% SF GS	0,6 - 16 mg/mL	21 días	Frío		5 (26)
			G5% SF GS	0,6 - 16 mg/mL	42 días	4 -8 °C		9 (38)
			G5% SF GS	0,6 y 16 mg/mL	7 días	TA		4 (667)
			G5% SF GS	0,6 y 16 mg/mL	6 semanas	frío		4 (667)
	48 H TA	----	G5% SF	0,6 - 20 mg/mL	7 días	15 -30 °C	PVC	6 (47)
			G5% SF	0,6 - 20 mg/mL	42 días	5°C	PVC	6 (47)
			SF	10 mg/mL	8 días	4 y 25 °C	PL PVC	4 (667)
			SF	20, 40 y 80 mg/mL	8 días	35 °C	PVC	4 (667)
			SF GS	20 y 80 mg/mL	8 días	TA	SF (cassette)	5 (26)
Irinotecan	Campto®	Campto®	G5% SF 250 mL	-	24 horas	TA (15°-25°C)	Plástico vidrio	7 (13)
	24 H 2-8 °C	24 H 2-8 °C	G5% SF 250 mL	-	4 días	Frío (2°-8°C)	Plástico vidrio	7 (13)
			G5% SF	-	2 horas	TA		8 (2-22)
			G5%	-	4 días	Frío		8 (2-22)
			G5%	-	24 horas	TA	PL	8 (2-22)
			G5%	-	48 horas	Frío	PL	8 (2-22)

Tabla I. Estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos (Continuación)

Principio activo	Prospecto	Ficha técnica	Diluyente	Concentración	Tiempo	Temperatura	Condiciones	Fuente (pág.)
			SF	–	24 horas	TA	No refrigerar (riesgo de formación de partículas visibles)	8 (2-22)
			G5% SF	0,12 - 1 mg/mL	6 horas	22 °C	PL plástico vidrio	6 (159)
			G5% SF	0,12 - 1 mg/mL	4 días	8 °C	PL plástico vidrio	6 (159)
			G5% SF	0,12 - 1,1 mg/mL	24 horas	25 °C	–	4 (694)
			G5% SF	0,12 - 1,1 mg/mL	48 horas	Frío	PL. no refrigerar con SF	4 (694)
			G5% SF	0,4 - 1 mg/mL	2 horas	TA	–	5 (27)
			G5% SF	0,4 - 1 mg/mL	4 días	Frío	–	5 (27)
Melfalan	Melfalan® uso inmediato	Melfalan®	G5% SF	–	uso inmediato			4 (746)
			SF	–	1,5 horas	25 °C	No diluir en G5%	9 (38)
			SF	0,02 - 0,45 mg/mL	3 horas	TA	Vía periférica. Vidrio	5 (29)
			SF	< 0,45 mg/mL	1 HORA	15-30 °C	PVC	6 (61)
Metotrexato	Metotrexato®	Metotrexato®	G5% SF	0,225 y 24 mg/mL	30 días	4 °C	PL PVC	4 (784, 785)
			G5%	0,96 mg/mL	24 horas	TA	Vidrio PVC	4 (784, 785)
		----	G5%	0,96 mg/mL	24 horas	TA	PL Vidrio PVC	9 (39)
			G5%	1 - 10 mg/mL	5 días	TA	PVC	5 (30) 9 (39)
			G5%	1 - 10 mg/mL	30 días	Frío	PVC	5 (30) 9 (39)
			SF	2,5 mg/mL	7 días	22 °C	Expuesto a la luz	6 (124)
			SF	1,25 - 12,5 mg/mL	5 días	TA	PVC	5 (30) 9 (39)
			SF	1,25 - 12,5 mg/mL	30 días	Frío	PVC	5 (30) 9 (39)
			SF	1,25 y 12,5 mg/mL	105 días	4 °C	PL vidrio PVC	4 (784, 785)
			SF	1,25 - 12,5 mg/mL	105 días	4 °C (+7 días 25 °C)	PL PVC	9 (39)
			SF	1,25 - 12,5 mg/mL	105 días	4 °C (+7 días TA)	PL PVC	9 (39)
Mitomycin C	Mitomycin®	Mitomycin®	SF	–	12 horas	TA	PL	9 (39)
			G5%	0,04 mg/mL	1 hora	TA	PL vidrio PVC	9 (39)
			G5%	0,05 mg/mL	5 horas	4 -8 °C	PL PVC	9 (39)
			SF	0,05 mg/mL	8 horas	4 -8 °C	PL PVC	9 (39)
	Uso inmediato	----	SF	0,05 - 0,2 mg/mL	7 días	TA	No usar G5% sin tamponar (pH ideal 7)	5 (32)
			SF	0,05 - 0,2 mg/mL	14 días	Frío	–	5 (32)
			G5%	20 - 40 µg/mL	3 horas	TA	–	4 (848)
			G5%	20 - 40 µg/mL	3 h (no estable)	22 °C	Vidrio plástico	6 (243)
			SF	20 - 40 µg/mL	12 horas	TA	–	4 (848)
			SF	20 - 40 µg/mL	24 horas	22 °C	Vidrio plástico	6 (243)
Mitoxantrona	Novantrone® 48 H TA	Novantrone® 48 H TA	G5% SF	0,005 mg/mL	48 horas	TA	–	4 (849)
			G5% SF	0,005 - 0,5 mg/mL	7 días	TA frío	–	5 (31)
			GS	0,02 - 0,5 mg/mL	48 horas	TA	PVC	4 (849) 9 (39)
			SF	0,02 - 0,5 mg/mL	48 horas	TA	Vidrio	4 (849)
			G5% SF	0,02 - 0,5 mg/mL	7 días	TA frío	PVC	4 (849) 9 (39)
			G5% SF	0,02 - 0,5 mg/mL	7 días	22 °C	Vidrio plástico	6 (248)
			SF	0,5 mg/mL	10 días	TA	Cassette	5 (31)
			SF	0,5 mg/mL	14 días	Frío	Cassette	5 (31)
Oxaliplatino	Eloxatin® Uso inmediato	Eloxatin® Uso inmediato	G5% 500 mL	–	5 días	TA	Vidrio	7 (16)
			G5%	5 mg/mL	48 horas	30 °C y 2-8 °C	Vidrio	6 (341)
Paclitaxel*	Taxol®	Taxol®	G5% SF	–	27 horas	TA	Vidrio	9 (39)

Tabla I. Estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos (Continuación)

Principio activo	Prospecto	Ficha técnica	Diluyente	Concentración	Tiempo	Temperatura	Condiciones	Fuente (pág.)
			G5% SF	0,1 y 1 mg/mL	3 días	4, 22 y 32 °C	Vidrio polipropileno	8 (514)
	27 H TA (prepar. y adminis.)	----	G5% SF	0,1 y 1 mg/mL	7 días	4, 22 y 32 °C	Polietileno poliolefina (NO PVC) Vidrio polipropileno	7 (17)
			G5% GS SF	0,3 - 1,2 mg/mL	27 horas	TA (25 °C)	Vidrio	4 (930,934)
			G5% GS SF	0,3 - 1,2 mg/mL	27 horas	TA (21 °C)	EVA polipropileno (NO PVC)	5 (34) 3 (164)
Raltitrexed	Tomudex® uso inmediato	Tomudex® uso inmediato	G5% SF	Sin especificar	Uso inmediato	–	En 50-250 mL de diluyente	8 (519)
			G5% SF	0,002 - 0,2 mg/mL	> 6 horas	15°-30°C	PL	6 (135)
			G5% SF	0,02 - 0,04 mg/mL	24 horas	Frío	–	5 (36)
Rituximad*	Mabthera® 24 H 2-8 °C	Mabthera® 24 H 2-8 °C	G5% SF	1 - 4 mg/mL	12 horas	21°C	PL	6 (349)
			G5% SF	1 - 4 mg/mL	24 horas	2°-8°C	PL	6 (349)
Tenipósido	Vumon® 24 H TA (0,1 mg/mL)	Vumon®	G5%	0,1 mg/mL	4 horas	TA	Plástico	9 (40)
			SF	0,1 mg/mL	8 horas	4 y 25 °C	Plástico	6 (170) 9 (40)
			G5%	0,1 - 0,2 mg/mL	24 horas	4 y 25 °C	Vidrio	6 (170) 9 (40)
			SF	0,1 - 0,4 mg/mL	24 horas	25 °C	Vidrio	6 (170)
			SF	0,1 - 0,4 mg/mL	24 horas	TA y 4-8 °C	Vidrio	9 (40)
			G5%	0,4 mg/mL	4 días	21 °C	Vidrio	4 (1121,1122)
			SF	0,4 mg/mL	4 días	21 °C	Vidrio PVC	4 (1122)
			G5% SF	0,4 mg/mL	4 días	TA	Vidrio. PP. NO PVC. No frío	5 (37)
			SF	0,5, 0,6 y 0,7 mg/mL	4 días	21 °C	Vidrio	4 (1122)
Tiotepa*	Onco-tiotepa®	Onco-tiotepa®	SF G5%	0,5 mg/mL	Uso inmediato			4 (1151)
			G5%	0,5 mg/mL	8 horas	23 °C	Plástico (PVC, PO)	6 (73)
	----		G5%	0,5 mg/mL	24 horas	4 °C	Plástico (PVC, PO)	6 (73)
			G5%	0,5 mg/mL	8 horas	4 y 23 °C	–	22
			SF	0,5 mg/mL	6 días	TA	–	5 (38)
			SF	0,5 mg/mL	14 días	Frío	–	5 (38)
			SF	1 - 3 mg/mL	24 horas	15 -30 °C	Plástico (PVC, PO)	6 (73)
			SF	1 - 3 mg/mL	48 horas	2 -8 °C	Plástico (PVC, PO)	6 (73)
			SF G5%	1, 3 y 5 mg/mL	24 horas	25 °C	PVC	4 (1151)
			SF G5%	1, 3 y 5 mg/mL	48 horas	8 °C	PVC	4 (1151)
			G5%	5 mg/mL	3 días	23 °C	–	22
			G5%	5 mg/mL	14 días	frío	–	22
Trastuzumab*	Herceptin® 24 h T < 30 °C	Herceptin® 24 h T < 30 °C	SF	–	24 horas	2-8 °C	PL PVC polietileno	6 (353)
Topotecan	Hycamtin®	Hycamtin®	G5% SF	–	24 horas	TA	–	8 (525)
			G5% SF	–	7 días	frío	–	8 (525)
	----	24 h 2-8 °C	G5% SF	0,035 - 0,08 mg/mL	4 días	22 °C	Plástico vidrio	6 (174)
			G5% SF	0,02 - 0,1 mg/mL	48 horas	TA	–	5 (39)
			G5% SF	0,02 y 0,1 mg/mL	48 horas	TA	–	7 (20)
Vinorelbina	Navelbine®*	Navelbine®*	G5% SF	0,08 - 0,1 mg/mL	30 días	TA frío		5 (43)
			G5% SF	0,1 y 1 mg/mL	30 días	4 y 25 °C	Vidrio PVC	7 (21)
	----	24 h TA (vidrio)	SF	0,5 mg/mL	3 días	4 °C	PL PVC	4 (1211) 7 (21)
			SF	0,5 mg/mL	7 días	4 °C	PL PVC. Pérdidas 14%	4 (1211)
			G5%	0,5 mg/mL	7 días	4 °C	PL PVC	4 (1211) 7 (21)
			SF	1 mg/mL	4 horas	21 °C	Plástico vidrio	6 (198)
Vinblastina*	Vinblastina®	Vinblastina®	G5% SF	0,003 - 0,5 mg/mL	7 días	TA frío		5 (40)
			G5% SF	0,02 mg/mL	21 días	4 y 25 °C	PL	4 (1202)
	----	----	G5%	0,02 mg/mL	21 días	21 °C	PL vidrio plástico	6 (108)

Tabla I. Estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos (Continuación)

Principio activo	Prospecto	Ficha técnica	Diluyente	Concentración	Tiempo	Temperatura	Condiciones	Fuente (pág.)
			SF	0,02 mg/mL	21 días	4 y 21 °C	PL plástico	6 (108)
			G5% SF	0,02 mg/mL	21 días	4° y 25 °C	PL polipropileno	9 (40)
			G5% SF	0,1 mg/mL	7 días	4 °C	PL PVC	4 (1202)
			G5%	0,17 mg/mL	24 horas	TA	Vidrio PVC	4 (1202) 9 (40)
			G5%	0,17 mg/mL	24 horas	21 °C	PL vidrio plástico	6 (108)
			SF	0,1 - 1 mg/mL	30 días	4-8 °C	PVC	9 (40)
Vincristina*	Vincrisul®	Vincrisul®	G5%	0,0167 mg/mL	24 horas	TA	Vidrio PVC	4 (1207)
			G5%	0,017 mg/mL	24 horas	TA	PVC vidrio	9 (40)
			G5%	0,02 mg/mL	24 horas	21 °C	Vidrio plástico	6 (187)
			G5% SF	0,02 mg/mL	7 días	4 °C	PL PVC	4 (1207)
			G5% SF	0,02 mg/mL	21 días	4 y 25 °C	PL	4 (1207)
	----	----	G5% SF	0,02 mg/mL	21 días	4 y 25 °C	PL polipropileno	9 (40)
			SF	0,02 mg/mL	21 días	4 y 21 °C	PL vidrio plástico	6 (187)
			G5%	0,02-0,2 mg/mL	5 días	TA	PVC	9 (40)
			G5%	0,02 - 0,2 mg/mL	30 días	4°-8°C	PVC	9 (40)
			SF	0,04 - 0,2 mg/mL	5 días	TA	PVC	9 (40)
			SF	0,04 - 0,2 mg/mL	30 días	4°-8°C	PVC	9 (40)
			G5%	0,08 - 1 mg/mL	5 días	TA	La absorción en PVC es más importante con SF que con G5%	5 (41)
			G5% SF	0,08 - 1 mg/mL	30 días	Frío	"	5 (41)

*: Conservar en nevera; PL: proteger de la luz; PVC: cloruro de polivinilo; PO: poliolefina; PP: polipropileno; EVA: etilenoacrilato.

desarrollan su labor en las unidades de elaboración de citostáticos.

Tan solo los fármacos más nuevos, citostáticos y afines a las terapias oncohematológicas, comercializados en los últimos años, faltan en este libro. A destacar: aldesleucina, asparraginasa, bacilo Calmette-Guerin, daunorrubicina liposomal, docetaxel, doxorubicina liposomal, estreptozocina, fludarabina, gemcitabina, idarrubicina, irinotecan, mitoxantrona, raltitrexed, rituximab, tiotepa, trastuzumab, vinorelbina.

—Base de datos Medline. PubMed.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>).

La búsqueda llevada a cabo en esta base de datos dio como resultado un total de 117 artículos, de los cuales solamente 10 (13-22) aportan información acerca de la estabilidad de fármacos citostáticos diluidos. A destacar: carboplatino, carmustina, citarabina, dacarbazina, docetaxel, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecan, melfalán, metotrexato, paclitaxel, tiotepa, vinorelbina.

Con todos los datos de estabilidad encontrados en las fuentes bibliográficas, en base a las premisas iniciales de nuestra búsqueda, elaboramos una tabla-resumen (Tabla I). En ella se relacionan en orden alfabético los fármacos según su DOE/DCI, y para cada uno de ellos se ordenan de manera ascendente las concentraciones estudiadas. Cada dato de estabilidad va acompañado de

su fuente bibliográfica, citándose entre paréntesis la página da la misma donde se encuentra.

DISCUSIÓN

A partir de todos los datos encontrados y, ante la enorme cantidad de información recopilada, nos planteamos la elaboración de otro resumen más práctico.

Los fármacos revisados y analizados son los que se detallan a continuación.

Adriamicina = doxorubicina

La ficha técnica del producto (Farmiblastina®) aconseja el uso de sus diluciones antes de pasados 24 días tras su preparación, si no se superan los 25 °C. En cambio, dependiendo de la fuente bibliográfica consultada, el tiempo de estabilidad puede ser mayor en función del diluyente utilizado y la temperatura de conservación alcanzada, así por ejemplo, si las diluciones se mantienen refrigeradas, aumentará el tiempo de estabilidad. Destacar que el diluyente utilizado puede ser tanto el SF como el G5% (4-6,9), en cambio el tipo de envase más adecuado parece ser el PVC, ya que con el vidrio pueden aparecer pérdidas de hasta un 10% (9).

Tabla II. Nombres comerciales a los que se hace referencia

Principio activo	Nombre comercial (por fuentes)				
	4	5	6	7	8
Adriamicina = doxorubicina	Adriamycin PFS®	Doxorubicina® Farmiblastina®	Doxorubicina Funk® Farmiblastina® Doxorubicina Tedec® Doxorubicina Ferrer Farma®	----	----
Aldesleukina	Proleukin®	Proleukin®	Proleukin®	Proleukin®	----
Amsacrina	Amsidine®	Amsacrine®	----	Amsacrina Parke Davis®	----
Asparraginasas (E. Coli)	Elspar®	Kidrolase®	Kidrolase®	----	----
Asparraginasas erwinia	----	Erwinase®	Erwinase®	----	----
Bacilo Calmette-Guerin	----	----	----	----	----
Bleomicina	Blenoxane®	Bleomicina®	Bleomicina Almirall® Blenoxane®	----	----
Carboplatino	Paraplatin®	Paraplatin® Ercar® Nealorin®	Carboplatino Pharmacia® Paraplatin® Paraplatin AQ®	----	----
Carmustina	BICNU®	Nitrouearn®	Nitrouearn®	----	----
Ciclofosfamida	Cytosan® Neosar®	Genoxal®	Genoxal®	----	----
Cisplatino	Platinol®	Neoplatin® Placis® Plastilil® Cisplatino®	Neoplatin® Placis® Plastilil® Cisplatino Funk® Cisplatino Pharmacia® Cisplatino Ferrer Farma®	----	----
Citarabina	Cytosar-u®	Citarabina®	Citarabina Upjohn®	----	----
Cladribina	Leustatin®	Leustatin®	----	Leustatin®	----
Dacarbacina	Dtic-dome®	Dacarbazina® Otic-dome®	Dacarbazina almirall®	----	----
Daunorrubicina	Cerubidine®	Daunoblastina®	Daunoblastina®	----	----
Daunorrubicina liposomal	----	Daunoxome®	Daunoxome®	Daunoxome®	----
Docetaxel	----	Taxotere®	Taxotere®	Taxotere®	Taxotere®
Doxorrubicina liposomal	----	Caelyx®	Caelyx®	Doxil®	----
Epirubicina	Pharmarubicin®	Farmorrubicina®	Farmarubicina®	----	----
Estreptozotocina	----	Zanosar®	Zanosar®	Zanosar®	----
Etopósido	Vepesid®	Vepesid® Lastet®	Vepesid® Lastet® Eposin®	----	----
Fludarabina	Fludara®	Beneflur®	----	Beneflur®	----
Fluorouracilo	Fluorouracil Roche®	Fluoracil®	Fluoro-uracil®	----	----
Gemcitabina	----	Gemzar®	Gemzar®	Gemzar®	Gemzar®
Idarrubicina	Idamycin®	Zavedos®	Zavedos®	Zavedos®	----
Ifosfamida	Ifex®	Tronoxal®	Tronoxal®	----	----
Irinotecan	Camptosar®	Campto®	Campto®	Campto®	Campto®
Melfalán	Alkeran®	Melfalan®	Melfalan Wellcome®	----	----

Tabla II. Nombres comerciales a los que se hace referencia (Continuación)

Principio activo	Nombre comercial (por fuentes)				
	4	5	6	7	8
Metotrexato	Methotrexate Immunex®	Metotrexato® Emthexate®	Metotrexato Almirall AD® Metotrexato Lederle® Metotrexato Pharmacia® Metotrexato Wasserman® Emthexate®	----	----
Mitomicina	Mutamycin® ----	Mitomycin® Kyowa® ----	Mitomycin® Mutamycin C®	----	----
Mitoxantrona	Novantrone®	Novantrone®	Novantrone®	----	----
Oxaliplatino	----	----	Eloxatin®	Sin comercializar	----
Paclitaxel	Taxol®	Taxol®	Taxol®	Taxol®	Taxol®
Raltitrexed	----	Tomudex®	Tomudex®	----	Tomudex®
Rituximab	----	----	Mabthera®	----	----
Teniposido	Vumon®	Vumon®	Vumon®	----	----
Tiotepa	Thioplex®	Onco-tiotepa®	Onco-tiotepa®	----	----
Topotecan	----	Hycamtin®	Hycamtin®	Hycamtin® Evotopin®	Hycamtin®
Trastuzumab	----	----	Herceptin®	----	----
Vinblastina	Velban®	Vinblastina®	Vinblastina Lilly®	----	----
Vincristina	Oncovin®	Vincrisul®	Vincrisul® Vincristina Pharmacia®	----	----
Vinorelbina	Navelbine®	Navelbine®	Navelbine®	----	----

La mayoría de datos consultados aconsejan no exponer las diluciones a la luz.

Aldesleukina = interleukina-II

Aunque no hay duda de que la dilución debe realizarse con G 5% y en envase de PVC, el tiempo máximo de estabilidad y la temperatura de almacenamiento son contradictorios según la fuente revisada. En general, el tiempo de estabilidad es de dos días si se mantiene refrigerada (4-6), y debe estar envasada en sueros de PVC (4,6).

Amsacrina

La concentración final alcanzada (0'15 mg/mL) en G 5% será estable 2 días a TA y en frasco de vidrio (4,5,9), si se protege de la luz (5,9).

Asparraginasa (*E. coli*)

Uso inmediato. Dilución tanto en SF como en G5%, en vidrio o en plástico (5,6) pero nunca en envases que contengan caucho (5).

Asparraginasa (erwinia)

Nos decantamos por el uso inmediato de la dilución preparada, aunque hay algún dato que le da una estabilidad de hasta tres semanas si se diluye con SF, se guarda en envases de vidrio o polipropileno, carentes de caucho, y se mantiene a temperatura ambiente (5).

Bacilo Calmette-Guerin

Sin datos en la bibliografía revisada.

Bleomicina

Sin duda, el diluyente a utilizar será el SF (4-6,9). Si se mantiene en envase de PVC y en frío, podrá ser estable hasta un mes, aproximadamente (4-6,9). La bibliografía consultada no se pone de acuerdo ni en la temperatura de almacenamiento (TA o frío) ni en el tipo de envase utilizado (PVC o vidrio) ni tampoco en la luz que pueda recibir. En su defecto, deberíamos proteger la solución de la luz.

Carboplatino

Como diluyente se puede utilizar G5% (4-6,9) y SF (13). Las condiciones de almacenamiento también varían según el texto consultado. Existen datos de estabilidad tanto en envase de vidrio como en envase de PVC (4,6,9). Concentraciones entre 0,5 y 2 mg/mL, diluidas con G5% de vidrio, serán estables 24 horas si se mantienen a TA (4,9), en cambio, si la concentración final alcanzada es de 1 mg/mL y se mantiene refrigerada (4 °C), tanto en envase de vidrio como de plástico, podrá ser estable hasta un máximo de 28 días (4).

Por otra parte, sin tener en cuenta datos de concentración, las diluciones son estables más de 7 días, a TA y a 4 °C, protegidos de la luz y en envases de vidrio, seguidos envases de polietileno de baja densidad (LDPE) y PVC (13). Por tanto, los datos encontrados son contradictorios.

Carmustina

La concentración más frecuente encontrada es de 0,2 mg/mL y, los datos de estabilidad (4-6,9) hacen referencia a la misma. Diluir con G 5%, guardar en envase de vidrio, protegido de la luz y refrigerado.

Existen estudios de estabilidad (13) que demuestran que las preparaciones de carmustina no presentan fenómenos de adsorción si se guardan en envases de LDPE a 4 °C.

Ciclofosfamida

Las diluciones se realizarán indistintamente en SF, GS o G5% de PVC o vidrio (4-6,9). El rango de concentraciones más estudiado (2- 40 mg/mL) es estable un máximo de 3 semanas si se guarda a una temperatura entre 2 y 8 °C.

Cisplatino

Por unanimidad, el diluyente más utilizado es el SF, en PVC (exceptuando los datos proporcionados por el laboratorio fabricante). La concentración final alcanzada nunca deberá ser mayor a 1 mg/mL. Debemos guardar las diluciones preparadas a TA, protegidas de la luz, nunca en frío, para evitar la precipitación del citostático a concentraciones superiores a 0,6 mg/mL. El tiempo de estabilidad en estas condiciones varía mucho según las fuentes revisadas, desde sólo 24 horas ($C < 0,5$ mg/mL) hasta 21 días ($C = 0,1-1$ mg/mL). En base a los datos encontrados en la ficha técnica y en el prospecto del medicamento, las diluciones solamente podrían ser guardadas 24 horas a TA.

Citarabina

El rango de concentraciones al que podemos llegar tras la dilución con SF o G5% es muy amplio, desde

0,5 mg/mL hasta 500 mg/mL (estudios realizados con SF). Si mantenemos las diluciones en frío, aumenta el tiempo de estabilidad. Se ha visto que las diluciones expuestas a la luz son menos tiempo estables (6). El tipo de envase varía según la bibliografía consultada, o PVC (4,5,9,13) o vidrio (4,6,9,13). En cualquier caso, cualquier concentración es estable un mínimo de 7 días, tanto a TA como en frío (13).

Cladribina

Su dilución con SF solamente es estable 8 horas, si se guarda en el frigorífico (4, 7 y prospecto). En cambio, existen un dato (5) que aumenta el tiempo de estabilidad a 30 días si la concentración final alcanzada es de 0,016 mg/mL en SF de PVC o polietileno, y se guarda o en nevera o a TA.

Dacarbazina

Existe una gran disparidad en los datos encontrados. Aunque todos emplean indistintamente el SF o el G5% (4,5,6,9,13), dependiendo de la concentración final alcanzada, el tiempo de estabilidad será distinto. Así por ejemplo, si la concentración final alcanzada es de 1,7 mg/mL en G5%, el tiempo de estabilidad será de 24 horas, a TA y en envase de PVC (4) o de 24 días, a TA y protegido de la luz (5) o de 7 días, a 2-6 °C y protegido de la luz (14). Estudios de estabilidad (13) demuestran una disminución de la concentración, en un periodo de 7 días, tanto en frío o a TA, independientemente del tipo de envase utilizado. Por tanto, no existe un criterio unificador.

Daunorrubicina

Como diluyente se puede utilizar SF o G5%. Dependiendo de la concentración alcanzada, el tiempo de estabilidad variará entre 24 horas y 72 días. Los datos encontrados son contradictorios, pero destaca que aquellas diluciones que alcancen una concentración entre 0,01-0,1 mg/mL, tanto en envase de vidrio como de plástico, a una temperatura de 4 °C, serán estables 7 días (4,5). Dichas diluciones deberán estar protegidas de la luz.

Daunorrubicina liposomal

El único diluyente a utilizar será el G5%. Las concentraciones más frecuentes que manejaremos están entre 0,2 y 1 mg/mL, siendo éstas poco estables una vez realizada la dilución. Por unanimidad (5, 6, 7 y prospecto) el tiempo de estabilidad es de 6 horas, en frío (5, 6,) o TA (7), es decir, deberán ser de uso inmediato.

Docetaxel

Las concentraciones encontradas son inferiores a 1 mg/mL, siendo éstas estables solamente 4 horas a temperatura ambiente (prospecto), tanto en G 5% como en SF. Aunque existen datos bibliográficos que definen su estabilidad tanto en vidrio como en PVC (7,8), evitaremos los envases de PVC (6,15) restringiéndonos solamente a los de vidrio.

El uso de envases de poliolefina permite almacenar diluciones (0,3 y 0,9 mg/mL) en SF o G5%, a TA, durante un mínimo de 4 semanas (15).

Doxorrubicina liposomal

Únicamente podremos utilizar como diluyente el G5%. Si mantenemos las diluciones entre 2-8 °C y en envase de vidrio (7), el tiempo de estabilidad es de 24 horas (prospecto) y (5,6) aunque existe bibliografía referenciando su uso inmediato (7).

Epirubicina

Los diluyentes utilizados serán SF o G5%, y el envase plástico o vidrio, según la mayoría de fuentes bibliográficas consultadas (4,6). Si la concentración final alcanzada es menor o igual a 0,1 mg/mL, la solución será estable durante 28 días a temperatura ambiente (4,9) o en frío (6). Cuando la concentración sea mayor (0,2-0,5 mg/mL) el tiempo de estabilidad se reduce a 15 días, siempre y cuando se mantenga entre los 4-8 °C (5).

Estreptoamicina

Para concentraciones entre 1-2 mg/mL y si se utiliza como diluyentes SF o G5%, el tiempo de estabilidad será de 96 horas (4 días) en nevera (5-7).

Etopósido

La ficha técnica del producto (Vepesid®) considera que las diluciones con una concentración entre 0,2 y 0,4 mg/mL tienen una estabilidad de 24-96 horas a TA.

Todas las citas bibliográficas se ponen de acuerdo en no sobrepasar concentraciones superiores a 0,4 mg/mL. Aunque en la práctica diaria utilizamos envases de vidrio, tal y como recomiendan ciertas fuentes bibliográficas (4,5,9), otras no descartan el uso de envases de plástico (4,9). Si la concentración final alcanzada está entre 0,2 y 0,4 mg/mL, dichas soluciones serán estables 24-96 horas a temperatura ambiente y protegidas de la luz (4-6,9). Cuanto mayor sea la concentración alcanzada, menor será el tiempo de estabilidad.

Nuevos estudios de estabilidad (16) destacan la nueva formulación etopósido-fosfato, cuya dilución, entre 0,1 y 10 mg/mL, en SF o en G5%, en envases de PVC, es estable, al menos, 7 días a 32 °C y 31 días a 4 °C y 23 °C.

Fludarabina

No existe un criterio único en mantener o no las soluciones refrigeradas, ni siquiera en función de la concentración. Así, para 0,02 mg/mL se recomienda no sobrepasar las 52 horas una vez preparada la dilución en SF o G 5% (5); con 0,04 mg/mL el tiempo de estabilidad disminuye a 48 horas (4,5,9). Sin embargo, otros datos encontrados sugieren que para concentraciones de 1 mg/mL es posible su conservación hasta un máximo de 16 días, a TA (4,5,9). En todos los casos los diluyentes utilizados son los comunes.

Fluorouracilo

La ficha técnica recomienda mantener las diluciones preparadas un máximo de 24 horas y a temperaturas menores de 25 °C.

Sin embargo, los datos de que se dispone son contradictorios: ni siquiera a una menor concentración le corresponde un mayor tiempo de estabilidad. El uso de bolsas de PVC de 100 mL de SF, frente a las de 250 mL, permite prolongar el tiempo de estabilidad y aumentar la temperatura de almacenamiento (18). Tampoco la temperatura en que se debe mantener es unánime: se habla tanto de temperaturas bajas (4 °C) como de temperaturas superiores incluso al ambiente (35 °C). Esto se refleja, por ejemplo, en el uso de infusores de 7 días, donde el transporte adosado al cuerpo del paciente parece no disminuir su estabilidad. Destacar aquí que son las distintas casas comerciales de los infusores las que acreditan la estabilidad en sus materiales.

Lo común es que las diluciones deben ser protegidas de la luz y preferiblemente guardadas en envases de PVC y refrigeradas (17,18).

Gemcitabina

Aunque existen algunos datos de estabilidad que permiten mantener las diluciones refrigeradas durante más de un mes (6), otras fuentes (5,7,8) refieren que las diluciones de gemcitabina se realizarán en envases de plástico SF, protegidas de la luz, y sólo son estables 24 horas a TA.

Destacan otros datos (13), que refieren una estabilidad mayor de 7 días, preferentemente en envases de vidrio, seguidos de envases LDPE y finalmente envases de PVC.

Idarrubicina

Las diluciones se pueden realizar tanto en SF como en G5%, siendo la concentración más estudiada para establecer datos de estabilidad la de 0,1 mg/mL. En este caso, la mayoría de la bibliografía revisada da un tiempo de estabilidad de 28 días, si se protege de la luz, tanto si se envasa en vidrio como en plástico. La temperatura a la que debemos mantener dichas diluciones varía de unas fuentes a otras, se habla de temperatura ambiente (4,6) y de refrigeración (5,6).

Ifosfamida

El intervalo de concentraciones estudiado para establecer datos de estabilidad abarca todas las diluciones comprendidas entre 0,6 y 16-20 mg/mL. Los diluyentes utilizados son los comunes, SF o G5%. Destacar que si se mantienen las diluciones refrigeradas, el tiempo de estabilidad es mayor (entre 21 y 42 días) (5,9) que si se mantienen a temperatura ambiente (entre 6 y 8 días) (4,5).

Solamente en las fuentes 4 y 6 se habla del tipo de envase a utilizar y de las condiciones de luz. Destacan el PVC como material compatible con la dilución y solamente la fuente 4 añade que debemos proteger de la luz si la concentración final alcanzada es de 10 mg/mL en SF.

Irinotecan

La ficha técnica (Campto®) habla de una estabilidad de 24 horas si se mantienen las diluciones refrigeradas, en cambio, algunas fuentes bibliográficas consultadas (4,8) destacan que si se utiliza como diluyente el SF, las diluciones no se pueden guardar en frigorífico por riesgo de formación de partículas visibles, en cambio, si se usa G5% sí que se puede mantener refrigerado, lo cual va a permitir aumentar el tiempo de estabilidad de 24 a 48 horas e incluso a 4 días, según la fuente consultada.

Se deberá proteger de la luz y se podrán utilizar envases tanto de plástico como de vidrio.

Melfalán

Las diluciones preparadas son de uso inmediato, dato común en todas las fuentes bibliográficas revisadas. En cambio, en algunos casos se habla de no utilizar G5% (9), mientras que otras fuentes (4) documentan estabilidad en este diluyente. El tipo de envase, es un factor a tener en cuenta según el origen de la fuente. Unos resaltan el uso del vidrio (5,13), otros el uso de PVC (6,13), y el resto fuentes no se pronuncian al respecto (4,9).

Metotrexato

Los diluyentes que se pueden utilizar son los comunes, SF o G5%. El tiempo de estabilidad depende de la temperatura de almacenamiento; a menor temperatura (4 °C), mayor tiempo de estabilidad (30 días, e incluso se referencian 105 días) (4).

Destacar la utilización de bolsas fotoprotectoras.

El uso de PVC o vidrio no está tan claro. Algunos autores se decantan por el uso de un tipo de envase específico, tal es el caso del PVC (5,9). Otros (13), no descartan el uso de envases de vidrio.

Mitomicina C

Tanto utilizando como diluyente el SF como el G5%, el uso de las diluciones debe ser inmediato. Pero cabe destacar que el uso de SF va a permitir aumentar la estabilidad hasta 8 o 12 horas (4,6,9).

Hay que destacar que algunas fuentes (5) hablan de un tiempo de estabilidad de hasta 2 semanas si se utiliza como diluyente el SF, a una concentración que varíe entre 0,05 y 0,2 mg/mL y una temperatura de almacenamiento de 4-8 °C. Estas condiciones de estabilidad son totalmente contradictorias, comparado con los otros datos encontrados.

Mitoxantrona

La ficha técnica del producto (Novantrone®) destaca la utilización de la dilución antes de las 48 horas siguientes a su preparación, si se mantiene a temperatura ambiente.

El resto de la bibliografía consultada no está de acuerdo con estos datos de estabilidad. Se referencia un tiempo de estabilidad de hasta una semana si la concentración final alcanzada varía entre 0,02 y 0,5 mg/mL, utilizando como diluyente el SF o el G5%, a una temperatura igual a la ambiente (4,5,6) o refrigerada (4,5,9).

El tipo de envase utilizado dependerá de la bibliografía consultada. Así, hay quien se decanta por el uso del PVC (9). Otros utilizan tanto PVC como vidrio (4,6) en función del tipo de diluyente o de la concentración final alcanzada.

Oxaliplatino

Las diluciones deben utilizarse en el menor tiempo posible, según la ficha técnica del producto (Eloxatin®). En cambio, destacar que se han encontrado tiempos de estabilidad de 48 horas (6) o incluso, de hasta 5 días (7), utilizando como diluyente G5%.

Hay que destacar que ambas fuentes bibliográficas referencian estos datos de estabilidad utilizando como envase los frascos de vidrio.

Paclitaxel

La mayoría de los datos encontrados (prospecto) y (4,5,9) están de acuerdo en que su uso debe ser anterior a 27 horas, incluyendo el tiempo de preparación y administración.

El diluyente utilizado puede ser tanto el SF como el G5% o el GS. En cambio, el tipo de envase utilizado será el de vidrio (4,7) o el PP, PO o el EVA (5-8) pero nunca el PVC. Los nuevos envases de polietileno de baja densidad (Ecoflac) permiten mantener concentraciones de paclitaxel de 0,4 y 1,2 mg/mL en G 5%, durante 5 días a TA sin proteger de la luz, o a TA en la oscuridad o a 4 °C protegidos de la luz (19).

La temperatura de estabilidad será la ambiente, en cambio, existen datos en los que destaca la conservación en frío para aumentar el tiempo de estabilidad entre 3 días (8) o 7 días (7).

Raltitrexed

De uso inmediato (prospecto), (6,8). Por el contrario otra fuente (5) refiere que su estabilidad tras la dilución puede ser de hasta 24 horas si se mantiene refrigerado.

Rituximab

Utilizar dentro de las 24 horas siguientes a su preparación si se ha guardado en nevera, utilizando como diluyente el SF o el G 5%, indistintamente. Si no se refrigera la dilución, el tiempo de estabilidad se reduce a 12 horas (6).

Teniposido

Las concentraciones más estudiadas son las comprendidas entre el intervalo 0,1 y 0,4 mg/mL. Cuando la concentración final alcanzada es de 0,1 mg/mL, su estabilidad a temperatura ambiente es de 24 horas (prospecto), (1,3,6), si se envasa en vidrio y se diluye o en SF o en G 5%. Si se utilizan envases de plástico, el tiempo de estabilidad es de 4-8 horas (6,9). En cambio, existen datos de estabilidad que dan una validez a las diluciones de 0,4-0,7 mg/mL de hasta 4 días si se guardan a temperatura ambiente y se utilizan envases de vidrio (4,5).

Destacar que distintas concentraciones de las señaladas implican riesgo de precipitación (6). El mismo riesgo existe si las diluciones de 1 mg/mL se perfunden en más de 4 horas (4).

Tiotepa

Existe una gran variabilidad en los tiempos de estabilidad de las diluciones. Destacar que si la concentración

final alcanzada es de 0,5 mg/mL en SF, el tiempo de estabilidad varía entre su uso inmediato (4,22) y 6 días si se guarda a TA (5) o 14 días si se mantiene refrigerada (5).

La utilización de G5% como diluyente parece disminuir el tiempo de estabilidad (6), al igual que si se alcanzan diluciones más concentradas, con valores comprendidos entre 1 y 5 mg/mL (4, 6).

La mayoría de los datos encontrados designan el uso del plástico (PVC o PO) como envase de elección (4,6).

Trastuzumab

La ficha técnica del producto (Herceptin®) aconseja su uso dentro de las 24 horas a su preparación, siempre y cuando la temperatura de almacenamiento haya sido inferior a los 30 °C. En cambio, alguna fuente (5) estima un tiempo de estabilidad de 24 horas si las diluciones en SF se mantienen refrigeradas, y en envase de PVC o PO. Añade, además, que estas diluciones no deben estar expuestas a la luz.

Topotecan

La ficha técnica del producto (Hycamtin®) establece un tiempo de estabilidad de 24 horas si las diluciones se mantienen refrigeradas entre 2-8 °C. Los datos encontrados en las fuentes revisadas difieren totalmente de lo que aconseja el laboratorio fabricante. Así, por ejemplo, cuando se alcanza una concentración entre 0,02 y 0,1 mg/mL en SF o G5%, el tiempo de estabilidad es de 48 horas a TA (5,7). Otro dato encontrado (6), refiere que si la concentración varía entre 0,035 y 0,08 mg/mL, la estabilidad a 22 °C es de 4 días, tanto en envase de vidrio como de plástico. En cambio, otros datos (8) que no refieren una concentración específica ni unas condiciones de estabilidad predeterminadas, aumentan el tiempo de estabilidad a 7 días si las diluciones se guardan en nevera.

La exposición a la luz no es un dato relevante en ninguna de las fuentes revisadas.

Vinorelbina

Aunque la ficha técnica del producto (Navelbine®) restringe el uso de las diluciones dentro de las primeras 24 horas a su preparación, siempre que se hayan mantenido a TA y estén envasadas en vidrio, la bibliografía revisada no está de acuerdo ni con los datos del laboratorio ni tampoco entre sí.

Hay datos (6,7,13) que permiten su dilución tanto en envases de vidrio como de plástico, en cambio, otros (4,13) destacan el uso del PVC y la protección de la luz.

Se ha visto como una mayor concentración final alcanzada, disminuye la estabilidad de la dilución, así por ejemplo, una concentración de hasta 0,1 mg/mL tendría

un mes de estabilidad tanto a TA como en frío (5,7), en cambio, si la concentración es de 0,5 mg/mL, el tiempo de estabilidad disminuye a 7 días, cuando se guarda en la nevera (4).

Vinblastina

Los datos de estabilidad encontrados son muy dispares. El tiempo de estabilidad varía desde las 24 horas, para una concentración de 0,17 mg/mL, en G5%, a TA con envase de vidrio o plástico y protegido de la luz (4,6,9), hasta los 21 días, si la concentración es mucho menor, 0,02 mg/mL, en G5% o SF, a 4 °C o a TA (4,6,9), o 30 días para concentraciones que varíen entre 0,1 y 1 mg/mL, en SF y PVC y conservadas entre 4-8 °C.

Vincristina

También en este caso los datos de estabilidad son muy variables. Dependiendo de la concentración final alcanzada, del tipo de diluyente utilizado y de las condiciones de temperatura, luz y tipo de envase que se consideren. Destacar que la refrigeración de las diluciones aumenta el tiempo de estabilidad, siendo el rango de concentraciones más estudiado, el comprendido entre 0,02 mg/mL y 0,2 mg/mL, tanto en SF como en G5% y en envase de PVC (9), aunque el uso de envases de vidrio también es viable según otros estudios (4,6).

Bibliografía

1. León Villar J, Matoses Chirivella MC, Machado Linde F, Plaza Anierte J, Nájera Pérez MD, Ventura López M. Circuito de reciclado de mezclas y viales de medicamentos citostáticos. Los costes de la calidad. XIX Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. III Congreso de la Sociedad Murciana de Calidad Asistencial. Murcia 2001.
2. Physician's desk reference. 54ª ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company Inc, 2000.
3. Martindale. The Extra Pharmacopeia, 30ª Ed., London: The Pharmaceutical Press, 1993.
4. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. American Society of Health-System Pharmacists. 10ª ed. Bethesda, 1998.
5. Estabilidad en terapias antineoplásicas. Guía de utilización, 1998. Servei de Farmacia. Hospital Sta. Creu i St. Pau. Barcelona.
6. N. Víctor Jimenez Torres. Matilde Merino Sanjuán. Daniel J. Almenar Cubells. Fármacos antineoplásicos y de soporte en el tratamiento del cáncer. Primera Edición. Valencia, 2001.
7. Guía de Actualización en Terapia Oncológica. Grupo de trabajo en Farmacia Oncológica, 1997.
8. El paciente oncohematológico y su tratamiento. Módulos de actualización multidisciplinar. SEFH. 1997.
9. Medicamentos citostáticos. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. Segunda Edición. 1993.
10. American Society of Health-System Pharmacists. Drug Information. Bethesda; 2000.
11. Dorr RT, Von Of. DD, eds. Cancer chemotherapy handbook, 2ª ed. Norwalk: Appleton and Lange; 1994.
12. MICROMEDEX Health care series. Base de datos en CD-ROM. 2000.
13. Beitz C, Bertsch T, Hannak D, Schrammel W, Einberger C, Wehling M. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions-comparison of polyethylene with other container materials. Int J Pharm 1999; Aug 5; 185 (1): 113-21.
14. El Aatmani M, Poujol S, Astre C, Malosse F, Pinguet F. Stability of dacarbazine in amber glass vials and polyvinyl chloride bags. Am J Health Syst Pharm 2002; 15; 59 (14): 1351-6.
15. Thiesen J, Kramer I. Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine containers. Pharm World Sci 1999; 21 (3): 137-41.
16. Zhang Y, Trissel LA. Physical and chemical stability of etoposide phosphate solutions. J Arm Pharm Assoc (Wash) 1999; 39 (2): 146-50.
17. Benaji B, Faouzi MA, Dine T, Goudaliez F, Luyckx M, Brunet C, et al. Compatibility study of 5-fluorouracil with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures. Therapie 1999; 54 (5): 659-63.
18. Dine T, Kahlfi F, Duban M, Gressier B, Luyckx M, Brunet C, et al. Effects of PVC bags sterilization process on the 5-fluorouracil stability. Biomaterials 1999; 20 (7): 655-61.
19. Sautou-Miranda V, Brigas F, Vanheerswynghels S, Chopineau J. Compatibility of paclitaxel in 5% glucose solution with ECOFLAC low-density polyethylene containers-stability under different storage conditions. Int J Pharm 1999; 178 (1): 77-82.

CONCLUSIÓN

La estabilidad de las mezclas intravenosas de citostáticos y otras, es un tema al que nos enfrentamos diariamente en las unidades de preparación de mezclas intravenosas de los Servicios de Farmacia de los hospitales. Los farmacéuticos debemos conocer todos los datos que condicionan la estabilidad de las mezclas preparadas para asignar correctamente el material de acondicionamiento, las condiciones de conservación y la caducidad de las mismas.

La especificación de estos conceptos en el etiquetado de la mezcla es un factor de calidad en la preparación. Facilita la correcta conservación y su utilización dentro del periodo de validez y, por tanto, repercute en el uso seguro de los medicamentos en el hospital.

Por otra parte, permite optimizar los recursos, en la medida que facilita la adecuada gestión de las mezclas no administradas. Y finalmente permite diseñar alternativas a la hospitalización y programas de dispensación ambulatorios que mejoren la satisfacción del usuario y, por tanto, la calidad asistencial.

La salida al mercado de fluidos en nuevos envases reutilizados con nuevos materiales, obliga a la verificación documentada de la estabilidad de las distintas mezclas a distintas concentraciones en estos nuevos envases.

Los farmacéuticos, como responsables de la elaboración de las mezclas intravenosas de fármacos, en los hospitales, debemos pedir a la industria farmacéutica que sean ellos los que realicen estos estudios y den a conocer las condiciones de estabilidad y conservación de las mismas.