



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

ESTUDIO OBSERVACIONAL DE TIPO
LONGITUDINAL - PROSPECTIVO DE
ERRORES DE MEDICACION EN UN CENTRO
DE MEZCLAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JUAN FRANCISCO BARRERA JIMENEZ

ASESORES:

M. en F.C. MA. EUGENIA POSADA GALARZA
Q.F.B. ALFREDO CASTILLO ORTEGA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2005

m. 340525



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL
DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

."Estudio observacional de tipo longitudinal-prospectivo de errores de medicación en un centro de mezclas".

que presenta el pasante: Juan Francisco Barrera Jiménez.
con número de cuenta: 9106459-0 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 25 de Septiembre de 2004

- PRESIDENTE QFI. Leticia Zúñiga Ramírez
- VOCAL MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza.
- SECRETARIO MFC. Cecilia Hernandez Barba.
- PRIMER SUPLENTE QFI. Guadalupe Koizumi Castro.
- SEGUNDO SUPLENTE MFC. Beatriz de Jesús Maya Menrey.

AGRADECIMIENTO

Primeramente a Dios por la dicha de existir, por el don de la vida, por imprimir salud y bienestar a mi familia, por todas las oportunidades otorgadas, por los conocimientos adquiridos, por la seguridad de su eterna bondad, por sus divinas enseñanzas, y por la esperanza de dicha permanente, gracias dios mío.

AGRADECIMIENTO

A mis padres por todo su apoyo a la hora de tomar decisiones, por la oportunidad de vivir, por la oportunidad de realizar una carrera profesional, por sus siempre buenos deseos y siempre buenos consejos, por su siempre incondicional ayuda, por contagiarme con esas ganas de vivir, por ese ejemplo de alcanzar y rebasar metas, por esa eterna generosidad, por toda esa bondad por todo mil gracias.

AGRADECIMIENTO

A Chío por todo su apoyo, por su comprensión, por sus consejos, por estar siempre conmigo en los momentos difíciles, por su enorme confianza, por su ejemplo de supervivencia, por su calidad de persona, por las ganas de vivir, por iluminarme en la penumbra, por sacarme del pozo, por compartir lo bueno, por todo mil gracias.

AGRADECIMIENTO

A Cecilio mi gran amigo por su función como hermano para mí, por ser mi consejero, por escucharme, por acompañarme, por confiar, por compartir, por estar ahí siempre, por su ejemplo de desarrollo, por todo mil gracias.

AGRADECIMIENTO

A mis hermanas Dulce María, Beatriz, Mónica, Rocío y Perla Luz, por ser parte de mi vida y de mi formación como humano por apoyarme y regañarme cuando era necesario, por cuidarme y enseñarme a quererlas por enseñarme que la vida no es fácil pero tampoco imposible y que la felicidad esta en las ganas de ser feliz no importando adversidades,
por todo, gracias hermanas

AGRADECIMIENTO

A todos mis profesores pues son ellos los formadores de profesionistas, de gente importante, de grandes empresarios y grandes personas, por su dedicación y empeño, por su invaluable vocación, por su actitud de servicio, por compartir con nosotros todo lo que hay en sus mentes y en sus corazones; particularmente en agradecimiento a la maestra Maru por su inagotable apoyo, por guiarme de esta manera tan sutil y completa, por comprender y resanar las deficiencias, por corregirme, por sonreír siempre, por todo mil gracias a todos ustedes.

RECONOCIMIENTO

A mi padre por su ejemplo de lucha, de grandeza y al mismo tiempo de humildad, por heredarme su enorme sabiduría y generosidad, por tenderme la mano en todo momento, reconocimiento a sus ganas de vivir y a su capacidad de liderazgo, a su fuerza para no doblegarse ante nada a su carácter recio y a la vez alegre y a su sencilla característica de ser un gran hombre asimismo a su importante participación como pedestal de esta familia.

A mi madre por alojarme en su corazón desde siempre y para siempre, por haber velado sin escatimar, a la dedicación de su vida por el mejoramiento de nosotros su descendencia, su familia, a su fiereza cuando hay que defender a su incansable desempeño como madre, amiga, confidente y esposa, sin temor a dudas, al lado de todo gran hombre hay una gran mujer.

ÍNDICE

1.- Objetivos.....	6
2.- Introducción.....	8
3.- Generalidades.....	10
4.- Definición de errores de medicación.....	13
5- Clasificación de errores de medicación.....	14
6.- Nutrición y desnutrición.....	15
6.1.- Clasificación de la desnutrición.....	15
6.2.-Consecuencias de la desnutrición.....	18
6.3.- Factores de riesgo de la desnutrición.....	20
6.4.-Estado nutricional y la acción de los medicamentos.....	21
7.- Tipos de terapia nutricional.....	22
7.1-Indicaciones de la terapia nutricional.....	22
8.-Sistemas de Nutrición Parenteral Total (NPT).....	27
9-Procedimiento estándar para la preparación de mezclas intravenosas (NPT).....	29
10- Estabilidad e incompatibilidad.....	31
10.1.- Factores que afectan la estabilidad de una NPT.....	34
10.2.-Incompatibilidades en una mezcla NPT.....	39
11.-Métodos de suministro de medicamentos y su compatibilidad en una NPT.....	42
12.- Impacto clínico.....	50
13.- Metodología.....	54
14.- Resultados.....	55
15. Análisis de resultados.....	62
16.- Conclusiones.....	65
17.- Procedimientos estandarizados para disminuir la incidencia de errores de medicación.....	67
17.1.-Educación, aptitudes y acreditación.....	67
17.2 Comunicación y acceso a la información.....	68
17.3 La atención ambulatoria, la atención en el hogar.....	69
17.4 Normalización de la orden de medicación.....	70
17.5 Recomendaciones estandarizadas para los sistemas de prescripción y para los médicos prescriptores.....	72

17.6 Control de la calidad	74
17.7 Adquisición y almacenamiento de los medicamentos.....	75
17.8 Etiquetado estándar de la medicación.....	75
17.9 Esquema estándar para los sistemas de administración de medicaciones y responsabilidades de las enfermeras.....	76
17.10 Medios estandarizados para el registro de administración de medicamentos.	76
Anexo 1. Glosario.....	79
Anexo 2. Símbolos y abreviaturas.....	83
Anexo 3. Resumen NOM -059.....	84
Anexo 4. Clasificación de áreas asépticas.....	108
Anexo 5. Formato estandarizado para una prescripción de NPT.....	109
Anexo 6. Ejemplo de una prescripción con pésima caligrafía.....	110
Anexo 7. varios ejemplos donde se omitió algún dato del formato estandarizado..	111
Anexo 8. Ejemplo de una pésima recepción de fax.....	113
Bibliografía.....	114

Índice de esquemas

1.-Posibles protagonistas en un error de medicación.....	9
2.-Apariencia de una emulsión inestable.....	33
3.-Representación de la interacción entre una fase lipídica y una fase acuosa a través de un emulsificante.....	34
4.-Posible mecanismo de acción para la floculación de una emulsión en presencia de calcio y heparina.....	39

Índice de tablas

1.- Clasificación de la desnutrición.....	17
2.-Parámetros para reconocer un paciente desnutrido.....	19
3.-Alteraciones metabólicas y endógenas de la desnutrición.....	20
4.-Lineamientos para el uso de nutrición enteral y parenteral en pacientes adultos y pediátricos.....	24
5.-Indicaciones de NPT en pediatría.....	26
6.-Pruebas de estabilidad para mezclas NPT.....	32
7.-Factores físico-químicos que se involucran en la estabilidad de las NPT.....	35
8.-Medicamentos incompatibles con soluciones parenterales de dextrosa-aminoácidos.....	42
9.-Medicamentos incompatibles con una alimentación 3 en 1.....	42
10.-Medicamentos compatibles en Y con una alimentación 3 en 1.....	44
11.- Medicamentos compatibles en Y con emulsiones parenterales de lípidos.....	45
12.- Medicamentos incompatibles en Y con emulsiones parenterales de lípidos.....	45
13.-Medicamentos compatibles en Y con solución de dextrosa-aminoácidos.....	46
14.-Pruebas de máxima compatibilidad de antibióticos con la NPT 3 en 1.....	49
15.-Total de mezclas solicitadas en un lapso de 6 meses.....	55
16.- Diferentes vías de recepción de solicitudes.....	56
17.- Errores obtenidos en el uso inadecuado del formato estandarizado.....	57
18.- Solicitudes que requirieron cambios en las concentraciones de alguno de sus componentes.....	59

Índice de Gráficas

Gráfica 1.- Tipo y porcentaje de mezclas recibidas	55
Gráfica 2.- Porcentajes de solicitudes que se recibieron en cada una de las tres vías de comunicación.....	56
Gráfica 3.- Errores en la utilización de formas estandarizadas.....	58
Gráfica 4.- Cambios en las concentraciones de los componentes para obtener mezclas estables.....	60
Gráfica 5.- Conjunto de errores de prescripción encontrados en el lapso de 6 meses.....	61

1. OBJETIVOS

Objetivo general :

Evaluar la frecuencia de errores de medicación en prescripciones, en sus diferentes categorías a través de las solicitudes de nutrición parenteral total (NPT) realizadas a un centro de mezclas en 6 meses, para proponer la forma de disminuir la frecuencia de estos errores.

Objetivos particulares :

- Definir los posibles errores en la medicación de mezclas intravenosas de NPT.
- Describir las causas que generan los errores de medicación en mezclas de Nutrición Parenteral Total (NPT).
- Evaluar estadísticamente la frecuencia de ocurrencia de errores de medicación en mezclas de Nutrición Parenteral Total (NPT).
- Proponer metodologías para disminuir la incidencia de errores de medicación en un centro de mezclas.

2. INTRODUCCIÓN

El objetivo de la terapia con fármacos es alcanzar determinados logros (dependiendo de la patología que se trate en cada caso particular), que mejoren la calidad de vida del paciente y le garanticen riesgos mínimos. Existen riesgos inherentes a la terapia con fármacos, conocidos y desconocidos que han sido prescritos y no prescritos (automedicación) para uso terapéutico. Los incidentes o peligros que resultan de tales riesgos son conocidos como percances de la medicación e incluyen reacciones adversas y errores de medicación, que a diferencia de las reacciones adversas pueden ser prevenidos a través de una serie de sistemas de control. En nuestro país no existen estudios sobre errores de medicación formales y este debe ser un primer paso para identificar sus causas y elaborar procedimientos de prevención, y la solución integral de este problema debe ser multidisciplinaria. ⁽⁷⁾

Este trabajo es elaborado como un apoyo para todo el equipo de salud, principalmente farmacéuticos, enfermeras, médicos, nutriólogos y bioquímicos clínicos quienes se involucran directamente en el diagnóstico, prescripción, preparación y administración de las NPT. Los errores de medicación son el riesgo más importante para el paciente que ingresa en el hospital o que es atendido de manera ambigua y es el suceso más frecuente en el ámbito sanitario, apenas superado por los suicidios en los centros psiquiátricos; de ahí el interés en ampliar los conocimientos de un tema relativamente nuevo como son los errores de medicación dado que es uno de los problemas de calidad asistencial y de salud pública menos estudiados y reconocidos. ⁽⁸⁾

Los errores de medicación pueden y deben prevenirse dado que se les ha relacionado con un incremento en la mortalidad nosocomial y para esto debemos tener un mayor conocimiento y tener en cuenta que los errores de medicación existen y es nuestra responsabilidad ubicarlos perfectamente para eliminarlos, para esto se requiere de ciertos "candados" para asegurar la calidad de productos y servicios de salud, esperando que este texto, aunque breve, sirva como una herramienta para lograr en lo posible reducir los errores de medicación.

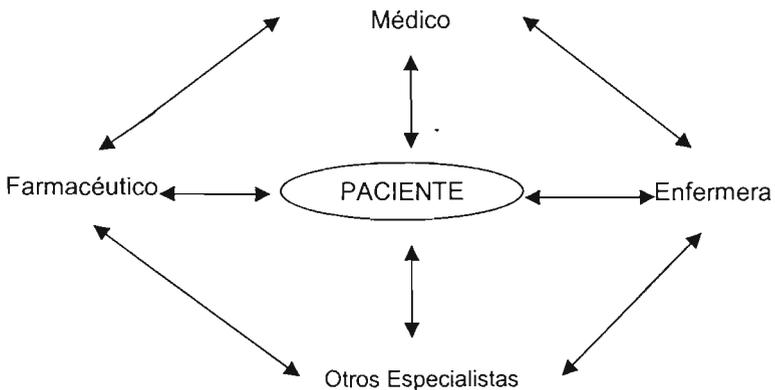
En este trabajo en especial se tratara de definir, identificar, clasificar y encontrar el modo de evitar errores de medicación en un establecimiento de preparación de mezclas intravenosas (centro de mezclas), el cual se especializa en la preparación de nutrición parenteral, medicamentos oncológicos, antibióticos y soluciones preservadoras de órganos.

La terapia nutricional se debe considerar como un importante elemento terapéutico para optimizar el cuidado de un paciente y por la extensa variedad de componentes en su mezclado, es ampliamente susceptible a que le ocurran errores a quienes prescriben, preparan y aplican la terapia nutricional parenteral. Por lo extenso que puede resultar el tema se estudiará prospectivamente por 6 meses y en particular nos ocuparemos de los errores de medicación detectados tras la observación de prescripciones y en la preparación de nutrición parenteral. ^(52,53)

3. GENERALIDADES

Uno de los problemas mas importantes de los errores de medicación es que a veces se desconoce su existencia, sobre todo por parte de la gente nueva que se incorpora al equipo de salud, y por otro lado el no saber distinguirlos o ni siquiera saber definirlos a pesar de su importancia en la ética médica. Si bien es cierto que los médicos son los responsables más visibles de la salud pública, no se los debe cargar a ellos toda la responsabilidad, como ya se dijo, también las enfermeras y otros profesionales como son los QFB, juegan un papel muy importante al poder detectar y corregir o evitar errores que cualquiera de ellos pudiera cometer y resulta muy importante dar informe oportuno de los errores para evitar problemas posteriores gravemente fatales o incluso letales.

El siguiente esquema representa la posible interrelación entre los protagonistas de un error de medicación:



ESQUEMA No. 1 Posibles protagonistas en un error de medicación. Como se puede observar en cualquier situación en la que se relacione el equipo de salud con el paciente, éste sería en cualquier caso el más afectado si se genera un error de medicación.

La deontología (del griego deonto: deber y logos : tratado) expresa la parte de la medicina legal que se ocupa de los derechos y obligaciones de todos los que ejercen una de las formas del "arte de curar". La ética médica es un concepto íntimamente relacionado a los principios y normas que rigen la conducta de los profesionales de la salud. La responsabilidad de medicar cuenta con las siguientes normas: **IMPERICIA**, que significa falta de conocimientos técnicos; **IMPRUDENCIA**, es afrontar un riesgo sin haber tomado las debidas precauciones para evitarlo y proceder con apresuramientos innecesarios sin detenerse a pensar los inconvenientes que resultaran de esta acción; **NEGLIGENCIA**, es lo opuesto al sentido del deber o el incumplimiento de los elementales principios inherentes a la profesión.

La imprudencia resulta ser el equivalente a un delito (acción u omisión consciente y voluntaria) cuando está presente la negligencia, la impericia o la imprudencia propiamente dichas.

Teniendo en cuenta estos términos será entonces más fácil diferenciar qué es el error médico, qué es la infracción o falta médica, y qué es la iatrogenia médica. ⁽⁹⁾

Error médico es todo acto médico de tipo profiláctico, diagnóstico o terapéutico que no corresponde con el problema real de salud del paciente y donde no existe la mala fe, la negligencia, la indolencia, la ignorancia ni la incapacidad profesional.

Infracción o falta medica es todo acto medico en que se manifieste indolencia, negligencia, abandono o incapacidad del médico, no solo con su paciente sino en su trabajo, su centro y sus compañeros.

Iatrogenia es la consecuencia nociva recibida por persona sana o enferma, directa o indirectamente que resulta de acciones medicas que intentan o logran beneficiar en otros aspectos. ⁽⁹⁾

El desconocimiento de estos términos por parte del equipo de salud y de las mismas autoridades médicas puede propiciar una gran confusión en el caso de que se de un error de medicación, ya que son términos básicos para definirlo.

4. DEFINICIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN

Para poder hablar abiertamente de errores de medicación debemos definirlos previamente, según la definición de la National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) los errores de medicación, son cualquier evento prevenible que puede causar un daño a un paciente y que pudiera perjudicarlo temporal o permanentemente mientras la medicación esté a manos de los profesionales de la salud.⁽¹⁰⁾

Dichos eventos se pueden relacionar con la practica profesional en los sistemas y productos al cuidado de la salud y el error puede caer en cualquier parte del proceso, incluyendo: prescripciones (recetas o solicitudes), comunicación para solicitar ordenes de manufactura, etiquetado, denominación, composición, empackado, nomenclatura empleada en los documentos, compuestos o medicamentos utilizados en la preparación de las mezclas, dispensación de sustancias o medicamentos, almacenamiento, distribución, administración, educación, monitoreo, y orientación farmacéutica, cabe también incluir el seguimiento de los tratamientos y la parte administrativa del proceso.^(10,11)

La frecuencia con que ocurren los errores de medicación en un centro de mezclas intravenosas no se conoce con precisión sin embargo, de acuerdo con la definición de la NCCMERP antes mencionada, cualquier evento que afecte o pudiera afectar a un paciente será considerado un error de medicación.

5. CLASIFICACIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN

Para poder identificar los posibles errores que se pueden generar en una central de mezclas es necesario clasificarlos en sus diferentes categorías e introducir en cada una los errores que se pudieran generar cotidianamente.

Los errores de medicación pueden clasificarse de diferentes maneras, se tomara en este caso la clasificación también propuesta por la NCC MERP (National Coordinating Council on Medication Error Reporting and Prevention) en la cual se consideran 4 tipos de error de medicación con diferentes categorías:

1.-Tipo no error

Categoría A circunstancia o evento que pudiera tener la capacidad de causar error.

2.-Tipo de error que no perjudica o daña

Categoría B es cuando ocurre un error pero la medicación no alcanza al paciente.

Categoría C es cuando ocurre un error y alcanza al paciente pero no le causa daños.

Categoría D el error ocurre y resulta en la necesidad de incrementar el monitoreo del paciente pero no le causa un daño.

3.-Tipo de error que si perjudica o daña

Categoría E es un error que ocurrió y resulta en la necesidad de tratar o intervenir al paciente y que le causa un daño temporal.

Categoría F es cuando ocurre un error y resulta en la hospitalización inicial o prolongada causando un daño temporal al paciente

Categoría G es aquel daño que ocurre y deja un daño permanente en el paciente.

Categoría H es el error que ocurre y resulta en un evento que pone al paciente al borde de la muerte.

4.-Tipo de error de muerte

Categoría I es el error que ocurre y resulta en la muerte del paciente cualquiera que sea la causa. ⁽¹⁰⁾

6. NUTRICIÓN Y DESNUTRICIÓN

Los errores de medicación se pueden presentar en cualquier parte del proceso para llegar a que una mezcla (NPT) sea administrada como terapia a un paciente

En este documento se trabajará sobre las características de las prescripciones de Nutrición Parenteral Total (NPT) sin embargo es importante destacar su razón de ser, el por que se ha generado la necesidad de realizar una prescripción de este tipo y las mejoras pertinentes a realizar para mejorar su calidad.

La desnutrición es uno de los problemas que afectan a América Latina, encontrándose que cerca del 50% de la población hospitalizada ingresa con un grado de desnutrición, lo cual conlleva a una incidencia elevada de mortalidad, de complicación y de aumento de la estancia hospitalaria, incluso en países industrializados como Estados Unidos Suecia y Holanda tienen una gran prevalencia del 30 al 50% de desnutrición de pacientes hospitalizados. ⁽⁵⁵⁾

6.1 Clasificación de la desnutrición

Desnutrición primaria, es toda alteración del estado nutricional relacionada con la ingesta deficiente de nutrientes o alteraciones de su metabolismo. La desnutrición es un grave problema de salud pública en los países de latino América.

Desnutrición secundaria, es el estado de deficiencia metabólica nutricional resultado de una disfunción orgánica inicial.

El estudio IBRANUTRI en Brasil demostró que el 30.8% de 813 pacientes evaluados en las primeras 48 horas de hospitalización estaban desnutridos, acusaban *desnutrición primaria* por el bajo nivel socioeconómico, asociado a *desnutrición secundaria* causada por la propia condición clínica del enfermo. También se observó que 44.5% de 1108 pacientes hospitalizados de tres a siete días estaban desnutridos, índice que aumento a 51.2 % de los enfermos

hospitalizados de 8 a 15 días y a 61 % en los enfermos que permanecían por más de 15 días. ⁽⁵⁶⁾

Aparte de poder clasificar a la desnutrición como primaria y secundaria, se puede determinar el grado de desnutrición de los pacientes hospitalizados; un estudio realizado por Ruffier, encontró que de 448 pacientes con atención domiciliaria, 67% tenían algún grado de desnutrición ⁽⁵⁷⁾.

En un estudio realizado en varios hospitales de Argentina aplicado a mil pacientes se encontró que 36.1% tenían desnutrición *moderada* y 11% desnutrición *severa*, el mejor de los casos es cuando la desnutrición es *leve*. (ver tabla 2) ⁽⁵⁸⁾.

Según Mora (1997) la desnutrición es el término usado para definir un desequilibrio en el intercambio continuo de sustratos en un ser vivo con su entorno, esto, cuando no hay un suficiente ingreso al organismo o excesiva pérdida de ellos hablando de todos los sustratos de recambio excepto el agua y los gases. Así la severidad de la desnutrición dependerá de la pérdida de un sustrato determinado (ver tabla 1) de su importancia para el mantenimiento de la estructura vital y de las reservas que de él posea el organismo.

La desnutrición puede ser causada por deficiencias de energía y/o proteínas, definidos como el marasmo y el kwashiorkor, que son totalmente diferentes, (ver tabla 1) sin embargo hay una entidad que involucra ambas; así estos términos deberán restringirse a los síndromes clínicos originalmente descritos y se deberá conocer la patogenia desnutricional adecuadamente para enfocar la terapia en forma adecuada. El factor determinante del aumento del agua extracelular es el nivel sérico de albúmina ⁽⁶⁶⁾. El marasmo es la forma más común de desnutrición en los lactantes ⁽⁵⁹⁾.

Tabla clasificación de la desnutrición

Tipo de Desnutrición	Características	Deficiencias Nutricionales
Kwashiorkor	<ul style="list-style-type: none"> -Desarrollo rápido asociado con estrés catabólico -El peso corporal y las medidas antropométricas se preservan -Se afecta la inmunidad celular -El dato clínico más significativo es el edema -Se presenta en pacientes quemados, con trauma múltiple, intervenciones quirúrgicas mayores, sepsis, y con buen estado nutricional previo 	Proteínas
Marasmo	<ul style="list-style-type: none"> -Pérdida crónica de peso -Se asocia con una ingesta dietaria deficiente por tiempo prolongado -Pérdida de masa magra y grasa -Proteínas viscerales normales o levemente disminuidas -Respuesta inmunológica relativamente intacta -Alteraciones de los parámetros antropométricos -Se observa en infecciones crónicas y neoplasias con alteraciones metabólicas 	Calorías
Kwashiorkor-marasmo	<ul style="list-style-type: none"> -Frecuentemente se evidencia en pacientes con marasmo que desarrollan estrés catabólico -Pérdida de tejido adiposo y muscular -Disminución de las proteínas viscerales 	Proteínas y calorías

Tabla1.-Clasificación de la desnutrición por deficiencia de proteínas y/o energía.

6.2 Consecuencias de la desnutrición

- ✓ Pérdida de peso y masa muscular
- ✓ Cicatrización inadecuada de las heridas
- ✓ Alteración en los mecanismos de inmunocompetencia
- ✓ Disminución del volumen de la masa de eritrocitos y del débito cardíaco
- ✓ Falla orgánica múltiple
- ✓ Aumento de los costos y de la estancia hospitalaria
- ✓ Incremento de la morbilidad y mortalidad.

Los pacientes desnutridos, hospitalizados pueden presentar cambios clínicos entre dos y veinte veces más que los pacientes enfermos nutridos ⁽⁶⁰⁾.

La incidencia de complicaciones es 9% en pacientes con desnutrición moderada, mientras que en pacientes con desnutrición severa alcanza el 42% ⁽⁶¹⁾.

Como antes se mencionó, el peor resultado de un tratamiento hospitalario es la muerte del paciente. Weinsier (et al 1979) mostraron que los pacientes desnutridos tienen un índice de mortalidad 3 veces mayor que aquellos que se encontraban nutridos; Aun más, Seltzer (et al 1979) registraron que enfermos con pérdida de peso por encima de 4.5 kg tenían un aumento de mortalidad 19 veces mayor. (tabla 2).

PARÁMETRO	DESNUTRICIÓN LEVE	DESNUTRICIÓN MODERADA	DESNUTRICIÓN SEVERA
%Perdida de peso	<10%	10-20%	>20%
Pliegue tricípital	80-90%	60-79%	<60%
Circunferencia del brazo	80-90%	60-79%	<60%
Albúmina (g/dl)	3.0-3.4	2.9-2.1	<2.1
Transferrina (mg/dl)	150-175	100-150	<100%
Prealbumina (mg/dl)	25.2-28	23.2-25.2	<23
Proteína ligadora del retinol (mg/dl)	2.7-3	2.4-2.7	<2.4
Linfocitos totales (celulas por mm cubico)	1200-1500	800-1200	<800
Pruebas cutáneas	inmunocompetentes	anergia relativa	anergia

TABLA 2.- Parámetros para reconocer pacientes con algún grado de desnutrición

Regularmente la persona presenta pérdida de peso involuntaria igual o mayor al 10% del peso corporal usual en 6 meses o ya sea pérdida de peso del 5% en un mes; Igualmente se determinara desnutrida la persona que se encuentra con 20% por debajo del peso ideal; también se puede encontrar una alteración en los patrones de la ingesta alimentaria o también por una ingesta calórico proteica inadecuada por mas de 7 días.

6.3 Factores de riesgo de la desnutrición

Los factores de riesgo para llegar a la desnutrición son principalmente una ingesta inadecuada de nutrientes, alteraciones en la absorción de estos, y/o en la utilización de estos; la administración de fármacos que intervienen en el proceso de la nutrición, demora en la terapia nutricional, la condición misma del paciente, un aumento en las pérdidas por fístula, diálisis, hemorragia crónica, estado comatoso crónico, enfermedad aguda reciente, embarazo, parto reciente, edad, uso de tabaco, alcohol y sustancias psicoactivas, automedicación especialmente de laxantes y antiácidos y el uso crónico de algunos medicamentos ^(63,64).

Los principales factores que causan la desnutrición en el paciente hospitalizado están el *mayor consumo de reservas energéticas y nutricionales* del enfermo en respuesta a su tratamiento. Otros son la iatrogenia, largos periodos de ayuno calórico proteico asociado a la intolerancia a la alimentación hospitalaria ya sea por alteración mecánica de la deglución, por falta de apetito o por el tipo de alimentación ofrecido ⁽⁵³⁾.

La desnutrición en pacientes con estrés metabólico (trauma, sepsis, cirugía, etc.) cursan con: hipermetabolismo, aumento en la tasa metabólica basal, incremento en la utilización de ácidos grasos, aumento en la producción de glucosa a partir de proteínas y no se observan alteraciones en la cetosis. (tabla 3)

PARAMETRO	MARASMO	KWASHIORKOR
Glucosa	Glucogénesis	Glucogenólisis
Grasas	Lipolisis muscular	Lipolisis visceral
Catabolismo proteico y cuerpos cetónicos	Aumentado	Disminuido
Alanina	Aumentada	Disminuida
Factor liberador de la hormona de crecimiento	Aumentado	Disminuido
Hormona del crecimiento	Aumentada	Disminuida
Insulina	Disminuida	Aumentada
Glucagón	Aumentada	Disminuida

Tabla 3.-Alteraciones metabólicas y endógenas de la desnutrición (VILLAZON Y ARENAS 1993 P46)

6.4 Estado nutricional y la acción de los medicamentos

Los cambios fisiopatológicos que ocurren a nivel de los diferentes sistemas afectados en el desnutrido producen alteraciones en la biodisponibilidad y metabolismo de los fármacos.

La mala absorción de origen primario de nutrientes se debe a efectos directos del principio activo sobre la mucosa intestinal o sobre los procesos intraluminales que determinan la absorción. La mala absorción de origen secundario se debe a la existencia de un estado fisiológico alterado.

Algunos efectos de la desnutrición calórica proteica sobre la absorción gastrointestinal de medicamentos son:

- La membrana de la mucosa intestinal se vuelve más delgada.
- Las microvellosidades se atrofian.
- El tránsito intestinal se torna mas lento.
- Específicamente en el intestino delgado se encuentra una disminución de vitamina B12 y disminución de la función intestinal y un aumento de las bacterias oportunistas, anaerobias y hongos. ⁽⁵⁵⁾

7. TIPOS DE TERAPIA NUTRICIONAL

Básicamente existen tres tipos de terapia nutricional:

Enteral, es el suministro de nutrientes al tracto gastrointestinal a través de la vía oral o a través de sondas enterales *naso/oro gástricas*, *naso/oro enteral* , *ostomías*.

Parenteral es el suministro de nutrientes a través de accesos venosos cuando el tracto gastrointestinal no puede ser utilizado o es insuficiente; de acuerdo a su forma de administración, puede ser:

Periférica.- administrada a través de una vena periférica, usualmente de la mano o del antebrazo indicada en pacientes que requieren alimentación por no más de 7-10 días o en quienes es imposible o se contraindica un acceso venoso central.

Central.- administrada en venas de gran calibre (subclavia, yugular, interna, femoral, vena cava superior), permite la administración de nutrición parenteral sin restricción de osmolaridad indicada en pacientes con nutrición parenteral por mas de 7-10 días^(66,67).

Mixta, es el uso simultaneo de nutrición enteral y parenteral en las siguientes circunstancias:

- ✓ Tránsito de enteral a parenteral.
- ✓ Cuando se desea mantener el trofismo intestinal en pacientes con NP y las condiciones de uso del intestino están limitadas.
- ✓ Cuando la nutrición enteral o parenteral no alcanzan a cubrir las necesidades nutricionales.

7.1 Indicaciones de la terapia nutricional

La terapia nutricional se considera un elemento terapéutico importante para optimizar el cuidado de los pacientes dado que mejora la cicatrización, disminuye las complicaciones infecciosas, reduce la morbilidad y mortalidad, disminuye la estancia hospitalaria y los costos de tal; en pediatría la nutrición es una terapia que evita la desnutrición, promueve el crecimiento y desarrollo. Por consiguiente, la terapia nutricional se indica en los siguientes casos:

1. Pacientes desnutridos.
2. Pacientes en riesgo nutricional.
3. En pediatría:
 - ✓ Recién nacidos con muy bajo peso al nacer (1500-2500g).
 - ✓ RN de bajo peso con enfermedades gastrointestinales, pulmonares, y cardíacas.
 - ✓ Pérdida ponderal aguda significativa.
 - ✓ Niños que presenten necesidades metabólicas alteradas: disfunción orgánica simple o múltiple, sepsis, trauma e intervenciones quirúrgicas.
 - ✓ Disfunciones metabólicas graves: errores innatos del metabolismo.
 - ✓ Dificultad o incapacidad de alimentarse a través del tracto gastrointestinal.
 - ✓ Incapacidad de metabolizar los nutrientes ingeridos sea por vía enteral o parenteral.
 - ✓ Ganancia de peso inadecuada o pérdida ponderal significativa considerándose el percentil de crecimiento en el que se ubica al niño previamente. ⁽⁵⁴⁾

Normalmente la nutrición parenteral se indica en pacientes con hipermetabolismo y/o desnutrición o con riesgo de desnutrición y que no sean candidatos a la nutrición enteral ⁽⁶⁶⁾ (ver tabla 4)

A su vez, la nutrición parenteral puede ser infundida *vía central o periférica* considerando el contenido de la mezcla, las necesidades del paciente, el estado de los accesos venosos y el tiempo de tratamiento nutricional.

En general, se prefiere el acceso venoso central ya que la tasa de flujo sanguíneo diluye rápidamente el líquido hipertónico e hipermolar de la mezcla evitando las lesiones endoteliales; la nutrición parenteral central ha sido llamada también llamada nutrición parenteral total debido a que tradicionalmente la totalidad de los nutrientes puede ser aportada por esta ruta.

Indicaciones para la nutrición parenteral en adultos

INDICACIONES GENERALES

Por necesidad de nutrición en pacientes con disfunción severa del intestino o la incapacidad de absorber nutrientes por la vía enteral.

INDICACIONES ESPECIFICAS

Como parte de atención rutinaria:

- ✓ En pacientes que no pueden ingerir y/o absorber nutrientes a través del tracto gastrointestinal debido a resección del intestino delgado, enteritis por radiación, diarrea severa o vomito intratable.
- ✓ Pacientes desnutridos con altas dosis de quimioterapia o radioterapia o pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.
- ✓ Pacientes con pancreatitis necrotizante severa cuando la alimentación enteral no es posible o no es tolerada.
- ✓ Pacientes con desnutrición severa e intestino no funcional.
- ✓ Pacientes desnutridos con SIDA o complejo relacionado con este que tienen diarrea intratable en particular cuando se someten a quimioterapia definitiva.
- ✓ En pacientes con catabolismo severo (trauma cerrado de cráneo, trauma mayor o quemadura severa) con o sin desnutrición y cuando la espera de uso del intestino durará de 5-7 días.

Cuando no se puede establecer nutrición enteral:

- ✓ Después de cirugía mayor, en pacientes severamente desnutridos aplicar NP postoperatoria 5-7 días, moderadamente desnutridos empezar NP 5 días después de cirugía; en pacientes con estrés moderado, 7-10 días después de la lesión.
- ✓ En pacientes con fistulas enterocutáneas altas y bajas.
- ✓ En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- ✓ En pacientes con hiperémesis gravídica.
- ✓ En pacientes eutróficos cuando no pueden establecer una nutrición enteral adecuada dentro de la primera semana de hospitalización.
- ✓ En pacientes con obstrucción del intestino delgado.
- ✓ En pacientes moderada o severamente desnutridos sometidos a quimioterapia

Tabla 4.-ASPEN. Guidelines For The Use Of Parenteral And Enteral Nutrition In Adult And Pediatric Patients.JPEN.1993; 17 (4): 1SA-52SA.

La osmolaridad de la NPC puede ser hasta seis veces la osmolaridad del plasma, mientras que la osmolaridad tolerada por una vena periférica es de hasta 900 mOsm/L ⁽⁶⁸⁾.

En pediatría, la osmolaridad de la fórmula es dada principalmente por la dextrosa y determinará si la infusión será central o periférica. En el recién nacido pretérmino, se deben evitar las soluciones hiperosmolares por el riesgo de hemorragia intracraneana; en el periodo neonatal se prefiere la infusión periférica por su baja osmolaridad, menos complicaciones metabólicas (nunca exceder la capacidad metabólica del niño) y su corta duración; las complicaciones por el catéter, (infección y trombosis) son más frecuentes en los pacientes pediátricos debido al reducido calibre de las venas centrales.

La nutrición parenteral periférica se usa cuando la vía central no está disponible o no es necesaria; se indica como suplemento de una ingesta inadecuada por vía enteral, cuando la desnutrición o el estrés metabólico son leves o como apoyo de transición en ciertas condiciones:

- ✓ Cuando mejora la ingesta del paciente
- ✓ En tanto no se pueda acceder a la vía central
- ✓ Como apoyo temporal hasta reemplazo del catéter central por sepsis recurrente relacionada con el catéter

*Indicaciones para la nutrición parenteral en pediatría

INDICACIONES GENERALES

Niños que no alcancen sus necesidades nutricionales a través del tracto gastrointestinal

INDICACIONES ESPECIFICAS

En neonatología:

- ✓ Prematuros pre- y postquirúrgicos con ventilación mecánica, enterocolitis necrosante, anomalías congénitas del tracto gastrointestinal, intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, sepsis, algunos errores innatos del metabolismo, etc.

Con función gastrointestinal alterada:

- ✓ Parcialmente funcional al no alcanzar las necesidades nutricionales después de maximizar el apoyo enteral; quemaduras, falla orgánica múltiple; malabsorción por intestino corto, diarrea prolongada, atrofia vellosa o por riesgo de broncoaspiración.

No funcionante:

- ✓ Íleo paralítico, vómito crónico intratable, isquemia intestinal, enterocolitis necrosante, pancreatitis aguda, cirugía gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal severa.

Tabla 5.-Indicaciones de NPT en pediatría.

8. SISTEMAS DE NUTRICION PARENTERAL TOTAL

Por mucho tiempo los sistemas intravenosos de aporte calórico consistieron en soluciones glucosadas con solo algunos aditivos minerales y vitaminas, pero tenía la gran desventaja de que debía ser administrada por vía central debido a su hiperosmolaridad, que normalmente resulta en complicaciones sépticas, pulmonares y metabólicas. ⁽¹⁾

Posteriormente, la solución base glucosa/aminoácidos se preparo con aminoácidos cristalinos y glucosa y los demás aditivos que requiriera el paciente como elementos traza, vitaminas, y medicamentos como heparina, carnitina, insulina, ácido fólico, etc. De tal modo que la mezcla final tuviera concentración aproximada de 6% aminoácidos y 10 % glucosa, a este tipo de mezclas se les conoció entonces como nutrición parenteral total (NPT). Por otro lado, los pacientes que recibían este régimen nutricional por periodos prolongados requerían suplementos de ácidos grasos para prevenir deficiencias de ácidos grasos esenciales. ^(1,2)

De las diversas desventajas que presentan estos sistemas pueden ser:

- a) no se podían usar lípidos por su composición lipídica (hidrofóbica)
- b) se puede derrochar los componentes de la mezcla si se le prepara a un paciente inestable con necesidades fluctuantes
- c) se debían evaluar las limitadas marcas, concentraciones y condiciones de almacenamiento
- d) de las principales complicaciones clínicas se asocian flebitis, hiperglicemia, hiperinsulinemia, síndromes hiperosmolares.

El sistema Total Nutrition Admixtures (TNA), o Nutrición Parenteral Total(NPT) se comprende actualmente como sistema mezclado todo en uno o tres en uno ya que contienen los tres principales grupos nutrimentales: aminoácidos, carbohidratos y lípidos este sistema fue introducido en Francia desde 1972 y posteriormente en Europa y Canadá. La composición balanceada de esta mezcla varia en cada caso por el tipo de enfermedad, estrés y estado nutricional del paciente.

Al momento de la preparación, el orden de mezclado de los componentes es muy importante: en los casos en que las NPT incluyen fosfatos, estos deberán adicionarse en la solución de aminoácidos para asegurar su dilución y evitar así su interacción con otras sales que después se adicionen, los aminoácidos deben quedar en una concentración mayor al 1.5 % a continuación se adicionan la dextrosa que deberá quedar en una concentración de entre 10 y 23% en la cual se habrán adicionado los electrolitos (sales), vitaminas y elementos traza, aquí la mezcla deberá ser translúcida, si no es así pudiera haber ocurrido interacciones entre las sales precipitando, finalmente se mezclan con la emulsión lipídica que regularmente tiene presentación del 10 al 20%; los aditivos restantes son adicionados y la mezcla final es inspeccionada para poder detectar cualquier evidencia de precipitación o de floculación todo el mezclado deberá hacerse en una campana de flujo laminar y con las mejores técnicas asépticas. ^(1,2,3,4)

9. PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE PREPARACIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS (NPT)

Los profesionales del cuidado de la salud deben establecer instrucciones estándar para reconstituir, diluir, mezclar, envasar y etiquetar los medicamentos intravenosos comúnmente utilizados y otras medicaciones que se administran de manera rutinaria. Cada institución de práctica también debe establecer un método normalizado para etiquetar los contenedores de los medicamentos y los productos farmacéuticos reconstituidos.

Las instrucciones normalizadas de la preparación de la medicación deben mostrarse en un lugar visible y de fácil acceso donde se procesen las órdenes y preparen las medicaciones.

Los procedimientos oficiales para la preparación de los sistemas NPT en específico se resumen de la siguiente manera:

- 1) Los aminoácidos, dextrosa y emulsión lipídica puede ser mezclados en las siguientes relaciones por volumen: 2:1:1, 1:1:1, 2:1:1/2.
- 2) El volumen final deberá ser mayor de 1.5 litros.
- 3) La concentración final de dextrosa deberá estar entre 10 y 23%.
- 4) La secuencia de mezclado deberá de ser:
 - a) Los electrolitos mono, di y trivalentes, vitaminas y elementos traza se adicionan a 500 ml de solución de dextrosa.
 - b) Los fosfatos se adicionan a la solución de aminoácidos.
 - c) La mezcla de dextrosa con los aditivos se combina con la solución de aminoácidos y fosfatos, y la emulsión lipídica (10 ó 20%) en un contenedor flexible de tres litros. ^(12,13,14)

Se proponen diversas sugerencias acerca del orden de mezclado de las soluciones, entre las más importantes por sus efectos se propone que, antes del mezclado, el fosfato de potasio y el ácido fólico sean adicionados a las soluciones de aminoácidos, y el resto de los aditivos, incluyendo el calcio, sean adicionados a la

solución de dextrosa concentrada para prevenir la precipitación del calcio con el fosfato. Finalmente las botellas de aminoácidos, dextrosa y lípidos son invertidas transfiriéndose las soluciones por gravedad a la bolsa de tres litros agitando constantemente para asegurar el mezclado. ^(5,6)

El orden exacto de la adición de los aditivos no parece ser importante excepto que el fosfato se debe adicionar siempre antes que el calcio, la siguiente secuencia de adición resulta satisfactoria:

1. Cloruro de sodio 2.5 a 4 mEq/ml.
2. Acetato de sodio 2 a 4 mEq/ml.
3. Cloruro de potasio 2 mEq/ml.
4. Acetato de potasio 2 mEq/ml.
5. Fosfato de sodio 4 mEq de sodio y 3 mEq de fosfato/ml.
6. Fosfato de potasio 4.4 mEq de potasio y 3 mMol de potasio/ml.
7. Sulfato de magnesio 0.8, 1 y 4 mEq/ml.
8. Gluconato de calcio 0.47 mEq/ml.
9. Cobre, zinc, cromo y otros elementos traza como sean indicados.
10. Heparina 1000 U/ml.
11. Insulina humana recombinante 100 U/ml.
12. Albúmina 12.5 g /50 ml.
13. Medicamentos
14. Ácido ascórbico, ácido fólico
15. Tiamina
16. Phytonadiona (vitamina K)
17. Multivitamínicos MVI-12

El contenedor deberá ser agitado después de cada adición para asegurar la completa mezcla y dilución de los componentes y para prevenir la precipitación de los electrolitos. ⁽³⁵⁾

10. ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD

Según la definición utilizada por la USP para estabilidad es el punto en el cual un producto retiene, dentro de los límites especificados durante todo su período de almacenamiento y uso, las mismas propiedades y características que poseía al tiempo de su manufactura. Así como se dice que un producto es inestable cuando el 10% del principio activo sea degradado desde el tiempo de su preparación al tiempo de su administración y la formación de estos productos de degradación son tóxicos. (20,21)

Aplicando esta definición para un producto farmacéutico, se puede definir como la capacidad de una forma en particular, en un sistema específico de envase y cierre, para mantenerse dentro de las especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. (22)

La estabilidad de las NPT ha sido objetivo de muchos estudios, sin embargo, las diferencias en el contenido de las mezclas, las condiciones de almacenamiento y los métodos de análisis obstaculizan la comparación directa de los datos reportados. La predicción de la estabilidad y la compatibilidad se complica más aun con el uso de fórmulas individualizadas, la adición de fármacos, tiempo de almacenamiento y la temperatura. Entre las razones por las que las NPT no siguen las teorías coloidales están:

- a) las cargas de las partículas se reducen al adicionarse componentes con carga específica, mismos que reducen la distancia repulsiva real entre las partículas dispersas y,
- b) las NPT preparadas a destiempo no se sujetan al proceso de homogenización de alta energía u otros controles de fabricación, esenciales para formar una emulsión con vida de anaquel prolongada.

Las pruebas de estabilidad de las mezclas incluyen evaluación según apariencia física, pH, osmolaridad, tamaño y distribución de partículas, potencia z, viscosidad y apariencia microscópica. (tabla 6).⁽¹⁹⁾

- Identificar las propiedades de las mezclas estables y no estables
- Identificar métodos nuevos de análisis
- Predecir la estabilidad antes de elaborar la mezcla
- Establecer pautas que optimicen la estabilidad de las mezclas

Tabla 6. Pruebas de estabilidad para mezclas NPT.

Evaluación experimental. Idealmente una NPT estable es blanca y de aspecto lechoso opaca y no muestra evidencia de estar cortada o precipitada; después de adicionarle vitaminas las NPT toman un color ligeramente amarillo. Los términos que se emplean para describir y caracterizar la apariencia de las NPT son: estratificación, cremación, floculación, agregación, coalescencia, y ruptura o separación.

La estratificación es una etapa temprana de la formación de crema, caracterizada por "rayas" blancas que pueden estar presentes aunque no se haya formado una capa cremosa en la superficie; esta característica no es dañina y se puede eliminar de manera sencilla con solo agitar cuidadosamente.

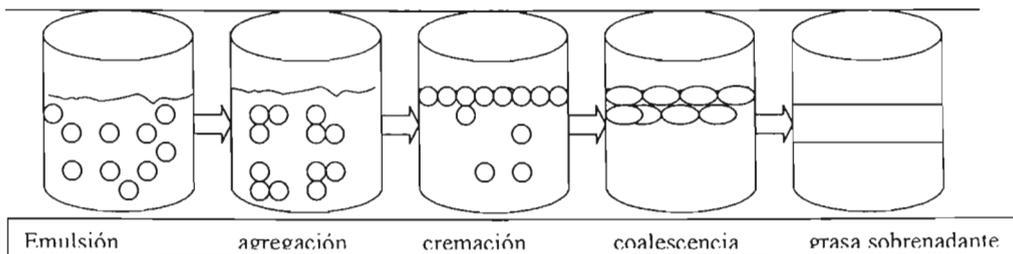
La formación de crema aparece cuando se reduce la fuerza electrostática que mantienen separadas a las partículas, aquí las gotas lipídicas de manera individual forman agregados (pero no se fusionan) que rápidamente emigran a la superficie de la mezcla debido a que tienen un tamaño más grande. La crema es de color blanco denso en la parte superior de la mezcla y de color blanco menos denso hacia abajo. La formación de crema se puede eliminar al agitar suavemente hasta producir una NPT de características ideales. Una NPT que se haya cremado se puede administrar sin peligro una vez agitada. Este es un fenómeno físico y se presenta en cualquier tipo de emulsión. ⁽¹⁹⁾

Agregación o floculación. Se da cuando dos o más glóbulos lipídicos tienden a agruparse, cuando la función del emulsificante se ve disminuida y las fuerzas de repulsión entre las micelas de grasas son menores que las fuerzas de atracción, en

este fenómeno no se presentan cambios en el tamaño de las gotas ni en su distribución pero sí un incremento de agregados dentro de la emulsión. Este proceso es irreversible. ⁽¹⁹⁾

La coalescencia es la fusión de las partículas teniendo como consecuencia la formación de una gota de aceite más grandes, este fenómeno se presenta cuando es eliminada la capa líquida de la fase continua la cual separa dos gotas en contacto. La coalescencia se puede considerar como una desproporcionalización de las gotas como resultado de un proceso de difusión. Este proceso también es irreversible.

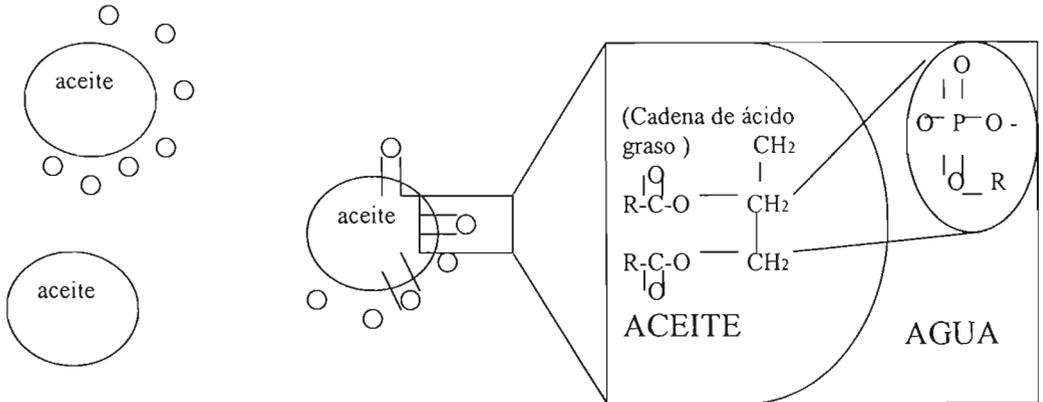
La ruptura de la emulsión es un fenómeno irreversible causado por la pérdida del efecto de emulsificante, esto es debido a que la partícula de emulsificante que envolvía a los glóbulos de aceite se destruyó, en estos casos el color blanco de la mezcla desvanece sin embargo se observa una capa de color ámbar en la superficie de la mezcla. ^(6,12,20,23)(Esquema 2)



Esquema 2.-Apariencia de la inestabilidad de una emulsión al alterarse la barrera mecánica y la barrera electrostática; la agregación ocurre cuando las miselas alcanzan las 6micras.

La barrera que produce un emulsificante puede ser mecánica, en forma de una película interfacial y/o puede ser eléctrica, en forma de repulsión electrostática; idealmente, la barrera deberá ser mecánica y electrostática. El emulsificante usado en las NPT es lecitina natural obtenida de la yema de huevo, estas lecitinas varían en cuanto a su composición de Fosfatidil Colina (FC), Ácido Fosfatídico (AF), Fosfatidil Etanolamina (FE) y Fosfatidil Inositol (FI).

Los fosfolípidos utilizados actualmente son buenos agentes emulsificantes debido a que poseen en la misma molécula regiones polares (hidrofilicas) y no polares (hidrofóbicas), esta característica provoca que la molécula se oriente a la interfase aceite-agua para satisfacer ambas afinidades, esto se representa en el siguiente esquema.



Esquema 3.-Representación de la interacción entre una fase lipídica y una fase acuosa a través de un emulsificante. En este esquema se observa como la porción covalente se une a la grasa y la electrovalente al agua permitiendo la formación de una barrera mecánica y electrostática.

10.1 Factores que afectan la estabilidad de las NPT

Son varios los factores que afectan la estabilidad de las NPT (tabla 7). Cada ingrediente, ya sea terapéuticamente activo o inactivo puede afectar la estabilidad. Los principales factores que afectan la estabilidad de este tipo de mezclas incluyen el pH, concentración de electrolitos, el tamaño de partícula, las propiedades del agua, la naturaleza misma del envase, así como la presencia de sustancias químicas resultantes por contaminación o mezclados intencionalmente de diferentes compuestos y del mismo modo que factores ambientales como la temperatura, la luz, el aire, la humedad, pueden influir en la estabilidad de este tipo de mezclas.

(20,21)

Un factor importante, en la inestabilidad de NPT's es la modificación del pH; sus alteraciones provocan cambios en el estado de ionización de la parte hidrofílica de las moléculas alterándose así la solubilidad y estabilidad de los componentes. La velocidad de algunas reacciones del medio acuoso se cataliza por la presencia de iones hidrógeno e hidroxilo, así varios compuestos son inestables fuera de su intervalo de pH que por lo general es muy estrecho (la mayoría de los medicamentos utilizados como aditivos intravenosos tiene un pH entre 3 y 9). Dichos aditivos deberán ser isotónicos, tomando en cuenta que el pH sanguíneo es de 7.4. ^(12,24)

Factores físicos	Factores químicos
Tamaño de partícula	Concentraciones de electrolitos
Temperatura	Concentración de aminoácidos (pH)
Naturaleza del envase	Concentración de dextrosa (pH)
Luz	Presencia de elementos traza
Presencia de aire	Presencia de medicamentos
Humedad	Presencia de lípidos
Las propiedades del agua	Incompatibilidades
Contaminación particulada	
Contaminación microbiológica	
Orden de mezclado	

Tabla 7.- Factores físico-químicos que se involucran en la estabilidad de las NPT.

Cuando el pH disminuye la porción hidrofílica del agente emulsificante de la NPT (3 en 1) llegaría a su estado eléctrico neutro y las fuerzas repulsivas se perderían (Esquema 2), esto ocurre a un pH aproximado de 2.5, y si predominan las fuerzas atractivas (Van der Waals) las micelas tienden a agregarse conduciendo al rompimiento de la barrera mecánica, provocando coalescencia y rompimiento de la emulsión.

Generalmente las emulsiones lipídicas son isotónicas, a estas se les adiciona hidróxido de sodio para ajustar su pH entre 5.5 y 9 ^{24,25}. Estudios anteriores que han estudiado NPT con o sin ajuste de pH final, no se observaron variaciones considerables durante casi un mes a temperatura de refrigeración o ambiental, sin

embargo, el pH de las NPT es un factor importante para controlar su estabilidad y en consecuencia el pH resultante es un buen indicador de la estabilidad de este tipo de mezclas ⁽²⁶⁾; en este sentido la pérdida de estabilidad ocurre a un pH inferior a 5, y se ha encontrado que **la adición de dextrosa** disminuye el pH de las mezclas y que cuando incluyen lípidos les provocan inestabilidad al cambiar la forma del emulsificante con el pH, dado que la dextrosa en solución es ácida, por ejemplo se ha encontrado que la adición de dextrosa al 25 % a un volumen igual de lípidos, causa una disminución del pH de 7 a 3.45 en 48 horas a temperatura ambiente, por otra parte, la osmolaridad de las mezclas depende en gran parte de la concentración de dextrosa, así, un sistema 1:1:1 (AA:DX:LIP) tendrá una mayor osmolaridad que un sistema 2:1:1; por ello es importante relacionar el efecto protector y la capacidad amortiguadora de las soluciones de aminoácidos por más de 72 horas cuando estos alcanzan la concentración del 10%. Las soluciones que llenan los requerimientos de proteínas se presentan en forma de L-aminoácidos cristalinos y son la fuente de nitrógeno. Contienen 40-50% de aminoácidos esenciales y 50 a 60% de aminoácidos no esenciales.

Hay soluciones de aminoácidos del 3 hasta 15% y pueden ser estándar para pacientes sin requerimientos especiales o modificadas por necesidades de aminoácidos específicos con mayor porcentaje de aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) para sujetos sépticos o encefalopatía hepática. ⁽²⁷⁾

Como parte de su efecto protector (amfipáticos) **los aminoácidos** tienden a adsorberse en la interfase aceite/agua aumentando la barrera mecánica evitando la agregación y coalescencia, tienen la capacidad amortiguadora debido a su facilidad para aceptar o donar iones hidrógeno y formar moléculas positivas o negativas contrarrestando los efectos del cambio de pH así, entre mayor sea la concentración de aminoácidos, mayor será su capacidad amortiguadora.

La mayoría de las NPT tienen un pH entre 5.4 y 6.5 en cuyo rango la mayoría de los aminoácidos son eléctricamente neutros por el contrario, en pH altos, la carga

de las moléculas proteicas es negativa y a pH bajos, la carga de las moléculas será positiva.

De esta manera los aminoácidos de carácter básico, como la histidina, lisina y arginina, tienen una mayor interacción iónica pH dependiente con los glóbulos lipídicos incrementando así la estabilidad de la mezcla interaccionando su carga positiva con la carga negativa de los lípidos. Por el contrario, los aminoácidos de carácter ácido, cargados negativamente, pueden tener efecto desestabilizante repeliendo a los glóbulos de lípidos exponiéndolos a interaccionar con los electrolitos catiónicos pudiendo llegar a romper las emulsiones. ⁽²⁸⁾

Los aminoácidos la dextrosa y los lípidos se consideran la solución base para una NPT, a continuación se mencionaran factores externos a la mezcla que afectan su estabilidad.

Temperatura. La temperatura es un factor determinante para todo producto farmacéutico, dado que se favorece las interacciones intermoleculares y para que dos sustancias puedan interaccionar deben estar en constante contacto y colisión. Se puede presentar inestabilidad cuando las condiciones de almacenamiento no son las adecuadas cuando la NPT es tres en uno, debe mantenerse a una temperatura de refrigeración o ambiente (8° a 25°), nunca a más de 25°C ni a temperatura de congelación ya que habrá separación de fases y se modifica la solubilidad de la emulsión ^(24,25)

Luz. Existe un gran número de medicamentos que se degradan por su exposición a la luz siendo esta la responsable de la oxidación fotoquímica (fotólisis); una sustancia fotoquímica expuesta a una radiación de longitud de onda apropiada, sufrirá descomposición independientemente de la temperatura de almacenamiento. La luz como el calor funciona como catalizador proporcionando la activación necesaria entre las moléculas para que se produzca la reacción. Los factores que aceleran la velocidad de degradación son intensidad de luz y longitud de onda. En el caso de emulsiones lipídicas no se ha observado inestabilidad en la vida útil del producto por efecto de la luz pero como se trata de sustancias de carácter graso, los

cuales por la exposición a la luz pueden formar radicales libres y con ellos desencadenar ciertas incompatibilidades con los demás aditivos de la NPT, por lo tanto se recomienda sean protegidas de la luz. ^(20,23,24,25)

Perdida de vacío. Esta situación se presenta cuando existe entrada de aire al contenedor de la NPT, lo cual implica riesgo de contaminación microbiológica, o por contaminación particulada, los cuales pueden alterar la salud del paciente, asimismo, la formación de burbujas de aire que puedan entrar a nivel intravenoso pueden causar severos trastornos en el paciente o en la misma mezcla pueden promover la oxidación por su contenido de oxígeno.

Tamaño de partícula. La velocidad de movimiento de las partículas emulsificadas a través de la fase continua está en función de su diámetro. Las gotas más grandes tienden a irse a la superficie donde coalescen entre sí. Los factores que reducen el potencial de superficie de una partícula podrían resultar en un incremento del tamaño de la partícula y remarcar el rompimiento de la emulsión (ej. Adición de electrolitos, disminución del pH).

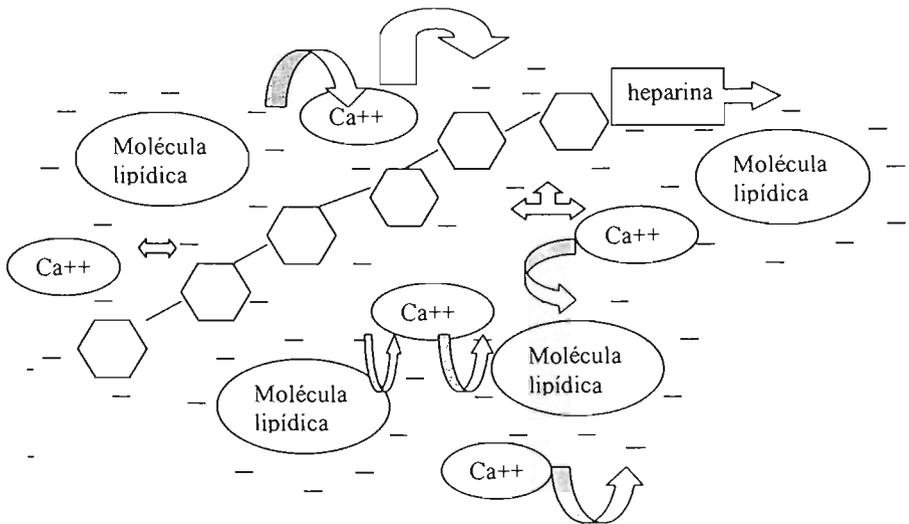
Debido a la vía de administración de las NPT deberá de tenerse especial cuidado en el tamaño de partícula de sus aditivos, como es el caso de las emulsiones donde sus componentes contienen grasa que esta constituida con 5% de triglicéridos insaturados y poli-insaturados en moléculas semejantes a los quilomicrones llegando a un tamaño entre 0.1 y 0.5 micras. ^(13,24,33)

Para mantener baja toxicidad y alta estabilidad de la NPT se requiere en gran parte de la presencia y conservación de las partículas pequeñas, menores de 1 micra. Los cambios de pH, la hidrólisis del emulsificador, la presencia de electrolitos disociadores (NaCl) o muchas otras macromoléculas tienden a aumentar el tamaño de la partícula y esto condiciona la ruptura de la emulsión o la completa separación de las grasas. La agregación de los glóbulos a partículas de más de 6 micras de tamaño aumentan el riesgo de serios efectos secundarios como el embolismo. ⁽³³⁾

10.2 Incompatibilidades y la estabilidad de las mezclas NPT

Se ha encontrado que **los elementos traza** son estables y no contribuyen considerablemente en la degradación de las mezclas NPT, sin embargo son ingredientes importantes para los sistemas de nutrición parenteral. ⁽²⁹⁾

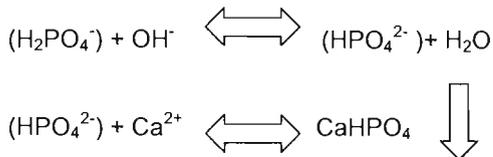
La heparina es un proteoglicano de peso molecular entre 5 000 y 10 000, y es poli-aniónico debido a la presencia de sulfatos y otros grupos ácidos en sus residuos carbohidratados. El calcio puede acomplejarse con polisacáridos que contienen ácido urónico el cual es una de las unidades repetitivas presentes en la heparina.



ESQUEMA 4.- Esquema del posible mecanismo que provoca la floculación de las emulsiones lipídicas al encontrarse en solución calcio y heparina.

La heparina en conjunto con el calcio provocan la floculación de las emulsiones desestabilizándolas, esto ocurre por que al parecer interaccionan formando un puente entre moléculas de lípidos eliminando las fuerzas de repulsión entre ellos; cuando una mezcla ha floculado, la presencia de heparina influye en la velocidad de cremación en presencia de electrolitos catiónicos como sulfato de zinc, sulfato de magnesio, o fosfato de potasio. ^(31,32,33)

Se pueden llegar a formar precipitado en mezclas concentradas comúnmente de fosfato de potasio y gluconato de calcio apareciendo como fosfato de calcio aunque también puede aparecer como carbonato de calcio. Esto puede deberse a que el fosfato monobásico (H_2PO_4^-) se transforma en divalente en condiciones menos ácidas, esto generaría mas fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) que precipitaría con los iones de calcio:



El fosfato de calcio es más soluble a pH ácido y a bajas temperaturas, además, el fosfato de calcio dibásico (CaHPO_4) es muy insoluble comparándolo con el monobásico ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) predominando el monobásico a pH bajos, si aumenta el pH hay mas disposición de que el bibásico se una al calcio y precipiten.

El orden de adición de todos y cada uno de los componentes es también muy importante ya que la adición de una sal tras otra puede dar lugar a interacciones, por lo que deberán adicionarse de tal manera que no tengan contacto concentraciones altas de medicamentos que interaccionen sino hasta que se hayan diluido con el resto de la solución. ⁽¹⁹⁾

En general, la adición de electrolitos puede reducir profundamente el potencial de superficie, así, cuando son cargados positivamente reducen la electronegatividad de la emulsión (potencial zeta) realizando la posibilidad de interacción, relacionándose así con la separación de las fases en emulsiones lipídicas.

Cationes trivalentes como el aluminio (Al^{3+}) y el hierro que puede llegar hasta Fe hexavalente tienen un efecto más desfavorable que los cationes divalentes como calcio o magnesio, y estos a su vez son más desfavorables que los cationes monovalentes como sodio y potasio.

Por otra parte, el calcio y el magnesio pueden producir jabones insolubles en presencia de ácidos grasos de alto peso molecular, y que pueden ser protegidas las NPT con la adición de aminoácidos. ⁽¹²⁾

La adición de un medicamento a una NPT es posible químicamente y físicamente, siempre que el fármaco mantenga su concentración inicial (admitiéndose una pérdida menor al 10%) y la mezcla permanezca estable empleando entonces los parámetros de estudios de estabilidad como son: a) cambio de color, b) determinación de pH, c) osmolaridad, d) precipitaciones y tamaño de partícula, sin olvidar evaluar la concentración del medicamento. ⁽¹²⁾

Dada la infinita posibilidad de combinaciones en una NPT es prácticamente imposible hacer estudios precisos de solubilidad pero se han observado algunas limitaciones.

El magnesio por ejemplo, es compatible a concentraciones de hasta 20 mEq/L; la forma de sulfato de magnesio es la preferida para proveer también el ion sulfato tan necesario. Cuando se administra el sulfato de magnesio el calcio no debe ser en la forma de sal de cloruro pues precipitará rápidamente como sulfato de calcio, el gluconato y el glucoheptanato de calcio reaccionan más lentamente necesitando varios días antes de la precipitación del sulfato de calcio. Actualmente, la concentración de magnesio compatible en una NPT es dependiente de la concentración de calcio dado que ambos son cationes divalentes y desestabilizan la emulsión lipídica. Generalmente la concentración de calcio y magnesio (sumándolos) no debe exceder los 20 mEq/L de solución. ⁽³⁶⁾

Cloruro y acetato de sodio y potasio, estos electrolitos son compatibles a cualquier concentración, por lo que no hay límites.

Insulina: únicamente la insulina humana recombinante se puede utilizar y es completamente compatible en cualquiera de las formas de nutrición parenteral y a cualquier concentración, sin embargo ha habido controversia con respecto a la

posibilidad de que la insulina se adhiera a las paredes de plástico o vidrio de los contenedores y en los equipos de administración, pero estudios sobre nutriciones adicionadas con insulina demostraron que del 53 a casi el 100 % se les pudo recuperar la insulina. Se ha encontrado que la adición de cantidades tan pequeñas como 10 U por litro de nutrición intravenosa es efectiva clínicamente para ligeras elevaciones de glucosa en sangre asegurando un alto nivel de disponibilidad; se debe tomar en cuenta que cuando se emplean filtros en línea de pocas micras se remueve una significativa cantidad de insulina de la solución. ^(37,38,39)

11. MÉTODOS DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS Y SU COMPATIBILIDAD EN UNA NPT

La co-administración o mezcla directa de medicamentos con la mezcla de nutrición no ha sido recomendada por la posible incompatibilidad, (tablas 8 y 9) incapacidad para dar un efecto, independientemente de la dosis o medicamento en particular o a la discontinuidad de este, por su inapropiada farmacocinética (si en la administración intermitente se requiere de una administración continua de antibiótico o metoclopramida por ejemplo), y por la posible contaminación de la línea central; sin embargo tiene también ventajas, decrementa las administraciones de fluidos, disminuye los sitios de punción y costos de preparación .

En general, hay 5 vías para administrar medicamentos en conjunto con la nutrición parenteral:

1. Administración de ambos usando conexión en Y directa en la línea de administración tal como un contenedor secundario.
2. Administración directa con los fluidos de la NPT.
3. Administración retrógrada cuando se requieren pequeños volúmenes de medicamento en pacientes pediátricos o neonatales.
4. Nutrición intravenosa cíclica para 12 o 20 horas para permitir la administración del medicamento por el mismo equipo de infusión al término de este tiempo y,
5. Administración por otra línea en un catéter de administración multilíneas.

posibilidad de que la insulina se adhiera a las paredes de plástico o vidrio de los contenedores y en los equipos de administración, pero estudios sobre nutriciones adicionadas con insulina demostraron que del 53 a casi el 100 % se les pudo recuperar la insulina. Se ha encontrado que la adición de cantidades tan pequeñas como 10 U por litro de nutrición intravenosa es efectiva clínicamente para ligeras elevaciones de glucosa en sangre asegurando un alto nivel de disponibilidad; se debe tomar en cuenta que cuando se emplean filtros en línea de pocas micras se remueve una significativa cantidad de insulina de la solución. ^(37,38,39)

11. MÉTODOS DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS Y SU COMPATIBILIDAD EN UNA NPT

La co-administración o mezcla directa de medicamentos con la mezcla de nutrición no ha sido recomendada por la posible incompatibilidad, (tablas 8 y 9) incapacidad para dar un efecto, independientemente de la dosis o medicamento en particular o a la discontinuidad de este, por su inapropiada farmacocinética (si en la administración intermitente se requiere de una administración continua de antibiótico o metoclopramida por ejemplo), y por la posible contaminación de la línea central; sin embargo tiene también ventajas, decrementa las administraciones de fluidos, disminuye los sitios de punción y costos de preparación .

En general, hay 5 vías para administrar medicamentos en conjunto con la nutrición parenteral:

1. Administración de ambos usando conexión en Y directa en la línea de administración tal como un contenedor secundario.
2. Administración directa con los fluidos de la NPT.
3. Administración retrógrada cuando se requieren pequeños volúmenes de medicamento en pacientes pediátricos o neonatales.
4. Nutrición intravenosa cíclica para 12 o 20 horas para permitir la administración del medicamento por el mismo equipo de infusión al término de este tiempo y,
5. Administración por otra línea en un catéter de administración multilíneas.

- A) aplicación en “Y”** mediante el cual la NPT sirve como vehículo de entrada a los medicamentos los cuales se administran en forma **intermitente**, permaneciendo en contacto con la NPT durante menos de una hora y,
- B) Suministro de medicamento en el mismo contenedor de la NPT**, el cual ha de estar en contacto el tiempo que tarda en administrar la misma, por lo general 24 horas.

Aciclovir	Inmunoglobulina	Fenilhidantoinato
Ampicilina	Manitol	Bicarbonato de sodio
Anfotericina	Metronidazol	Trimetoprim con sulfametoxazol
Ciclosporina	Ocreotida	

Tabla 8.-Medicamentos incompatibles con soluciones parenterales de dextrosa-aminoácidos.

Las ventajas de la aplicación de fármacos en la NPT son:

1. La cantidad de líquidos que se aplican para infundir el medicamento puede ser excesiva para algunos pacientes por lo que se reducirá dicho líquido.
2. Disminución de los puntos de inyección para el suministro de fármacos, que en enfermos desnutridos debe cambiarse con frecuencia cada a 48 a 72 horas para evitar tromboflebitis.

Aciclovir	Hierro dextrán
Anfotericina	Fenilhidantoinato
Amikacina	Vitamina A
Heparina	Vitamina C

Tabla 9.-Medicamentos incompatibles con la alimentación tres en uno.

Las ventajas farmacocinéticas con mantenimiento continuo son:

1. Regulariza la aplicación de aquellos fármacos que se adhieren a las superficies plásticas de la bolsa de nutrición como es el caso de la insulina.
2. Mejor costo-eficacia; es posible reducir las dosis del medicamento a infundir en 24h y la enfermera recupera tiempo al disminuir tomas de suministro por ejemplo (cimetidina, ranitidina).

Las **desventajas** de la aplicación de medicamentos en la NPT incluyen:

1. Mayor tiempo de contacto entre medicamento y la alimentación, que pueden favorecer la inestabilidad de la mezcla.
2. La suspensión de la NPT puede producir una caída súbita de los valores plasmáticos del medicamento, y una perfusión inconstante produciría variaciones en los parámetros farmacocinéticos.

Cefalotina	Famotidina	Isoproterenol	Fosfato de potasio
Cefoxitina	Furosemida	Lidocaina	Fitonadiona
Clindamicina	Gentamicina	Metildona	Ranitidina
Ciclosporina	Heparina	Metoclopramina	Fosfato de sodio
Digoxina	Hidrocortisona	Norepinefrina	Ticarcilina
Dopamina	Succinato	Penicilina G potasica	Tobramicina
eritromicina	Insulina	Cloruro de potasio	

Tabla 10.-Medicamentos compatibles en "Y" con alimentación tres en uno.

Las **ventajas** del suministro de medicamentos en “Y” con la NPT son:

- a) Reducción del líquido a infundir.
- b) Disminuir los puntos de inyección. ⁽³⁴⁾

Las **desventajas** del suministro de medicamentos en “Y” con la NPT vía central incluyen riesgos de infección por mayor manipulación del catéter; en las tablas 9 y 10 aparecen los medicamentos compatibles e incompatibles con alimentaciones “tres en uno”; en las tablas 11 y 12 medicamentos compatibles e incompatibles con sistemas en “Y” y con emulsión parenteral de lípidos.

Cloranfenicol	Famotidina
Ciclosporina	Difenhidramina
Heparina	Hidrocortisona
Insulina	Ranitidina

Tabla 11.-
Medicamentos compatibles en “Y”
(mezcla 1:1) con emulsiones parenterales
de lípidos.

Ampicilina	Acido clorhídrico
Aminofilina	Hierro dextrán
Fenilhidantoinato	Penicilina G potasi
Gentamicina	

Tabla 12.-
Medicamentos incompatibles con
emulsión parenteral de lípidos

Amikacina	Fluorouracilo	Metoclopramida
Aminofilina	Aciclovir	Mezlosilina
Cefazolina	Gentamicina	Sulfato de Morfina
Cefoperazona	Heparina	Nafcilina
Cefoxitina	Hidralacina	Neostigmina
Ceftazidima	Ácido Clorhídrico	Penicilina G Potásica
Ceftriaxona	Hidrocloridona	Pentobarbital Sódico
Cloranfenicol	Morfina	Pfitonadiona
Clorpromacina	Imipenema	Cloruro de Potasio
Clindamicina	Insulina	Fosfato de Potasio
Ciclofosmadida	Hierro dextrán	Ranitidina
citarabina	Isoproteronol	Sragramostim
Digoxina	Lidocaína	Fosfato de sodio
dobutamida	Sulfato de magnesio	Ticarcilina
Dopamina	Meperidina	Tobramicina
doxicilina	Metotrexato	Urocinasas
eritromicina	Metildopa	Vancomicina
famotidina	Metilprednisolona	

Tabla 13.-Medicamentos compatibles en "Y" con solución de dextrosa-aminoácidos.

Cuando se agregan medicamentos directamente a la NPT se debe considerar:

1.-Específicamente para la heparina que no exceda de 1 a 2 u/ml. Pues una dosis mayor favorece la separación de fases de la emulsión.

2.-No agregar dosis adicionales de vitaminas A y C proveídas por el MVI-12 adicionado en la mezcla de NPT (tres en uno).

Las preparaciones de multivitámicos son compatibles en casi cualquier concentración igual en nutriciones 2 en 1 que 3 en 1. Se ha encontrado que hay inestabilidad en la exposición a la luz, altas temperaturas y por la composición de la NPT. Para evitar dichas complicaciones las vitaminas deben adicionarse justo antes de administrar la NPT y es el caso de la vitamina C que se degrada fácilmente si se

almacena por una semana o más la cual se degrada a oxalato, si la cantidad de esta vitamina es demasiado alta, se puede llegar a formar oxalato de calcio, asimismo la vitamina C inactiva las vitaminas B12 y la vitamina K.^(39,40)

El ácido fólico puede precipitar en presencia de sales de calcio.

La vitamina A se aglutina rápidamente al plástico y al vidrio y es fácilmente oxidable.

La vitamina K no esta contenida en el perfil de multivitamínicos de adultos pero puede ser adicionada de manera individual a la solución o puede darse oral, en una infusión separada o intramuscularmente.

No se ha determinado la estabilidad de las dosis precisas de las anteriores vitaminas en las NPT y puede producirse degradación significativa en mezclas administradas en mas de 24 horas debido a la exposición a la luz y a la temperatura ambiente, con esto, la potencia puede estar disminuida de 50 a 90%.

3.- La dosis de ácido clorhídrico no debe exceder más de 100 mEq por litro y la solución final debe mantenerse a un pH mayor de 3.0 .

Entre los medicamentos que se emplean adjuntos a la NPT están:

La albúmina, que es estable y clínicamente efectiva en concentraciones tan altas como 35.5 g/L de NPT o hasta 12.5 g/L cuando la mezcla es 3 en 1.

Cuando se administra albúmina, la mezcla no podrá ser filtrada previo a la administración de la mezcla y deberá tenerse especial cuidado para evitar contaminación por bacterias y hongos.

La aminofilina se ha reportado que es estable con las mezclas 2 en 1 hasta por 48 horas y se recomienda que la mezcla no deberá tener altas concentraciones de calcio y fosfato con bajas concentraciones de aminoácidos o valores de pH bajos pues podrá resultar en la precipitación de fosfato de calcio, además se deberán hacer pruebas de estabilidad terapéutica sobre la dosis previo a la administración pues la dosis no podrá ser modificada una vez iniciada (los cambios se podrán hacer solo cada 24 horas cuando la solución sea sustituida).^(41,42,43)

En general, los antibióticos no son mezclados con ninguna solución de nutrientes y sin embargo pueden ser administradas a través de catéteres intravenosos separados. En suma, para hablar de la estabilidad de los antibióticos, esta vía no es la mas optima para muchos antibióticos para los cuales se han creado infusiones intermitentes con la mentalidad de alcanzar un máximo y a través de su crecientes niveles de eficacia bactericida o en toxicidad decreciente.

Esta vía de acceso se avalará únicamente cuando no haya otra posibilidad para administrar antibióticos con la nutrición parenteral o de manera intermitente por el mismo catéter. En la tabla 14 se mencionaran solo algunas de las concentraciones y la estabilidad de ciertos antibióticos que pueden mezclarse con una nutrición parenteral 2 en 1; la información de compatibilidad de antibióticos con la NPT 3 en 1 es muy limitada. En la mayoría de los casos, si es necesaria la co-infusión, se deberá seleccionar la infusión intermitente por el catéter central en el lugar de mezclar directamente con la solución de nutrientes.

ANTIBIOTICO	COMENTARIOS
Ampicilina	1 g/L se descompone rápidamente
Carbenicilina	8 g/L se descompone con el tiempo
Cefamandol	
Cefazolina	1 g/L
Cefalotina	2 g/L se descompone con las vitaminas, estable
Cefoxitina	
Cefapirina	
Cefradina	
Cloranfenicol	700 mg/L
Clindamicina	600 mg/L
Eritromicina	1 g/L
Gentamicina	80 mg/L se descompone con las vitaminas, estable
Kanamicina	500 mg/L se descompone con las vitaminas y con el tiempo
Meticilina	1.5 g/L estable
Mezlocilina	10 mg/ml estable por 24 hrs.
Oxacilina	500 mg/L
Penicilina G	5 mU vía i.m. estabilidad limitada
Piperacilina	20 mg/ml estable por 24 hrs.
Polimixina B	40 mg/L estable por 24 hrs.
Tetraciclina	500 mg/L
Ticarcilina	10 mg/ml estable por 24 hrs.
Tobramicina	80 mg/L

Tabla 14. -Pruebas de máxima compatibilidad de antibióticos con la NPT 2 en 1.

12. IMPACTO CLÍNICO

Los errores de medicación pueden provocarse por diferentes causas, que pueden incluir un mal diagnóstico, una mala prescripción, un mal etiquetado, por una mala dosificación, por un lamentable intercambio de pacientes o de medicamentos, por errores en la manufactura de los medicamentos, por administraciones incompatibles o incluso por automedicación, por un mal almacenamiento o hasta por una selección inapropiada de la vía de administración. ⁽⁴⁴⁾

Una de las causas más absurdamente importantes que provocan errores de medicación es una deficiente caligrafía de quien prescribe, lo cual es intolerable dado que puede obtenerse una lectura casi incomprensible, lo que conduce a error a los farmacéuticos que preparan y dispensan los medicamentos o a quien debe interpretar y/o suministrar las dosis oportunas; parece increíble pero solo en Estados Unidos se producen anualmente más de 7 000 muertes debido a ese tipo de errores. ⁽⁴⁵⁾

Otros factores que pueden contribuir a un error de medicación son solicitudes escritas incompletamente y el uso de abreviaturas. Sin embargo se dio el caso en que se conjuntaron diferentes causas, que produjeron la muerte de un bebé prematuro al que se le indicó como suplemento alimenticio gluconato de calcio en polvo para diluir y pasar vía nasogástrica, el farmacéutico le dispensa sulfato de cobre y zinc, la enfermera encargada de diluirlo no percata el color azul de la solución, lo administra y el paciente muere a las pocas horas, así la prescripción del medicamento por el médico no resulto suficiente, la dispensación del farmacéutico no fue la correcta y la enfermera no percató el error siendo ella la última posibilidad de detectar el error. ⁽⁴⁶⁾

En 1995 un niño de 7 años moría en el Martín Memorial Medical Center de Filadelfia al inyectarle un fármaco que después resulto ser incorrecto; el error residía en creer que la supervisión por parcelas era suficiente: "aunque se controle cada una de las partes del proceso, el sistema está por si mismo limitado porque siempre habrá algún punto ciego donde se habrá cometido el error, por lo que el control

deberá de ser entendido como un todo", en función de un resultado final; para este caso se dedujo que las causas fueron la escritura confusa en la petición de fármacos y la mala selección de dicho fármaco en el almacén, lo cual se propuso solucionar con nuevos formularios o sistemas de petición por red de ordenadores y la utilización de etiquetas más claras identificando los fármacos y con sistemas de códigos de barras. ⁽⁴⁷⁾

En un estudio retrospectivo de mortalidad asociado con errores de medicación reportados por la Food & Drug Administration (FDA) entre 1993 y 1998 donde se incluyeron 5366 reportes, el tipo más común de errores que resultaron en la muerte del paciente involucraban la administración de una dosis inapropiada (40.9%), administración del medicamento incorrecto (16%) y la utilización de la vía de administración incorrecta (9.5%). Las causas más comunes de error fueron un mal desempeño y deficiencia de conocimientos (44%) y, errores de comunicación (15.8%). Como ya se dijo los errores de medicación son eventos prevenibles que pueden ser la causa de una inapropiada medicación o un daño al paciente y se clasifican (revisar clasificación de errores de medicación) como una segunda alternativa como potencial o actual. Los errores potenciales se definen como reportes de confusión o una intuición de que el error puede ocurrir en el futuro. Los errores actuales pueden o no alcanzar al paciente. ⁽⁴⁸⁾

En un estudio que se hizo a gran escala en los Estados Unidos para determinar la relación entre hospitales (demográficamente hablando), personal, diferentes farmacias, cuidados externos para la salud y errores de medicación se evaluaron factores asociados con 430, 586 errores de medicación y 17,338 errores de medicación que adversamente afectaron pacientes como consecuencias de sus cuidados; los errores de medicación ocurrieron en un 5.07% de los pacientes admitidos cada año a estos hospitales, cada hospital experimentó un error de medicación cada 22.7 horas. En 1999 el Instituto de Medicina sugirió como reporte que los errores de medicación provocan de 44,000 a 98,000 muertes cada año. Estas muertes se incluyen entre las nueve más importantes causas de muerte en los Estados Unidos y se estima que el costo total por los errores de medicación es de \$17 billones a \$29 billones anualmente.

En este análisis se determinó que el 11% de los errores de medicación en los hospitales fueron los errores en la dispensación en la farmacia relacionado con medicamentos erróneos o en su concentración. ⁽⁴⁹⁾

En los hospitales españoles se produce un 13% de los errores de medicación según un reciente estudio realizado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), señalando que la media de los fallos es de un paciente por día y que no tiene consecuencias graves o fatales para los pacientes aunque podrían evitarse con una serie de medidas; apuntan que los factores para estos errores implican médicos, farmacéuticos del hospital, enfermería y el mismo paciente pero el punto clave es la prescripción, según indicó el Dr. Eduardo Echarri donde el 15% de los errores se deben a problemas en la legibilidad de las prescripciones de los facultativos añadió el Dr. Víctor Jiménez presidente del SEFH. El 90% de los fallos es previsible de hecho los servicios de oncología se han reducido a los errores hasta un 0.1% tras cambiar las formas de prescripción y utilizar un sistema informatizado; a los médicos se les indica que la prescripción se realice por escrito y de forma clara con todos los datos posible, al servicio de farmacia se le pide que minimice los errores de transcripción y a la enfermería que se confirmen las ordenes del médico, además que no acepten ordenes verbales y finalmente que se anote por escrito la vía de administración de los medicamentos. También se fija la atención en los pacientes y se les recomienda que se informen y que pregunten sobre el tratamiento y su finalidad "ningún paciente puede marcharse del hospital sin saber para que le sirve su tratamiento". ⁽⁵⁰⁾

Se ha dado el caso de errores de medicación con cloruro de potasio (KCl) intravenoso como consecuencia por no tomarlo como un medicamento de alto riesgo y la literatura de cuidados de enfermedades esta repleta de reportes como por ejemplo: una orden donde se escribió que se administraría vía intravenoso KCl fue erróneamente leído como promoverlo intravenosamente. Las quejas de sensación de ardor severo por parte del paciente causó que la enfermera detuviera la inyección del concentrado y evaluó que pudo haber pasado pudiendo darse la muerte del paciente; en otro caso se uso inadvertidamente una solución concentrada de KCl en

lugar de solución salina normal, el paciente cayó en una fibrilación ventricular pero fue oportunamente resucitado.

Durante una rutina de anestesia espinal una ampolleta de KCl concentrado se intercambio por bupivacaína, fue erróneamente abierta y administrada intratecalmente al paciente terminando en dolor, calambres y muerte a las 2 ½ horas después de la inyección.

Un paciente que debió recibir una serie de epinefrinas y solución salina normal recibió KCl concentrado intercambiado por la salina, el paciente sufrió un arresto cardiaco resultando en daños cerebrales.

Para una orden de furocemina por vía intramuscular se administro erróneamente KCl al paciente terminando en arresto cardiaco y muerte.

En un afortunado caso un medico realizo una orden por teléfono para 15 mEq de KCl, la enfermera escucho y trascibió "50" ordenando esta alta dosis a la farmacia por que no había realmente KCl disponible en estas unidades, la orden fue cuestionada y aclarada resultando en la administración de la dosis correcta gracias al personal de farmacia. ⁽⁵¹⁾

13. METODOLOGIA

El material que en este trabajo se emplea es básicamente documentos generados en la medicación de mezclas intravenosas las cuales son prescripciones medicas, que habrán de ser recibidas en el establecimiento por cualquiera de las vías (que se ponen a disposición de quienes solicitan las mezclas) como son módem, teléfono y fax .

- 1.- Se hizo la recopilación de los documentos (específicamente solicitudes de mezclas).
- 2.- Se clasificaron primeramente en el tipo de medicamento solicitado, ya fuera NPT, antibiótico u oncológico.
- 3.- Se seleccionaron las solicitudes de NPT de acuerdo con los objetivos planteados para este trabajo.
- 4.- El tiempo de recopilación fue de 6 meses.
- 5.- Se clasificaron cada solicitud de NPT en base al tipo de error en que pudieran incurrir (su causa) y de acuerdo a la clasificación propuesta en este mismo documento.
- 6.- El total de mezclas que incurrieron en la posibilidad de error específico se manejan en % de mezclas, frecuencia de ocurrencia de cada error sin que esto dependa directamente del tiempo.

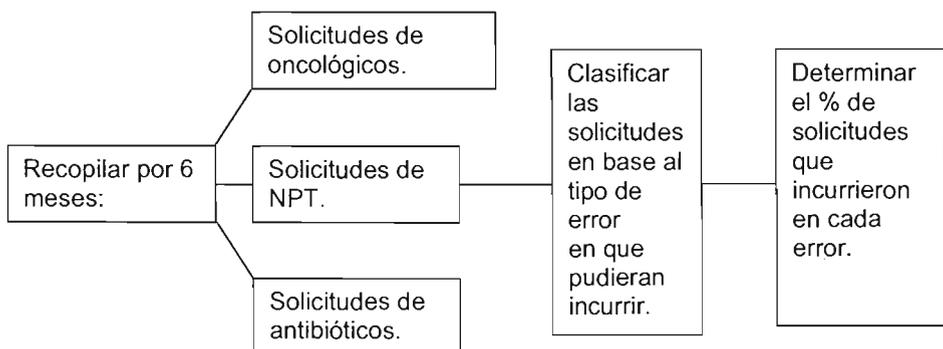


Diagrama de a seguir para la realización del estudio de errores de medicación sobre prescripciones de Nutrición Parenteral Total.

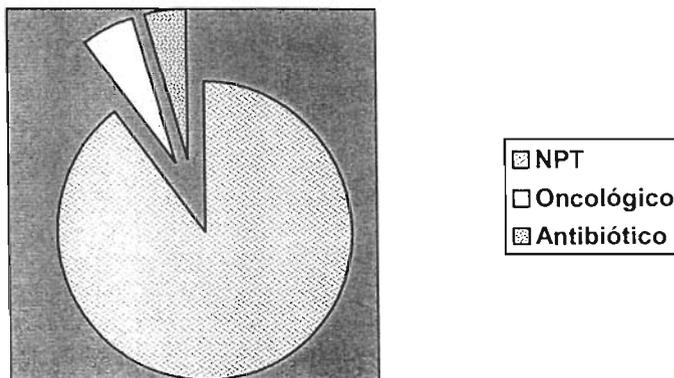
14. RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

El total de mezclas solicitadas en el lapso de tiempo especificado (seis meses) fue de 16510 mezclas de administración intravenosa (solicitadas por las tres vías puestas a disposición por parte de la central de preparación de mezclas como son fax, teléfono y modem, a los diferentes servicios) de las cuales 14 810 fueron solicitudes de nutrición parenteral, 954 quimioterapias y 746 medicamentos antibióticos. (tabla 15)

TIPO DE MEZCLA	# DE CASOS	%
Total de mezclas:	16 510	100
Solicitud de mezclas de nutrición parenteral	14 810	89.70
Solicitud de mezclas de oncológicos	954	5.77
Solicitud de mezclas de antibióticos	746	4.51

Tabla 15.- Total de mezclas solicitadas en un lapso de 6 meses y el porcentaje de cada tipo de mezcla preparados. Nótese que predominan las solicitudes de NPT.

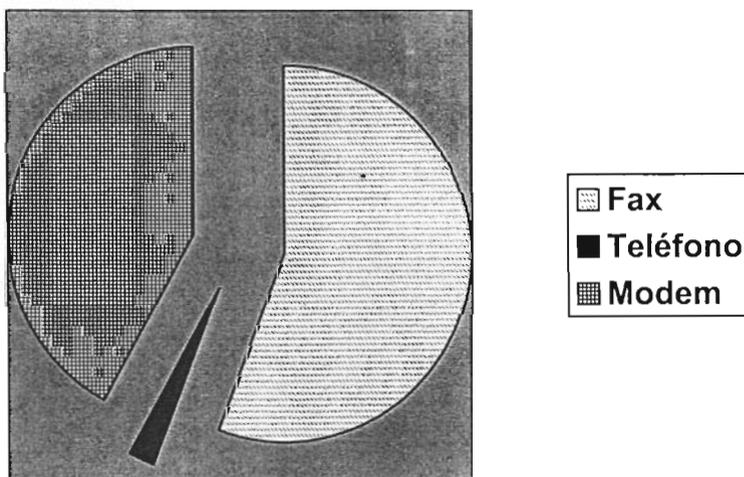


Gráfica 1.-Tipo y porcentaje de mezclas recibidas. Se puede observar que la mayor parte de las mezclas recibidas en el periodo de estudio predominan las de Nutrición Parenteral Total (NPT).

De las 14 810 nutriciones parenterales solicitada 5 670 fueron recibidas por via fax, 8 759 se recibieron por medio de un sistema electrónico (modem) y solo 381 se recibieron por vía telefónica. (Tabla 16)

VIA DE RECEPCIÓN DE LAS SOLICITUDES DE MEZCLAS	# de casos	%
*Solicitud de mezclas de nutrición parenteral	14810	100
Solicitudes de mezclas de NPT recibidas por fax	8759	59.14
Solicitudes de mezclas de NPT recibidas por modem	5670	38.28
Solicitudes de mezclas de NPT recibidas por teléfono	381	2.57

Tabla 16.- Diferentes vías de recepción de solicitudes. Se deberá considerar en esta tabla que el porcentaje se calculara en base al total de solicitudes de NPT exclusivamente.



Gráfica 2.-Vías de solicitud de NPT. Podemos ver que en esta gráfica la vía de solicitud que predomina es por Fax siendo la vía más disponible económicamente hablando, le sigue la vía Modem que en general es de mejor calidad y finalmente por teléfono que podría acarrear diversos problemas de comunicación.

Las que pudieron presentar una ilegible caligrafía son, entre las solicitudes que se recibieron por vía fax el, 47.12 %, las cuales acumularon 4 128.(tabla 17) (Ejemplo anexo 6)

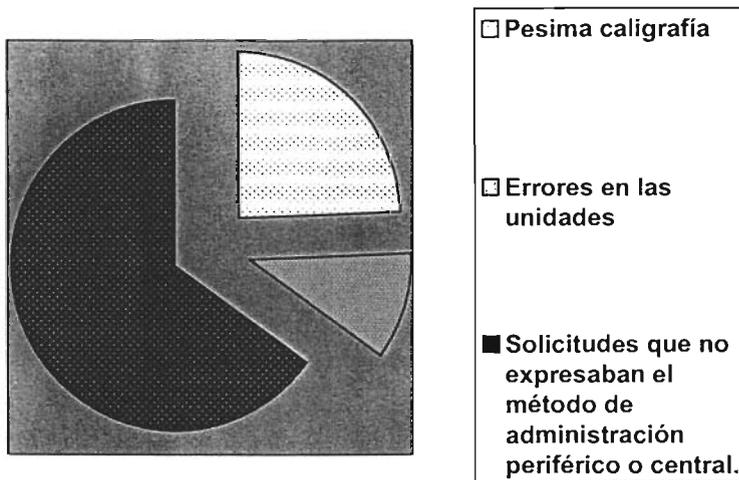
De toda la población de mezclas observadas 8575 requirieron disminuir la cantidades de electrolitos (sodio, potasio, calcio y magnesio) solicitados por los prescriptores. (tabla 18)

328 prescripciones de nutrición parenteral presentaron incompatibilidad al solicitar mezclas donde se adicionaban heparina con ácidos grasos omega 3 y omega 6; al solicitar en ciertas ocasiones algún antibiótico; al solicitar hierro dextrán. (Tabla 18)

Los aminoácidos tienen la capacidad de aceptar o donar iones hidrógeno en mayor o menor grado dependiendo de las características de su estructura (tamaño de la cadena, y posición de sus terminales carbonilo y amino) esta capacidad depende también de la concentración de aminoácidos en la solución de esta manera 5230 presentaron una concentración baja de aminoácidos (menor al 1.5%) requiriendo que las concentraciones de sales se disminuyeran todavía mas para que la solución tuviera estabilidad química. (tabla 18)

*SOLICITUD DE MEZCLAS DE NUTRICION PARENTERAL:14 810	# de casos	%
Solicitudes de mezclas de NPT con pésima caligrafía	4 128	29.21 (47.12 % del total recibido únicamente por fax)
Solicitudes de mezclas de NPT con errores en las unidades empleadas para determinar las cantidades de cada uno de los componentes	1 825	12.32
Solicitudes de mezclas de NPT que sí expresaban el método de administración central o periférico a utilizar para infundir la NPT	3 807	25.27 (74.73% no lo expresaron)

TABLA 17.-Errores en las solicitudes que no se hizo buen uso del formato estandarizado.



Gráfica 3.-Errores en la utilización de formatos estandarizados. Deberá entenderse que las solicitudes con pésima caligrafía se extrajeron de las recibidas únicamente por fax y que cada una de estas variables es independiente. Por otra parte se observa que la mayoría de las solicitudes no expresan la vía de administración que se empleara para infundir la mezcla.

1 825 solicitudes presentaron errores en las unidades empleadas en la especificación de las cantidades de cada componente de la mezcla NPT (regularmente intercambiando mEq, ml, mEq/kg, g y mg) al no emplear los formatos normalizados (estandarizados) (anexo 5) de una manera adecuada sucesos descubiertos por la disparidad o por la inestabilidad que la mezcla presentaba.

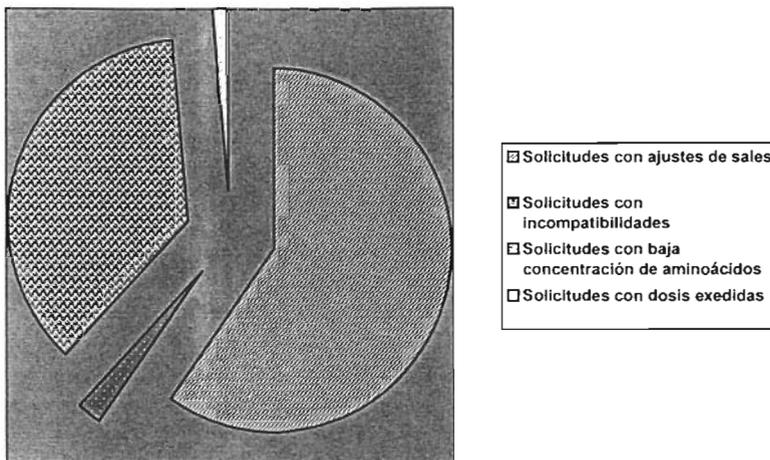
(tabla 17)

Los medicamentos que regularmente se mezclan con las NPT son heparina, carnitina, insulina, y ranitidina, donde se encontró un total 213 que excedían las dosis recomendadas (límites clínicos) principalmente insulina y heparina. (tabla 18)

*SOLICITUD DE MEZCLAS DE NUTRICION PARENTERAL:14 810	# de casos	%
Solicitudes de mezclas de NPT que requirieron ajustar las sales de los electrolitos disminuyéndolos para conseguir estabilidad química	8 575	57.9
Solicitudes de mezclas de NPT que presentaron incompatibilidad teórica	328	2.21
Solicitudes de mezclas de NPT que presentaron una concentración baja de aminoácidos (menor al 1.5 % con respecto al volumen total alcanzado por la mezcla)	5 230	35.31
Solicitudes de mezclas de NPT que excedían las dosis recomendadas para alguno de los componentes de la NPT	213	1.43
Solicitudes de mezclas de NPT que no tenían actualizado el peso del paciente pediátrico	30	0.2*

Tabla 18.-Solicitudes que requirieron cambios en la concentración de alguno de sus componentes. Estas son solicitudes de NPT en las cuales las cantidades de los componentes o al menos alguno excedían las cantidades teóricas recomendables en estabilidad, dosis o compatibilidad.

*Dato aproximado no registrado obtenido al momento de corroborar el fax.

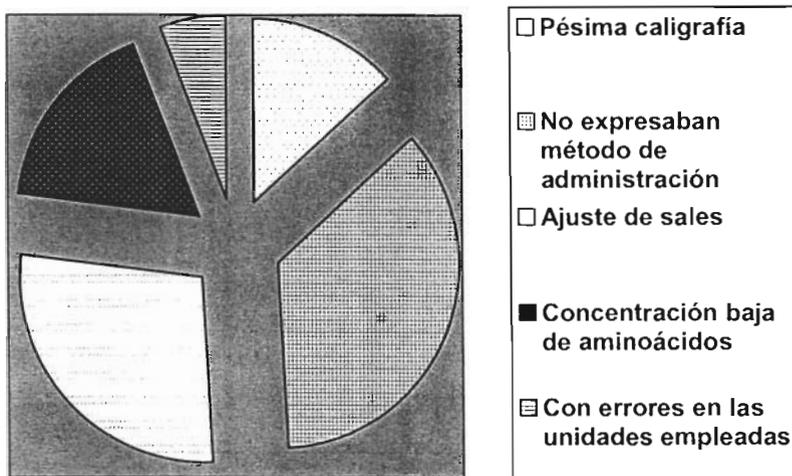


Gráfica 4.-Solicitudes que requirieron cambios en las concentraciones de alguno de sus componentes. En esta gráfica se analiza, del contenido de la fórmula características de los componentes para dar estabilidad y compatibilidad a la mezcla física, de lo cual se requirió principalmente disminuir las sales en lo cual influye drásticamente la concentración de aminoácidos.

De todas las solicitudes de NPT solo un servicio especificaba cotidianamente la vía de administración por la que sería administrada la mezcla cuyo número alcanzó 3807 solicitudes en estos 6 meses de estudio. (tabla 17)

De manera general podemos ver que los resultados de mayor trascendencia por su incidencia en la recopilación de los datos al observar las solicitudes de Nutrición Parenteral Total (NPT) recibidas por las tres vías disponibles (fax, módem y teléfono) se observa que de las 14 810 solicitudes que se revisaron, 4 128 presentaron una pésima caligrafía, la gran mayoría (11 003) no expresan la vía de administración para infundir la mezcla, 8 575 requirieron disminuir la concentración de cuando menos uno de los electrolitos para conseguir una mezcla estable, situación grandemente influenciada por la concentración de aminoácidos (5 230) tenían una baja concentración de aminoácidos y el volumen total que alcance la mezcla.

Así mismo hubo 1 825 solicitudes que tenían algún error en las unidades empleadas para definir las cantidades de su respectivo componente.



Gráfica 5.-Conjunto de errores de prescripción. En esta grafica se representan en conjunto los diferentes errores de prescripción.

15. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Las posibilidades de recepción de las solicitudes que pone a disposición este centro de mezclas intravenosas son: vía fax, modem o por teléfono.

La que más se ha empleado es solicitar por vía por fax por ofrecer todos los datos que los prescriptores obtienen de los expedientes de los pacientes y sobre todo, por la información requerida por los formatos normalizados (anexo 5), perfectamente establecidos, datos que se deben comprobar con una llamada posterior al envío del fax, asegurando que cada dato fuera el correcto, sin embargo, al llenar a mano dichos formatos la pésima caligrafía (anexo 6) es lo que salta a la vista llegando incluso al extremo de no comprender siquiera el nombre del paciente; estos formatos preestablecen las unidades con que deberán reportarse las cantidades solicitadas de cada medicamento y cada componente de la mezcla, pero, al transcribir los datos el personal no acreditado, omiten o modifican las unidades sin especificar que este acto se realizó, dejando una cantidad con la unidad sin corregir provocando la posibilidad de error o colocan la cantidad de medicamento en otro que "se parece" a su percepción, por su nombre o presentación (cloruro de potasio y fosfato de potasio; cloruro de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio y acetato de potasio); al sobreponer la cantidad de un medicamento sobre la línea o espacio que correspondería a otro se podría provocar la administración de un medicamento erróneo (insulina en lugar de heparina o viceversa); al omitir la especificación de que las cantidades de medicamento dependerá del peso del paciente sobre todo en casos de pacientes pediátricos (miliequivalentes/kilo por miliequivalentes totales); en 32 ocasiones (tabla 18) no se especificó el peso actualizado del paciente (anexo 7), lo que esto provocaría, es una mala dosificación de acuerdo con las necesidades del paciente: dada la existencia de formatos especiales para adultos y pediátricos ofrecidos por este centro de mezclas resultaría erróneo usar uno para otros y de ser así que no se especificara que se trata de un paciente pediátrico cuando según el formato 'se administrará' MVI adulto (por ejemplo); del mismo modo, el desconocimiento de los límites clínicos y químicos puede conllevar al error de corroborar una información errónea desde su transcripción .

La segunda vía para solicitar las nutriciones mas empleada fue via electrónica (modem) por medio de un sistema en red que se les ofrece a los clientes (hospitales y médicos particulares para que puedan capturar los datos correctos ellos mismos en un formato perfectamente adecuado a fin de evitar problemas con la legibilidad de la escritura; sin embargo, también por esta vía se tiene la responsabilidad por parte del personal del centro de mezclas (plenamente calificado y capacitado) para definir estabilidades, incompatibilidades y dosis tomando en cuenta los limites clínicos y químicos establecidos en bibliografías recientes, al ofrecerles esta herramienta, se asegura al mismo tiempo una responsabilidad por parte de los prescriptores al obligarse a emplear esta firma electrónica (la cual será utilizada solo por personal especialmente calificado); de esta manera se encuentra que el error mas frecuente que es la poca legibilidad de los prescriptores se pudo evitar totalmente, asimismo la falta de comunicación puesto que se requieren comentarios obligatorios a la hora de "solicitar" las mezclas, por lo tanto se podría generar un error solo por incompatibilidad, inestabilidad o dosis erróneas, posibilidades que deberán ser detectadas por los farmacéuticos que manipulen y procesen esta información; por lo tanto se puede observar que se deslinda gran cantidad de responsabilidad para quienes capturen y envíen los archivos con la información de las solicitudes de NPT para lo cual deberán estar perfectamente capacitados, en esta vía también se incluyen datos personales del paciente y su perfecta ubicación, ofrece toda una gama de posibles componentes de la mezcla; así mismo y de gran utilidad para los prescriptores se obtienen datos calculados teóricamente (dependiendo de la concentración de los componentes) de osmolaridad, kilocalorías aportadas por aminoácidos y carbohidratos, concentración de Nitrógeno y pH así como su caducidad a temperatura ambiente y en refrigeración. De igual manera, en la central de preparación de mezclas, el sistema esta alimentado con limites químicos y clínicos para lo cual se deberá recalcular la cantidad asegurando la total calidad de la mezcla dependían de la concentración de aminoácidos, del peso del paciente si fuera el caso y del volumen total que alcance la mezcla.

La ultima vía posible para la solicitud de mezclas es por teléfono (posibilidad obsoleta en los actualizados procedimientos estandarizados) la cual se emplea solo en casos extremos en que no se cuente en absoluto con ninguna otra posibilidad de

vía de solicitud (situación que deberá corregirse a la brevedad), en esta vía se pueden provocar muchos errores ante la posibilidad de omitir algún dato por parte de quien lo dicta o por parte de quien la recibe, incluso no se cuenta con la firma de autorización del médico que prescribe; podrían suponerse lógicos datos que no lo son (como el tipo de multivitamínico, si las concentraciones dependen del peso del paciente o no, si se requiere un volumen total de la mezcla específico, etc). Se pueden intercambiar mezclas de un paciente y otro, puede omitirse la ubicación del paciente retrasando se entrega eficiente podría también emplearse unidades incorrectas y hasta tener confusión en cuanto al dato del peso del paciente.

16. CONCLUSIONES

1. Se evaluó la frecuencia de ocurrencia de errores de medicación durante 6 meses expresados sobre las prescripciones de Nutrición Parenteral Total.
2. Los errores de medicación más frecuentes presentes en las prescripciones de NPT de acuerdo a los resultados obtenidos de la observación son:
 - ❖ Solicitudes con una pésima caligrafía (error tipo 1 categoría A), con un 47.12% del total de faxes recibidos. ⁽¹⁰⁾
 - ❖ Solicitudes a las cuales se requirió disminuir las cantidades de sales a mezclar para obtener mezclas estables (error tipo 2 categoría B), con 59.7 % del total de solicitudes recibidas para NPT. ⁽¹⁰⁾
 - ❖ Solicitudes en las cuales a la mezcla se adicionará bajas cantidades de aminoácidos con lo que, si las sales y aditivos estaban en su límite químico, habrá que reajustar las cantidades, con un 35.31% de ocurrencia.
 - ❖ Casi ningún servicio expresaba el método de suministro para la administración intravenosa de la mezcla (si esta sería central o periférica), con un 74.73% que no lo expresaba. ^(66,67,68)
3. Los errores de medicación se pueden suscitar en casi cualquier momento del proceso desde el diagnóstico del paciente hasta la administración del medicamento al paciente en cualquiera que sea el protocolo.
4. El diagnóstico, prescripción y solicitud de los medicamentos y fórmulas será absoluta responsabilidad del personal competente por lo tanto llenar un formato de manera inadecuada (a mano, con pésima caligrafía, intercambiando unidades, etc.) conllevará a malinterpretar la información que es necesaria para preparar una NPT de calidad, generando por lo tanto errores de medicación.
5. Será entonces responsabilidad de los farmacéuticos del centro de mezclas entregar una mezcla de la mas alta calidad.
6. En la interconexión de estas dos partes (prescriptores y farmacéuticos del centro de mezclas) está el envío-recepción de solicitudes que imprescindiblemente deberá ser también de la mas alta calidad (Vía modem).
7. Los errores de medicación deberán ser visualizados principalmente por el personal asignado para ello en cada unidad médica que ofrezca este servicio.

En cuanto al proceso de preparación, acondicionamiento, dispensación, envío (responsabilidades del personal del centro de mezclas) se presentan y recomiendan una gran gama de procedimientos estandarizados propuestos por la ASHP (AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACY) para disminuir la probabilidad de que ocurran errores de medicación asimismo se resumen algunos puntos de la NOM-059 que aplican también a este tipo de establecimientos y ayudaran a mejorar la calidad de servicio de éstos.

17. PROCEDIMIENTOS ESTANDARIZADOS PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE ERRORES DE MEDICACIÓN

17.1 Educación, aptitudes y acreditación. Todos los escenarios de práctica deben establecer políticas y procedimientos que aseguren que los profesionales del cuidado de la salud que prescriben, preparan, dispensan y administran medicamentos, y que dan seguimiento a los pacientes que reciben dichos medicamentos, sean competentes en el desempeño de dichas funciones.

En el caso de los farmacéuticos y enfermeras, el proceso de acreditación debe incluir la educación y experiencias específicas o la certificación de un consejo especializado.

Más aún, las organizaciones del cuidado de la salud deben exigir a todo el personal que prescribe, prepara, dispensa, administra y maneja fármacos peligrosos (si este fuera el caso) y materiales que están contaminados con fármacos peligrosos, así como a todas las personas que puedan estar expuestas a este tipo de materiales durante el desempeño de su trabajo, que terminen la capacitación y evaluación apropiadas para el trabajo. Éstas deben demostrar sus aptitudes, conocimientos y desempeño en lo referente a las técnicas y procedimientos del manejo seguro (prevención de la exposición de sí mismos, otras personas y el ambiente y manejo del riesgo accidental) de fármacos peligrosos. Dichas aptitudes deben volverse a evaluar cada año, o con mayor frecuencia, si se presentan problemas de desempeño. Es responsabilidad de los administradores y del personal de supervisión del sistema de aplicación de la medicación conocer las restricciones gubernamentales actuales que limitan o prohíben a algunos profesionales del cuidado de la salud la preparación y administración de los medicamentos.

Los profesionales del cuidado de la salud que participan en un proceso de aplicación de la medicación y aquéllos que vigilan que los pacientes reciban estos medicamentos deben estar bien informados y tener a la mano la información actualizada acerca de cada uno de los siguientes factores sobre los productos farmacéuticos que se utilizan en su caso:

1. Nombres de las formulaciones de los medicamentos disponibles a utilizar.
2. Indicaciones y si estas indicaciones cumplen con el proceso de etiquetado aprobado por la FDA, o si son parte de un protocolo de investigación.
3. Vías de administración.
4. Esquemas de administración.
5. Dosis apropiadas y, en su caso, restricciones de dosis máxima de medicamento que puede proporcionarse en forma segura durante una sola administración.
6. Condiciones apropiadas de manejo.
7. Efectos potenciales adversos .
8. Interacciones potenciales de los medicamento.

En cada escenario en el que un paciente recibe una terapia deben existir oportunidades de educación profesional y técnica continuada relacionada con el uso de los medicamentos.

17.2 Comunicación y acceso a la información. Muchos de los errores que se presentan en el proceso de aplicación de la medicación se deben a la información inadecuada específica del paciente. Los registros médicos de los pacientes deben estar organizados y disponibles de inmediato para el uso de todos los profesionales de la salud que prescriben, dispensan y administran medicamentos para que, de esta forma, sea posible la confirmación independiente del cumplimiento de todos los criterios antes de empezar el tratamiento. En algunos casos, las disciplinas individuales pueden tener registros adicionales del paciente que complementan el registro médico principal del paciente.

Los profesionales que ejercen en lugares donde los farmacéuticos no participan en el cuidado del paciente, también deben documentar y mantener los perfiles de medicación de sus pacientes. Los perfiles de medicación de las terapias deben incluir al menos la siguiente información:

1. Nombre del paciente y código o número de identificación.
2. Breve historia clínica que identifique el diagnóstico del paciente.

3. Efectos adversos relacionados con los fármacos, alergias y sensibilidad relativa a los medicamentos, nutrientes y alimentación.
4. Datos estadísticos que pueden afectar la intensidad del tratamiento, en particular, aquéllos necesarios para calcular la dosis del medicamento, incluyendo la altura, peso, superficie corporal (BSA), edad, sexo y valores del laboratorio pertinentes (p. ej., creatinina sérica, depuración de creatinina, transaminasas hepáticas).
5. Datos acerca de todas las medicaciones que se han aplicado al paciente, incluyendo la fecha de prescripción del medicamento, si ésta difiere de la fecha de preparación y administración, fecha de preparación y dispensación, si ésta difiere de la fecha de administración, identidad del medicamento, dosis del medicamento, dosis total del medicamento administrada por intervalo unitario (es decir, día, semana, ciclo de tratamiento), vía de administración, esquema de administración en función del plan de tratamiento (p. ej., cada tres horas, días 1, 8 y 15), velocidad de administración (cuando sea necesario), duración prescrita de uso (p. ej., número de dosis a administrar, número de horas de tratamiento, días, o semanas), identidad del fabricante del producto, números de lote del producto y fechas de expiración en el caso de medicamentos dispensados de esa institución.
6. Ingredientes adicionales y agentes de dilución, así como cantidades empleadas en medicamentos compuestos en forma extemporánea.
7. Referencias principales que describen el régimen de tratamiento.
8. Historial del tratamiento actualizado, incluyendo el ciclo de tratamiento o el número de cada repetición del tratamiento, fechas en las que el paciente recibió su último tratamiento, tolerancia del tratamiento anterior y la cantidad acumulada del medicamento administrado previamente en el caso de medicaciones con límites absolutos establecidos de dosis acumulada (p. ej., antraciclinas, bleomicina) o restricciones en cuanto a la administración repetitiva en función del tiempo.

17.3 La atención ambulatoria, la atención en el hogar y las organizaciones de salud son vulnerables a los mismos errores de comunicación e interpretación que se presentan en los hospitales. Estos escenarios y las estructuras organizacionales, sin embargo, introducen posibilidades adicionales de errores de omisión y duplicación

cuando se proporcionan tratamientos y otros servicios en diversos lugares en los cuales participan más de un profesional o grupo de profesionales de la salud. En los hospitales y en los sistemas integrados de salud, la información médica específica del paciente se ha comunicado tradicionalmente a través de un sólo registro médico global. En contraste, los profesionales de la práctica privada, la atención en el hogar y las organizaciones de salud, por lo general, no pueden depender de la disponibilidad de un registro médico global, debido a que la prescripción, preparación y administración del medicamento puede llevarse a cabo en instituciones ubicadas en otro lugar.

17.4 Normalización de la orden de medicación. Hasta el punto en que sea posible, deben normalizarse la prescripción, preparación, dispensación y administración de medicamentos. Las instituciones de atención a los pacientes deben generar y usar formularios de orden de medicación normalizados e impresos previamente o bien, formularios que puedan extraerse de una base de datos computarizada para la solicitud de tratamientos de uso frecuente, así como de otros servicios relacionados con estos tratamientos. Los formularios de orden de medicación normalizados y bien diseñados reducen los errores potenciales ya que organizan la información del tratamiento en un formato claro, consistente y uniforme.

Los formularios normalizados deben crearse con la colaboración de todos los profesionales del cuidado de la salud locales que prescriben, preparan y administran medicamentos. Los formularios deben estar impresos previamente y contener la información específica del tratamiento, como los nombres genéricos del fármaco, las especificaciones de la dosis de dicho fármaco y las modificaciones de la dosis en función de las variables específicas del paciente, además de las vías y esquemas de administración. También deben incluir un espacio para que los médicos prescriptores escriban los resultados de las pruebas del laboratorio que afectan las dosis, las velocidades de administración y la duración del tratamiento. Estos formularios también pueden permitir a los médicos prescriptores programar las pruebas del laboratorio y solicitar otros servicios para que la atención del paciente sea total.

Los formularios de orden de medicación normalizados simplifican y aceleran la orden de medicación al exigir que los médicos prescriptores proporcionen sólo la información específica del paciente como:

1. El nombre del paciente y el código o número de identificación.
2. La fecha en que se generó la orden.
3. La hora y fecha de administración de los tratamientos.
4. Los valores del laboratorio específicos del paciente (es decir, altura, peso corporal, BSA, valores del laboratorio pertinentes) a partir de los cuales se calcularon las dosis y las velocidades de administración.
5. Dosis de medicamentos y velocidades de administración planeadas, en función de los factores específicos del paciente, y las dosis y velocidades calculadas que se van a administrar.
6. Las alergias y sensibilidad del paciente a los medicamentos y alimentación.
7. El nombre y firma del médico prescriptor .
8. El número de teléfono, beeper o número de fax del médico prescriptor (u otra forma de comunicarse con el médico prescriptor).

Los formularios preimpresos deben especificar el tratamiento que se va a administrar de acuerdo al número de protocolo o referencia de publicación.^{3,7}

En el caso de los tratamientos en investigación, los formularios normalizados también deben incluir el nombre del estudio y el número de protocolo. Pueden utilizarse formularios con código de color, p. ej., para designar los diferentes tipos de tratamiento, como los medicamentos comercializados y los que están en investigación.

Los formularios de orden normalizados eliminan muchos de los problemas relacionados con la mala interpretación de las órdenes de medicación que, por lo general, se asocian con las órdenes no normalizadas; sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben estar conscientes de que esos errores de medicación pueden ser el resultado de una escritura ilegible. Los formularios preimpresos de usos múltiples que listan los medicamentos en orden alfabético también pueden

contribuir a prescribir errores en el caso en que aparezcan dos nombres de fármacos similares muy cercanos entre sí. Debido a que el papel rayado puede oscurecer los detalles de las órdenes de un médico prescriptor, las formas deben imprimirse en papel sin rayar.

17.5 Recomendaciones estandarizadas para los sistemas de prescripción y para los médicos prescriptores.

La prescripción de medicamentos parenterales, es complicada debido a la gran variedad de publicaciones que dan a conocer indicaciones, dosis y esquemas de administración que no se apegan al de etiquetado del producto aprobado por la FDA.

Los tratamientos se basan con frecuencia en informes preliminares, meta-análisis e información prometedoras aunque anecdótica. Los médicos prescriptores tienen que tener gran cuidado a fin de interpretar correctamente esta información y comunicar las órdenes de medicación de una manera clara a otros profesionales del cuidado de la salud.

Los administradores del sistema deben sopesar la necesidad de solicitar que las órdenes de administración de medicaciones parenterales prescritas por médicos practicantes sean avaladas por un médico calificado, con experiencia en esta especialidad, para no cometer errores de interpretación y prescripción. ⁽¹¹⁾

Los profesionales del cuidado de la salud (médicos), con los conocimientos clínicos apropiados para prescribir medicamentos, deben recibir una orientación completa sobre las políticas y procedimientos locales relacionados con tales prescripciones, antes que se les permita ordenar que se le administren a un paciente.

Los profesionales del cuidado de la salud deben efectuar de manera local modificaciones normalizadas a las dosis y esquemas de administración para cada medicación. Las modificaciones al tratamiento deben ser adecuadas para cada paciente con las siguientes características:

(1) patologías preexistentes y cuya salud puede verse comprometida por el tratamiento con algún medicamento en particular o de acuerdo con las necesidades nutricionales personalizadas en cada día y/o dependiendo de la eficacia de la medicación, según sea el caso.

(2) antecedentes de efectos severos, prolongados o acumulativos después de la administración de tratamientos previos,

(3) función psicológica dañada que predispone a los pacientes a respuestas farmacodinámicas alteradas (p. ej., daño renal o hepático) y

(4) desempeño bajo o menor. ⁽¹¹⁾

Los profesionales de la salud deben establecer instrucciones estandarizadas para la prescripción de los medicamentos que se administran concomitantemente con medicaciones específicas. Las instrucciones de uso de medicamentos para cuidados complementarios y agentes auxiliares deben estar disponibles para todos los profesionales del cuidado de la salud que prescriben, preparan y administran medicamentos, y para las personas que llevan a cabo seguimientos clínicos.

Cuando se generan órdenes de medicación en un escenario donde los formularios de orden preimpresos, CPOE, y otros medios mecánicos o electrónicos (p. ej., una máquina de escribir), no están disponibles, los médicos prescriptores deben escribir en forma legible los nombres de las medicaciones, dosis, vías de administración y esquemas de administración con letra de molde ordinaria y números arábigos. Salvo que el médico prescriptor no lo considere adecuado, las órdenes de medicación escritas a mano incluirán las indicaciones para las que se prescriben (p. ej., boca lastimada, náuseas, leucemia linfocítica crónica, septicemia, colonoctomía, coma, prematuridad, intolerancia a la lactancia).

Cuando un tratamiento parenteral (ordenación, preparación y administración) se coordina en un solo lugar, es responsabilidad del médico prescriptor o de los investigadores principales cuando se llevan a cabo ensayos clínicos, proporcionar la información sobre el tratamiento (p. ej., protocolos, reimpressiones de las publicaciones) a aquellas personas que preparan y administran las medicaciones y vigilan la evolución del paciente.

Asimismo, es responsabilidad del médico prescriptor contestar a las preguntas y proporcionar información a otros profesionales del cuidado de la salud cuando se dé inicio a un tratamiento en un sitio geográficamente apartado del lugar donde se encuentra el médico prescriptor. Los médicos prescriptores, investigadores clínicos y personal médico responsable deben proporcionar de inmediato una copia completa impresa (o reproducida de manera electrónica) del régimen del tratamiento a los profesionales del cuidado de la salud que preparan y administran medicamentos.

17.6 Control de la calidad. En colaboración con los profesionales del cuidado de la salud que prescriben y administran medicaciones, los farmacéuticos y las personas que preparan y dispensan éstas deben tomar la iniciativa de establecer y manejar programas de control de calidad para sus sistemas de aplicación de la medicación. Estos programas deben incluir preeminentemente sistemas de vigilancia y presentación de informes que rastreen los errores de medicación reales y potenciales, y evalúen las causas proximales por las que ocurrieron los mismos entre los procesos y sistemas, y las medidas preventivas. ^(15,16)

La ventaja principal de la participación multidisciplinaria es que las perspectivas y métodos de cada disciplina para concepción de los defectos y soluciones del sistema se pueden incorporar en el diseño de estrategias para prevenir errores de medicación. Es esencial la información confidencial para que tenga éxito el sistema de vigilancia y presentación de informes de los errores de medicación. Sólo mediante la comprensión de lo que causa y contribuye a que sucedan, se podrá reducir el número de éstos. Cuando se diseña un sistema de vigilancia y presentación de informes de los errores de medicación, se debe poner énfasis en comprender por qué se presentan y no en tratar de culpar o censurar al personal. ⁽¹⁷⁾

17.7 Adquisición y almacenamiento de los medicamentos. Siempre que sea posible, los farmacéuticos que seleccionan y adquieren medicamentos deben esforzarse por minimizar o eliminar los envases parecidos de los productos farmacéuticos y limitar la disponibilidad de diferentes tamaños de viales para medicaciones parenterales.⁽¹⁸⁾

Las adiciones frecuentes a la variedad de productos farmacéuticos disponibles y los cambios entre los productos farmacéuticos alternativos del fabricante pueden contribuir a errores de aplicación de la medicación, por lo que esta práctica debe evitarse. Siempre que sea posible, no se deberán almacenar los productos farmacéuticos con nombres y envases similares uno al lado del otro. Los sistemas de aplicación de la medicación que llevan un recetario, deben separar los productos que no tienen recetario de los que aparecen en él. Los profesionales del cuidado de la salud deben familiarizarse con los medicamentos que no están en su recetario antes de prescribirlos, prepararlos y administrarlos.

17.8 Etiquetado estándar de la medicación. Se deben establecer procedimientos estrictos para estandarizar el etiquetado de la medicación. Se deberá utilizar un método de etiquetado uniforme y sistemático, especialmente cuando se preparan varios medicamentos para un solo paciente. Las etiquetas de la medicación deben ir impresas con medios mecánicos (no escritas a mano).

Las medicaciones de lotificación seriada, preparadas de manera extemporánea deben etiquetarse inmediatamente después de la preparación. Las medicaciones orales deben sellarse con cierre a prueba de niños o para prevenir envenenamiento. Las etiquetas auxiliares facilitan distinguir los medicamentos que se van a aplicar por métodos de administración particular.⁽¹¹⁾

17.9 Esquema estándar para los sistemas de administración de medicaciones y responsabilidades de las enfermeras.

A menudo, las enfermeras son el último eslabón en la cadena de los profesionales del cuidado de la salud que proporcionan tratamiento con medicaciones intravenosas. Para proteger a los pacientes de los errores que tienen consecuencias potencialmente letales, han surgido sistemas elaborados que incluyen:

- Requisitos para acreditar a las personas que administran medicaciones en mezclas parenterales.
- Medios y métodos para facilitar la documentación e identificación del uso correcto de la medicación.
- Verificación independiente de las órdenes de medicación.
- Documentación exacta del uso y efectos de la medicación y cuidado del paciente.
- Apego estricto a los reglamentos y normas de práctica, y Educación del paciente en cuanto a la seguridad de la medicación. ⁽¹¹⁾

17.10 Medios estandarizados para el registro de administración de medicamentos.

Las enfermeras con una gran variedad de experiencias han ideado y contribuido al diseño de medios para facilitar la prevención de los errores de administración de medicamentos, tal es el caso de las hojas de trabajo normalizadas utilizadas para calcular las dosis de la medicación y las velocidades de administración, así como también las listas de comprobación de los resultados pertinentes de laboratorio y mediciones fisiológicas. Los diagramas de tratamiento proporcionan información fácilmente interpretable sobre cuándo se le administraron tratamientos previos al paciente, si las dosificaciones y administración de la medicación se desviaron del tratamiento planeado y la cantidad acumulada de medicación administrada. Los diagramas del tratamiento diseñados cuidadosamente

pueden volverse parte del registro médico permanente del paciente y pueden ser un recurso invaluable para su cuidado.

ANEXOS

Acabado sanitario. Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

Acondicionamiento. Son las operaciones por las que un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado.

Agua residual de la industria farmacéutica. Agua descargada resultante de las actividades relacionadas con la fabricación de medicamentos.

Area. Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

Area aséptica. Zona comprendida dentro de una área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos.

Area crítica aséptica. Zona dentro del área aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente.

Area limpia. Area diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

Aseguramiento de calidad. Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

Biocarga. Concentración de UFC presentes en un elemento determinado.

Bioterio. Area especializada en el mantenimiento, control y/o reproducción de diversas especies de animales destinadas para la realización de pruebas de laboratorio.

Buenas prácticas de fabricación. Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

Calidad. Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

Calificación. Evaluación de las características de los elementos del proceso.

Calibración. Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

Concentración. Cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

Contaminación. Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

Contaminación cruzada. Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

Retención temporal. Los productos, materias primas o materiales de acondicionamiento se retienen temporalmente, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones de calidad establecidas y la regulación correspondiente.

Documento maestro. Documento autorizado que contiene la información para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

Envase primario. Es aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él.

Envase secundario. Envase dentro del cual se coloca el envase primario.

Especificación. Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

Etiqueta. Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles.

Expediente legal. Conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y cumple con las normas vigentes de la Secretaría de Salud.

Expediente maestro. Conjunto de documentos que proporcionan la información necesaria para la fabricación de un medicamento.

Fabricación. Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

Fármaco. Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Inactivación. Acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico.

Lote. Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Materia prima. Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.

Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Número de lote. Combinación alfanumérica que identifica específicamente un lote.

Orden de producción. Copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para la producción de un lote de medicamento.

Orden de acondicionamiento. Copia de la fórmula maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para el acondicionamiento de un lote de medicamento.

Partículas viables. Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

Principio activo. Ver fármaco.

Procedimiento normalizado de operación. Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Producto. Es el resultado de un proceso específico.

Producto a granel. Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

Producto intermedio. Material parcialmente procesado que será sometido a etapas posteriores de producción antes de convertirse en producto a granel.

Producto terminado. Medicamento en su presentación final.

Pureza. Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños.

Rastreabilidad. Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

Rendimiento final. Cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de fabricación.

Rendimiento teórico. Cantidad de producto que será obtenida a través de un proceso.

Sistemas críticos. Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

Surtido. Entrega de materias primas, producto intermedio, producto a granel y/o materiales.

Retiro de producto farmacéutico. Acción de recoger un producto del mercado.

Validación. Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

ANEXO 2

Símbolos y abreviaturas

BPF buenas prácticas de fabricación.

DGIS Dirección General de Insumos para la Salud.

FEUM Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

LNSP Laboratorio Nacional de Salud Pública.

NOM Norma Oficial Mexicana.

LGS Ley General de Salud.

OMS Organización Mundial de la Salud.

PNO Procedimiento Normalizado de Operación.

SEMARNAP Secretaría de Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca.

SSA Secretaría de Salud.

UFC Unidades Formadoras de Colonias.

NPT Nutrición Parenteral Total

QFB Químico Farmacéutico Biólogo

NCC MERP National Coordinating Council For Medication Error Reporting & Prevention

ASPEN Guidelines For The Use Of Parenteral & Enteral Nutrition In Adults & Pediatric Patients

NPC Nutricion Parenteral Central

TNA Total Nutrition Admixtures

USP United States Pharmacopea

SEFH Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ASHP American Society Of Hospital Pharmacy

FDA Fud & Drug Administration

BSA Superficie Corporal Basal

SECOFI Secretaria de Comercio y Finanzas

PEP's Primeras Entradas y Primeras Salidas

ANEXO 3

NOM 059

Organización de un establecimiento

El establecimiento debe contar con una organización interna acorde con el tamaño de la empresa y los productos que fabrica.

Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que el encargado de producción y el del área de calidad no reporten el uno al otro.

El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico del área técnica o reportar directamente a esta posición o al puesto más alto del establecimiento.

Debe existir un número suficiente de auxiliares de responsable y supervisores de área para cubrir y supervisar las funciones operativas dentro del horario de trabajo.

Los encargados de las áreas de producción y calidad, deben tener como mínimo estudios de licenciatura en el área farmacéutica o química, así como título y cédula profesionales.

El encargado del área de producción se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud:

Que los productos se fabriquen dentro de especificaciones, de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación, procedimientos normalizados de operación y documentos autorizados.

Que las áreas, equipos y sistemas críticos cumplan con lo indicado en la presente Norma.

Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

El encargado del área de calidad se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud:

Las aprobaciones y rechazos de todos los componentes utilizados en la fabricación de los productos terminados.

Que todos los análisis se realicen conforme a las buenas prácticas de laboratorio.

Que se cumplan con todos los PNO's relacionados a la función de calidad.

Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

La asignación de fechas de reanálisis a las materias primas y fechas de caducidad a los productos y reactivos.

Que la documentación relativa a la fabricación y control de los lotes producidos se conserve.

Que por cada queja se realicen las investigaciones correspondientes y asegurarse de que se implementen las acciones correctivas necesarias, si procede.

La evaluación de proveedores.

Personal

Las obligaciones y responsabilidades del personal deben establecerse por escrito.

Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a PNO's. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización.

El personal debe portar ropa limpia y confortable y el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional.

Los requerimientos de indumentaria para cada área de fabricación deben estar definidos por escrito.

Se debe contar con un PNO de lavado de indumentaria.

En caso de usar indumentaria desechable se debe contar con un PNO para su disposición final.

El personal de nuevo ingreso debe pasar un examen médico.

Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.

Debe evitarse la entrada a las áreas de fabricación al personal que padezca infecciones, enfermedad contagiosa o lesiones abiertas.

Si el personal tiene que salir de la planta, debe cambiarse la ropa de trabajo para volvérsela a poner al momento de reingresar al área de fabricación correspondiente.

El personal debe cumplir con los PNO's para cada área de fabricación.

El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de producción.

Documentación legal y técnica

(Aspectos generales).

Todos los documentos deben ser escritos en español, impresos en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento.

La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión.

Los documentos deben ser emitidos a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción.

La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.

Todos los documentos maestros deben incluir: título, tipo de documento, paginación, fecha de emisión, nombre, firma y posición dentro de la empresa de las personas que elaboraron, revisaron y autorizaron el documento.

Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se retendrán durante 5 años, después de su cancelación o sustitución.

Debe existir un sistema que permita la revisión, distribución y cualquier modificación o cancelación de un documento maestro. Dicho sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos actualizados y el retiro de los obsoletos.

Los documentos destinados al registro de datos durante el proceso deben ser diseñados con suficiente espacio para los datos que habrán de registrarse.

La conservación de los registros de producción, acondicionamiento, control y distribución de los lotes elaborados, debe ser de un año después de la fecha de caducidad del producto.

El establecimiento debe contar como mínimo con los siguientes documentos legales:

- 1 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento expedido por la SSA, según el caso.
- 2 Constancia de aviso del responsable sanitario.
- 3 Registro en el padrón ante la SECOFI.
- 4 Organigrama del establecimiento, indicando los puestos clave y las personas que los ocupan.
- 5 Edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes.
- 6 Relación de medicamentos registrados.
- 7 Expediente legal de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos como mínimo:

- a Original del oficio de otorgamiento de registro emitido por la SSA.
- b Original de oficios de aprobación o rechazo a modificaciones que haya tenido el producto, emitidos por la SSA.
- c Proyectos de marbete para envases primarios, secundarios y etiquetas, autorizados por el departamento técnico de la SSA, para todas las presentaciones expresadas en el oficio de registro.
- d Cualquier otro oficio emitido por la SSA, con relación al producto.
- e Libro de control de estupefacientes y psicotrópicos, en su caso.

El establecimiento debe contar, como mínimo, con los siguientes documentos técnicos:

- 1 Planos actualizados del establecimiento, entre los cuales se deben incluir los de los sistemas críticos.
- 2 Relación del equipo de producción.
- 3 Relación de equipos e instrumentos analíticos.
- 4 El expediente maestro de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos:
 - a Información sometida para la obtención del registro.
 - b Información sometida para la solicitud de modificaciones a las condiciones originales del registro del producto.
 - c Fórmula cualitativa-cuantitativa.
 - d Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir:

e Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.

f Relación completa de los componentes que intervienen en la elaboración del medicamento, aparezcan o no en el producto terminado, incluyendo clave, nombre y cantidad.

g Instrucciones completas para la elaboración del producto, detallando equipo principal, parámetros críticos y precauciones a seguir.

h Indicación de los rendimientos máximos y mínimos, tanto en etapas intermedias, como al final del proceso.

i Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, y de acuerdo con el equipo de acondicionamiento, la cual debe contener la siguiente información:

-Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.

-Relación completa de los materiales para el acondicionamiento, incluyendo clave, nombre y cantidad.

-Instrucciones detalladas para el proceso de acondicionamiento.

-Especificaciones del producto.

-Método analítico para el producto.

-Especificaciones de materias primas, o referencia de las mismas utilizadas en el establecimiento.

-Descripción de la presentación o presentaciones del producto y el tipo de envase primario y secundario.

-Especificaciones para material de acondicionamiento.

-PNO para limpieza y operación de los equipos utilizados en la fabricación de los productos.

-PNO's para la limpieza de las áreas de fabricación.

-PNO's para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento.

Se debe contar con el expediente de cada lote elaborado, el cual debe contar como mínimo con:

- 1 Orden de producción de cada lote elaborado, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue fabricado e inspeccionado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el expediente maestro.
- 2 Orden de acondicionamiento, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue revisado, identificado y acondicionado de acuerdo con lo establecido en los procedimientos e instrucciones del expediente maestro.
- 3 Reportes analíticos del producto en sus distintas etapas.

Se debe contar con los registros de los resultados analíticos de materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado, así como la documentación que avale los resultados del laboratorio de control conforme a los requerimientos de las buenas prácticas de laboratorio.

Se debe contar con los registros de distribución que contengan, como mínimo, la siguiente información para cada lote de producto distribuido:

- 1 Nombre del producto.
- 2 Presentación.
- 3 Número de lote.
- 4 Identificación del cliente o receptor.
- 5 Cantidad enviada.
- 6 Fecha de envío y recibo.

Deben existir registros de quejas, que contengan toda la información relacionada con:

- 1 El motivo.
- 2 La revisión de las muestras y datos de la misma.
- 3 Los resultados de las investigaciones realizadas para cada una.
- 4 La determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas, así como el seguimiento respectivo, sobre la implementación de las mismas.
- 5 La determinación de la responsabilidad.

Deben existir registros de devoluciones, que contengan la siguiente información como mínimo para cada una:

- 1 Nombre del producto y presentación.
- 2 Cantidad devuelta.
- 3 Nombre y localización de quien devuelve.
- 4 Causa y dictamen técnico de la devolución.
- 5 Destino del producto y autorizaciones correspondientes.

Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica.

El establecimiento debe estar localizado, diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su construcción y distribución deben asegurar la protección de los productos contra contaminación.

- 1 Debe colocarse en la entrada de la empresa, en la fachada, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, y otro que indique el nombre y número de autorización del responsable, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.
- 2 Debe permitir la seguridad y acceso controlado del personal a las áreas de producción, almacenes y control de calidad.
- 3 Debe existir un área de recepción y distribución que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos.
- 4 Las actividades de conservación deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación al producto.
- 5 Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben ser usadas como vías de acceso para el personal.
- 6 Debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.

Las dimensiones de las diferentes áreas deben ser en función de la capacidad de producción, de la diversidad de productos y tipo de operaciones al que se destine cada una.

Se debe contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción para efectuar los procesos de fabricación correspondientes, así como permitir un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos y procesos, y garantice su seguridad y eficiencia.

Las superficies interiores de las áreas de producción deben contar con acabados sanitarios.

Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción deben encontrarse ocultas o fuera de éstas. Su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.

1 Las áreas deben estar iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran, con control de aire, polvo, temperatura y humedad.

2 Los sistemas de ventilación y extracción de aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan el ingreso de contaminantes externos.

3 Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza. Deben contar con cubierta protectora lisa.

Las áreas de producción, acondicionamiento, y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos virales, biológicos microbianos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, deben ser completamente independientes.

Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deben encontrarse aisladas de las áreas de fabricación.

Los almacenes deben tener capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de materia prima, materiales y productos.

Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al operador ni al producto, directa o indirectamente.

Las presiones diferenciales de aire de las áreas de producción deben estar balanceadas de tal forma que eviten cualquier tipo de contaminación.

Las áreas de producción deben contar con indicadores de presión diferencial.

Los pasillos internos de los módulos de producción deben contar con aire filtrado.

Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de polvos colectados.

El diseño de los sistemas de extracción debe ser tal que evite una potencial contaminación cruzada.

Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994 "para servicios generales".

Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, deben tener una trampa o algún dispositivo que evite contaminación.

Cuando se requiera tener un canal, éste debe ser de fácil limpieza y sanitización.

Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, materiales y productos.

El laboratorio de control de calidad debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenes, contar con espacio e instalaciones para las pruebas y análisis que se realicen, existir separación física entre las áreas de análisis, instrumentos de medición, área de reactivos y pruebas microbiológicas.

Se debe contar con un área específica para las muestras de retención de los productos fabricados.

Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y en correspondencia con el número de trabajadores.

Los servicios sanitarios no deben comunicarse directamente ni localizarse en vías de paso con las áreas de producción o almacenamiento y deben estar provistos de:

- 1 Ventilación.
- 2 Agua fría y caliente.
- 3 Lavabos.
- 4 Mingitorios e inodoros.

En caso de contar con comedor, éste debe estar separado de las áreas de fabricación.

Se debe contar con un área específica para el taller de mantenimiento separada de las otras áreas de fabricación.

Se debe contar con un área destinada al servicio médico, separada físicamente de las áreas de fabricación.

Control de la fabricación.

(Generalidades)

- 1 El manejo de materia prima, materiales de acondicionamiento y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas.
 - 1.1 Debe contarse con un PNO para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria vigente.
 - 1.2 Productos intermedios y productos a granel adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.
 - 1.3 En el manejo de materias primas y productos secos deben tomarse precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos.
 - 1.4 Al inicio y durante el proceso las materias primas, materiales de acondicionamiento, envases con producto a granel, equipos y áreas utilizadas,

deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y, cuando proceda, la fase de producción.

1.5 Las etiquetas de identificación de los envases, equipos o áreas, deben ser claras, inequívocas y de un formato aprobado.

1.6 El acceso a las áreas de fabricación queda limitado al personal autorizado.

1.7 Los PNO's deben estar accesibles al personal involucrado.

1.8 El muestreo para el control del proceso debe llevarse a cabo en base a PNO's.

1.9 El producto terminado en su empaque final, se considera en retención temporal hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por control de calidad para su distribución.

1.10 Se debe contar con registros de humedad y temperatura, los cuales demuestren que las condiciones son adecuadas para el almacenamiento de las materias primas, material de acondicionamiento y productos.

1.11 En caso de que se requiera un mantenimiento correctivo del equipo durante la producción deben establecerse PNO's para evitar la contaminación del producto.

Control de adquisición y recepción de materias primas y material de acondicionamiento.

1 Adquisición.

a Las materias primas y material de acondicionamiento deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de control de calidad interno.

b Debe realizarse en base a las especificaciones internas.

2 Recepción.

a Al recibir cualquier envío, se debe verificar que los recipientes se encuentren identificados (nombre, cantidad y número de lote o equivalente), cerrados, que no presenten deterioro o daños de cualquier tipo que puedan afectar las características de calidad del material que contienen y que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura.

b Al recibir cada lote de materia prima o material de acondicionamiento se debe asignar un número de lote interno.

c Los recipientes se deben colocar sobre tarimas o anaqueles de tal manera que se facilite su limpieza, inspección y manejo.

3. Control del almacenamiento de materias primas, material de acondicionamiento y producto.

a Debe realizarse con base en lo establecido en PNO's que consideren la clara identificación y separación por medios físicos o sistemas de control.

b Debe realizarse utilizando equipo que esté de acuerdo con sus características.

c Se debe contar con PNO's para la limpieza y mantenimiento de los almacenes.

d Se debe contar con un PNO basado en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPs).

e Las materias primas, materiales de acondicionamiento y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse sobre tarimas.

f Las materias primas y los materiales de acondicionamiento deben muestrearse de acuerdo con el PNO correspondiente, analizarse y dictaminarse antes de su uso. Los envases muestreados, deben indicarlo en su identificación.

g Las materias primas y los materiales de acondicionamiento, cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en retención temporal, para su reanálisis y/o disposición final.

h Las materias primas, material de acondicionamiento o productos rechazados deben ser identificados como tales y trasladados a una área específica delimitada, para evitar su uso en cualquier proceso productivo. Deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según dictamen, lo que debe quedar registrado.

i Se debe contar con un programa para el control y erradicación de fauna nociva.

4. Preparación y surtido de materias primas y material de acondicionamiento.

a Deben existir PNO's que especifiquen como mínimo:

b Que el manejo se realice sólo por personal autorizado.

c Que asegure que son medidos, pesados y/o contados con exactitud. Estas operaciones deben ser verificadas y registradas por una segunda persona.

d Medidas para evitar la contaminación cruzada.

e El tipo de indumentaria que debe llevar el personal en función de las características de la materia prima y del área.

f Que el surtido sea verificado y ambas operaciones registradas.

g Que cada envase de materias primas o paquetes de material de acondicionamiento esté identificado con: nombre, cantidad, lote (Interno), y nombre y lote del producto en que será utilizado.

h Que se cancele la identificación y se controle la disposición posterior de los envases vacíos.

i Las materias primas y materiales de acondicionamiento preparados para la producción y/o acondicionamiento deben mantenerse en una área destinada para ello, separados por lote de producto.

j Los registros de inventario deben llevarse de tal manera que permitan la conciliación y rastreabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas. En caso de existir discrepancias fuera de los límites establecidos, se debe emitir un reporte.

Control de producción.

(Consideraciones generales.)

-Cada lote de producto se debe controlar mediante la orden de producción verificada por personal autorizado.

-Cuando se requieran efectuar ajustes de la cantidad a surtir, en función de la potencia de las materias primas, deben calcularse y verificarse por personal autorizado y quedar documentados en la orden de producción.

-La recepción de los materiales la debe realizar personal autorizado, quien después de verificar firmará en la orden.

-La orden de producción correspondiente debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la producción.

-El área de trabajo debe estar libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.

-Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa verificación y documentación de que el equipo y las áreas están limpios e identificados, de acuerdo con el PNO correspondiente.

-El encargado del proceso debe verificar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad, de acuerdo con la orden de producción y/o al PNO correspondiente.

- Las operaciones deben realizarse de acuerdo con la orden de producción y registrarse en la misma en el momento de llevarse a cabo.
- La orden de producción debe indicar las operaciones que deben ser supervisadas.
- La orden de producción debe precisar los parámetros y controles del proceso que sean requeridos.
- Los resultados de las pruebas y/o análisis realizados durante el proceso, deben registrarse en la orden de producción o anexarse.
- Los encargados de producción y del área de calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de producción y definir las acciones conducentes.
- El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de excederlos se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.
- Deben existir PNO's que garanticen la separación e identificación de los productos.
- Deben realizarse controles durante el proceso que garanticen que el producto permanece dentro de especificaciones.
- Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).

Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.

- 1 Los equipos en que se generen polvos, deben estar provistos de sistemas de extracción eficientes y situados e instalados de forma que se evite contaminación cruzada, en cubículos físicamente separados, a menos que todos sean utilizados para fabricar el mismo lote de producto.
- 2 La disposición de los polvos colectados debe realizarse en base a PNO's y conforme a lo que establezcan las disposiciones aplicables. La limpieza de los colectores debe llevarse a cabo de acuerdo con el PNO correspondiente.
- 3 Debe contarse con un control que evite contaminación cruzada en las mangas y filtros de los secadores de lecho fluidizado. Para productos en que este control no

sea suficiente, se debe emplear un juego de mangas y/o filtros exclusivos por producto.

4 Se debe contar con un registro del uso e inspección de tamices, dosificadores, punzones y matrices para detectar el momento en que no cumplen con las especificaciones.

5 Las cápsulas de gelatina dura vacías, deben ser consideradas y tratadas como una materia prima.

6 Control de la producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles.

-El área de producción debe contar con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa y cuando se requiera, enchaquetados y con sistemas de agitación.

-Los tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas deben ser diseñados, contruidos e instalados de forma que puedan limpiarse y sanitizarse fácilmente.

-Se debe contar con tomas identificadas de agua purificada.

-Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos debe seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido eliminado.

-Las líneas de conducción por las que se transfieran materias primas o productos, deben ser de un material inerte que no contamine y estar identificadas.

-Se debe garantizar la homogeneidad del producto durante las distintas fases del proceso.

-Cuando el producto no se envase inmediatamente, se deben especificar sus condiciones y periodo máximo de almacenamiento.

-Se deben mantener registros de las temperaturas de proceso en las etapas críticas del mismo.

-Se deben llevar gráficas de control de peso o volumen durante el proceso de llenado y anexarlas a la orden de producción.

Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.

- 1** La producción de formas farmacéuticas estériles debe realizarse en áreas limpias a las que el personal, el producto y/o los materiales ingresen o salgan cumpliendo con los requisitos que establezca el PNO correspondiente a fin de evitar contaminación.
- 2** Las áreas limpias deben mantenerse con el grado de limpieza que corresponda a su clasificación (ver anexo 1), recibiendo aire que haya pasado a través de filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción.
- 3** Las diversas operaciones de preparación de materiales y productos, llenado y esterilización, deben realizarse en zonas separadas dentro del área limpia.
- 4** Para productos que se procesen por técnica de llenado aséptico debe cumplirse con los parámetros que se establezcan en un protocolo de prueba de simulación de proceso.
- 5** Los procesos de esterilización deben estar validados.
- 6** En las áreas limpias debe estar presente el mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos, en cuyo caso y en la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.
- 7** El personal empleado en estas áreas (incluyendo el de limpieza y el de mantenimiento) debe recibir capacitación en: conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglas de higiene y otros temas específicos para productos estériles.
- 8** El material y diseño de la ropa debe ser confortable y generar el mínimo de partículas. La utilizada en el área aséptica debe ser previamente esterilizada.
- 9** El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de su diseño (flujo, velocidad, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura, biocarga y ruido).
- 10** Se debe contar con indicadores y/o alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, para tomar las medidas necesarias.
- 11** El equipo, los sistemas de aire, agua y esterilización, deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada.
- 12** Deben tomarse en cuenta los resultados del control ambiental durante las operaciones asépticas, para dictaminar un lote, como complemento al resultado analítico final.

13 Deben existir PNO's que establezcan tiempo límite entre:

- la esterilización y la utilización de los materiales,
- la preparación y esterilización/llenado del producto,
- la recolección de agua grado inyectable y su uso,
- el inicio y término del llenado.
- tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas involucradas.

14 Después del llenado, los productos parenterales deben inspeccionarse para la detección de partículas y otros defectos de acuerdo con un PNO.

15 Los operarios que realicen la inspección para el control de partículas de productos estériles deben someterse a controles periódicos de agudeza visual.

16 Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos parenterales de acuerdo con un PNO.

Control del acondicionamiento.

1. Consideraciones generales.

1.1 Cada lote de producto se debe controlar mediante una orden de acondicionamiento, verificada por personal autorizado.

1.2 Deben existir áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y/o productos.

1.3 Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que el equipo y las áreas estén limpios, libres de materiales ajenos e identificados conforme a PNO's.

1.4 El personal que intervenga en el acondicionamiento, debe usar la indumentaria indicada en el PNO respectivo.

1.5 Las operaciones de acondicionamiento se deben realizar de acuerdo con la orden respectiva y registrarse conforme se vayan llevando a cabo.

1.6 En la orden de acondicionamiento se deben indicar las operaciones que deben supervisarse.

1.7 Los controles que se lleven a cabo se deben indicar en la orden de acondicionamiento.

1.8 Los resultados de las pruebas realizadas durante el acondicionamiento se deben registrar y anexar en la orden respectiva.

1.9 Los encargados de acondicionamiento y del área de calidad deberán revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de acondicionamiento y definir las acciones conducentes.

1.10 Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe documentar el balance de los materiales y del producto. Las devoluciones, destrucciones y/o entrega de productos que procedan se deben realizar de acuerdo con PNO's.

1.11 La devolución de material impreso debe documentarse. Esta información complementa el expediente del producto.

1.12 El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites; en caso de excederlos se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.

1.13 Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando

que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).

Control de la rotulación.

- 1 Deben existir áreas específicas para la rotulación de los materiales, que permitan evitar confusiones y mezclas.
- 2 La rotulación de los materiales debe ser revisada y verificada por personal autorizado, quien debe registrarla.
- 3 Deben existir PNO's que garanticen la seguridad en el manejo de los materiales a rotular, de los rotulados, de los materiales para impresión y de los obsoletos.
- 4 Debe existir una área específica para el almacenamiento de materiales rotulados, si procede.

Maquilas

- 1 Las responsabilidades entre el maquilador y el contratante deben estar claramente establecidas en un contrato que debe contener, además de los aspectos comerciales, las especificaciones de proceso, producto y rendimiento.
- 2 El contratante debe notificar por escrito a la SSA las partes del proceso a realizar por el maquilador.
- 3 En el contrato de maquila el contratante asume la responsabilidad de la calidad del producto.
- 4 El maquilador debe proporcionar al contratante la documentación original referente a la fabricación del producto maquilado.
- 5 El contratante debe tener la posibilidad de supervisar la fabricación de su producto.
- 6 El contratante debe asegurar que los productos o materiales enviados por el maquilador se ajusten a las especificaciones.

Control de la distribución.

- 1 Deben establecerse PNO's para el control de la distribución de los productos.
- 2 El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas (PEPs).
- 3 Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

4 Los productos se deben manejar en condiciones de temperatura y humedad de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

5 Debe mantenerse un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado en caso necesario.

6 Devoluciones y quejas.

-Debe existir un PNO para el control de los productos devueltos que considere como mínimo:

-Que deben ponerse en retención temporal y ser evaluados por control de calidad para determinar si deben liberarse, reprocesarse o destruirse.

-Registros de recepción, evaluación y destino.

Debe existir un PNO para el manejo de quejas que considere como mínimo:

-La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.

-La necesidad de identificar la causa de la queja.

-Definición de las actividades a realizar respecto al problema.

-Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo.

-La forma de notificar al cliente, en su caso.

-Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas.

Control de recuperación o reproceso de materiales.

1 Debe elaborarse un PNO para la recuperación y/o reproceso de productos.

2 La recuperación y/o el reproceso deben llevarse a cabo con la revisión y autorización previa del área de calidad.

3 Debe elaborarse una orden de producción y/o acondicionamiento específica para el lote a recuperar y/o reprocesar, la cual debe ser autorizada por el responsable sanitario.

4 La liberación de un lote reprocesado debe contar con la autorización del responsable sanitario.

Control de la contaminación.

1 Las áreas utilizadas para la producción y acondicionamiento deben estar separadas y comunicarse entre sí de acuerdo con un orden que corresponda a la

secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimice el riesgo de confusión, se evite la contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la fabricación.

2 Se debe contar con sistemas de inyección y extracción de aire filtrado en las áreas de producción y acondicionamiento, que eviten contaminación cruzada; la contaminación por el ambiente externo y la contaminación ambiental.

3 El acceso a las áreas de producción y acondicionamiento debe ser restringido y definido por PNO's que indiquen la indumentaria requerida y su uso para cada área.

4 Las áreas y equipos deben limpiarse y sanitizarse de acuerdo con PNO's específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes a límites preestablecidos.

5 Se deben realizar evaluaciones periódicas para verificar que los límites de contaminación microbiológica en áreas y superficies, se mantienen dentro de lo establecido.

Validación

1 Los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los aspectos de:

2 Personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales. El grado y alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.

3 Los métodos analíticos deben ser validados, de acuerdo con lo establecido en el apartado 9.12 "control del laboratorio analítico".

4 Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.

5 La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible.

6 Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema.

7 Los procesos deben ser objeto de revalidación en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

Equipo de fabricación

1 Se debe contar con el equipo que posea el diseño y tamaño correspondientes a los procesos de fabricación, y estar localizado de manera tal que facilite su operación, limpieza y mantenimiento.

2 El equipo debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento.

-El equipo debe estar construido de tal manera que las superficies en contacto con los componentes de la fórmula, los materiales del proceso o los productos, no sean reactivas, aditivas o absorbivas como para alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto.

-Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, como lubricantes, refrigerantes u otros, no deben estar en contacto con los componentes de la fórmula, envases primarios del producto o del producto en sí.

-Los accesorios como tanques y tolvas deben contar con cubiertas.

-Los engranajes y partes móviles deben estar protegidos para evitar la contaminación del producto en proceso y por seguridad del operario.

3 Limpieza y mantenimiento del equipo.

-El equipo y los utensilios deben limpiarse, mantenerse y sanitizarse de acuerdo con un programa establecido para prevenir el mal funcionamiento o contaminación.

-Se debe retirar toda la documentación y etiquetas, adheridas al equipo que identifique al lote del proceso anterior.

-Deben existir PNO's de limpieza y mantenimiento escritos y aplicarse para la limpieza y mantenimiento del equipo y utensilios usados durante la producción, envasado o manejo del producto.

-El equipo debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se esté utilizando.

-Se debe verificar la limpieza del equipo antes de ser utilizado.

-El equipo debe estar calificado para el producto que se va a fabricar.

4 Todo equipo utilizado en la producción, empaque o manejo de los productos debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que:

- No obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales.
- Se asegure el orden durante los procesos y se controle el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.
- Permita su limpieza y la de las áreas adyacentes, y no interfiera con otras operaciones del proceso.
- Esté físicamente separado y, cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo para evitar el congestionamiento de las áreas de producción, así como la posibilidad de contaminación cruzada.

5 Equipo automático, mecánico y electrónico.

- Deben ser calibrados e inspeccionados, de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento. Las operaciones de calibración e inspección deben documentarse.
- Con el fin de asegurar la exactitud de los datos manejados por estos sistemas, se debe implementar un sistema de protección de los mismos para evitar modificaciones a las fórmulas o registros efectuadas por personal no autorizado.
- Se debe mantener un respaldo en copias fieles, cintas o microfilms, de toda la información archivada en las computadoras o los sistemas relacionados, para asegurar que la información emitida por estos sistemas es exacta, completa y que no existen modificaciones inadvertidas.

6 Filtros.

- Los filtros empleados en la producción o el envasado de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños. No se permite el uso de filtros de asbesto.
- Si es necesario el uso de prefiltros que liberen fibras, posteriormente se debe filtrar la solución a través de un filtro que las retenga.
- Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.
- Debe efectuarse la prueba de integridad a los filtros utilizados en la esterilización de una solución, antes y después de este proceso. Estas operaciones deben verificarse y documentarse.

Destrucción y disposición final de residuos

1 Se debe contar con un sistema documentado que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica para la disposición final de residuos.

2 Se debe dar aviso a las autoridades competentes para llevar a cabo la disposición final de los mismos.

Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

ISO-8402: 1986 "Quality-vocabulary".

ISO 9000: 1987 "Quality management and quality assurance standards-guidelines for selection and use"

ISO 9001: 1987 "Quality systems-model for quality assurance in design/development, production, installation and servicing".

ISO 9002: 1987 "Quality systems-model for quality assurance in production and installation".

ISO 9003: 1987 "Quality systems-model for quality assurance in final inspection and test".

ISO 9004: 1987 "Quality management and quality systems elements-guidelines".

ISO 10011-1:1990 "Guidelines for auditing quality system- part 1: auditing".

ISO 10011-2: 1991 "Guidelines for auditing quality system-part 2: qualification criteria for quality systems auditors".

ISO 10011-3:1991 "Guidelines for auditing quality system-part 3: management of audit programmes".

Observancia de la norma

Esta norma oficial mexicana es de observancia obligatoria en los establecimientos dedicados al proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

Corresponde a la SSA, a través de la DGIS, la vigilancia del cumplimiento de las disposiciones de la presente norma, cuyo personal realizará los trabajos de verificación necesarios.

ANEXO 4

I. CLASIFICACION DE AREAS

Partículas	Clase 100 Área critica aséptica (bajo flujo unidireccional)
No Viabiles	Clase 10,000 Área critica aséptica (fuera de flujo unidireccional)
Partículas de 0.5 micras y mayores	Clase 100,000 (área limpia)
Partículas	Clase 100 Área critica aséptica (bajo flujo unidireccional)
Viabiles	Clase 10,000 Área aséptica (fuera de flujo unidireccional)
	Clase 100,000 (área limpia)
Temperatura	18 - 23° c
Humedad relativa	30 - 60 % *
Cambios de Aire / hora	No menos de 20
Velocidad de flujo de aire en área critica aséptica (bajo flujo unidireccional)	27 m/min ± 20 % **
Presión	No menos de 0.05 cm de columna de agua entre áreas asépticas
Diferencial	No menos de 0.12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica

* o menor cuando las características del producto en proceso lo requiera

** o mayor cuando las características del producto, proceso o área, lo requiera.

ANEXO 5
FORMATO ESTANDAR

Nombre del establecimiento que prepara las mezclas.

Dirección, teléfono, fax, modem, mail, celular, (comunicación).

Tipo de mezcla que se solicita. Hora y fecha

Datos generales del paciente

Nombre completo del paciente: _____ Nombre del doctos prescriptor: _____

#registro del paciente. Peso del paciente. Ubicación del paciente en el hospital. sexo. edad

Nombre completo del hospital. (servicio, piso, cama). #de bolsa

Contenido de la solución base concentración% gramos totales volumen

Tipo de aminoácidos..... _____

Presentación de dextrosa..... _____

Presentación de lípidos..... _____

Agua:..... _____

Volumen total de la mezcla: _____ Velocidad de infusión: _____

Sales

Cloruro de sodio _____ Cloruro de potasio _____ (Es indispensable

Acetato de sodio _____ Acetato de potasio _____ especificar en

Fosfato de sodio _____ Fosfato de potasio _____ cada caso, que

Sulfato de magnesio _____ Calcio _____ unidades empleo

el medico para
prescribir: ml, g,
mEq, Meq/kg)

Aditivos

Albumina _____ Multivitaminico _____ (Tambien en este apartado es

Carnitina _____ Ranitidina _____ indispensable indicar que tipo

Cobre _____ Selenio _____ de unidades se emplea para

Cromo _____ Elementos traza _____ definir las cvantidades de

Heparina _____ Vitamina C _____ medicamento a emplear: ml,

Manganeso _____ Vitamina K _____ g, mg, UI, Mg)

Otros _____

Comentarios y observaciones:

Firma del doctor _____

Cédula prof. _____

Tel.: _____ Fax: _____ Mail: _____ Radio: _____ cel: _____

ANEXO 6
Solicitud de NPT con pésima caligrafía

25/ octu / 04
Presenta solicitud
de Residuo por
de -
260604. Subdeleg.

SOLICITUD DE ONCOLOGICOS

DATOS DEL CLIENTE

HOSPITAL: _____ SERVICIO: _____ MEDICO: _____

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE: _____ CAMA: _____ No. AFILIACIÓN: _____

EDAD: 57 PESO: 20 SEXO: F M TELEFONO: _____

DIAGNOSTICO: LINFO 2114 00 7009 Kin

MEDICAMENTO (Genérico)	DOSIS	VOLUMEN DE DILUCIÓN	DILUENTE CS O DX	DIAS DE TRATAMIENTO
Ciclofosfamida	1200 mg	300 ml	SS	27 de octubre de 04
Epirubicina	90 mg	100 ml	SS	27 de Oct. 04
Vincristina	2 mg	30 ml	SS	27 de Oct. 04

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

OBSERVACIONES:

Medicamento
general 2 g en 100 ml de sol fisiológica
Blancovar 150 mg en 250 ml de sol fisiológica
Oncovin 1.8 mg en 200 ml de sol fisiológica
Doxolera 60 mg en 250 ml de sol fisiológica
27 Oct 04

ANEXO 7

Ejemplos donde se omitió algún dato del formato estandarizado

NUTRICION PARENTERAL PEDIATRICA

DATOS DEL PACIENTE:

Paciente: _____ Médico: _____ Fecha: 28/01/04
 Hospital: _____ Servicio: UCCN Cama: CTN
 Cédula/Registro: 122688 Edad: 1m Peso: 10.4 Kg Sexo: F Bolsa: _____

VOLUMEN TOTAL: 100ml ✓

SOLUCIONES BASE:

AMINOACIDOS: Trophamine 2 gr/kg ✓
 CARBOHIDRATOS: Dextrosa al 50% 5 gr/kg ✓
 LIPIDOS 20% Lipofundin 2 gr/kg ✓

SALES:

Cloruro de Sodio (3 mEq/ml Na) 3 mEq/kg ✓
 Acetato de Sodio (4 mEq/ml Na) _____ mEq/kg
 Fosfato de Sodio (4 mEq/ml Na, 3 mMol/l PO₄) _____ mEq/kg
 Sulfato de Magnesio (0.81 mEq/ml) 30g ✓
 Cloruro de Potasio (4 mEq/ml K) 2 mEq/kg ✓
 Acetato de Potasio (2 mEq/ml K) _____ mEq/kg
 Fosfato de Potasio (2 mEq/ml K, 1.11 mMol PO₄) _____ mEq/kg
 Gluconato de Calcio (0.465 mEq/ml) 50g ✓

ADITIVOS:

Albumina (0.25 g/ml) _____ g ✓
 Carnitina (200 mg/ml) 50 mg ✓
 Cobre (0.4 mg/ml) _____ mg
 Cromo (4 mcg/ml) _____ mcg
 Heparina (1000 UI/ml) _____ UI
 Manganeso (100 mcg/ml) _____ mcg
 MVI-Pediátrico 2 ml
 Ranitidina (25 mg/ml) _____ mg
 Selenio (40 mcg/ml) _____ mcg ✓
 Tracefusin 0.5 ml ✓
 Vitamina C (100 mg/ml) _____ mg
 Vitamina K (10 mg/ml) _____ mg
 Zinc (1 mg/ml) 0.3 mg ✓

OBSERVACIONES:

FIRMA DEL MEDICO: _____

Ejemplos donde se omitió algún dato del formato estandarizado

SOLICITUD NUTRICIÓN PARENTERAL ADULTOS

DATOS DE PACIENTE:

Nombre _____ Médico _____ Fecha 9/10
 Hospital _____ Servicio CX Teléfono/Ext. _____ Cama 306
 Cédula/F. _____ Edad 50 Peso _____ Sexo _____ Volumen Total 1710ml

SOLUCIONES BASE

Aminoácidos:
 Levamin 8.5% Levamin 10% () Levamin 70 () Nephramine () 700ml gr/dia [^] X
Hidratos de Carbono: Dextrosa al 50% 700ml gr/dia [^] X
Lípidos: Emulsán 10% () Emulsán 20% Lipofundin 10% () Lipofundin 20% () 250ml gr/dia X X

SALES

Cloruro de sodio (3 mEq/ml Na) _____ mEq/kg
 Acetato de sodio (4 mEq/ml Na) _____ mEq/kg
 Fosfato de sodio (4mEq/ml Na/ 3mMol/ml PO4) _____ mEq/kg
 Sulfato de Magnesio (0.81 mEq/ml) 20ml mEq/kg X
 Cloruro de Potasio (4 mEq/ml K) _____ mEq/kg
 Acetato de Potasio (2 mEq/ml K) _____ mEq/kg
 Fosfato de Potasio (2 mEq/ml K/ 1.11 mMol PO4) 20ml mEq/kg
 Gluconato de Calcio (0.465 mEq/ml) 20ml mEq/kg

ADITIVOS

Abúmina (0.25 g/ml) _____ g	MVI-Adulto _____ ml
Carnitina (200 mg/ml) _____ mg	Ranitidina (25mg/ ml) _____ mg
Cobre (0.4 mg/ml) _____ mg	Selenio (40 mcg/ml) _____ mcg
Cromo (4mcg/ml) _____ mcg	Tracefusin _____ ml
Hepanna (1000 UI/ml) _____ UI	Vitamina C (100 mg/ml) <u>500mg</u> mg
Manganeso (100 mcg/ml) _____ mcg	Vitamina K (10 mg/ml) _____ mg
Zinc (1 g/mg) _____ mg	

OBSERVACIONES

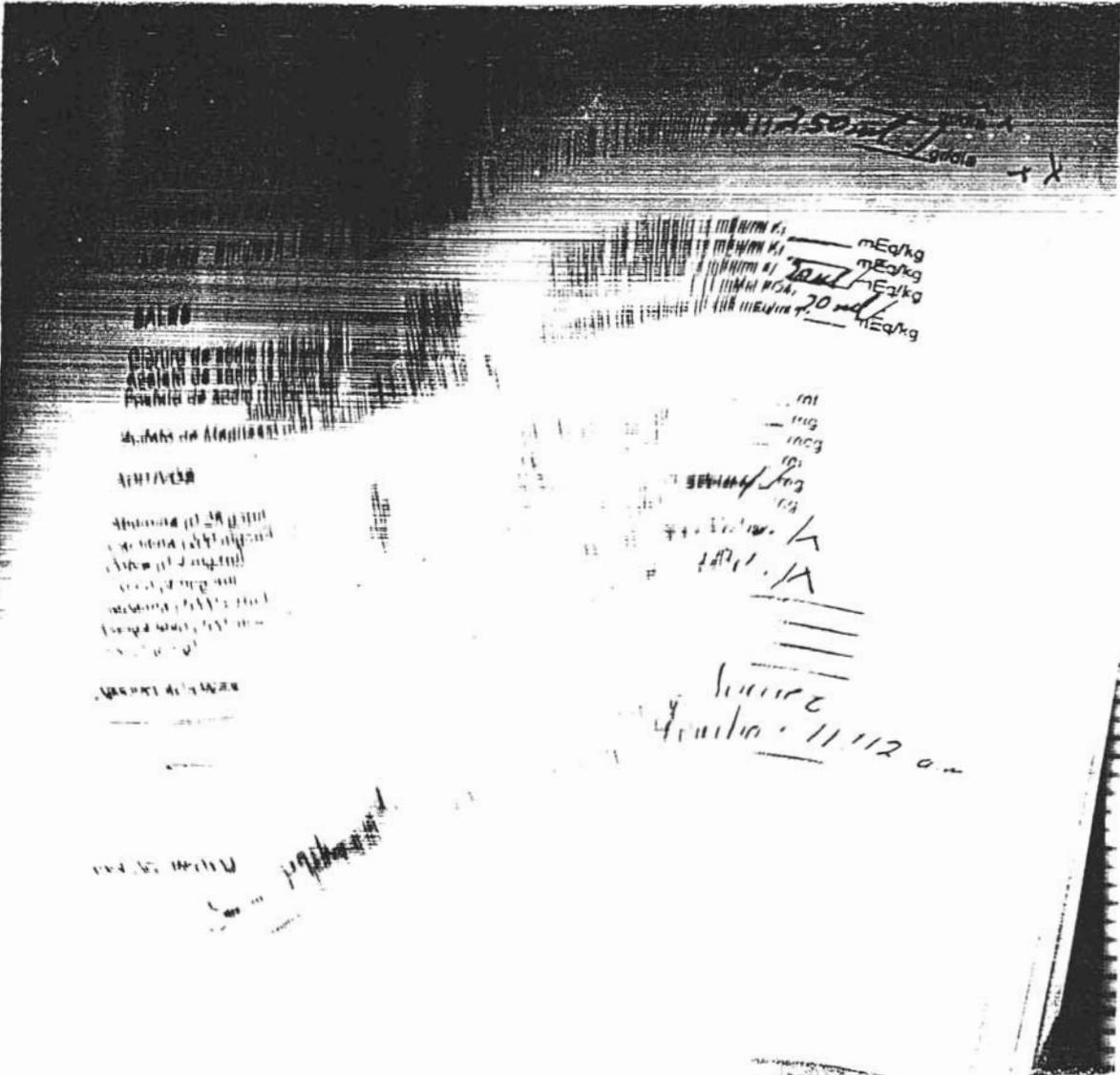
*1 cc o. metformina 1
 Insulina regular 200. 1X*

FIRMA DEL MÉDICO _____

FIRMA DE AUTORIZACIÓN _____

ANEXO 8

Ejemplo de una pésima recepción de fax



BIBLIOGRAFÍA

- 1.-SILVERMAN H. FREEHAUF M. FONG G. PARENTERAL NUTRICION WITH LIPIDS. JAMA 238 (13):1380-1382, 1977.
- 2.-YEO MT, GAZZANIGA, ET AL, TOTAL INTRVENOUS NITRITION. ARCH SURG 106 (792-796)JUNE 1973.
- 3.-SHERKIN A. FRASER W. ETAL, MANTEINANSE OF VITAMNS AND TRACE ELEMENTS STATUS IN ENTRAVENOUS NUTRTION USING A COMPLETE NUTRITIVE MIXTURE,JPEN 11 (3) :238-242, 1987.
- 4.-BETNER F, STENNET D, .EFFECTS OF Ph TEMPERATURE, CONSENTRATION AND TIME OF PARTICLE COUNTS IN LIPID-CONTAINING TOTAL PARENTERAL NUTRUTION ADMIXTURES.JPEN 10(4) :375-380. 1986.
- 5.-JEPPSON,R.I.AND TENGBORN, H.J.ONE WEEK'S STABILITY OF NPT MIXTURES IN PLASTIC BAGS, CLINICAL NUTRITION, 1987, VOL 6 . 155-160.
- 6.-SHAW, D.I. INTRODUCCION A LA QUIMIÇA Y SUPERFICIE DE COLOIDES. ALAMBRA. MÉXICO, 1980. 64-65, 83-91, 240-246.
- 7.-PIOLA J.C., PRADA D.B., EVANGELISTA M,.,CONCULTAS POR ERRORES DE MEDICACIÓN ATENDIDAS POR EL SERTOX, SERVICIO DE TOXICOLOGÍA DE SANATORIO DE NIÑOS. 1990-1997.
- 8.-LACASA C, HUMET C,2001. ERRORES DE MEDICACIÓN. WWW.CONARMED.GOB.MX.
- 9.-GALVEZ E, GALVEZ M, SANTIESTEBAN M, MORALES L.,CRITERIO PROFESIONAL ACERCA DEL ERROR MEDICO. 1998. REVISTA CUBANA DE MEDICINA GENERAL INTEGRAL.14.(1)

10.-ERRORES DE MEDICACIÓN.APARTADOS DE LA NCCMERP.1996.
[WWW.MEDERRORS.COM/RESOURSE/ ERRORPHONE.Html](http://WWW.MEDERRORS.COM/RESOURSE/ERRORPHONE.Html)

11.-GUÍA DE LA ASHP (AMERICAN SOCIETY FOR HOSPITAL PHARMACISTS, *SOCIEDAD AMERICANA DE FARMACÉUTICOS HOSPITALARIOS*, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) PARA LA PREVENCIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN CON AGENTES ANTINEOPLÁSICOS; PREPARADA POR EL CONSEJO DE LA ASHP PARA ASUNTOS PROFESIONALES Y APROBADA POR EL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN DE LA ASHP EL 19 DE ABRIL DE 2002. **AM J HEALTH-SYST PHARM. 2002,59:1648-68.**

12.-BROWN, RUSSEL (ET.AL.), TOTAL NUTRIENT ADMIXTURE: A REVIEW, JOURNAL PRENTERAL & ENTERAL NUTRITION, VOL. 10. NO.6, 1986 PP 650-658.

13.-REYES HIDALGO, EDUARDO R. PRINCIPIOS DE NUTRICIÓN INTRAVENOSA. ED. FRANCISCO MENDEZ OTERO, MÉXICO 1979. PP 63-67, 95-99, 105-122, 188-211.

14.-ROSENSTEIN, EMILIO. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS, 40ª EDICIÓN. ED.PLM, MÉXICO 1994 PP594-595, 960-962.

15.-COHEN MR, ANDERSON RW, ATTILIO RM ET AL. PREVENTING MEDICATION ERRORS IN CANCER CHEMOTHERAPY. AM J HEALTH-SYST PHARM. 1996; 53:737-46.

16.-TOP-PRIORITY ACTIONS FOR PREVENTING ADVERSE DRUG EVENTS IN HOSPITALS. RECOMMENDATIONS OF AN EXPERT PANEL. AM J HEALTH-SYST PHARM. 1996; 53:747-51.

17.-PEPPER GA. ERRORS IN DRUG ADMINISTRATION BY NURSES. AM J HEALTH-SYST PHARM. 1995; 52:390-5.

18.-ATTILIO RM. CARING ENOUGH TO UNDERSTAND: THE ROAD TO ONCOLOGY MEDICATION ERROR PREVENTION. HOSP PHARM. 1996; 31:17-26.

19.-ADMIX .DOC

20.- CARTENSEN, J. T. DRUGS STABILITY: PRINCIPLES AND PRACTICES (DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCE V.43), MARCEL - DEKKER, USA, 1990, PP 9, 29-34, 113-114, 354-365.

21.- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP) XXI/NFXVI, 16ED. USP CONVENTION. USA, 1994, PP 1344-1353.

22.- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE, 17 ED. USA, 1985, PP 281-282, 317-328, 1451-1458.

23.- MARTIN N. , ALFRED (ETAL) PHYSICAL PHARMACY (PHYSICAL CHEMICAL PRINCIPLES IN THE PHARMACEUTICAL SCIENCE), LEA AND FEBIGER, USA, 1983 PP527-542.

24.-NEWTON, DAVID. PHYSICOCHEMICAL DETERMINANTS OF COMPATIBILITY AND INSTABILITY IN INJECTABLE DRUGS SOLUTION AND MIXTURES. AM. J. HOSP. PHARM. VOL 35, OCT, 1978. PP 1213-1227.

25.- STELLA VALENTIN, J. CHEMICAL AND PHYSICAL BASES, DETERMINING THE INSTABILITY AND INCOMPATIBILITY OF FORMULATED INYECTABLE DRUG, JOURNAL OF PARENTERAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, VOL 40, No. 4 JUL-AUG, 1986. PP142-159.

26.- BETTNER F. STENNET D. EFFECTS OF Ph , TEMPERATURE , CONCENTRATION AND TIME OF PARTICLE COUNTS IN LIPID-CONTAINING TOTAL PARENTERAL NUTRITION ADMIXTURES .JPEN 10 (4): PP 375-380, 1986.

27.DR, GORGE ROBLES GRIS. NUTRICION EN EL PACIENTE CRITICAMENTE ENFERMO MC GRAW HILL MÉXICO. 1996, P.P.225-252.

28.-BARAT AC. KATHLEEN MS. EFFECT OF AMINOACID SOLUTIONS O TOTAL NUTRIENT ADMIXTURES SATBILITY .JPEN 11 :384-388, 1987.

29.-ALLWOOD, M.THE COMPATIBILITY OF FOUR TRACE ELEMENTS IN TOTAL PARENTERAL NUTRITIONS INFUSIONS . INT. J PHARM. 16 P:P:57-63. 1983.

- 30.-ALLISON S.P. GALLEN I.W.:STABILITY OF THE LIPID EMULSION IN PARENTERAL NUTRITION MIXTURES CONTAINING HEPARIN. CLINICAL NUTRITION (SUPL 1) P.86 1989.
- 31.- JOHNSON O.L. WASHINGTON C DAVIS. ET AL. THE DESESTABILITATION OF PARENTERAL FEEDING EMULSIONS BY HEPARIN .INT.J. PHARM. 53. P.P.237-240.1989.
- 32.- RATTERBURY J.M. ET AL. IDENTIFICATION OF THE CAUSE OF SEPARATION (CREAMING) OF LIPID EMULSION IN INTRAVENOUS INFUSIONS .J. PED GASTRO AND NUTR 8. P.P. 491-495. 1989.
- 33.- MARTÍN N, ALFRED (ET AL) PHYSICAL PHARMACY (PHYSICAL CHEMICAL PRINCIPLES IN THE PHARMACEUTICAL SCIENCE), LEA & FEBIGUER, USA, 1983. PP 527-542.
- 34.- CARDONA PD, MSSÉ MJ. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE FÁRMACOS Y SUSTRATOS. NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN EL PACIENTE GRAVE. BARCELONA, 1989.
- 35.-CAPITULO 10 PREPARACION DE SOLUCIONES DE NUTRICION PARENTERAL TOTAL ¿????
- 36.-BROWN R. QUERCIA R.A, SIGMAN R, TOTAL NUTRIENT ADMIXTURE (REVIEW)J.P.E.N. J. PARENTERAL ENTERAL NUTR.10:650-658, 1986.
- 37.-FREAMINE, INFORMATION BROCHURE 650. GLENDALE, C.A..MC GAW COMPOANY, 1971.
- 38.-MARCUCARD S.P.:AVAILAVILITY OF INSULINFROM TOTAL PARENTERALNUTRITION SOLUTIONS .J.PARENTERAL ENTERAL NUTR.14:262-264, 1990.
- 39.-DOGLIETO G.B. BELLANTONE, R BOSSOLA, M PERN, ET AL.INSULIN ADSORPTIONTO THREE LITER ETHILEN VINYL ACETATTE BAGS DURIN 24 HOURS INFUTION.
- 39.-SMITH J.L.CANHAM J.E.WHELLS P.A.. EFFECT OF FOTOTERAPY LIGHT SODIUM BISULFITE AND PH ON VITAMIN SOLUBILITY IN TOTAL PARENTERAL NUTRITION ADMIXTURES J. PARENTERAL ENTERAL NUTR.12:394-402. 1988.
- 40.-WILLIAMSJ.T., MORAVEC D.F.INTRAVENOUS THERAPY. CHICAGO, CLISOLD BOOKS, 1967.
- 41.-NIEMIEC P.W. VANDERVEEN TW. HOHENWARTER M.W. STABILITY OF AMINOPHYLLYNE INJECTION IN THREE PARENTERAL NUTRIENT SOLUTIONS AM.J. HOSP. PHARMACY, 40:428-432, 1983.

- 42.-ATHANICAR N. BOYER B. DEAMER R. ET AL. VISUAL COMPATIBILITY OF 30 ADITIVES WITH A PARENTERAL NUTRIENT SOLUTION. AM. J.HOSP.PHARM. 36:511-513, 1979.
- 43.-WACHSMAN B.A.. LEWIS M. AMINOPHILLINE VIA NPT.DICP, 24:324, 1990.
- 44.-NOTIFICACIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN. NCC MERP. Www.Conarmed.Gob.Mx
- 45.-CONTRA LOS ERRORES DE MEDICACION. NOTA INFORMATIVA DE LA CONARMED. Www.Conarmed.Gob.Mx
- 46.-PIOLA J. C., PRADA D. B., EVANGELISTA M. CONSULTAS POR ERRORES DE MEDICACIÓN ATENDIDAS DE EN EL SERTOX (SERVICIO DE TOXICOLOGÍA DE SANATORIO DE NIÑOS). 1990-1997.
- 47.- REDUCIR ERRORES DE MEDICACIÓN. NOTA INFORMATIVA DE LA CONARMED. DOCUMENTO POR LA JOINT COMMISSION Www.Conarmed.Gob.Mx
- 48.-PHILIPS J., BEAM S., BRINKER A., HOLQUIST C., ET AL ANALISIS RETROSPECTIVO DE MORTALIDAD ASOCIADO CON ERRORES DE MEDICACIÓN. Www.Medscape.Com/Ashp/Ajhp/2001/V58.N19
- 49.-BOND C., RAEHL C., FRANKE T. ERRORES DE MEDICACION EN HOSPITALES DE ESTADOS UNIDOS (2001) Www.Medscape.Com/PP/Pharmacoterapy/2001/V21.N09
- 50.-BRAVO I. LOS FARMACÉUTICOS HOSPITALARIOS DENUNCIAN UN 13% DE ERRORES DE MEDICACIÓN EN LOS CENTROS SANITARIOS. Www.Estrelladigital.Es/010927/Articulos/Sociedad Medios/Errores.Htm
- 51.-BRUDIS B. PREVIENIENDO LOS ERRORES DE MEDICACIÓN Y EFECTOS ADVERSOS POR CLORURO DE POTASIO. Www.Baxter.Com/Doctors/lvtherapyes/Education
- 52.-BARENTS GROUP. KPMG.THE CLINICAL AND COST EFFECTIVENESS OF MEDICAL NUTRITION THERAPY:EVIDENCE AND ESTIMATES OF POTENTIAL MEDICARE SAVING FROM THE USE OF SELECTED NUTRITION INTERVENTIONS.NSI 1996;1:1-99.
- 53.-DEMPSEY DT,MULLER JL, BUZBY GP.THE LINK BETWEEN NUTRITIONAL STATUS AND CLINICAL AUTCOME,CAN NUTRITION INTERVENTION MODIFY IT? AM.J. CLINICAL NUTRITION1988;47:352-356.
- 54.-AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION. STANDARS FOR NUTRITION SUPPORT:HOSPITALIZED PATIENTS. A.S.P.E.N.NCP.1995.10:208-219.

- 55.-MENENDEZ,A.M.FARMACOTERAPIA:INTERACCIONES ENTRE LOS MEDICAMENTOS Y LOS NUTRIENTES EN NUTRICION ENTERAL, EN MANUAL, FUNDAMENTOS Y ESTRATEGIAS DEL APOYO NUTRICIONAL.GUASTAVINO P., GUIDA R. EDITORES EDITADO POR ABBOT LABORATORIES, ARGENTINA SA, BUENOS AIRES, 2000 P.203-210
- 56.-WAITSBERG D.L.,WALESKA T.C.,CORREIA MITD, HOSPITAL MALNUTRITION :THE BRAZILIAN NATIONAL SURVEY (IBRANUTRI), A STUDY OF 4000 PATIENTS.NUTRITION 2001;17:753-580.
- 57.-RUFFIER CPM.BIALEK RK. BARRETO APM. SEIS AÑOS DE EXPERIENCIA EN ASISTENCIA NUTRICIONAL DOMICILIARIA. REVISTA BRASILEÑA DE NUTRICION CLINICA. 2001. 16(SI):S122.
- 58.-CRIVELLI A. ETALPREVALENCIA DE DESNUTRICION EN HOSPIUTALES DE ARGENTINA. METODOLOGIA DEL ESTUDIO Y ANALISIS PRELIMINAR DE LOS RESULTADOS.RNC PUBLICACION CIENTIFICA SOBRE NUTRICION CLINICA 2000; 9:128-144.
- 59.- DELGADO AF. FALCAO MC. CARRANZA FR. PRINCIPIOS DE SOPORTE NUTRICIONAL EN PEDIATRIA. JOURNAL DE PEDIATRIA 2000;76 SUPL. 3):330-338.
- 60.-BUSBY JP, MULLER JL. MATTEWS DC, HOBBS CL. ROSATO EF. PRONOSTIC NUTRITIONAL INDEX IN GASTROINTESTINAL SURGERY. AM JOURNAL SURG.1980, 139:160-167.
- 61.- DESTKI AS, SMALLER PS, CHANG J, IS THIS TATIENTS MALNOUTRISHED? JAMA. 1994. 271:54-58.
- 62.-SELTZER MH, FLETCHER HS, SLOCUM BA, ENGLER PE, INSTANT NUTRITIONAL ASSESSMENT. JPEN1979. 3:157-159.
- 63.-SILBERMAN H. CONSECUENCIAS DE MALNUTRICION EN NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL. 2DA EDICION. CONNECTICUT: APPLETON & LANGE; 1989. P.1-19.
- 64.-CURTAS S, NUTRITION ASSESSMENT OF THE ADULT IN:KENNEDY-CALDWELL C, GUENTER P. EDITORS. NUTRITION SUPPORT NURSING CORE CURRICULUM. 3TH EDITION. AMERICAN SOCIETY OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION SILVER SPRING:ASPEN;1996. P.1-12.
- 65.- KINOSSIAN B, JEEJEEBHOY KN, WHAT IS MALNUTRITION? DOES IT MATTER? NUTRITION 1995, 11(SUPL 2):196-197.
- 66.- MORA R. TERRAPIA NUTRICIONAL EN:SOPORTE NUTRICIONAL ESPECIAL. 2DA EDICION. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA. BOGOTA, COLOMBIA 1997. P.68-80.

67.-RYDER M. PARENTERAL NUTRITION, IN:NUTRITION SUPPORT NURSING CORE CURRICULUM. KENNEDY-CALDWELL C, GUENTER P. EDITORS. 2ND EDITION. ASPEN, 1996.

68.-MAKI DG, RINGER M, RISK FACTORS FOR INFUSION-RELATED PHLEBITIS WITH SMALL PERIPHERAL VENOUS CATHETERS: A RANDOMIZED TRIAL. ANN INT MED 1991, 114:845-853.

69.- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993, BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS. FRANCISCO J. HIGUERA RAMIREZ

70.- DOMEQ, JELDRES, C. (1996) FARMACIA CLÍNICA. SANTIAGO DE CHILE, UNIVERSIDAD DE CHILE. FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACEUTICAS. P. 281-291.