

HOW TO:

PLAZO VALIDEZ MICROBIOLÓGICO EN MEZCLAS DE CITOSTÁTICOS

Pregunta

"Estamos revisando y tratando de ampliar la el plazo de validez de mezclas de las cuales disponemos en stock como Metotrexato y Ganciclovir.

En muchas ocasiones la estabilidad fisicoquímica se reduce por la influencia de la validez microbiológica según matriz de riesgo (tratándose de citostáticos mayoritariamente a 9 días refrigerado / 30 h a temperatura ambiente). Si se desea ampliar este periodo se remite a la siguiente cita:

"En aquellos casos en los que un servicio de farmacia realice preparaciones estériles de stock en número superior al establecido o asigne plazos de validez superiores a los establecidos sin disponer de la justificación documental deberá realizar el test de esterilidad del producto terminado por cada lote fabricado".

Hemos encontrado un artículo publicado recientemente en la EJHP (<https://ejhp.bmj.com/content/27/4/209>) que incluye estudios microbiológicos de la producción de lotes de Ganciclovir a través del robot APOTECA®.

Entendemos que si un centro amplía periodo de validez microbiológica en base a sus instalaciones y condiciones de trabajo no implica que se pueda extrapolar a cualquier centro.

Si cada servicio hemos de comprobar la ausencia de crecimiento microbiológico nos surgen las siguientes dudas:

Los volúmenes de muestreo para ensayo de esterilidad según Farmacopea son bastante elevados (teniendo en cuenta el importe de los citostáticos) además requiere que sea el 10% del medio de cultivo (utilizando TSB en frascos de cientos de mL o incluso L) ¿Se podría asumir que un volumen inferior de muestreo fuese representativo? El estudio citado menciona un test rápido donde únicamente cultiva 2 y 8 mL de una

solución de 250 mL de Ganciclovir en un medio de cultivo BD BACTEC de 40 mL.

¿Se debería realizar idoneidad del método para comprobar que no hay inhibición de crecimiento bacteriano? (con lo que supone manejar microorganismos viables en cabina de preparación o que el Servicio de Microbiología manipule citostáticos).

Teniendo en cuenta el incremento de estudios publicados que permiten ampliación del periodo de estabilidad fisicoquímica, la elaboración de lotes de mezclas citostáticas empleando Dose-banding y futuros posibles retos..., nos gustaría poder llevar a cabo una optimización de los recursos sanitarios garantizando la seguridad del paciente.

08/02/2021

Respuesta

Desde el Grupo de Farmacotecnia queremos aclarar algunos puntos al respecto de asignación de periodos de validez.

De nuevo hay algunos aspectos muy importantes. La matriz de riesgo tiene como principal objetivo clasificar las mezclas en riesgo alto medio y bajo para establecer qué nivel de calidad en la preparación hay que aplicar, especialmente para dejar muy claro que se puede preparar en planta y que debe prepararse en cabina en sala blanca centralizado en el SERVICIO DE FARMACIA. Ese era el objetivo principal de la resolución del consejo de Europa para la gestión de riesgos y a lo que estamos obligados. Es decir que nadie prepare un citostático, una intratecal, una mezcla de varios medicamentos una intravítrea o NPT fuera de Farmacia y que se preparen siempre en cabina de flujo laminar y sala blanca.

La asignación de periodos de validez es una herramienta añadida que se incorporó al análisis de riesgo de las mezclas para homogeneizar la variabilidad que había entre unos hospitales y otros, la práctica de guardar los picos de viales intactos, el



HOW TO:

PLAZO VALIDEZ MICROBIOLÓGICO EN MEZCLAS DE CITOSTÁTICOS

fraccionamiento y por supuesto ganar tiempo con la preparación con antelación que se une con la estandarización, Dose banding y abre el camino a la automatización eficiente.

En todas las fichas técnicas de los preparados estériles cuando los viales comerciales no tienen conservantes dicen que la estabilidad en uso es solo 8h, 12h o máximo 24 horas y si se prepara de forma aséptica en cabina de flujo laminar la responsabilidad es del servicio y manipulador y es ahí cuando decidimos dar luz y protocolizar la asignación de periodos de validez que no fuese solo la estabilidad fisicoquímica cuyos resultados en los estudios pueden ser muy variables y no tiene en cuenta el riesgo microbiológico. Además nos acogimos a los periodos de validez presentados por la USP 797 basados en la aproximación estadística y gestión de riesgos.

Hay que dejar claro que el objetivo principal es conseguir un respaldo para asignar periodos de validez que nos permitan cubrir nuestra actividad asistencial. Como bien comentas en el caso de los citostáticos clasificados de riesgo medio en la mayoría de las ocasiones tiene asignado una validez microbiológica de 9 días en nevera o 3 días a temperatura ambiente siempre que la estabilidad fisicoquímica lo respalde.

Las condiciones de preparación estéril que hay que cumplir siempre para poder trabajar de acuerdo a la GBPP y poder asignar los periodos de validez propuestos son:

- Que el proceso de preparación se realice en CFL y sala blanca.
- Que se cumplan los controles microbiológicos de huellas dactilares, superficies y ambiente estéril en la cabina de acuerdo a GBPP en el servicio de Farmacia en tus condiciones y con tu personal.
- Que los manipuladores y el proceso de preparación en tu centro hayan sido validados con una prueba de validación con

medio TSB para ese nivel de riesgo de simulación. Este estudio no se puede extrapolar tampoco y necesita realizarse en cada servicio de Farmacia en cada nivel de riesgo.

Hay que aclarar que la simulación TSB no es un test de esterilidad final de tu mezcla, es una prueba obligatoria para validar tu personal y tu cabina en todos los centros. Hay que realizarlo al menos 2 veces al año por cada manipulador y por cada nivel de riesgo. En el artículo que comentas de la EJHP lo realizan para validar la preparación en Dose banding con el robot aptoteca de 50 bolsas elaboradas con medio TSB y CINA 0,9% con este robot. El proceso debería simular los pasos que realizaría el robot para preparar bolsas de Ganciclovir es decir que el proceso tenga el mismo número de pasos, jeringas y pinchazos. Si vais a diseñar cualquier simulación con TSB es muy importante que este bien diseñado y que simules con TSB y salino el proceso y reproduzcas el volumen dentro de lo posible. En el caso de este artículo simula una preparación sencilla de añadir 125 ml de TSB en 125 ml de suero salino, no es el volumen específico para el Ganciclovir pero me imagino que si reproduce los pasos de la preparación. Han hecho una validación para una mezcla de bajo riesgo.

La validación con TSB permite que el propio servicio de Farmacia vea los resultados y controle por turbidez si hay crecimiento o contaminación. Si la mezcla permanece límpida no hay crecimiento microbiológico. Solo en caso de haberla se enviaría a Microbiología.

En el caso de querer aumentar el periodo de validez asignado a una preparación estéril por encima de los márgenes de la GBPP hay que cumplir que se realice un control de esterilidad final de una muestra del lote siguiendo las directrices de la farmacopea para validar el proceso. Estos estudios a largo plazo se pueden parametrizar para hacerlos de forma alterna.



HOW TO:

PLAZO VALIDEZ MICROBIOLÓGICO EN MEZCLAS DE CITOSTÁTICOS

En este punto os remitimos a la referencia de la farmacopea y un resumen en el boletín 2 2014 del grupo de farmacotecnia acerca de los test de esterilidad final de acuerdo al tamaño del lote y volumen del preparado.

Por lo que entiendo para una mezcla de Ganciclovir como la que comentas se necesitaría un 10% de volumen unos 25 ml de la mezcla ya hecha y llevarla a un medio de cultivo de al menos 250 ml, por ejemplo botes de medios TSB de 250 ml comerciales. La inoculación se haría en la propia cabina de Farmacia y se enviaría a microbiología que de la misma manera realizan el control del crecimiento de forma visual y solo si hay turbidez o precipitados es cuando pasan a sembrar el inculo.

El tamaño de tu lote en caso de Dose banding y el periodo máximo de validez que quieras asignar determinará el número de muestras que necesitas (para menos de 100 unidades es el 10% del lote) y según el periodo de validez que quieras aumentar los tiempos de muestreo se aumentarán aunque el cultivo del producto final es un test de 14 días. Si quieres aumentar la caducidad de 9 días que indica la GBPP a 14 días, 30 días o a 3 meses tendrás que realizar tus muestreos al final de cada periodo.

De nuevo insistimos que hay que organizar el trabajo de forma razonable. Es interesante mejorar la eficiencia en la preparación en Farmacia pero no podemos asumir riesgos. Si buscas periodos de validez largos de 3 meses o más para una mezcla de citostáticos preparada en lotes grandes, y cuya distribución sea amplia seguramente tengas que cumplir GMPs y tener numerosos controles e inspecciones en tu sala más allá de lo que solo indica la GBPP.

La caducidad fisicoquímica es importante pero debemos ser cautos en el nivel de garantía y riesgo que cada servicio necesita. Es preferible realizar varios lotes del mismo producto varias veces a la semana que preparar todo el lote de Ganciclovir Dose

banding una vez al mes.

En este sentido cada servicio debe evaluar sus condiciones pero en casos justificados y asignando periodos ajustados y razonables. Respecto a exponer a los servicios de laboratorio o microbiología, lo importante es hablar con ellos, coordinar los protocolos de ensayos de esterilidad, que conozcan el nivel de protección, EPIs que necesitan en la manipulación. Los servicios de laboratorio y micro están acostumbrados a manejar material de riesgo, muchos poseen aisladores y cabinas y ya determinan niveles de algunos citostáticos como metotrexato etc., pero lo mejor es coordinarse con ellos.

Esperamos haber resuelto las cuestiones de este tema que necesita consenso y responsabilidad.

Bibliografía

1. Boletín Farmacotecnia. Vol 4, N°2. Mayo-Agosto 2014

Ana María Martín de Rosales Cabrera
10/02/2021

