



ORIGINALES

Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad

M. Gaspar Carreño¹, F. Torrico Martín¹, L. Novajarque Sala¹, M. Batista Cruz^{2,3},
P. Ribeiro Gonçalves^{2,3}, B. Porta Oltra⁴ y J. C. Sánchez Santos⁵

¹Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. Valencia. ²Departamento de Farmacia. CEU Universidad Cardenal Herrera. Valencia. ³Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Porto. Portugal. ⁴Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. ⁵Hospital Intermutual de Levante. Valencia.

Resumen

Objetivo: Elaborar unas recomendaciones de preparación de medicamentos de administración parenteral (MAP) para valorar la posibilidad de transferir su preparación, desde las unidades de enfermería en planta de hospitalización al servicio de farmacia (SF).

Método: Se procede a elaborar una tabla de estabildades de los medicamentos incluidos en la guía farmacoterapéutica del Hospital, aplicando la Guía USP (Pharmaceutical compounding Sterile Preparations) y la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria. Se recopiló información sobre las MAP: método de preparación, compatibilidad, conservación, período de validez, modo de administración y tipo de envase. Los datos se obtuvieron mediante consulta de las fichas técnicas, laboratorios, revisión bibliográfica y otras bases de datos.

Resultados: Tras revisar 209 fármacos se elaboró un listado de recomendaciones. Según los datos obtenidos, las MAP se prepararán de la siguiente forma: 89 serán preparadas desde el SF, 62 en unidad de enfermería en planta de hospitalización pues son medicamentos que requieren administración inmediata y 58 ya van acondicionados para su administración por la industria. De los 62 fármacos que se prepararán por enfermería, en 14 de ellos las dosis siguientes se prepararán desde el SF. Por lo tanto de los 209 fármacos sólo 48 se prepararán exclusivamente en la unidad de enfermería.

Conclusiones: Desde el SF se ha establecido un método normalizado de preparación, conservación, administración y período de validez de MAP. La preparación de MAP en SF ampliaría su tiempo de conservación, al tener en cuenta la estabilidad fisicoquímica, el nivel de riesgo y la vulnerabilidad del preparado a la contaminación microbiológica. La información aportada contribuirá a una disminución de errores asociados al proceso de preparación y administración de MAP.

Parenteral administration medicines: Recommendations of preparation, administration and stability

Abstract

Objective: To develop recommendations for the preparation of parenteral drugs (MAP), to assess the transferability of their preparation, from nursing units in the hospital ward to the pharmacy service (SF).

Method: A table of stabilities of parenteral drugs included in the pharmacotherapeutic guideline was developed using the american and spanish guidelines. Information about MAP was collected (method of preparation, support, maintenance, validity, administration specifications and packaging) by consulting product technical sheets, pharmaceutical industries, literature review and databases.

Results: After reviewing 209 drugs, a list of recommendations was developed. According to the data, MAP will be prepared as follows: 89 drugs will be prepared from SF, 62 drugs at nursing units because of its immediate administration requirement and 58 are already packed for its administration by the industry. Of these 62 drugs prepared a nursing units, 14 of them will be prepared in the following doses by the SF. Therefore, 48 drugs will be prepared at nursing units from the 209 parenteral drugs reviewed.

Conclusions: A standardized method of preparation, storage, administration and validity of MAP was established by the SF. The preparation of MAP in the SF extends its shelf life, by considering physicochemical stability, level of risk and product vulnerability to microbiological contamination. The information provided will contribute to a reduction of errors associated with the preparation and administration of MAP.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgaspar@hilevante.com (Marisa Gaspar Carreño).

PALABRAS CLAVE

Mezclas Intravenosas; Estabilidad de fármacos; Medicamento; Servicio de Farmacia; Unidades de Enfermería.

Farm Hosp. 2014;38(6):461-467

Introducción

Las Unidades de Mezclas Parenterales (UMP) de los Servicios de Farmacia (SF) se encargan de la preparación, control, dispensación e información de medicamentos de administración parenteral. En las UMP se realizan procedimientos de reconstitución, dilución, fraccionamiento, mezclas y acondicionamiento de nuevos envases para preparaciones inyectables¹. El farmacéutico de hospital es el profesional responsable tanto de la revisión y validación de la prescripción médica, como de la supervisión y/o preparación de las Mezclas de Administración Parenteral (MAP)^{1,2}. Desde la preparación hasta la administración, el farmacéutico debe garantizar, no sólo las condiciones idóneas de la MAP, sino también que se mantengan las condiciones ideales de estabilidad, compatibilidad y esterilidad del producto terminado. Las mezclas deben ser terapéutica y farmacéuticamente apropiadas para el paciente, preparadas con un mínimo de manipulaciones posibles y que presenten condiciones óptimas de eficacia y seguridad, garantizando así que se alcance el objetivo terapéutico deseado³.

Algunos estudios^{1,2} recogen que la preparación de medicamentos inyectables estériles realizados por profesionales de salud, es uno de los procedimientos más sujeto a errores tanto por su complejidad como por su elevado riesgo de contaminación microbiológica. Se ha visto que la frecuencia de errores en la preparación de mezclas es ocho veces mayor en la planta que en una UMP¹. Se han asociado diferentes causas como procedimientos inadecuados de chequeo, roturas de la técnica aséptica y errores de cálculo y de preparación¹. Por este motivo, a nivel internacional, se recomienda que la preparación de los medicamentos parenterales se realice de forma centralizada en los SF y se entreguen listos para su administración a enfermería¹. Además se considera que en el SF, los tiempos de preparación de MAP son menores y por tanto también los costes asociados. De esta forma se libera tiempo para dar más atención a los pacientes, mejorando así la gestión de recursos humanos^{3,4}.

A través de este estudio se pretende establecer unas recomendaciones de preparación de MAP, ante la posibilidad de transferir su preparación desde las unidades de enfermería en planta de hospitalización al SF de nuestro hospital.

Método

El hospital donde se ha realizado el estudio está especializado en el tratamiento y asistencia de accidentados

KEYWORDS

Infusion drugs; Drug stability; Drug; Pharmacy service; Nursing units.

Farm Hosp. 2014;38(6):461-467

laborales. El SF está abierto de lunes a viernes de 8h a 22h y sábado y domingo de 8h a 15h. Incluye dos laboratorios, uno para fórmulas magistrales no estériles y otro para preparaciones estériles equipado con una campana de flujo laminar (CFL) horizontal -FlowFAST H® de Clase ISO 3⁵.

Actualmente en el hospital, las preparaciones de MAP se realizan en las unidades de enfermería de planta de hospitalización, esto es sin ambiente controlado. Estas preparaciones incluyen procedimientos de reconstitución de viales, transferencias simples, transferencias de un medicamento al vehículo compatible y mezclas de medicamentos en un mismo vehículo. Ante la posibilidad de transferir la preparación de la MAP, desde las unidades de enfermería de hospitalización al SF, y asegurar su estabilidad, se revisaron las recomendaciones existentes en la bibliografía para la preparación de medicamentos estériles.

El capítulo 797 de la Farmacopea Americana o USP^{6,7} (Pharmaceutical compounding Sterile Preparations) es uno de los mejores referentes para la preparación de medicamentos estériles. El objetivo de este capítulo es proteger la salud de los pacientes al reducir el potencial de contaminación microbiana causada por los múltiples factores que pueden influir en el proceso de elaboración (instalaciones, condiciones y técnicas de preparación). Además establece tres niveles de riesgo de contaminación microbiológica (alto, medio y bajo) para cada una de las preparaciones que se van a elaborar y los periodos de validez y caducidad de las MAP.

Según la guía USP^{6,7}, la preparación de medicación estéril se debe realizar en ambiente aséptico y por tanto es necesario un mínimo nivel de calidad de aire. Las salas limpias se clasifican en función del número y el tamaño de las partículas permitidas por volumen de aire, de forma que para la realización de preparaciones estériles simples se debe cumplir al menos con la norma ISO clase 5, según las Normas de Correcta Fabricación ISO 14644-1⁸. El SF al estar equipado con una CFL de clase ISO 3, se corresponde a una mayor calidad de aire^{5,6,7}.

De la misma forma, se establece que el aire de un cuarto limpio debe ser suministrado mediante un filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air) que cumpla al menos con la ISO 7⁶. En el SF se pretende instalar una sala blanca modular (Misterium® de Grifols S.A) clasificada como clase ISO 7 y una presala clase ISO 8. El acceso estará limitado a personal capacitado y autorizado para llevar a cabo la preparación de las MAP⁷.

La guía USP^{6,7} considera que las preparaciones de MAP que se realizan sin control ambiental, tienen un alto de riesgo de contaminación microbiológica. Estable-

ce un periodo de validez máximo de 1h, a temperatura ambiente o en nevera, y una administración máxima de 12h desde su elaboración^{6,7,9}. Así, la transferencia de la preparación a la CFL en el SF, nos aseguraría una estabilidad de la MAP de 48h a temperatura ambiente y 14 días en nevera, siempre y cuando la estabilidad físico-química sea igual o superior a este periodo^{6,7}.

Recientemente, la guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria ha propuesto una matriz de riesgo para preparaciones estériles con el fin de determinar el nivel de calidad en el proceso de preparación¹⁰. Los criterios de decisión para la evaluación de riesgos se agrupan en 6 categorías: proceso de preparación, vía de administración, perfil de seguridad del medicamento, cantidad de unidades preparadas, distribución de la preparación y susceptibilidad de contaminación microbiológica^{9,10}. La combinación de los resultados en las diferentes categorías lleva a la clasificación del riesgo en tres niveles (alto, medio y bajo). Según el nivel de riesgo obtenido, establece las condiciones de la zona de preparación, las condiciones de conservación y los plazos de validez de la preparación¹⁰. La evaluación del riesgo es un principio básico y ha de estar ligado en última instancia a la protección del paciente¹⁰.

Con el objetivo de valorar la transferencia de la preparación de la MAP, desde la unidad de enfermería de hospitalización al SF, se realizó el estudio de los medicamentos de administración parenteral incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del hospital, aplicando ambas guías. Para ello, se recogieron de cada fármaco los siguientes datos: vía de administración, vehículo, volumen de reconstitución, tiempo de estabilidad física-química tras la reconstitución y tras la dilución, conservación y tipo de envase empleado.

Las condiciones y el tipo de envase también presentan importancia en la estabilidad del medicamento en la MAP, principalmente en aquellos susceptibles a procesos oxidativos⁴. Es recomendable el empleo de envases colapsables de plástico, ya que los rígidos precisan una entrada continua de aire durante la perfusión intravenosa¹¹. Igualmente se debe promover la protección de la luz en caso requerido⁴.

Los materiales plásticos no son inertes y pueden interaccionar con los medicamentos⁴. Fundamentalmente existen 3 tipos de materiales: EVA (etilvinilacetato), PVC (cloruro de polivinilo) y poliolefinas. Dentro del grupo de las poliolefinas se incluyen: polietilenos de baja, alta y lineal de baja densidad (PEBD, PEAD y PELBD respectivamente), polipropilenos (PP), caucho etileno-propilenos (EPR) y poli-alfa-olefinas^{4,11}. El PEBD es el tipo de envase utilizado en nuestro caso y se ha asumido la misma estabilidad que la documentada para los PP¹¹.

Para la obtención de los datos se realizaron consultas a los laboratorios, revisión de las fichas técnicas, de la guía de administración parenteral del HILE y de otros hospitales, además de una revisión bibliográfica y de otras bases de datos (Stabilis.org; concomp-partner.com).

Simultáneamente, se elaboró un documento sobre procedimientos normalizados, criterios y estándares a aplicar en la UMP de acuerdo a los siguientes apartados:

1. Conceptos generales
2. Ubicación, distribución física y equipamiento técnico de la UMP
3. Personal adscrito a la UMP
4. Recepción de la prescripción farmacoterapéutica y validación farmacéutica
5. Preparación del material, realización y dispensación de la mezcla
6. Control de calidad

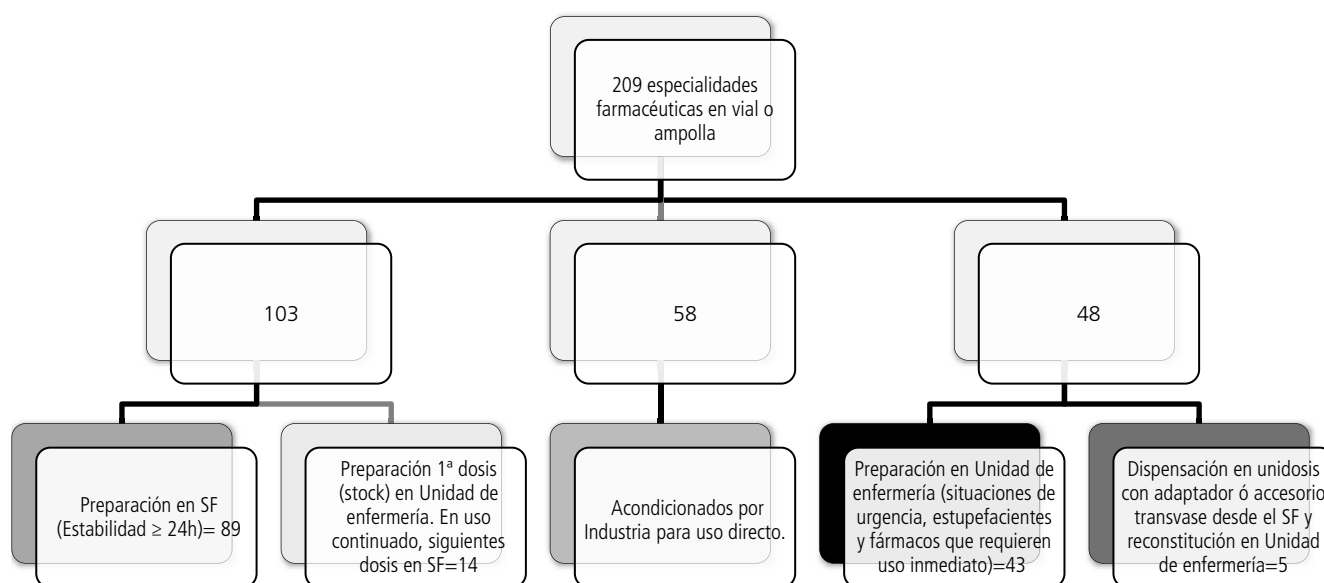


Figura 1. Algoritmo de dónde y cómo se lleva a cabo la preparación y dispensación de MAP.

Resultados

Se revisaron los 209 fármacos parenterales incluidos en la GFT. Se clasificaron según la vía de administración parenteral: infusión directa, intermitente, continua, intramuscular o subcutánea. Se realizó una tabla que incluye: nombre de la especialidad farmacéutica, principio activo, volumen de reconstitución del vial, suero compatible, tipo de envase utilizado, conservación y tiempo máximo de estabilidad físico-química del vial reconstituido y de la mezcla. En la última columna, se detallan las recomendaciones de estabilidad de la MAP que se van a adoptar en nuestro hospital, documentadas bibliográficamente (ver Fig. 2).

De los 209 medicamentos de administración parenteral revisados: 58 ya van acondicionados por la industria para su administración directa, 89 son susceptibles de ser preparados en la UMP del SF, por tener un período de estabilidad físico-química suficientemente prolongado para adaptarse a los horarios de dispensación, y 62 se prepararán en las unidades enfermería por ser fármacos que tras su preparación requieren de una administración inmediata.

Los 62 fármacos con preparación en las unidades enfermería: 18 tienen baja estabilidad físico-química y 44 se utilizan en situaciones especiales (urgencia, anestesia, etc). De los fármacos que se emplean en situaciones de urgencia, 14 se prepararán para responder a la necesidad inicial del paciente y las dosis posteriores se prepararán desde el SF, por tener un período de estabilidad suficientemente prolongado.

Por tanto, de los 151 fármacos de la GFT (209 menos los 58 que van acondicionados por la industria para uso inmediato) que son susceptibles de preparación en MAP: 103 se prepararán en la UMP y 48 exclusivamente en las unidades de enfermería (ver Fig. 2).

La guía de preparación de medicamentos elaborada por el SF recoge todas las preparaciones de medicamentos incluidas en la GFT. El nivel de riesgo obtenido condiciona los requerimientos de la zona de elaboración, así como los plazos de validez aceptables y las condiciones de conservación del preparado⁹. En la tabla quedan definidas qué preparaciones extemporáneas se llevarán a cabo en el área de preparación del SF y qué preparaciones podrán realizarse en las unidades de enfermería (ver Fig. 2).

Los preparados calificados de riesgo medio y alto¹⁰, independientemente de su estabilidad físico-química, se realizarán en la UMP del SF. Además también se prepararán las MAP clasificadas de bajo riesgo¹⁰ con estabilidad suficiente para responder a los horarios de dispensación de dosis unitarias⁴. Se establece para estas MAP una estabilidad máxima de 48h a temperatura ambiente y 14 días en nevera, siempre y cuando la estabilidad físico-química sea igual o superior a este período^{6,7}.

Cuando se consideran plazos de estabilidad superiores a las recomendadas por la USP, se asume que están debidamente documentadas en una publicación de re-

conocido prestigio y la formulación está recogida en la bibliografía de la tabla utilizada.^{9,10}

Se autorizará la preparación fuera de las zonas estériles, de los preparados calificados de bajo riesgo¹⁰ con baja estabilidad físico-química y de los preparados establecidos para administración en situaciones especiales (urgencia, anestesia, etc.)¹⁰. Estas preparaciones incluyen fundamentalmente transferencias simples, reconstitución de viales y transferencias de un medicamento al vehículo recomendado^{9,10}. Se establece para estas MAP un periodo de validez máximo de 1h, a temperatura ambiente o en nevera, y una administración máxima de 12h desde su elaboración^{6,7}. De esta forma las preparaciones extemporáneas también estarán basadas en instrucciones normalizadas y validadas por el farmacéutico antes de su realización¹⁰.

Discusión

La prescripción de una MAP por el médico, previamente a su preparación, demanda del farmacéutico para la comprobación de diferentes aspectos como: la selección de la solución intravenosa, concentración final del aditivo, compatibilidad, estabilidad, adecuación de la posología y del volumen prescrito a las características del paciente, condiciones de administración y duración del tratamiento, es decir aspectos todos ellos determinantes de la respuesta terapéutica⁴.

El objetivo principal de las UMP es elevar el nivel medio de la calidad de la terapia parenteral que reciben los pacientes. Se debe garantizar la idoneidad de la MAP. Para ello, se deben considerar los factores que más influyen en la estabilidad: periodo de validez fisicoquímico⁴, contaminación microbiológica^{6,7}, condiciones de conservación y naturaleza química del envase^{4,11}.

Además para garantizar una eficaz organización del trabajo es fundamental tener establecido el sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias que nos permite conocer, con detalle, el perfil farmacoterapéutico de los pacientes a los cuales se les ha prescrito la medicación parenteral.⁴

La UMP puede actuar a nivel de servicio básico, medio y alto, en función del tipo de MAP que se prepare, de la cobertura de paciente con terapia parenteral que proporciona y de la participación directa del farmacéutico en la farmacoterapia del paciente⁴. En una UMP de nivel básico, las actividades desarrolladas consisten en la preparación de MAP y de unidades de Nutrición Parenteral, en producción no continua de lotes. Esto cubre aproximadamente el 25% de los pacientes. En el nivel medio se desarrollan las actividades anteriores más las de preparación individualizada, conjuntamente con un seguimiento farmacoterapéutico individualizado, que en total cubren $\geq 50\%$ de los pacientes. Por último, en el nivel alto serían preparadas todas las MAP de terapia, cubriendo así el 100% de los pacientes (ingresados y ambulatorios).⁴

FARMACO		RECONSTRUCCIÓN		ESTABILIDAD DE LA MEZCLA PARENTERAL						PROTECCIÓN LUZ		ADMINISTRACIÓN				Recomendaciones HILE	
Nombre principio activo	Descripción	VOLUMEN RECONSTRUCCIÓN VIAL	TIEMPO ESTABLE RECONSTRUCCIÓN VIAL	VEHICULO	FT 25°C	FT 4°C	SON ESPASES	Stabilis	OTRAS REFERENCIAS	IV DIRECTA	IV INTERMITENTE	IV CONTINUA	IM	SC	Tipo de envase	Estabilidad a temperatura ambiente	Estabilidad a temperatura refrigerada

La farmacopea Europea, al igual que la Real Farmacopea Española, indica que cuando en un procedimiento analítico se menciona la temperatura sin una indicación numérica, los términos generales que se utilizan tienen el siguiente significado: Refrigerada: +2°C hasta +8°C; Temperatura ambiente: +15°C hasta +25°C

Figura 2. Recorte, a modo de ejemplo, de la tabla completa que contiene los 209 farmacos. La tabla completa se encuentra a disposición de quien la solicite en el mail de contacto del primer autor. Posteriormente, se pondrá a disposición en la web de la SEFH <http://www.sefh.es>

La UMP en el servicio de farmacia del hospital se posicionaría en el nivel medio, realizando las MAP de forma individualizada para el paciente⁵. La MAP de elevada demanda en el hospital y con un período de estabilidad suficientemente prolongado, serían susceptibles de ser preparadas a priori por el SF. En el caso de preparaciones estériles compuestas por más de 25 unidades/lote y en el caso de preparaciones estériles para stock se contemplará realizar el correspondiente control microbiológico de calidad.¹⁰

La preparación de las MAP se realizará durante los turnos de mañana y tarde, teniendo en cuenta los horarios correspondientes de dispensación de medicamentos por dosis unitarias⁴. Para las MAP de baja estabilidad, la medicación será dispensada en unidosis desde el SF y su dilución se realizará en la planta de hospitalización. Los medicamentos considerados de urgencia dispondrán de existencias en los stocks de planta.

Para abordar con éxito la implantación de la UMP es necesario alcanzar un consenso previo con médicos y enfermeros de las prioridades de la UMP^{4,5}, elaborar unas recomendaciones de preparación de MAP que se mantengan actualizadas para su consulta^{9,10}, disponer de un Manual de Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) y presentar un programa de entrenamiento para el personal adscrito a la UMP.

Las ventajas de la centralización de la preparación de MAP en el SF se pueden resumir principalmente en: garantizar la estabilidad físico-química y asepsia de la MAP, asegurando unas condiciones idóneas de conservación y de caducidad. Con ello se ha visto una reducción significativa del riesgo de errores de medicación y problemas relacionados con los medicamentos⁴. Por otra parte, ventajas de tipo asistencial, pues la normalización de la preparación de MAP conlleva un menor riesgo de aparición de efectos adversos, aumenta la participación del farmacéutico en la individualización posológica y su integración en el equipo asistencial.

Por último, las UMP conllevan un menor peso económico para la organización, ya que la centralización de la preparación optimiza la utilización de recursos, tanto de materiales como de personal.^{3,12}

Bibliografía

- Martín de Rosales Cabrera A, López Cabezas C, Pernía López C, Dávila Pousa C, Vila Clérigues M.N, Alonso Herreros J.M, García Salom P, Lozano Blázquez A. "Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería", Farm Hosp 2014; 38(1):57-64.
- Gaspar Carreño M, Gavião Prado C, Torrico Martín F, Márquez Peiró J.F, Navarro Ferrer F y Tudela Ortells V. "Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura". Farm Hosp 2013; 37(6):450-468.
- Inaraja M.T, Castro I, Martínez M.J. "Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral"; Ed. Farmacia Hospitalaria 3ª edición, capítulo 2.7.2. págs. 487-506 (2002).

- Jiménez Torres N.V. Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial 4ª Edición, 1999, Convaser. Valencia, ISBN: 84-605-8427-5.
- Horizontal Laminar Flow Cabinets. Faster s.r.l; Disponible en: <http://www.faster-air.com/cms/eng/135/p128m92/index.html> Consultado a 3 de Abril 2014.
- The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia for Pharmaceutical Compounding Sterile Preparations 2008, Chapter 797. Disponible en: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/key-issues/c797.pdf Consultado a 4 de Abril 2014.
- The ASHP Discussion Guide on United States Pharmacopeia compounding sterile preparations. Disponible en: <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/PrepGdlCSP.aspx> Consultado a 4 de Abril 2014.
- Federal Standard 209E: Airborne Particulate Cleanliness Classes In Cleanrooms and Clean Zones. U.S. General Services Administration. September 11, 1992; Disponible en: https://es.vwr.com/app/Header?tmpl=/cleanroom/cleanroom_classifications.htm Consultado a 3 de Abril 2014.
- Martín de Rosales Cabrera A, López Cabezas C, García Salom P. Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios. Farm Hosp 2014; 38(3) pag 202-210.
- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
- Lindsay White J, Choi D.D. *Polyolefins: Processing, Structure Development, And Properties*. Munich: HanserVerlag, 2005.
- Martínez-Tutor MJ. Evaluación económica de la centralización de mezclas intravenosas. Farm Hosp 2006; 30: 351-358.

Referencias Tabla

- Dribben WH, Porto SM, Jeffords BK. Stability and Microbiology of Inhalant N-Acetylcysteine Used as an Intravenous Solution for the Treatment of Acetaminophen Poisoning. Annals of Emergency Medicine. 2003; 42:9-13.
- Lawrence A. TrisTrissel LA. Handbook on injectable drugs. 13ª Ed. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda, Maryland. 2005. ISBN: 1-58528-107.
- Sánchez Gómez E. Guía para la administración segura de medicamentos vía parenteral. Servicio de Farmacia Hospitalaria Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. 2011. ISBN: 978-84-694-1318-0.
- Lladó Maura Y, Borges M, Nicolás Pico J, Oliver Noguera A, Vicente Valpérez J, Vilanova Boltó M, García Cunill V. Guía para el manejo antibiótico parenteral. 1ª Edición. Unidad de Sepsis Servei de Farmacia. Hospital de San Llàtzer. 2012.
- Nahata MC. Stability of ceftriaxone sodium in intravenous solutions. Am J Hosp Pharm. 1983. 40: 2193-2194.
- Cober MP, Johnson CE. Stability of 70% alcohol solutions in polypropylene syringes for use in ethanol-lock therapy. Am J Health Syst Pharm. 2007. 1;64(23):2480-2.
- <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22164/SPC>
- Galanti LM, Heeq JD, Vanbeekbergen D, Jamart J. Long-term stability of Cefuroxime and Cefazolin sodium in intravenous infusions. J Clin Pharm Ther. 1996. 21(3):185-9.
- Wallace SJ, Li J, Rayner CR, Coulthard K, Nation RL. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients. Antimicrob Agents Chemother. 2008. 52:3047-51.
- Administración oral de medicamentos. Guía práctica. Servicio de Farmacia. La Coruña: Complejo Hospitalario "Juan Canalejo-Marítimo de Oza"; 1996.
- <http://aop.sagepub.com/content/42/9/1247.abstract>
- IV dilution guidelines. McAnley DF. Disponible en: www.globalrph.com
- Smith DI, Bauer SM, Nicolau DP. Stability of Meropenem in polyvinyl chloride bags and an elastomeric infusion device. Am. J Health Syst. Pharm. 2004. 61 (16):1682-5.

14. Carpenter JF. Mc Nulty MA. Dusci LJ. Stability of Omeprazole sodium and Pantoprazole sodium diluted for intravenous infusion. *J Pharm Technol* 2006;22:95.
15. Estudio de estabilidad de la mezcla adolonta+metamizol. Tesis de licenciatura. Amparo Noguera Rodríguez. Valencia 1998.
16. Jiménez Torres NV. Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial. 4ª Edición. Convaser. Valencia. 1999. ISBN 84-605-8427-5.
17. Díaz-Jorge Sánchez MB. Gaspar Carreño M. Guía de Administración Parenteral. Servicio de Farmacia, Centro de Recuperación y Rehabilitación de Levante. La Gráfica. Valencia. 2007. Depósito legal: V-2457-2007.
18. Aspectos prácticos de la estabilidad de la Amiodarona en mezclas intravenosas. Tesis de licenciatura. Eva Mª Ferrer Bosh. Valencia 1993.
19. Trissel LA. Trissel's Stability of Compounded Formulations 5th edition. American Pharmacists Association. Washington, DC. 2012 ISBN-13: 978-1582121673 2012, American Pharmacists Association Lawrence A. Trissel FASHP.
20. Anon: Drug stability data for Intermate and Infusor portable elastomeric infusion devices. Round Lake, IL: Baxter Healthcare Corporation. 2008.
21. Patel JP. Tran LT. Sinai WJ. Carr LJ. Activity of urokinase diluted in 0,9% sodium chloride injection or 0,5% dextrosa injection and stored in glass or plastic syringes. *Am J Hosp Pharm.* 1991; 48(7): 1511-4.
22. Sahraoui L. Chiadmi F. Schlatter J. Toledano A. Cisternino S. Fontan JE. Stability of Voriconazole injection in 0,9% sodium chloride and 5% dextrose injections. *Am J Health-Syst Pharm*: 2006. 63: 1423-6.
23. Medicamento Via Parenteral. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases version 1.0 app.
24. Mendoza-Otero F. Gomez Vidal JA. Vila-Clérigues N. Muros-Ortega M. García-Molina O. Rubia Nieto A. Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua. *Farm. Hosp.* 2013; 37(1): 10-14.
25. Braun. Disponible en: www.concomp-partner.com
26. STABILIS. Disponible en: www.stabilis.org