

FARMACOTECNIA

BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 4. Nº 1 ENERO – ABRIL 2014



Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SUMARIO

- **Manipulación de anticuerpos monoclonales en oftalmología.**
- **Requisitos exigibles a los principios activos destinados a formulación magistral. Legislación y control de calidad.**
- **Diseño de una crema de n-acetilcisteína 10% + urea 5% para un paciente pediátrico. Modificación de las características organolépticas para mejora de la adherencia al tratamiento.**
- **Coadyuvantes para la resección endoscópica de lesiones en el tracto gastrointestinal.**
- **Novedades editoriales**
- **Bibliografía fórmulas magistrales.**
- **Bibliografía mezclas intravenosas.**
- **Otras referencias bibliográficas.**

1. Carcinogenicidad
2. Teratogenicidad u otra toxicidad del desarrollo
3. Toxicidad reproductiva
4. Toxicidad de órganos en dosis bajas
5. Genotoxicidad
6. Estructura y perfiles de toxicidad de las nuevas medicinas que imitan a las que se han determinado como peligrosas, ya sea en humanos o animales, según los criterios anteriores (1).

Por otra parte, de acuerdo con el anexo VI de la Directiva 67/548/CEE se entiende como sustancia química peligrosa cualquier sustancia que pueda, por sus propiedades fisicoquímicas, químicas o toxicológicas, y por la forma en la que es utilizada en el lugar de trabajo, constituir un riesgo para la salud y seguridad de los trabajadores (2)

La manipulación de sustancias clasificadas como sensibilizantes respiratorios, carcinogénicas, mutagénicas, tóxicas para la reproducción, con efectos sobre la fertilidad o tóxicas durante el desarrollo, entraña un riesgo para el personal sanitario.

Los anticuerpos monoclonales se introdujeron en la práctica clínica a mediados de los años 80, y su uso aumentó en gran medida durante la pasada década para el tratamiento de distintas patologías: cáncer, artritis reumatoide, prevención del rechazo de órganos, psoriasis, asma...

Su aplicación en oftalmología comenzó en 2005, cuando se conocieron los resultados del primer ensayo clínico de ranibizumab en degeneración macular asociada a la edad

MANIPULACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN OFTALMOLOGÍA

La valoración del riesgo asociado a los productos químicos peligrosos se basa en las propiedades intrínsecas de los mismos así como en el tipo y duración de la exposición. El Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional estadounidense (NIOSH) adopta los siguientes criterios para identificar las características de un fármaco peligroso:

(DMAE) (3).

En ese mismo año investigadores del Bascom Palmer Institute de Miami publicaron los primeros resultados del tratamiento sistémico con bevacizumab en DMAE, tras observar mejoría en pacientes con cáncer y DMAE tratados con bevacizumab intravenoso para su patología oncológica (4). Posteriormente se generalizó su uso intravítreo, con objeto de minimizar los efectos adversos, tanto en DMAE como en otras indicaciones. De forma más reciente también se ha utilizado bevacizumab en colirio para el tratamiento de la neovascularización corneal (5). Aunque su uso está muy extendido, aún existe una gran controversia sobre las condiciones de manipulación de estos preparados.

Propiedades tóxicas

La evaluación de los antiangiogénicos no ha mostrado evidencia de toxicidad aguda, no tienen propiedades corrosivas, irritantes ni propiedades físico químicas peligrosas, tampoco existe evidencia de efectos carcinogénicos o mutagénicos, entre otros motivos porque no se requiere su estudio para la aprobación de medicamentos biotecnológicos.

En relación a la toxicidad reproductiva, bevacizumab atraviesa la placenta y existe un riesgo potencial derivado de su mecanismo de acción, además ha demostrado efectos teratógenos y embriotóxicos en conejos. Entre los efectos observados se incluyen la disminución del peso corporal, materno y fetal, aumento del número de resorciones fetales y aumento de la incidencia de malformaciones macroscópicas específicas y esqueléticas del feto.

Existen casos descritos en la literatura sobre la exposición durante el embarazo y posibles efectos adversos sobre el feto (6, 7).

En cuanto a sus efectos sobre la fertilidad, aunque no se han desarrollado estudios específicos para valorar este aspecto, se puede esperar un efecto adverso de bevacizumab sobre la fertilidad femenina según las reacciones adversas observadas en estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales. En estos estudios se observó una disminución/ausencia del cuerpo lúteo y un menor peso de ovarios y útero así como una disminución en el número de ciclos menstruales.

Un subestudio con mujeres pre-menopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer

de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control. En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento en la fertilidad (8).

En hembras de mono, el tratamiento con ranibizumab intravítreo que produjo exposiciones sistémicas de 0,9-7 veces la exposición clínica máxima, no provocó toxicidad en el desarrollo ni teratogenicidad y no tuvo ningún efecto sobre el peso o la estructura de la placenta; a pesar de ello y en base a su efecto farmacológico, ranibizumab debe considerarse potencialmente teratógeno y embrio/fetotóxico (9).

Aunque no se ha estudiado su capacidad sensibilizante se sabe que el potencial inmunogénico de los anticuerpos monoclonales humanizados es bajo.

Exposición ocupacional

Además de la determinación de las propiedades tóxicas se debe hacer una estimación de la exposición ocupacional para establecer las medidas de seguridad pertinentes.

En estos casos sólo sería necesario considerar la exposición por formación de aerosoles y los derrames o pinchazos accidentales. Debido a su estructura química, la absorción por vía oral o dérmica no es significativa. Por vía oral los anticuerpos monoclonales son digeridos enzimáticamente y la absorción dérmica no es posible por su alto peso molecular. El límite para permitir la penetración en el estrato córneo es de alrededor de 500 Daltons. Dado que los anticuerpos monoclonales tienen un peso molecular mucho más alto (por lo general superior a 140kDa), la absorción dérmica sobre la piel intacta es poco probable. Sin embargo se podrían producir alergias de contacto por los excipientes tensoactivos (Tween 80) (10, 11).

La absorción por vía inhalatoria de las moléculas de alto peso molecular es escasa (<5%) además, para que se produzca la deposición alveolar las partículas de aerosol deben tener un cierto diámetro. Sin embargo no se puede obviar el riesgo asociado a esta vía.

En la propuesta del NIOSH para nuevas modificaciones en la lista del 2014, se contemplaba la inclusión del bevacizumab en su presentación IV, al igual que en años anteriores.

De acuerdo a su definición de sustancias tóxicas, bevacizumab, cetuximab y rituximab satisfacen los criterios establecidos en cuanto a toxicidad reproductiva y orgánica a dosis bajas. Sin embargo no han sido añadidos a la actualización definitiva por ser improbable, a juicio de los evaluadores, una exposición sistémica sustancial (confirmado previa consulta al NIOSH, Mayo 2014).

La lista de fármacos peligrosos de la BC Cancer Agency (BBCA), organismo canadiense, se compone de dos partes, la primera es la última versión publicada de la lista del NIOSH (anexo 1); los nuevos fármacos oncológicos que se comercializan con posterioridad a la publicación de la misma son evaluados según los 6 criterios establecidos por el NIOSH y los que son considerados como peligrosos por la BBCCA son añadidos al anexo 2. La revisión de mayo del 2014 de la BBCCA en su anexo 2 (12) incluye a bevacizumab como

fármaco peligroso y recomiendan que los trabajadores utilicen prácticas seguras para minimizar la exposición a dicho agente.

Conclusiones e implicaciones

La determinación del riesgo asociado a los anticuerpos monoclonales se ha establecido de acuerdo a estudios en animales o tras su uso parenteral a dosis terapéuticas. La exposición ocupacional parece baja, aunque se produce de forma crónica y no se conocen sus efectos a largo plazo.

Cuando no se dispone de datos concluyentes, el NIOSH recomienda que las sustancias sean clasificadas como peligrosas si su mecanismo de acción sugiere posibles efectos tóxicos sobre la salud de los trabajadores. En todo caso, se debe evitar siempre la exposición de mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Bibliografía:

1. NIOSH. Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in HealthCare Settings. DHHS (NIOSH) Publication No2004-165, wwwcdcegov/niosh (NIOSH Docket 105).
2. Regulation (EC) NO. 1272/2008 of the European Parliament and of the council of 16. December 2008 on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures amending and repealing Directives 67/548 EEC and 1999/45/EC and amending Regulation (EC) NO. 1907/2006.
3. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. The New England journal of medicine. 2006;355(14):1419-31.
4. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology. 2005;112(6):1035-47.
5. Koenig Y, Bock F, Horn F, Kruse F, Straub K, Cursiefen C. Short- and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin) eye drops against corneal neovascularization. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2009;247(10):1375-82.
6. Tarantola RM, Folk JC, Boldt HC, Mahajan VB. Intravitreal bevacizumab during pregnancy. Retina (Philadelphia, Pa). 2010;30(9):1405-11.
7. Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, Anastasiou E, Ntana Z, Petrou C. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. Acta ophthalmologica. 2010;88(4):e136.
8. AG RP. Ficha Técnica Avastin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. 2005.
9. GmbH NP. Ficha técnica Lucentis 10 mg/ml solución inyectable 2007.
10. Halsen G, Kramer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs--the case of monoclonal antibodies. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2011;17(1):68-80.
11. J S. Position Statement: Safe handling of monoclonal antibodies in healthcare settings. Cancer Pharmacists Group (CPG), Clinical Oncology Society of Australia (COSA).

12. The BC Cancer Agency Hazardous Drug List. . Disponible en :

http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/45C17D6E-7A0A-4A1A-9137-38A1C8F5A28D/70345/HDLListforCDMAAppendix_NIOSHupdates_29May2014.pdf

[Consulta 19-6-2014]

Autora: Ana Cristina Riestra Ayora. Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Oviedo

REQUISITOS EXIGIBLES A LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DESTINADOS A FORMULACIÓN MAGISTRAL. LEGISLACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD

www.aemps.es . Publicado el 18 de Febrero de 2014.

El fraccionamiento, envasado y etiquetado de principios activos (APIs) para su distribución a oficinas de farmacia y servicios de farmacia tiene que cumplir la legislación de fabricantes de APIs, RD 824/2010 de 25 Junio, y NO el RD que regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos (RD 2259/1994) con excepción de las actividades de fabricación de APIs estériles o de origen biológico para los cuales deberán disponer de la correspondiente autorización como laboratorio farmacéutico fabricante.

El RD 824/2010 establece que la fabricación total o parcial, así como la importación de APIs utilizados como materias primas debe realizarse de acuerdo a las normas de correcta fabricación (NCF) del Ministerio de Sanidad y política social, recogidas en la parte II así como los anexos que les sean aplicables.

Todos los agentes intermedios, comercializadores, distribuidores, reenvasadores y reetiquetadores de APIs cumplirán las NCF y buenas prácticas de distribución y dispondrán de la trazabilidad completa de las sustancias activas e intermedios que distribuyan.

Los fabricantes de APIs deberán estar en posesión de un certificado de cumplimiento de la parte II de las NCF verificado mediante la inspección correspondiente. La AEMPS mantendrá un registro de fabricantes, importadores o distribuidores de APIs que incluirá todos los datos que se fijen

de forma reglamentaria. El RD 175/2001 de 23 Febrero establece la responsabilidad en relación con el control de conformidad de materias primas (capítulo IV) en el laboratorio que hace el análisis completo de calidad del API en la UE, eximiendo al farmacéutico de su realización.

Las monografías de la farmacopea europea son de obligado cumplimiento en España. La real farmacopea española es el código que establece la calidad a cumplir por los APIs y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario.

Los certificados de análisis de las materias primas deberán ir fechados, firmados por una persona autorizada de la unidad de calidad y deben incluir el nombre, dirección, y teléfono del fabricante original. Si el análisis se lleva a cabo por un reenvasador o reprocesador el certificado deberá mostrar el nombre, dirección y teléfono del mismo y referencia del fabricante original.

El destinatario del API deberá comprobar que todas las especificaciones han sido controladas por un fabricante de APIs dentro de la UE y que son las que corresponden a la monografía de la farmacopea en vigor. Si se hacen cambios posteriores en la monografía de la farmacopea no es necesario un recontrol salvo que dicho cambio se haya producido por un motivo de seguridad.

Cualquier lote de APIs importados de fuera de la UE, previo a su utilización en la UE para la elaboración de FM y PO, deberá ser sometido a un análisis completo de calidad.

Los fraccionadores de APIs serán responsables de determinar la necesidad de análisis adicionales de cada etapa, considerando el tiempo transcurrido desde el análisis inicial, las manipulaciones a las que el API se haya visto sometido y la estabilidad del mismo.

http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/FormulacionMagistral/docs/CTIFM149-00-13-CONS-REQ-EXIG-FRAC-APIS_Criterios.pdf

Legislación referenciada:

- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- Real decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos (BOE de 14 de enero de 1995).
- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
- Directiva 2001/83/ce del parlamento europeo y del consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano.
- Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. 4ª Ed. 2011. Parte II. Requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida.

Autora: Nieves Vila Clérigues. . Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia

DISEÑO DE UNA CREMA DE N-ACETILCISTEINA 10% + UREA 5% PARA UN PACIENTE PEDIATRICO. MODIFICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS PARA MEJORA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.

La ictiosis laminar es una enfermedad cutánea que pertenece al grupo de las ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ICAR). Es un trastorno de la queratinización que se caracteriza porque la mayor parte de la superficie corporal de los pacientes está cubierta de escamas sin una eritrodermia significativa. La hiperquetarosis que forma las escamas es debida a la ausencia de la enzima transglutaminasa 1 por mutaciones en el gen que la codifica. Dicho enzima contribuye a la correcta formación del estrato córneo de la epidermis. La prevalencia de la enfermedad se estima en

aproximadamente 1/100.000 - 1/1.000.000 individuos y está clasificada como enfermedad rara (ORPHA313) (<http://www.orpha.net>).

Los tratamientos empleados en las ictiosis son sintomáticos y buscan proporcionar un óptimo grado de hidratación, lubricación y queratolisis en las áreas afectadas. La mayoría de los tratamientos son tópicos, pero en los casos más severos se utilizan los retinoides por vía sistémica. Los agentes hidratantes buscan incrementar la capacidad de incorporar agua en la capa córnea, se emplean cloruro sódico, glicerol y urea ($\leq 5\%$). Los lubricantes son sustancias lipídicas que forman una capa oclusiva sobre la piel, dificultando la pérdida de agua, se utilizan vaselina y parafina. Los queratolíticos provocan una disminución de la cohesión de la capa córnea, incremento

de la descamación, y la disolución de queratinas y lípidos. Se utilizan en pacientes con escamas gruesas y engrosamiento del estrato córneo. Los más comunes son la urea (> 5%), los α -hidroxi-ácidos (AHA) como el ácido láctico y ácido glicólico, el propilenglicol y el ácido salicílico. La N-acetilcisteína, los análogos de la vitamina D (calcipotriol y tazaroteno) y los retinoides tópicos (tazaroteno y liarozol) son queratolíticos que modulan además la proliferación y diferenciación de los queratinocitos (1).

La N-acetilcisteína (NAC) es un derivado aminoacídico hipoalérgico y atóxico. Inhibe la proliferación de fibroblastos NIH3T3 y la proliferación de queratinocitos por lo que puede ser de utilidad en procesos que cursan con trastornos hiperproliferativos cutáneos. (2,3).

Tras solicitud por parte del servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra para un paciente pediátrico diagnosticado de ictiosis lamelar, se realiza una búsqueda bibliográfica para corroborar efectividad del tratamiento tópico con N-acetilcisteína 10% (4) y la posible elaboración y diseño de una fórmula tópica en asociación con urea 5% .

En la bibliografía consultada encontramos varias fórmulas que utilizaban una emulsión W/O en cold cream (5) y Neo PCL W/O (6). Después de una valoración de las características físico-químicas de los principios activos y de la patología cutánea del paciente, donde la fórmula debe aplicarse por gran parte el cuerpo incluido cuero cabelludo, se decide seleccionar una base de absorción O/W autoemulsionable no iónica que mejora la extensibilidad en la aplicación (en comparación con la emulsión W/O), sin dejar residuo apreciable y fácilmente lavable. Además se incorpora glicerina 5% por sus propiedades emolientes. La composición completa se

muestra en la tabla I.

Se establece una caducidad de 30 días sin conservante (USP 795). Los principios activos a diferencia de otras fórmulas (6) se incorporan en la fase acuosa lo que facilita la disolución total del NAC y una excelente homogeneidad en la emulsión. La NAC en su composición química presenta grupos SH lo que le confiere un fuerte olor desagradable que condiciona la adherencia al tratamiento. A petición de la familia se ensaya el enmascaramiento del olor y se introduce esencia de romero en su composición hasta una concentración de 1,5% que contrarresta la fetidez de la emulsión. Dicha esencia se incorpora en la fase oleosa de la fórmula tal y como se describe en la tabla 1. Posteriormente se incluyó hidróxido sódico en su composición para incrementar el pH inicial de 2,8 hasta 5,5, debido al carácter fuertemente ácido de la fórmula. Con el desarrollo de esta fórmula se consiguió una excelente adherencia al tratamiento con muy buena respuesta y tolerancia evitando el uso de retinoides. Su composición y resultado fue publicado en la revista Pediatric Dermatology del 2014 (7).

Tabla I

N-acetilcisteína 10% + Urea 5% en emulsión O/W	
Fase acuosa	
N-acetilcisteína	10 g
Urea.....	5 g
Glicerina.....	5 g
Hidróxido sódico pH 4,5- 5,5	
Agua estéril irrigación.....	55 mL
Fase oleosa	
Neo PCL O/W.....	25 g
Esencia de romero.....	1.5 mL

Bibliografía:

1. Aranegui B, Hernandez-Martin A .Tratamiento de las ictiosis congénitas. Piel (Barc).2013.
2. Sekharam M et al Suppression of fibroblast cell cycle progression in G1 phase by NAC Toxicol Appl Pharmacol 1998; 149: 210-216.
3. Redondo P, Bauzá A. Topical NAC for lamellar ichthyosis Lancet 1999; 354: 1880.
4. Bassotti A, Moreno S, Criado E Successful Treatment with Topical NAC in Urea in Five Children with Congenital Lamellar Ichthyosis. Pediatr Dermatol. 2011; 28: 451-5.
5. Abajo del Álamo C, Aparicio Lucas L, Canoura Fernanfez L. Pomada de N-acetilcistein a10% en cold cream : desarrollo y

aplicación clínica en ictiosis lamelar. Comunicación poster .54 Congreso SEFH . Zaragoza 2009. Disponible en:

<http://www.sefh.es/54congresoInfo/documentos/posters/324.pdf> [Consulta: 19-6-2013].

6. - N-acetilcisteína 10% + urea 5% en Neo PCL W/O (PN/LFM/777/00. 14-9-2011). Servicio de Farmacia . Hospital Universitario Virgen de las Nieves. 14-9-2009.

7. - Davila-Seijo P1, Flórez A, Davila-Pousa C, No N, Ferreira C, De la Torre C. Topical N-acetylcysteine for the treatment of lamellar ichthyosis: an improved formula. *Pediatr Dermatol.* 2014 May;31(3):395-7.

Autora : Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

COADYUVANTES PARA LA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE LESIONES EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL.

La resección de mucosa endoscópica (RME) y la disección de submucosa endoscópica (DSE) son dos procedimientos, mínimamente invasivos, para eliminar lesiones en el tracto gastrointestinal. Las lesiones eliminadas suelen ser de carácter maligno o ser sospechosas de ello, desde pólipos hasta procesos cancerosos.

Estas dos técnicas fueron desarrolladas a lo largo de los años 90, fundamentalmente en Japón. Ambas son ampliamente utilizadas, sin embargo, la dificultad que tiene en algunos casos la intervención (por ejemplo, lesiones mayores de 20mm o las que tienen su localización en el colon), y la posibilidad de complicaciones, como sangrados, perforaciones o recurrencias, hacen imprescindible la presencia de un endoscopista experto¹.

La progresiva implementación de nuevas técnicas, la mejora incesante de la tecnología y las cada vez más efectivas soluciones para inyección submucosa han facilitado la práctica diaria de estas intervenciones.

Estas soluciones coadyuvantes elevan la mucosa produciendo un acolchamiento que facilita la intervención y reduce la tasa de complicaciones. Idealmente, los coadyuvantes deben reunir

las siguientes características: un efecto de acolchamiento prolongado, ser fáciles de inyectar, carecer de toxicidad, fácil disponibilidad y bajo coste. En ese sentido, aún está en discusión cual es el agente óptimo².

La toxicidad de estos productos está relacionada con el daño tisular, incrementando la ulceración.

Las soluciones hipertónicas en general, inducen una elevación de la mucosa más prolongada que el suero fisiológico (SF). El ácido hialurónico (HA) es uno de los mejores coadyuvantes, al combinar un prolongado efecto de acolchamiento con una baja toxicidad tisular; sin embargo, su coste respecto a las soluciones hipertónicas es muy elevado. En Japón existe una presentación de HA al 0,4% de PM 800 KDa aprobada para esta indicación. En diversos estudios se ha demostrado su eficacia diluida al 0.13% con la finalidad de mejorar su coste-eficacia. Las presentaciones de HA comercializadas en España se utilizan en inyecciones intraarticulares para osteoartritis y en cirugía ocular.

Algunas de las soluciones que se han empleado son preparados comerciales, como el SF o la Gelofundina®, pero en otras ocasiones, es necesario formularlos en el servicio de Farmacia.

La siguiente tabla muestra las soluciones más utilizadas como coadyuvantes para la RME y la DSE:

Preparado	Efecto Acolchamiento	Toxicidad	Disponibilidad	Coste
Suero fisiológico	Muy escaso	Baja	Comercializado en España	Bajo
Soluciones hipertónicas:				
• Glucosa 20%	Escaso	Media	Comercializado	Bajo
• Suero hipertónico 3,75%	Escaso	Media	No comercializado (se puede formular)	Bajo

<ul style="list-style-type: none"> Glicerina 10% + fructosa 5% en SF 	Aceptable ³	Media ³	Glyceol®(Chugai Pharm, Japan) no comercializado en España; también se puede formular sustituyendo fructosa por glucosa	Bajo
<ul style="list-style-type: none"> Gelatina fluida modificada 	Aceptable ⁴	Baja ⁴	Gelafundina®4% (B Braun Medical, España)	Medio
Hialurónico ácido (HA)	Bueno ^{5,6}	Baja ^{5,6}	Mucoup® (HA 0,4% 800 KDa)(Johnson & Johnson, Japan). En España comercializado Hyalart® (500–750 kDa), Hyalgan® (500-730kDa)	Alto
Otros productos:				
<ul style="list-style-type: none"> Polímeros elastoméricos 	Bueno ⁷	¿?	En investigación	-
<ul style="list-style-type: none"> Derivados sanguíneos 	Bueno ⁸	Baja	-	-

Bibliografía:

1. Toshio Uaoka, Adolfo Parra-Blanco, Naohisa Yahagi. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Is it suitable in western countries? Journal of Gastroenterology and Hepatology 2012;28 (2013): 406-414.
2. M. Fujishiro, N. Yahagi, K. Kashimura, Y. Mizushima, M. Oka, S. Enomoto, N. Kakushima, K. Kobayashi, T. Hashimoto, M. Iguchi, Y. Shimizu, M. Ichinose, M. Omata. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. Endoscopy 2004; 36 (7); 579-583.
3. Toshio Uraoka, MD, Takahiro Fujii, MD, PhD, Yutaka Saito, MD, PhD, Tetsuya Sumiyoshi, MD, Fabian Emura, MD, PhD, Pradeep Bhandari, MD, Takahisa Matsuda, MD, Kuang-I Fu, MD, Daizo Saito, MD, PhD. Effectiveness of glicerol as a submucosal injection for EMR. Gastrointestinal endoscopy 2005; 61 (6).
4. Kähler GF1, Sold MS, Post S, Fischer K, Enderle MD. Selective tissue elevation by pressure injection (STEP) facilitates endoscopic mucosal resection (EMR). Surg Technol Int. 2007; 16: 107-12.
5. Young Dae Kim, Jun Lee, Ju Yeon Cho, Seok Wan Kim, Seong Hwan Kim, Young Kwan Cho, Jin Seok Jang, Ji Sun Han, Joo Young Cho. Efficacy and safety of 0,4 percent sodium hyaluronate for endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasm. World Journal of Gastroenterology 2013; 19(20): 3069-3076.
6. Teruhito Kishihara, Akiko Chino, Naoyuki Urugami, Natsuko Yoshizawa, Mizuka Imai, Taishi Ogawa and Masahiro Igarashi. Usefulness of sodium hyaluronate solution in colorectal endoscopic mucosal resection. Digestive Endoscopy 2012; 24; 348–352.
7. Richard T. Tran, BS, Michael Palmer, BS, Shou-Jiang Tang, MD, Thomas L. Abell, MD, Jian Yang, PhD. Injectable drug eluting elastomeric polymer: A novel submucosal injection material. Gastrointest Endosc 2012; 75(5); 1092-1097.
8. Oliver H Al-Taie, Yildiz Bauer, Christoph G Dieterich, Wolfgang Fischbach. Efficacy of sumucosal injection of different solutions inclusive blood components on mucosa elevation for endoscopic resection. Clinical and Experimental Gastroenterology 2012;5 43-48.

Autores: Ramón Fernández Fernández. Carmen López Cabezas.

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic Barcelona

NOVEDADES EDITORIALES

GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS PARA TRABAJADORES PROFESIONALMENTE EXPUESTOS A AGENTES CITOSTÁTICOS. Monografías. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS) y Escuela Nacional de Medicina del Trabajo Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad.

<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>

BIBLIOGRAFIA FÓRMULAS MAGISTRALES

BUDESONIDA	Yehuda Zadik, Idan Nakdimon, Cyril Meyerowitz, Michael Y. Shapira, and Sharon Elad. Topical budesonide for severe oral chronic graft-versus-host disease. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:181-182.
LEVETIRACETAM	Daniel L. Prohotsky, Susan E. Hughes, and Fang Zhao. Stability of levetiracetam oral solution repackaged in oral plastic syringes. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:219-222.
CLONIDINA	Carmen Ma, Diane Decarie, and Mary H. H. Ensom. Stability of clonidine suspension in oral plastic syringes. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:657-661.
DARUNAVIR	Catherine H Kim, Katie M Muzevich, Patricia P. Fulco. Orogastric Administration of Crushed Darunavir Tablets for a Critically Ill Patient. <i>The Canadian J Hosp Pharm</i> 2014; 67(1).
ATORVASTATINA	Shadi Farsaei, Hossein Khalili, Effat Sadat Farboud, Iman Karimzadeh and Mohammad Taghi Beigmohammadi. Efficacy of Topical Atorvastatin for the Treatment of Pressure Ulcers: A Randomized Clinical Trial. <i>Pharmacotherapy</i> 2014 vol 34 (5): 19-27.
VALSARTAN	Zaid Abdel Naser, Assali Mohyeddin, Qaddomi Aiman, Ghanem Mashhour, Zaaror Yara Abu . Preparation and Stability Evaluation of Extemporaneous Oral Suspension of Valsartan Using Commercially Available Tablets. <i>Int J Pharm Compound</i> 2014 Mar/Apr;18(2):169-174
KETAMINA + CLONIDINA + AMITRIPTILINA + CARBAMAZEPINA	Zur Eyal. Using Compounded Medications for the Topical Treatment of Complex Regional Pain Syndrome Type I Following Trauma: A Case Report. <i>Int J Pharm Compound</i> 2014 Jan-Feb;18(1):14-19.

BIBLIOGRAFIA MEZCLAS INTRAVENOSAS

AZATIDINA	Savry A, Correard F, Gauthier Villano L, Pisano P, Pourroy B. Keeping sterile water for injection cold enough for reconstitution of azacitidine in isolators. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014 71:180-181.
PENICILINA G	Mirza Akram Hossain, Mihaela Friciu, Sebastien Aubin, and Grégoire Leclair. Stability of penicillin G sodium diluted with 0.9% sodium chloride injection or 5% dextrose injection and stored in polyvinyl chloride bag containers and elastomeric pump containers <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:669-673.
ACETAMINOFEN	Anderson C, Boehme S, Ouellette J, Stidham C, MacKay M Physical and Chemical Compatibility of Injectable acetaminophen During Simulated Y-Site Administration. <i>Hosp Pharm</i> 2014; 49, 1: 42-47.
BORTEZOMIB	Scott E Walker, Lauren F Charbonneau, Shirley Law. Stability of Bortezomib 2.5 mg/mL in Vials and Syringes Stored at 4°C and Room Temperature (23°C). <i>The Canadian J Hosp Pharm</i> 2014; 67(2).
IFOSFAMIDA/MESNA	Zhang, Y., Kawedia, J.D., Myers, A.L., McIntyre, C.M., Anderson, P.M., Kramer, M.A., Culotta, K. Physical and chemical stability of high-dose ifosfamide and mesna for prolonged 14-day continuous infusion. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2014; 20, 1: 51-57.
DEXRAZOXANO	Zhang, Y.-P, Myers, A.L., Trinh, V.A, Kawedia, J.D, Kramer, M.A, Benjamin, R.S, Tran, H.T. Physical and chemical stability of reconstituted and diluted dexrazoxane infusion solutions. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2014; 20, 1: 58-64
MORFINA	Hecq J-D, Godet M, Gillet P, Jamart J, Galanti L Long-term Stability of Morphine Hydrochloride in 0.9% NaCl Infusion Polyolefin Bags After Freeze-thaw Treatment and in Polypropylene Syringes at 5°C ± 3°C. <i>Int J Pharm Compound</i> 2014 ; 18, 1 : 78-82.
ACICLOVIR	Hecq JD, Dewulf J, Godet M et al. Drug Stability Research Group, University Hospital of Mont-Godinne, Yvoir, Belgium. Long term stability of acyclovir infusion: the brand name versus a generic product. Poster presented at the <i>ASHP Midyear Meeting, December 2013, Orlando, Florida.</i>

DAPTOMICINA	Ortega R, Salmerón-García A, Cabeza J, Capitán-Vallvey LF, Navas N. Stability of daptomycin 5 mg/mL and heparin sodium 100 units/mL combined in lactated Ringer's injection and stored in polypropylene syringes at 4 and -20°C. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014 71:956-959.
ESMOLOL/ FUROSEMIDA	Bin Zhao, Wenyan Sun. Incompatibility of esmolol hydrochloride and furosemide in a central venous access port. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014 71:901-902.
IPILIMUMAB	Bardio P, Vieillard V, Astier A, Paul P. Stabilité physico-chimiques de solutions diluées d'ipilimumab : résultats préliminaires à un mois. Oral communication during the last SFPO Congress, Mandelieu, FRANCE, October 2013 http://www.infostab.fr/upload/files/b742d4f432eb6330796e10cf1025aecda0a7caa9/Comm_orale_Ipilimumab_SFPO_2013-V3.pdf
EPINEFRINA/ CLORURO CALCICO	Weeks Phillip A, Teng Yang, Wu Lei, Sun Mary, Yang Zhen, Chow Diana S-L. Chemical and Physical Compatibility of an Intravenous Solution of Epinephrine with Calcium Chloride. <i>Int J Pharm Compound</i> 2014 Mar/Apr;18(2):152-158.

BIBLIOGRAFIA TEMAS VARIOS

ASHP Guidelines on Home Infusion Pharmacy Services. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:325-341.
Amandine Savry, Florian Correard, Youssef Bennis et al. Aseptic simulation test for cytotoxic drug production in isolators. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:476-481.
Carla Masini, Oriana Nanni, Sara Antaridi et al. Automated preparation of chemotherapy: Quality improvement and economic sustainability. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:579-585.
Drug Information Group University of Illinois at Chicago College of Pharmacy. Light-Sensitive Injectable Prescription Drugs. <i>Hospital Pharmacy</i> 2014; 49(2).
Luci A. Power, MS, Ph, Paul J. M. Sessink, PhD, Kathy Gesy, BSP, MSc and Flay Charbonneau, RPh, BSc (Pharm). Hazardous Drug Residue on Exterior Vial Surfaces: Evaluation of a Commercial Manufacturing Process. <i>Hospital Pharmacy</i> 2014; 49(4).

Monica Marchiori, Chiara Menegazzo, Nicoletta Pedrocca et al. **A gravimetric method for the qualitative control of anticancer drugs.** *Eur J Hosp Pharm* 2014;21:87-90.

S. Jiang, C. Park and J. C. Barner. **Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab.** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2014;39(3):234-9.

<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/jcpt.12146/>

M. Gaspar Carreño, C. Gavião Prado, F. Torrico Martín y col. **Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura.** *Farm Hosp.* 2013;37(6):450-468.

L Chappuy, C Charroin, F Vételé, et al. **Stability and sterility of parenteral nutrition admixture for patients home care manufactured by the automated compounding BAXA® EM 2400.** *Ann Pharm Fr* 2013; 71, 6: 401-409.

Freedman ben-Horin Shimon, Rouso Tamaro. **Determination of Risk for Sterile Preparations.** *Int J Pharm Compound* 2014 Jan-Feb;18(1): 30-34.

Mallikarjun Narayanam, Tarun Handa, Parul Sharma et al. **Critical practical aspects in the application of liquid chromatography–mass spectrometric studies for the characterization of impurities and degradation products.** *J Pharm Biomed Anal* 2014 ; 87 : 191-217.

Hyde Tiffany D. Quality Control Analytical **Methods: Laboratory Considerations of United States Pharmacopeia Chapter <71> Sterile Tests and Its Application to Pharmaceutical Compounding.** *Int J Pharm Compound* 2014 Jan-Feb;18(1): 46-52.

Steven W. Baertschi, David Clapham, Chris Foti et al. **Implications of In-Use Photostability: Proposed Guidance for Photostability Testing and Labeling to Support the Administration of Photosensitive Pharmaceutical Products, Part 1: Drug Products Administered by Injection.** *J Pharm Sci* 2013; 102, 11: 3888-3899.

Thoma Laura. **Basics of Sterile Compounding: Bubble Point Testing.** *Int J Pharm Compound* 2014 Jan-Feb;18(1): 54-57

Coordinación :

- Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
e-mail: maria.del.carmen.davila.pousa@sergas.es

- M^a Nieves Vila Clérigues. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.
e-mail: vila_mni@gva.es

Autores:

Ana Cristina Riestra Ayora. Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Oviedo

M^a Nieves Vila Clérigues. Hospital Universitario y Politécnico La Fé. Valencia.

Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Ramón Fernández Fernández. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic Barcelona

Carmen López Cabezas. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic Barcelona

Editado por: Grupo de Trabajo Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

C/ Rafael del Riego, 38

28045 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax:+34 91 571 45 86

Email: sefh@sefh.es

Web: <http://www.sefh.es>

