



**INFORME ESPECIAL del CIME elaborado por el Laboratorio de Hemoderivados¹ de la
Universidad Nacional de Córdoba
Noviembre 2015**

CONSIDERACIONES EN LA CONSERVACIÓN, LA PREPARACIÓN Y LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS

Antonella Paez¹, Roxana Rivero², Carolina Barros², Catalina Massa², Daniela Fontana²

- 1) Practicando Profesional de la carrera de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.
- 2) Departamento de Farmacoepidemiología e Información Científica. Laboratorio de Hemoderivados. Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria Córdoba Argentina. Tel: 0351-4334122/3 interno 158. E-mail de contacto: dfontana@hemo.unc.edu.ar - Sitio web: www.unc-hemoderivados.com.ar

*A raíz de reiteradas consultas recibidas en el CIME sobre estabilidad, conservación y administración de medicamentos hemoderivados, se solicitó al Laboratorio de Hemoderivados la elaboración de un **informe especial**.*

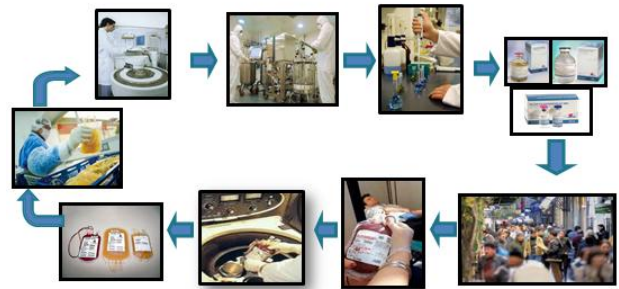
Los medicamentos hemoderivados constituyen un grupo particular y diferenciado dentro de las especialidades farmacéuticas que, por sus características estructurales, se emplean exclusivamente por vía parenteral, intravenosa en la mayoría de los casos. Como todo medicamento inyectable, para mantener la actividad farmacológica es muy importante garantizar esterilidad, homogeneidad, estabilidad físico-química y ausencia de partículas extrañas, entre otros parámetros, durante todas las etapas por la que el medicamento atraviesa hasta ser usado en un paciente.

El objetivo del presente informe es brindar información específica, a los profesionales de la salud y a los pacientes, sobre la conservación, la preparación y la administración de los principales medicamentos hemoderivados comercializados actualmente en nuestro país. Los datos se presentan en tablas que permiten identificar de manera rápida la información necesaria sobre los medicamentos en cada situación. Para ello, se consultó en la Base de Datos en línea de ANMAT, la información contenida en prospectos y se complementó con fuentes bibliográficas de referencia.

ⁱ El Laboratorio de Hemoderivados es una industria farmacéutica pública, de autogestión, sin fines de lucro que produce principalmente medicamentos hemoderivados. También procesa tejido óseo con fines terapéuticos y elabora medicamentos inyectables de pequeño volumen.

Características de los medicamentos hemoderivados

Los medicamentos hemoderivados constituyen un grupo particular y diferenciado dentro de las especialidades farmacéuticas. Conceptualmente se consideran hemoderivados a aquellos medicamentos cuyo principio activo proviene principalmente del plasma de donantes voluntarios sanos. Luego de su obtención en los bancos de sangre, la materia prima se somete a procesos industriales de fraccionamiento, purificación y formulación (1-4).



Los hemoderivados de uso terapéutico, se encuentran normalmente en el plasma humano y, dado su estructura proteica compleja, no pueden obtenerse mediante los métodos generales de síntesis química o biológica. A escala industrial, la producción de medicamentos hemoderivados consta de un proceso de fraccionamiento global del plasma, recolectado a partir de muchos de donantes. El objetivo básico del fraccionamiento consiste en someter el plasma a una serie de procesos tecnológicos de purificación y concentración, que permitan obtener las distintas proteínas plasmáticas en un vehículo seguro y eficaz, apto para su uso terapéutico. Los métodos de elaboración empleados por la industria farmacéutica son variados, según las proteínas a obtener. El procedimiento clásico incluye el fraccionamiento basado en la crioprecipitación y en la precipitación fraccionada

de grupos de proteínas con etanol frío, en condiciones controladas y a baja temperatura. Básicamente, se pueden utilizar dos estrategias: el método de Cohn-Oncley o el de Kistler-Nishmann. Ambos métodos se basan en 5 variables, a saber: concentración de etanol, pH, fuerza iónica, temperatura y concentración proteica. Variando la concentración de alcohol y la constante dieléctrica de la mezcla proteica, se consigue la precipitación selectiva de las proteínas plasmáticas. Cada una de las fracciones obtenidas corresponde a una proteína específica, con un interés terapéutico particular, la cual posteriormente es formulada con las características finales que debe reunir el medicamento. En el caso de los factores de coagulación se emplean, además, métodos de purificación basados en procesos cromatográficos, tal como se esquematiza en la Figura 1 (1-4).

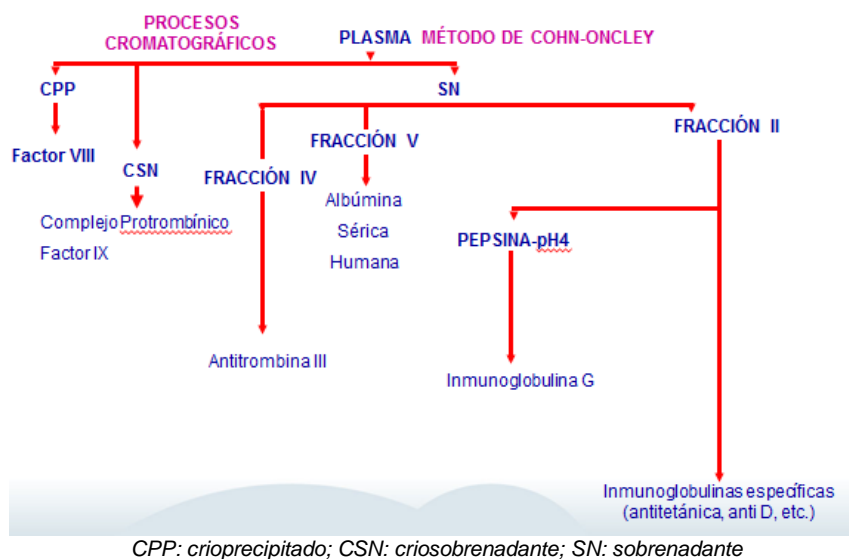


Figura 1: Ejemplo de esquema de elaboración

En la actualidad existen en el mercado medicamentos hemoderivados elaborados a partir de glóbulos rojos como, por ejemplo, la hematina, o

empleando técnicas de biología molecular, tal es el caso de algunos factores de la coagulación (5,6).

El uso terapéutico de los hemoderivados es variado, dependiendo de cada medicamento pero, en general, suelen utilizarse para el tratamiento sustitutivo de déficits

congénitos o adquiridos de alguna proteína específica (1-3, 5,6).

Consideraciones generales en la conservación, preparación y administración de hemoderivados

Como se mencionó anteriormente, la característica fundamental de los hemoderivados es que tienen una estructura proteica compleja, lo que obliga a que su administración sea exclusivamente parenteral, intravenosa en la mayoría de los casos. Como todo medicamento inyectable, debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Ser estéril
- Presentar homogeneidad
- Estar libre de pirogenos
- Ser estable fisicoquímicamente (pH, oxidación, calor, luz, etc.)
- Ser indoloro (neutralidad, isotonía)
- Estar limpio y exento de partículas extrañas
- Tener una exacta dosificación



Las características mencionadas deben respetarse para mantener óptima la actividad farmacológica del medicamento cuando se administre en el paciente. Para ello, se debe garantizar su correcto almacenamiento, realizar los procedimientos adecuados para su preparación (reconstitución o dilución según corresponda), como así también durante la administración.

La incorrecta conservación o mantenimiento de los medicamentos o de sus dispositivos de administración puede conllevar problemas relacionados con la efectividad, por pérdida de actividad del fármaco, o problemas de seguridad con la consiguiente aparición de efectos secundarios (4,7,8).

Las condiciones adecuadas en cada ítem mencionado están descritas en la *Ficha Técnica o prospecto de cada especialidad farmacéutica* y han sido aprobadas por la autoridad sanitaria del país donde la

misma ha sido registrada. Esta información es la principal fuente de consulta debido a que establece las condiciones comprobadas y establecidas por el fabricante (4,7,8). En algunos casos puede ser conveniente complementar con información publicada en bibliografía especializada.



Conservación

La conservación adecuada de los medicamentos consiste en mantener las condiciones apropiadas de temperatura, humedad e iluminación indicadas para cada uno de ellos. Estas deben garantizarse en todas las etapas de la cadena de distribución, transporte y almacenamiento, ya sea: en la industria farmacéutica, en droguerías o distribuidoras, en farmacias oficiales, en servicios de farmacia o enfermería de las instituciones sanitarias, en el domicilio de cada paciente, si corresponde, y durante el transporte de un lugar a otro. Estas consideraciones se aplican tanto al medicamento en su envase cerrado, como cuando es reconstituido o diluido (4, 7-10).

La Farmacopea Argentina (4) establece que, cuando en el empaque final de un medicamento se indica la necesidad de conservarlo en un sitio frío, se refiere a conservarlo en heladera a una temperatura comprendida entre +2°C y +8°C. En las especialidades que requieren esta conservación es necesario mantener lo que se denomina cadena del frío. Esto es el conjunto de eslabones de tipo logístico que participan en las fases de almacenamiento, conservación, manejo, transporte y distribución para asegurar que en todas ellas se mantiene una temperatura entre +2°C y +8°C. En caso contrario, se pueden modificar las propiedades de los medicamentos en grado variable según la temperatura alcanzada y el tiempo de permanencia a dicha temperatura.



Figura 2: Involucrados de la cadena de distribución

Como norma general, un aumento de la temperatura produce una aceleración en la velocidad de degradación. Hay ocasiones en que estos medicamentos se ven sometidos a temperaturas superiores o inferiores al intervalo de $+2^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$, por avería de la heladera, descuido o desconocimiento, lo cual hace que durante un periodo de tiempo determinado permanezcan en condiciones inadecuadas para su correcta conservación. Bajo estas circunstancias, no deben utilizarse ya que puede implicar la disminución o ausencia de eficacia y/o posible riesgo para el paciente. Por ello, es importante disponer de información adecuada sobre el medicamento en cuestión (5,10).

Preparación

Los aspectos críticos de la administración endovenosa se relacionan con los conceptos de compatibilidad y estabilidad referidos generalmente a fenómenos físico-químicos (2,5).



Alteraciones Físicas: relacionadas con cambios en la solubilidad del medicamento observables con el agregado de la solución empleada para reconstitución o también con interacciones del medicamento reconstituido con el material del envase. La precipitación puede suceder tardíamente, de forma errática o impredecible. Este fenómeno sucede frecuentemente con medicamentos poco solubles en agua y que, por lo tanto, necesitan ser solubilizados mediante cosolventes. Para los medicamentos que son ácidos o bases débiles,

una mayor o menor solubilidad está en función del pH de la solución empleada.

La precipitación puede suceder también por formación de sales relativamente insolubles. Otro tipo lo constituyen los fenómenos de sorción, que suponen la pérdida de una parte del medicamento intacto por adsorción en la superficie o en la matriz del envase, en el equipo de administración o en el filtro en línea, cuando se utilicen.

Alteraciones Químicas: pueden producirse por diversos tipos de reacciones que pueden no ser observables físicamente tales como como hidrólisis, oxidación-reducción, fotólisis o fotodegradación.

Administración

La mayoría de los medicamentos hemoderivados se administran por vía intravenosa, siendo excepciones el adhesivo de fibrina, que es de aplicación local en procedimientos quirúrgicos. Debido a su alto contenido proteico, los hemoderivados pueden originar reacciones adversas que están ligadas sobre todo a la velocidad de perfusión (hipotensión, bradipnea, taquicardia). Estos efectos adversos pueden ser consecuencia de la aparición de reacciones anafilactoides y del aumento de presión oncótica, que se produce tras la administración de estos productos.



Por la presencia de los riesgos descritos anteriormente, se debe vigilar estrictamente el estado del paciente (presión sanguínea y frecuencia respiratoria) durante la administración de hemoderivados, a fin de detectar tempranamente síntomas de reacciones

adversas y tomar las medidas correspondientes. Para evitar este tipo de inconvenientes, se recomienda que la administración intravenosa de sus preparados se realice en forma **lenta** (1,2,7,8).

Además, otra actitud aconsejable, es el control minucioso y personalizado de cada frasco administrado al paciente, mediante el registro tanto del número de lote de cada unidad administrada y de quien la utilizó. Las razones de este registro provienen de las propias características de los hemoderivados, como la variabilidad interlote y la identificación de reacciones

adversas asociadas a determinados lotes. Por otra parte, con estas medidas, también se contribuye a la trazabilidad del medicamento desde su elaboración hasta el uso en el paciente. El sistema de trazabilidad consiste en la identificación individual y unívoca, de cada unidad de las especialidades medicinales a ser comercializadas, a fin de efectuar su seguimiento, a través de toda la cadena de distribución. El objeto es asegurar el control de los medicamentos y contribuir a erradicar la circulación de aquellos que sean ilegítimos (11).

Principales hemoderivados de interés terapéutico

Los principales hemoderivados de interés terapéutico son: concentrados de factores de la coagulación (factor VIII, factor IX, complejo protrombínico), inmunoglobulinas poliespecíficas o específicas, antitrombina III y albúmina, como ejemplos más conocidos; y fibrinógeno, C1 esterasa inhibidor, alfa 1 proteasa, colinesterasa, entre otros menos conocidos (1,2,6).

Como Anexo, se presentan 8 tablas, que incluyen los principales hemoderivados comercializados actualmente en nuestro país.

Tabla 1: ALBÚMINA SÉRICA HUMANA (pág. 6)

Tabla 2: FACTOR VIII plasmático de alta pureza (pág. 7-8)

Tabla 3: ANTITROMBINA III (pág. 9)

Tabla 4: INMUNOGLOBULINA G intramuscular (pág. 10)

Tabla 5: FACTORES DE LA COAGULACIÓN II, IX y X (pág. 11)

Tabla 6: INMUNOGLOBULINA Anti D (pág. 12-13)

Tabla 7: INMUNOGLOBULINA ANTITETÁNICA + toxoide antitetánico (pág. 14)

Tabla 8: INMUNOGLOBULINA G líquida endovenosa (pág. 15-16)

Para la elaboración de la información contenida en las Tablas 1-8, se consultó en la Base de Datos en línea de ANMAT (12), la información contenida en los prospectos de cada medicamento incluido en la tabla y se complementó con fuentes de referencia como *Handbook on Injectable Drugs* (13), *Martindale* (5), *Medscape Health Professional Network* (6) y *Stabilis* (14).

Tabla 1: ALBÚMINA SÉRICA HUMANA

FUENTE BIBLOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<p><u>Prospecto:</u> ALBUMINA SERICA HUMANA 20% UNC Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. solución inyectable endovenosa. Frasco ampolla x 10, 20, 50 ml</p>	A temperatura ambiente no mayor a 25°C	<p>Utilizar inmediatamente luego de la apertura del frasco o punción del tapón de goma.</p> <p>Descartar el remanente.</p>	<p>Si fuera necesario, puede diluirse con solución de cloruro de sodio al 0,9 gr%, dextrosa al 5 gr% o lactato de sodio.</p> <p>No usar agua para inyectable para diluir la solución</p>	<p>Velocidad: 1 a 2 mL/min. Vía: endovenosa.</p> <p>Puede administrarse sin dilución o diluida. No usar si la solución está turbia o con sedimentos o si la coloración es diferente de amarillo, incoloro, ámbar o verde</p>
<p><u>Prospecto:</u> ALBUMINAR 20. CSL Behring. Solución endovenosa. Frasco ampolla x 50ml</p>	Entre 20°C y 25°C.	<p>Una vez abierto el envase, su contenido debe utilizarse inmediatamente.</p> <p>Las soluciones que no se hayan utilizado deberán eliminarse adecuadamente.</p>	<p>Si fuera necesario, puede diluirse con solución de cloruro de sodio al 0,9 gr%, dextrosa al 5 gr%</p>	<p>Velocidad: no mayor a 3 mL/minuto. Vía: endovenosa.</p> <p>Puede administrarse sin dilución o diluida. Debe inspeccionarse visualmente en busca de material particulado y de decoloración antes de ser administrado. No utilizar si la solución esta turbia o tiene algún depósito.</p>
<p><u>Prospecto:</u> ALBUTEIN 20%. Grifols. Solución para perfusión. Frasco ampolla x 50ml</p>	<p>Entre 2°C y 25°C</p> <p>No congelar</p>	<p>Una vez abierto el envase, su contenido debe utilizarse inmediatamente.</p> <p>Las soluciones que no se hayan utilizado deberán eliminarse adecuadamente.</p>	<p>Si fuera necesario, se puede diluir con solución de cloruro de sodio al 0,9 gr%, dextrosa al 5 gr% .</p>	<p>Velocidad: debe ajustarse a las circunstancias concretas de cada caso y a la indicación. Vía: endovenosa.</p> <p>Puede administrarse sin dilución o diluida. No utilizar si la solución esta turbia o si se ha formado algún depósito</p>
<p><u>Fuentes de referencia:</u> Trissel (13), Medscape (6), Martindale (5), Stabilis (14)</p>	<p>Entre 2°C y 8°C o a temperaturas no mayores de 30°C o 37°C</p> <p>No congelar</p>	<p>Utilizar dentro de las 4hs de abierto el envase</p>	<p>Si se diluye, se recomienda dextrosa 5 gr% o 10 gr%, solución fisiológica 0,9 gr%. También es compatible con ringer lactato, dextrosa 2,5 gr% y solución fisiológica 0,45 gr%.</p> <p>No diluir la solución al 5%</p>	<p>Velocidad: 1 a 2 mL/min o acorde a la situación Vía: endovenosa</p> <p>Puede administrarse sin dilución o diluida. No usar si está turbia o si contiene algún depósito</p>

Tabla 2: FACTOR VIII plasmático de alta pureza

FUENTE BIBLOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<p><u>Prospecto</u>: FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO UNC. Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Polvo liofilizado inyectable. Frasco ampolla x 250UI, 500UI</p>	<p>Entre 2°C y 8°C</p> <p>Proteger de la luz</p> <p>No congelar.</p>	<p>Utilizar inmediatamente o dentro de la hora siguiente a la reconstitución a temperatura ambiente.</p> <p>Descartar el remanente.</p>	<p>Reconstituir con el solvente constituido como agua estéril para inyectables. Completar la reconstitución en un tiempo no superior a 10 min (este tiempo puede acortarse rotando suavemente el frasco, NO agitar vigorosamente). Usar el material descartable provisto por el fabricante</p> <p>La solución filtrada debe ser clara, límpida o ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta con ausencia de partículas visibles. Seguir cuidadosamente las detalladas instrucciones descriptas en el prospecto</p>	<p>Velocidad: lento, siendo recomendable infundir a 3 mL/minuto (no sobrepasar los 10 mL/min). Vía: endovenosa.</p> <p>La preparación debe calentarse a temperatura corporal no superior a 37 °C o ambiente antes de la administración.</p> <p>No utilizar si la solución reconstituida está turbia o presenta depósitos.</p>
<p><u>Prospecto</u>: BERIATE P. Polvo y disolvente para inyectable o infusión. CSL Behring. Frasco ampolla 500UI y 1000 UI</p>	<p>Entre 2 y 8 °C</p> <p>Proteger de la luz.</p> <p>No congelar.</p> <p>Durante la vida útil puede ser almacenado hasta 25°C por un periodo acumulativo de 1 mes</p>	<p>Desde el punto de vista microbiológico se debe utilizar inmediatamente.</p> <p>Reconstituido puede durar hasta 8hs a temperatura ambiente no mayor a 25 °C.</p>	<p>Reconstituir con el solvente constituido como agua estéril para inyectables. La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente. Usar el material descartable provisto por el fabricante.</p> <p>Seguir cuidadosamente las instrucciones descriptas en el prospecto.</p>	<p>Velocidad: lento, sin exceder 2 mL/minuto. Vía: endovenosa.</p> <p>La preparación debe calentarse a temperatura corporal no superior a 37 °C o ambiente antes de la administración.</p> <p>No utilizar soluciones turbias o que contengan residuos (depósitos o partículas).</p>
<p><u>Prospecto</u>: OCTANATE. Laboratorio Varifarma S.A. Polvo liofilizado inyectable. Frasco ampolla 500UI y 1000 UI</p>	<p>Entre 2°C y 8 °C.</p> <p>No congelar.</p> <p>Si el espacio de refrigeración fuera limitado, el agua puede conservarse a temperatura ambiente.</p>	<p>Luego de la reconstitución la solución debe usarse inmediatamente y en una sola vez.</p> <p>Debe descartarse el resto de solución que no se utilice.</p>	<p>Llevar el solvente (agua para inyectables) y el concentrado en los viales cerrados a temperatura ambiente. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución.</p> <p>Generalmente la solución reconstituida es clara.</p> <p>Seguir cuidadosamente las detalladas instrucciones descriptas en el prospecto.</p>	<p>Velocidad: lenta, se recomienda no administrar a más de 2 o 3 mL/minuto.</p> <p>Vía: endovenosa.</p> <p>No utilizar soluciones turbias o que no se hayan disuelto completamente.</p>

Tabla 2: FACTOR VIII plasmático de alta pureza

FUENTE BIBLOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<u>Prospecto</u> : IMMUNATE. Polvo liofilizado inyectable. Baxter Argentina S.A. Frasco ampolla x 250UI, 500UI y 1000 UI	Entre 2°C y 8 °C.	Utilizar la solución inmediatamente después de reconstituirla. Descartar lo que no se utilice	Llevar el solvente (agua para inyectables) y el concentrado en los viales cerrados a temperatura ambiente. En caso de necesidad basta con una suave rotación Seguir cuidadosamente las instrucciones descriptas en el prospecto.	Velocidad: lento que no supere 2mL/min Vía: endovenosa Soluciones turbias o con precipitado no deben usarse. Controlar visualmente que no haya presencia de partículas o coloraciones extrañas.
<u>Prospecto</u> : FANHDI. Grifols S.A. Polvo liofilizado inyectable. Frasco ampolla x 250UI, 500UI, 1000 y 1500 UI	No conservar a temperaturas superiores a 30°C No congelar.	Tras la reconstitución es estable química y físicamente durante 12hs a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente el tiempo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no serán más de 24hs a temperaturas entre 2°C y 8°C a menos que la reconstitución sea en condiciones asépticas controladas y validadas. Se debe descartar lo que no se use.	Atemperar el vial y la jeringa del disolvente sin sobrepasar los 30°C. No agitar para no formar espuma. La solución preparada es clara o levemente opalescente.	Velocidad: 3mL/min, no superar los 10ml/min Vía: endovenosa No utilizar si la solución presenta partículas o coloración
<u>Prospecto</u> : KOATE DVI. Tuteur SACIFIA. Polvo liofilizado inyectable. Frasco ampolla x 250UI, 500UI y 1000 UI	Entre 2°C y 8 °C. El polvo liofilizado puede conservarse hasta 6 meses a temperatura ambiente (25°C) No congelar	3hs luego de reconstituido	Utilizar e material provisto por el laboratorio. Llevar el diluyente (agua para inyectables) a temperatura ambiente. Seguir cuidadosamente las detalladas instrucciones descriptas en el prospecto.	Velocidad: lenta por inyección directa o por goteo, la dosis completa es bien tolerada si se administra en 5 a 10 min Vía: intravenosa Antes de administrar, inspeccionar visualmente que no haya partículas o decoloración
<u>Fuentes de referencia</u> : Trissel (13), Medscape (6), Martindale (5), Stablis (14)	Entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.	Una vez reconstituido la estabilidad de la preparación puede ser de 24 a 48hs, pero no se aconsejan periodos superiores a las 24hs.	Reconstituir con el diluyente suministrado. Evitar la formación de espuma excesiva. Girar suavemente el vial para disolver el polvo.	Velocidad: a 2 mL/min, con un máximo de 10ml/min .

Tabla 3: ANTITROMBINA III

FUENTE BIBLIOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<p><u>Prospecto:</u> ANTITROMBINA III UNC PASTEURIZADA. Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Polvo liofilizado. Frasco ampolla 500UI</p>	Entre 2°C y 8 °C al abrigo de la luz	<p>Utilizar inmediatamente o dentro de la hora siguiente a la reconstitución a temperatura ambiente.</p> <p>Descartar todo el remanente no utilizado.</p>	<p>La reconstitución debe hacerse con el solvente constituido como agua esteril para inyectables.</p> <p>Completar la reconstitución en un tiempo no superior a 10 min a temperatura ambiente (20 a 25°C). Este tiempo puede acortarse rotando suavemente el frasco. NO agitar vigorosamente.</p> <p>La solución preparada debe ser incolora o ligeramente amarillenta, pudiendo ser ligeramente opalescente con ausencia de partículas observables.</p> <p>Si fuera necesario se puede diluir con ringer lactato, solución salina al 0,9 %, solución glucosada al 5% y albumina humana al 5 %.</p> <p>Seguir cuidadosamente las detalladas instrucciones descriptas en el prospecto.</p>	<p>Velocidad: lento, con un flujo máximo de 1 mL/minuto (entre 10 y 20 min por vial).</p> <p>Vía: endovenosa.</p> <p>No utilizar si la solución esta turbia o presenta sedimento.</p>
<p><u>Prospecto:</u> ANBINEX. Grifols Argentina SA. Polvo liofilizado. Frasco ampolla 500UI</p>	<p>No conservar a temperatura superior a 30 °C.</p> <p>No congelar.</p>	<p>Tras la reconstitución el producto es estable química y físicamente durante 12 h a 25 °C.</p> <p>Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y, normalmente no serán más de 24 horas a 2 - 8 °C a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.</p>	<p>Utilizar el material provisto por el fabricante.</p> <p>Generalmente la solución reconstituida es clara o ligeramente opalescente.</p> <p>No debe mezclarse con otros medicamentos.</p> <p>Seguir cuidadosamente las detalladas instrucciones descriptas en el prospecto.</p>	<p>Velocidad: lentamente, sin superar los 0,08 mL/kg/min.</p> <p>Vía: endovenosa.</p> <p>No utilizar las soluciones que presentan turbidez o sedimento.</p>
<p><u>Fuentes de referencia:</u> Trissel (13), Medscape (6), Martindale (5), Stablis (14)</p>	<p>A temperatura ambiente hasta 25°C</p> <p>No congelar</p>	Hasta 3hs luego de reconstituida	<p>Utilizar el material provisto por el elaborador.</p> <p>Reconstituir asepticamente</p>	<p>Velocidad: 1 vial en 10 a 20 min suele ser bien tolerado, tener en cuenta la tolerancia de cada paciente</p> <p>Vía: endovenosa.</p> <p>Llevar a temperatura ambiente antes de la administración</p>

Tabla 4: INMUNOGLOBULINA G intramuscular

FUENTE BIBLIOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<p><u>Prospecto</u>: GAMMAGLOBULINA T INMUNOGLOBULINA NORMAL. Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Solución para inyectable. Frasco ampolla 2ml y 5ml</p>	<p>Entre 2°C y 8°C</p> <p>No congelar</p>	<p>Si no se utiliza el total de la dosis prescrita descartar el sobrante.</p>	<p>No requiere</p>	<p>Velocidad: lenta. Vía: intramuscular. Inyectar en la nalga o músculo deltoides del brazo: En niños no superar los 2mL en el mismo sitio y en adultos no superar los 10mL. Nunca utilizar por vía endovenosa La solución debe ser acuosa límpida, incolora o ligeramente amarillenta o marrón que puede adquirir con el tiempo una ligera turbidez o formación de partículas.</p>
<p><u>Fuentes de referencia</u>: Trissel (13), Medscape (6), Martindale (5), Stablis (14)</p>	-	-	-	<p>Vía: intramuscular, en el músculo deltoide o en la cara anterolateral externa del muslo. No deben administrarse más de 20 mL (3,2g) y en caso de superar los 5 o 10 mL, para evitar una inyección dolorosa, se recomienda fraccionar en dos. NO administrar endovenosa</p>

Tabla 5: FACTORES DE LA COAGULACIÓN II, IX y X

FUENTE BIBLIOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<p><u>Prospecto</u>: COMPLEJO PROTROMBINICO UNC. Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Polvo liofilizado. Frasco ampolla 500UI</p>	Entre 2°C y 8 °C protegido de la luz	Utilizar inmediatamente o dentro de las 4 hs. Descartar todo remanente.	<p>Reconstituir con el solvente constituido como agua esteril para inyectables</p> <p>La disolución del liofilizado debe completarse en un tiempo no superior a 10 minutos a temperatura ambiente (20°C -25°C)</p> <p>La solución debe quedar transparente incolora o levemente coloreada</p> <p>Seguir cuidadosamente las detalladas instrucciones descriptas en el prospecto.</p>	<p>Velocidad: no más de 1ml/min</p> <p>Vía: endovenosa</p> <p>Antes de ser administrado, llevar la preparación a temperatura ambiente o corporal sin superar los 37°C</p> <p>Previo a la administración, los productos reconstituidos se deben examinar visualmente para detectar la presencia de partículas y/o coloración. No usar si la solución esta turbia o si presenta algún sedimento o partículas.</p>
<p><u>Fuentes de referencia</u>: Trissel (13), Medscape (6), Martindale (5), Stablis (14)</p>	-	3 a 4 horas a temperatura ambiente	-	2,5UI/kg/min

Tabla 6: INMUNOGLOBULINA Anti D

FUENTE BIBLOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<u>Prospecto</u> : GAMMA ANTI RHO UNC. Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Solución para inyección. Frasco ampolla 100ug, 250ug, 300ug	Entre 2°C y 8°C No congelar	-	Es una solución acuosa límpida, incolora, ligeramente amarillenta o marrón, que puede adquirir con el transcurso del tiempo una ligera turbidez o formación de una pequeña cantidad de partículas	Velocidad: lenta Vía: intramuscular, en la nalga o en el músculo deltoides del brazo. Si el paciente requiere más de una dosis, administrar en diferentes sitios o a diferentes intervalos en el mismo sitio dentro de las 72hs. No administrar endovenoso
<u>Prospecto</u> : ROPHYLAC. CSL Behring. Solución para inyección. Jeringa prellenada 300ug	Entre 2°C y 8°C No congelar Mantener la jeringa dentro del blíster para protegerla de la luz	Si no se administra todo el producto debe desecharse	La solución debe ser límpida o ligeramente opalescente.	Velocidad: lenta Vía: endovenosa o intramuscular. Si la dosis es más de 5mL y se elige la vía intramuscular, se recomienda administrar la dosis dividida en diferentes sitios Debe alcanzar temperatura ambiente o corporal antes de ser administrada No administrar si la solución no es transparente o si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
<u>Propecto</u> : IGANTID. Grifols Argentina SA. Solución para inyección. Jeringa prellenada 300ug	Entre 2°C y 8°C	-	-	Velocidad: lenta Vía: intramuscular. No administrar por vía intravascular Si se precisan dosis elevadas (≥ 5 mL), se aconseja su administración repartida en dosis fraccionadas y en diferentes regiones anatómicas. Los productos en solución deben someterse a inspección visual de partículas y de coloración antes de su administración. No deberán utilizarse las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos. Debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso.

Tabla 6: INMUNOGLOBULINA Anti D

FUENTE BIBLIOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<u>Prospecto</u> : PARTOGAMMA SDF. Gobbi Novag SA. Solución para inyección. Frasco ampolla 300ug	Entre 2°C y 8°C No congelar Proteger de la luz	-	-	Velocidad: lenta Vía: intramuscular Aplicar en el músculo deltoides o en las caras anterolaterales del muslo. Debido al riesgo de lesión del nervio ciático, la región del glúteo no debe usarse como sitio de rutina para aplicar la inyección, si se usa el glúteo hacerlo en el cuadrante superoexterno. Inspeccionar visualmente para detectar presencia de partículas extrañas y cambios de coloración previo a la administración.
<u>Prospecto</u> : KAMRHO-D IM. Tuteur SACIFIA. Solución inyectable. Frasco ampolla 150ug	Entre 2°C y 8°C No congelar	Descartar cualquier porción no utilizada	-	Velocidad: lenta Vía: intramuscular Debe inspeccionarse visualmente antes de la administración en búsqueda de partículas y decoloración Administrar en el músculo deltoides del brazo en las caras anterolaterales del músculo, debido al riesgo de lesión del nervio ciático, la región del glúteo no debe usarse como sitio de rutina para aplicar la inyección, si se usa el glúteo hacerlo en el cuadrante superoexterno.
<u>Fuentes de referencia</u> : Trissel (13), Medscape (6), Martindale (5), Stabillis (14)	-	-	-	-

Tabla 7: INMUNOGLOBULINA ANTITETÁNICA + toxoide antitetánico

FUENTE BIBLIOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<u>Prospecto:</u> GAMMA ANTITETANICA UNC PLUS. Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Frasco ampolla 250UI y 500UI más 75UI de toxoide tetánico.	Entre 2°C y 8°C No congelar	-	Es una solución acuosa límpida, incolora, ligeramente amarillenta o marrón, que puede adquirir con el transcurso del tiempo una ligera turbidez o formación de una pequeña cantidad de partículas. La vacuna antitetánica es ligeramente opalescente.	Velocidad: lenta Vía: intramuscular. Primero administrar la inmunoglobulina antitetánica por vía intramuscular y de inmediato y en distinto sitio de inyección (nalga contralateral) y con distinto material descartable (otra aguja y jeringa), administrar el toxoide tetánico, el que debe agitarse bien para lograr una suspensión homogénea No administrar por vía endovenosa ni hacer pruebas de sensibilidad cutánea.
<u>Prospecto:</u> GAMMATET T. Gador SA. Jeringa prellenada 250UI y 500UI más ampolla con 75UI de toxoide tetánico.	Entre 2°C y 8°C No congelar Proteger de la luz	-	-	Velocidad: lenta Vía: intramuscular profunda. No deberá ser aplicado por vía intravenosa. Administrar el contenido de la jeringa pre llenada con gammaglobulina y el de la ampolla con toxoide inmediatamente una después de la otra, en distinto sitio de inyección (nalga contralateral), con distinta aguja y jeringa, por vía intramuscular exclusivamente. Con dosis mayores a 5 ml, debe dividirse y administrarse en distintos sitios de aplicación. El contenido de ambos envases, debe adquirir la temperatura corporal antes de ser inyectado
<u>Prospecto:</u> TETABULIN SD. Gobbi Novag SA. Jeringa prellenada 250UI y 500UI más ampolla con toxoide antitetánico 40UI	Entre 2°C y 8°C No congelar Proteger de la luz	-	-	Velocidad: lenta Vía: intramuscular Primero administrar la inmunoglobulina antitetánica por vía intramuscular y de inmediato en otro sitio de inyección administrar el toxoide tetánico por vía intramuscular (nalga contralateral) o subcutánea (agitar el toxoide antes de administrar) No debe ser aplicado por vía endovenosa Si estuviera contraindicada la vía intramuscular puede usarse la vía subcutánea y dosis mayores a 5mL debes dividirse y administrarse en dos sitios de aplicación
<u>Fuentes de referencia:</u> Trissel (13), Medscape (6), Martindale (5), Stablis (14)	-	-	-	-

Tabla 8: INMUNOGLOBULINA G líquida endovenosa

FUENTE BIBLOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<p><u>Prospecto:</u> INMUNOGLOBULINA G ENDOVENOSA UNC. Solución para perfusión. Frasco ampolla 0,5g/10ml, 2,5g/50ml, 5g/100ml, 10g/200ml</p>	<p>Entre 2°C y 8°C</p> <p>Proteger de la luz</p>	<p>Una vez perforado el tapón, este medicamento debe administrarse inmediatamente y se debe descartar el remanente debido al riesgo de contaminación bacteriana</p>	<p>Si fuera necesario diluirlo, pueden usarse soluciones salinas de cloruro de sodio o glucosadas isotónicas y se debe usar inmediatamente.</p>	<p>Velocidad: en un máximo de 2mL/min Vía: endovenosa Administrar el medicamento a temperatura ambiente La solución para administrar es un líquido límpido, transparente, translúcido e incoloro o ligeramente amarillento, libre de sedimentos, turbidez o partículas observables. No administrar si no se cumplen estas condiciones.</p>
<p><u>Prospecto:</u> OCTAGAM 5. Laboratorio Varifarma SA. Solución para perfusión. Frasco ampolla 1g/20 ml, 2,5g/50 ml, 5g/100 ml y 10g/200 ml</p>	<p>Entre 2°C y 25°C.</p> <p>No congelar.</p> <p>Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.</p>	<p>Desde el punto de vista microbiológico, se expone el riesgo de contaminación microbiana, si el método de apertura no es el adecuado, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de uso y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. Todo el contenido restante debe ser desechado</p>	-	<p>Velocidad: inicial de 1 mL/kg/hora durante 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 5 mL/kg/hora. Vía: endovenosa El producto debe estar a temperatura ambiente o corporal antes de su uso. No utilice soluciones no homogéneas, o aquellas que tienen un sedimento.</p>
<p><u>Prospecto:</u> FLEOBOGAMMA 5% DIF. Grifols Argentina. SA. Solución para perfusión. Frasco ampolla 0,5g/10 ml, 2,5g/50ml, 5g/100ml, 10g/200ml ó 20g/400ml</p>	<p>Entre 2 °C y 30 °C.</p> <p>No congelar.</p>	<p>Desechar el contenido no utilizado debido al riesgo de contaminación bacteriana.</p>	<p>La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente.</p>	<p>Velocidad: inicial de 0,01 - 0,02mL/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1mL/kg/min. Vía: endovenosa Debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso. No deberán utilizarse las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos.</p>

Tabla 8: INMUNOGLOBULINA G líquida endovenosa

FUENTE BIBLIOGRÁFICA	CONSERVACIÓN		PREPARACIÓN	ADMINISTRACIÓN
	ENVASE CERRADO	ENVASE ABIERTO		
<u>Prospecto</u> : VIGAM LIQUID. GP Pharm SA. Solución para perfusión. Frasco ampolla 2,5g/50ml, 5g/100ml, 10g/200ml	Entre 2°C y 8°C (heladera). Proteger de la luz. No congelar. Un corto período de hasta tres meses a 25°C es posible dentro del período de vida útil del producto	Debido a la ausencia de preservantes antimicrobianos, se recomienda que la administración se inicie inmediatamente después de penetrar el tapón	La solución deberá ser clara o ligeramente opalescente. Frascos-ampollas con soluciones turbias o en los cuales se han formado depósitos, no deberán ser utilizados.	Velocidad: inicial de 0,01 - 0,02 mL/kg/minuto durante 30 minutos. Si es bien tolerado, la velocidad de administración puede ser gradualmente incrementada a 0,04 mL/kg/minuto, hasta un máximo de 3 mL/minuto, para el resto de la infusión. Vía: endovenosa El producto a utilizar debe ser aclimatado a temperatura ambiente antes de su administración. Los frascos-ampolla deben ser inspeccionados visualmente para corroborar ausencia de partículas en suspensión y decoloración previas a su uso.
<u>Prospecto</u> : KIOVIG. Baxter Argentina SA. Solución para perfusión. Frasco ampolla 1g/10 ml, 2,5g/25ml, 5g/50ml, 10g/200ml, 10g/100ml, 20g/200ml, 30g/300ml,	A temperatura ambiente (no mayor a 25°C) No congelar. Mantener envase en embalaje externo para proteger de la luz	Si es necesario una dilución a concentraciones más bajas, se recomienda el uso inmediato después de la dilución y decantar el remanente no utilizado. Se ha demostrado estabilidad luego de la dilución con glucosa al 5% hasta una concentración final de inmunoglobulina 50mg/ml (5%) durante 21 días de 2°C a 8°C así como de 28°C a 30°C, sin embargo estos estudios no incluyeron aspectos de contaminación microbiana y de seguridad	Si se requiere una dilución previa a la infusión, puede diluirse con una solución de glucosa al 5%. Para obtener una concentración final de inmunoglobulina 50mg/ml (5%), se debe seguir una solución de inmunoglobulina de 100mg/ml con un volumen igual de la solución de glucosa	Velocidad: durante los primeros 30min debe administrarse a 0,5mL/kg/hora y si es bien tolerada puede aumentarse hasta 6mL/kg/hora. En algunos casos se puede tolerar hasta 8mL/kg/hora Vía: endovenosa El medicamento debe alcanzar una temperatura corporal o ambiente antes de su uso Inspeccionar visualmente para verificar la ausencia de partículas y decoloración antes de la administración. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora o amarillo pálido. Las soluciones turbias o que contengan depósitos no se deben utilizar.
<u>Prospecto</u> : PRIVIGEN. CSL Behring. Solución para perfusión. Frasco ampolla 5g/50ml, 10g/100ml, 20g/200ml	No conservar a una temperatura superior a 25°C. No congelar Proteger de la luz.	-	-	Velocidad: 0,3mL/kg/hora aumentando progresivamente a 0,4 mL/kg/hora, en caso de buena tolerancia. En un estudio con pacientes con inmunodeficiencias primarias la velocidad de infusión fue de 7,2mg/kg/hora Vía: endovenosa
<u>Fuentes de referencia</u> : Trissel (13), Medscape (6), Martindale (5), Stablis (14)	-	-	-	Velocidad: 0,01-0,02mL/kg/min durante los primeros 30 min y 0,04-0,08mL/kg/min para el resto, si hay buena tolerancia (0,5.1,2 mL/kg/hora y 4,8-8,0mL/kg/hora respectivamente)

Resumen

La mayoría de los medicamentos hemoderivados comparten las siguientes recomendaciones:

- Conservar a temperaturas entre 2°C y 8°C.
- Llevar a temperatura ambiente antes de la administración.
- En el caso de productos liofilizados, se recomienda utilizar el disolvente específico que acompaña al vial liofilizado, no recomendándose la mezcla con ningún otro producto.
- Agitar suavemente, cuando sea necesaria la homogenización del preparado, requiriéndose en ocasiones varios minutos.
- Utilizar la solución lo antes posible para evitar la contaminación microbiana, ya que estos preparados no suelen contener conservantes.
- Inspeccionar visualmente el preparado, antes de su administración, para detectar cualquier cambio de color o aparición de partículas que podrían indicar que el preparado no es apto para su administración.
- Filtrar el preparado a través del filtro que provee el fabricante, antes de la administración
- Administrar lentamente.

Agradecimientos: a las Dras. M. R. Mazzieri y S. Uema por la lectura crítica del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernal C, Jodar R, Montoro B. Hemoderivados: actualización. SEFH 2012.
2. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante. I Curso sobre Administración de Medicamentos. Alicante; 1995.
3. Remington's. The science and practice of pharmacy. 19.^a ed. Easton: Mack Publishing; 1997.
4. Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina. Farmacopea Nacional Argentina, 7ma Edición [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Ministerio de Salud; 2013 [acceso: septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/fna_pdfs.asp
5. Martindale. The Complete Drug Reference, 36th Edition. 2009.
6. Medscape Health Professional Network [acceso: septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.medscape.com/>
7. Campmany ME. Conservación y administración de medicamentos. Prevención de problemas relacionados con el medicamento. Offarm 2006;25(8):70-77
8. Carreño MG, Torrico Martín F, Novajarque Sala L, Batista Cruz M, Ribeiro Gonçalves P, Porta Oltra B, Sánchez Santos JC. Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. Farm Hosp. 2014;38(6):461-467
9. García Vázquez N, Ruano Encimar M, García López A, Arenós Monzó C, Larrubia O, Jiménez Caballero E. Estabilidad de medicamentos termolábiles a temperatura ambiente. Farm Hosp 1997;21(5):283-288
10. Silgado R, Jimenez MJ, Ferrari JM, Herreros de Tejada A. Desviaciones máximas de las temperaturas permisibles para medicamentos termolábiles. Ars Pharm 2006;47(2):173-183.
11. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Sistema Nacional de Trazabilidad [acceso: septiembre de 2015]. Disponible en <http://www.anmat.gov.ar/trazabilidad/principal.asp>
12. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Prospectos de medicamentos comercializados en Argentina [acceso: septiembre de 2015]. Disponible en <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
13. American Society of Hospital Pharmacist. Handbook on Injectable Drugs, 18th Edition. 2014.
14. Infostab Association. Stabilis Estabilidad y compatibilidad de los medicamentos [acceso: septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.stabilis.org/index.php?codeLangue=SP-sp>

La información brindada por el CIME tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico.

Este informe es una publicación del Centro de Información sobre Medicamentos, destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://www.cime.fcq.unc.edu.ar>