



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

MATERIAL DE APOYO PARA LA ASIGNATURA DE
MEZCLAS INTRAVENOSAS DE LA NUEVA LICENCIATURA
EN FARMACIA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A:

MARTHA AZPEITIA AGUILAR

ASESOR: M. en FC. CECILIA HERNÁNDEZ BARBA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 P R E S E N T E

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 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 :

Material de apoyo para la Asignatura de Mezclas Intravenosas de la nueva
 Licenciatura en Farmacia.

que presenta la pasante: Martha Azpeitia Aguilar
 con número de cuenta: 09852657-4 para obtener el título de :
 Química Farmacéutica Bióloga

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 06 de Septiembre de 2010.

PRESIDENTE	MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	MFC. Ricardo Oropeza Cornejo	
SECRETARIO	MFC. Cecilia Hernández Barba	
PRIMER SUPLENTE	QFI. María Guadalupe Koizumi Castro	
SEGUNDO SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campus 1 por haberme dado la oportunidad de ingresar y permanecer en sus instalaciones durante mis estudios profesionales.

A mi asesora de tesis y profesora de asignaturas en Farmacología y Mezclas Intravenosas....
Cecilia Hernández Barba por compartir y confiarme este proyecto.

Muy en especial con admiración, cariño y respeto a los sinodales asignados para evaluar este trabajo de investigación que contribuyeron en su momento a mi formación profesional y personal a través de sus conocimientos y consejos. ¡¡Gracias a ustedes profesores!!

A cada uno de los profesores que integraron este proyecto de preparación profesional en cada semestre de la hermosa Licenciatura de QFB.

A todos los compañeros y amigos y a la vida por esta maravillosa coincidencia de haberlos conocido.

DEDICATORIAS

A DIOS

Quien me dio la inmensa dicha de vivir y de hacerlo al lado de todas las personas que amo. Gracias por estar conmigo y guiar mi camino con tu sabiduría para descubrir lo correcto, la voluntad para elegirlo y la decisión para mantenerlo.

A MIS PADRES

Rosa Aguilar Angeles y Pedro Azpeitia Camargo por darme la oportunidad de nacer y de tener una familia. Gracias por los consejos y los valores que me enseñaron para ser una persona de bien y por lo cual viviré siempre agradecida. Para ustedes este logro profesional con cariño y respeto.

A MIS HERMANITOS

Luis Alberto y Adrian por ser parte de mi familia los quiero, gracias por compartir nuestra niñez y por mis sobrinos Yesy, Chuchín y Faty espero ser un buen ejemplo de que sí se pueden alcanzar los sueños para hacerlos realidad y compartirlos.

A MIS HIJOS

Con todo mi amor para mis dos grandes tesoros Jothan Isai y Martita. Gracias por su paciencia y por esperarme siempre con un beso, los amo mis niños son mi vida.

AL AMOR

Por llegar a mi vida y quedarte, por mostrarme que aún existen cosas buenas para seguir viviendo plenamente. Gracias Romeo por devolverme la ilusión de ser una mejor persona que puede construir algo bueno y diferente. Te amo.

MATERIAL DE APOYO PARA LA ASIGNATURA DE MEZCLAS
INTRAVENOSAS DE LA NUEVA LICENCIATURA EN FARMACIA

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE DIAGRAMAS	VIII
ÍNDICE DE TABLAS	IX
RESUMEN	XI
INTRODUCCIÓN	XII
OBJETIVOS	XIV
RESULTADOS	1
UNIDAD 1. GENERALIDADES DE LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS	1
1.1 Generalidades sobre las Mezclas Intravenosas	3
1.2 Definición de las Mezclas Intravenosas	5
1.3 Importancia de las MIV (Citostáticos, Antibióticos y NP)	6
1.4 Efectos adversos	6
1.4.1 Flebitis y Tromboflebitis	9
1.4.2 Extravasación. (Infiltración)	12
1.4.3 Infección	12
1.4.4 Granuloma	13
1.5 Contaminantes	13
UNIDAD 2. CENTRAL DE MEZCLAS INTRAVENOSAS	15
2.1 Espacio Físico	17
2.2 Características de la Central de Mezclas	18
2.3 Equipamiento	21
2.4 Flujo Laminar	22
2.4.1 Campanas de Flujo Laminar Horizontal y Vertical	24
2.4.2 Gabinetes de Seguridad Biológica	28
2.4.3 Componentes de las Campana de Flujo Laminar	29
2.4.4 Funcionamiento de las Campanas de Flujo Laminar (CFL)	30
2.4.5 Evaluación de los Filtros HEPA	31
2.4.6 Integridad de los Filtros HEPA	31

2.4.7	Monitoreo Ambiental	32
2.4.8	Exposición de cajas Petri	33
2.5	Personal necesario	33
2.6	Programa de Capacitación	33
2.7	Documentación	34
UNIDAD 3.	PREPARACIÓN Y DISPENSACIÓN DE LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS	36
3.1	Flujo de Preparación y Dispensación de las Mezclas Intravenosas	37
3.1.1	Prescripción Médica	38
3.1.2	Revisión Farmacéutica	40
3.1.3	Preparación de la Mezcla Intravenosa	40
3.1.4	Etiquetado	41
3.1.5	Dispensación de la Mezcla Intravenosa	42
3.1.6	Almacenamiento	44
3.1.7	Devolución de Mezclas Intravenosas	44
3.2	Seguimiento Clínico. Perfil Intravenoso (PIV)	46
3.3	Preparación de las Mezclas Intravenosas	49
3.3.1	Técnicas asépticas de Preparación	57
3.3.2	Procedimiento general	58
3.3.3	Reconstitución de Liofilizados	58
3.3.4	Procedimiento para obtener el contenido de un Vial	59
3.3.5	Procedimiento para obtener el contenido de una Ampolleta	60
3.4	Manejo de los Residuos de la Central de Mezclas Intravenosas	60
UNIDAD 4.	MÉTODOS PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE LAS MEZCLAS	64
4.1	Sistemas de Administración	75
4.1.1	Perfusión Continua	78
4.1.2	Perfusión Intermitente	79
4.1.3	Inyección Directa Bolo	79
UNIDAD 5.	CONTROLES DE CALIDAD APLICADOS A LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS	81
5.1	Controles de Calidad que se realizan a las Mezclas Intravenosas	83
5.1.1	Controles Físicos	84
5.1.2	Controles Físico-Químicos	85
5.1.3	Controles Biológicos	86
5.2	Contaminación Bacteriológica	86

5.3	Agentes contaminantes más frecuentes	87
5.4	Procedimiento para el Control Microbiológico de las Mezclas Intravenosas	89
5.5	Garantía de Calidad	93
5.6	Protocolo de Validación y Revalidación	94
5.7	Acreditación de la Central de Mezclas	100
5.8	Procedimientos Normalizados	102
UNIDAD 6. ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD DE LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS		111
6.1	Generalidades sobre Estabilidad y Compatibilidad de las MIV	111
6.2	Factores que modifican la Estabilidad de las MIV	115
6.2.1	Naturaleza y concentración del aditivo	117
6.2.2	pH	118
6.2.3	Perfiles pH/ velocidad de degradación	118
6.2.4	Condiciones de envasado	119
6.2.5	Temperatura	119
6.2.6	Luz	120
6.3	Compatibilidad Físico-Química de las MIV	121
UNIDAD 7. MEZCLAS INTRAVENOSAS DE CITOSTÁTICOS		131
7.1	Generalidades de Citostáticos	143
7.1.1	Clasificación de los Citostáticos	144
7.1.2	Mecanismo de Acción Particular	146
7.1.3	Efectos adversos y toxicidad	155
7.2	Servicio de reconstitución de Citostáticos	160
7.2.1	Elaboración de la Mezcla de los Citostáticos	161
7.2.2	Técnicas asépticas de preparación de Citostáticos	163
7.2.3	Procedimiento general	165
7.2.4	Procedimiento para obtener el contenido de una Ampolleta	170
7.2.5	Procedimiento para obtener el contenido de un Vial	170
7.2.6	Llenado de infusores	171
7.2.7	Contaminación con agentes citostáticos	176
7.2.7.1	Contaminación del Personal	176
7.2.7.2	Contaminación del Área de trabajo	178
7.2.7.3	Controles de derrames de Neutralización	179
7.2.8	Manejo de Desechos	180
UNIDAD 8. MEZCLAS DE NUTRICIÓN PARENTERAL		183
8.1	Generalidades	184

8.2	Definición de Nutrición Parenteral	186
8.3	Oxidación de los Macroelementos	189
8.4	Complicaciones de la Nutrición parenteral	204
8.5	Nutrición Parenteral con base glucosada como fuente calórica. Mezclas 2 en 1	208
	8.5.1 Ventajas y desventajas del Sistema 2 en 1	208
8.6	Nutrición Parenteral con Lípidos. MIV 3 en 1, todo en 1 o TNA	209
	8.6.1 Ventajas y desventajas del Sistema 3 en 1	209
8.7	Preparación de las Nutriciones Parenterales	210
	8.7.1 Orden de mezclado manual y automatizado	214
	8.7.2 Compatibilidad de Aditivos	216
8.8	Cálculo Energético mediante Harris-Benedict (HB)	227
8.9	Determinación del Balance Nitrógeno (BN)	231
8.10	Recomendación de Nutrición Parenteral en diversas enfermedades en las que comúnmente se emplea	235
	ANÁLISIS DE RESULTADOS	239
	CONCLUSIONES	241
	GLOSARIO	242
	BIBLIOGRAFÍA	246

ABREVIATURAS

AA. Aminoácidos
BN. Balance de Nitrógeno
CC. Control de Calidad
CD. Calificación de diseño
CE. Calificación de Ejecución
CFL. Campana de Flujo Laminar
CFLH. Campana de Flujo Laminar Horizontal
CFLV. Campana de Flujo Laminar Vertical
CI. Calificación de Instalación
CM. Centro de Mezclas
CMIV. Centro de Mezclas Intravenosas
CO. Calificación Operacional
CPT. Carta de Perfil Terapéutico
CRETIB. Corrosivo, Reactivo, Explosivo, Tóxico, Inflamable, Biológico-infeccioso
DEHP. Dietil-Exil-Thalato
DOP. Dioctiftalato
DU. Dosis Unitaria
EVA. Etil-Vinil-Acetato
F_{Ag}. Grado de Degradación
FEf. Actividad Física
FH. Farmacia Hospitalaria
GEB. Gasto Energético Basal
GET. Gasto Energético Total
GER. Gasto Energético en Reposo
GMT. Gasto Metabólico Total
HEPA. High Efficiency Particulate Air Filter
IF. Interacción Farmacológica
IMC. Índice Masa Corporal
IPT. Índice Peso Talla
ISO. International Organization for Standardization
IV. Intravenoso
MIV. Mezcla Intravenosa
NE. Nutrición Enteral
NP. Nutrición Parenteral
NPT. Nutrición Parenteral Total
PCA. Bombas para control de Analgesias por el Paciente
PE. Polipropileno etileno
PIV. Perfil Intravenoso
PMV. Plan Maestro de Validación
PNO. Procedimientos Normalizados de Operación
PNT. Procedimientos Normalizados de Trabajo
PP. Polipropileno

PT. Perfil Terapéutico
PVC. Cloruro de Polivinilo
QA. Aseguramiento de Calidad
RQ. Cociente Respiratorio
SIVGV. Solución Intravenosa de Gran Volumen
TIV. Terapia Intravenosa
UFC. Unidad Formadora de Columnas
UMIV. Unidad de Mezclas Intravenosas

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA	
1.1	Cristopher Wren	1
1.2	Flebitis	10
1.3	Extravasación	12
2.1	Preparación de nutrición parenteral en enfermería	15
2.2	Flujo laminar	23
2.3	Flujo de aire en CFLH	25
2.4	CFLH en el área de NPT	25
2.5	Flujo de aire en CFLV	26
2.6	CFLV	26
2.7	CFLV clase I	26
2.8	CFLV clase II	27
2.9	Cámara de Bioseguridad	28
2.10	Cabina de Bioseguridad clase III (isolators)	29
2.11	Extractor de aire	29
2.12	Filtro	29
3.1	Ejemplo de Prescripción médica	38
3.2	Ejemplo de elaboración de etiqueta	41
3.3	Ejemplo de Perfil intravenoso	48
3.4	Lavado de manos quirúrgico	52
3.5	Colocación de cubrebotas	52
3.6	Colocación correcta de googles	52
3.7	Atuendo protector para el área de antibióticos	53
3.8	Atuendo protector para el área de oncología	54
3.9	Manipulación en el área de oncología	57
3.10	Cambio de frasco utilizando técnica aséptica	57
3.11	Obtención del contenido de un vial	59
3.12	Recolección de residuos	62
4.1	Aplicación de un catéter	66
4.2	Curva concentración plasmática-tiempo vía intravenosa directa	67
4.3	Curva concentración plasmática-tiempo perfusión endovenosa	68
4.4	Ubicación física de las venas	69
4.5	Tipos de catéteres	70
4.6	Filtros	70
4.7	Bomba de infusión	75
4.8	Bomba de infusión	75
7.1	Ciclo celular	132
7.2	Etapas de la Mitosis	133
7.3	Friedrich Miescher	134
7.4	Ribosa y Desoxirribosa	134
7.5	Bases nitrogenadas	135
7.6	Grupo fosfato	135

7.7	Hidrólisis de ATP1	36
7.8	Replicación del DNA	139
7.9	Duplicación del DNA	142
7.10	Efectos sobre la Salud	155
7.11	Efecto vesicante	159
7.12	Obtención del contenido de un vial	171
7.13	Características de un Infusor	172
8.1	Sistema de mezclado automatizado	215
8.2	Sistema de mezclado semiautomatizado	215
8.3	Sistema de mezclado manual	215
8.4	Emulsificador lipídico	217
8.5	Repulsión de glóbulos lipídicos	218
8.6	Cremado	219
8.7	Cracking	220
8.8	Efecto calórico específico	228

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

3.1	Diagrama de flujo de preparación y dispensación de las Mezclas Intravenosas	37
6.1	Existencia predominio del pPO4 en función del pH	129
7.1	Diagrama de flujo del procedimiento de dispensación de citostáticos	165

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA

PÁGINA

1.1	Tipos de soluciones para administración parenteral	8
1.2	Flebitis, según el grado de daño	10
2.1	Clasificación de partículas en el aire	22
3.1	Separación de desechos	60
3.2	Separación de desechos generados en la preparación de Citostáticos	60
3.3	Accesorios para el manejo de residuos biológico-infecciosos	61
4.1	Clasificación de los catéteres	71
4.2	Características de los accesos vasculares para NP	72
4.3	Clasificación de los aparatos de infusión	74
5.1	Microorganismos contaminantes	88
6.1	Estabilidad de antibióticos a distintas temperaturas	120
6.2	Aditivos IV fotosensibles	121
6.3	Precipitación de algunos aditivos IV	123
6.4	Factores físico-químicos y técnicos relacionados con las incompatibilidades físicas	124
6.5	Factores físico-químicos relacionados con las incompatibilidades químicas	126
6.6	Especies del H ₃ PO ₄ a diferente pH	128
7.1	Bases nitrogenadas	135
7.2	Diferencias DNA y RNA	138
7.3	Fármacos anticancerosos	145
7.4	Efectos de medicamentos citostáticos	157
7.5	Fármacos empleados en el tratamiento de náusea y vómito	159
7.6	Incompatibilidad de Citostáticos	167
7.7	Normas de actuación en los Citostáticos	177
7.8	Neutralizantes químicos	179
7.9	Excretas de medicamentos citotáticos	182
8.1	Criterios para identificar obesidad y desnutrición a partir del IMC	193
8.2	Criterios de IPT para identificar desnutrición	193
8.3	Ventajas y desventajas de las técnicas antropométricas	194
8.4	Marcadores bioquímicos del estado de Proteínas	195
8.5	Marcadores bioquímicos del estado de Carbohidratos	197
8.6	Marcadores bioquímicos del estado de Lípidos	198
8.7	Marcadores bioquímicos del estado de Vitaminas hidrosolubles	199
8.8	Marcadores bioquímicos del estado de Vitaminas liposolubles	201
8.9	Valoración nutricional de Elementos Traza	202
8.10	Complicaciones de la NP	207
8.11	Factores que predicen la Estabilidad	209
8.12	Orden de mezclado	214
8.13	Soluciones para NP	216
8.14	Necesidades de oligoelementos	224
8.15	Necesidades de electrolitos	225
8.16	Precipitación calcio-fosfato en función del pH	226

8.17	Soluciones para NPT	229
8.18	Cálculo de las necesidades energéticas en personas enfermas	230
8.19	Ecuación de Harris - Benedict	230
8.20	Necesidades energéticas	231
8.21	Estimación del balance nitrogenado	233
8.22	Cálculo de necesidades proteicas, según patologías	233
8.23	Valores del cociente respiratorio según el sustrato y la condición del paciente	235

RESUMEN

La formación académica es el comienzo para alcanzar el éxito profesional que dará como resultado profesionales competitivos y responsables. La exigencia del mismo campo profesional y de la salud requieren de profesionales éticos, comprometidos y responsables que brinden sus servicios en favor del sector salud a la población. La Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM) comprometidos con esta tarea forma y educa profesionales en la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo con la opción de un paquete terminal en Farmacia Hospitalaria y Comunitaria, dentro de este paquete terminal se encuentra la asignatura de Mezclas Intravenosas, asignatura que se ve en la necesidad de ser actualizada por la modificación en el plan de estudios proponiendo un programa para la nueva Licenciatura en Farmacia, con la finalidad brindar una mejor preparación y formación académica.

El presente trabajo se elabora con la finalidad de brindar información de consulta rápida, accesible y de fácil comprensión. Este material expone y desarrolla los temas contenidos en el plan de estudios propuesto para la asignatura de mezclas intravenosas que se imparte en la carrera del Licenciado en Farmacia, además brinda el beneficio de invertir menor tiempo en la búsqueda de información e incrementar la comprensión de los temas.

El trabajo de investigación inicia con la presentación de antecedentes históricos y relevantes sobre la terapia intravenosa que permiten tener conocimiento de cómo surge la actividad intravenosa realizada por el Farmacéutico. Así mismo, se continúa la explicación sobre las generalidades e importancia de los diferentes tipos de las Mezclas Intravenosas (citostáticos, antibióticos y nutrición parenteral) que existen, el lugar físico de preparación, documentación, el personal y equipamiento necesarios para desarrollar las actividades sobre la correcta preparación de las Mezclas Intravenosas.

También se hace mención sobre los factores que condicionan o modifican la estabilidad de las mezclas intravenosas, la importancia de los componentes y el orden de adición, la compatibilidad entre los diferentes aditivos y la evaluación de calidad realizada al producto o servicio. Finalmente se expone información sobre los métodos de administración intravenosa y parámetros que evalúan el estado nutricional de los pacientes en sus diferentes situaciones clínicas permitiendo tener conocimiento de los requerimientos particulares en cada uno de ellos.

INTRODUCCIÓN

El hombre primitivo muestra desde la antigüedad la utilización de remedios para el tratamiento de las enfermedades, lo que en nuestros días se relaciona con el área de la farmacia. Esta área como profesión se originó en el mundo árabe en la primera mitad del siglo XVIII, donde el boticario era el responsable de preparar y suministrar medicina a los enfermos, sin embargo, tal vez las primeras observaciones del hombre sobre picaduras de insectos le ayudaron a concebir el ingreso de sustancias al organismo y en su evolución se ha creado la terapia intravenosa, la cual se ha incrementado en actividad en los hospitales por ser una opción práctica para pacientes que están privados de una vía enteral.

La industrialización del medicamento se ve aumentada después de la segunda guerra mundial, y es la responsable del cambio en el área de la farmacia poniendo de manifiesto la necesidad de contar con personal especializado, con amplios conocimientos profesionales en el área actualmente. Por tanto desde entonces y hasta la actualidad se ha encomendado esta tarea al Químico Farmacéutico Biólogo y a futuro el Licenciado en Farmacia para ser los responsables de aplicar sus conocimientos en cualquiera de sus modalidades: en la industria farmacéutica, en el área clínica, en asuntos de normatividad brindando asesoramiento o en el área de farmacia hospitalaria interactuando con el equipo de profesionales de la salud, siendo esta última la de importancia en el presente trabajo de investigación.

La Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM) brinda e imparte una formación profesional y es a través de esta área, el paquete terminal de Farmacia Hospitalaria y Comunitaria donde se integra la asignatura de Mezclas Intravenosas, esta asignatura se cursa en el noveno semestre. Los profesores comprometidos que integran y dirigen este paquete terminal siguen fomentando y promoviendo desde hace años una formación de

excelencia aprobando para su mejora que la carrera del prestigiado Químico Farmacéutico Biólogo sea dividida en dos profesiones: Licenciado en Farmacia y Químico Clínico permitiendo un mayor aprovechamiento en la comprensión de los temas siendo más objetivos y específicos para la práctica en el área laboral.

Para darle seguimiento a este proyecto se recopiló así la información necesaria para integrarla en ocho unidades que complementan a la asignatura de Mezclas Intravenosas para formación profesional de la nueva Licenciatura en Farmacia, las unidades descritas son:

Unidad 1. Generalidades de las MIV

Unidad 2. Central de MIV

Unidad 3. Preparación y dispensación de las MIV

Unidad 4. Métodos para administración intravenosa de las mezclas

Unidad 5. Control de calidad aplicada a las MIV

Unidad 6. Incompatibilidad y estabilidad de las MIV

Unidad 7. Mezclas intravenosas de los Citostáticos

Unidad 8. Mezclas de nutrición Parenteral

OBJETIVO

Elaborar material de apoyo mediante una revisión biblio-hemerográfica y electrónica de información actualizada, para desarrollar un texto que proporcione información sobre los temas contenidos en el programa de la asignatura de Mezclas Intravenosas de la nueva Licenciatura en Farmacia en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

OBJETIVO GENERAL DE LA ASIGNATURA

Conocer la correcta preparación, dispensación, métodos de administración y parámetros internacionales de control de calidad en mezclas intravenosas y las condiciones de estabilidad en mezclas intravenosas extemporáneas para analizar su importancia, sean estas las de preparación común citostáticos y nutrición parenteral en una terapia racional dirigida al paciente, así mismo la participación del Farmacéutico en el equipo de salud en atención al paciente.

RESULTADOS

UNIDAD 1. GENERALIDADES DE LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS

OBJETIVO

Mediante el análisis grupal reconocer que es una Mezcla Intravenosa y la importancia que tiene esta forma de dosificación para analizar los factores más importantes en su preparación e identificar los efectos adversos que conlleva el tratamiento intravenoso

Introducción.

Probablemente las primeras observaciones del hombre sobre picaduras de insectos y serpientes le ayudaron a concebir la idea de que las sustancias podían introducirse al organismo por punción en la piel. Tal vez a las mismas flechas venenosas. Sin embargo, es hasta el descubrimiento de la circulación sanguínea por William Harvey en 1616 que se contempla la posibilidad de realizar la inyección intravenosa de un fármaco.²⁴

Se ha estimado que un 40 % de los fármacos administrados en un hospital consisten en tratamientos parenterales, se ha visto incrementado y se debe a que la utilización de las soluciones intravenosas es más amplia, pues dicha vía no solo sigue siendo un recurso para reponer líquidos, restablecer el equilibrio electrolítico y aportar nutrición suplementaria, sino también son utilizados como vehículos para otras sustancias medicamentosas cuando se desea alcanzar con rapidez niveles plasmáticos. El uso de líquidos intravenosos para estos fines requiere la composición de mezclas intravenosas; que es toda preparación extemporánea para administración en perfusión intravenosa de la mezcla de uno o más medicamentos intravenosos (aditivos), con soluciones de pequeño o gran volumen (vehículo), utilizando técnicas asépticas y un ambiente apropiado que permita garantizar la eficacia terapéutica y seguridad biológica.³

Historia de la Terapia Intravenosa.

1628. William Harvey descubrió el funcionamiento del corazón como “músculo y bomba”.

1656 Christopher Wren inyectó opio por vía IV en perros.

1662. Johann Majors realizó la primera inyección de compuestos no purificados en seres humanos. El paciente murió de una infección.

1665. Se realizó la primera transfusión sanguínea en animales.



Figura 1.1 Cristopher Wren

1667. En París se realizó la primera transfusión sanguínea exitosa. Jean Baptiste Denis administró sangre de cordero a un chico de 15 años directamente en el torrente circulatorio.

1687. Por un edicto de la iglesia se prohibieron las transfusiones de animales a seres humanos en Europa.

1831 WB O'shaughnesy descubre la deficiencia de agua, sales y álcalis en la sangre de víctimas de cólera.

1832. En Edimburgo Thomas Latta inyectó una solución de sales para tratar los síntomas del cólera. Este tratamiento no era estéril, químicamente impuro e hipotónico.

1936. Se crea la jeringa hipodérmica por GV LaFarge.

1843. Claude Bernard emplea soluciones de azúcar, leche y huevos para alimentar intravenosamente.

1860. Luis Pasteur establece las bases de la técnica aséptica en la manipulación de instrumentos y soluciones estériles, y en 1867 Joseph Lister publica el primer artículo de antisepsia quirúrgica.

1889. William Halsted (Johns Hopkins Hospital) introdujo el uso de guantes quirúrgicos.

1911. Kraush realiza la primera inyección IV de glucosa para uso nutricional.

1911. Wechsleman nota aumento de temperatura y escalofríos en pacientes que reciben inyección de arsfenamina.

1913. Henríquez y Anderson logran el equilibrio del nitrógeno en animales mediante hidrolizados de caseína por vía IV.

1914. Proteínas hidrolizadas y grasas se administraron en animales.

1915. Murlin y Rich marcan el principio en el empleo intravenoso de grasas en animales.

1920. Kamakawa introduce el uso de emulsiones de grasa en humanos.

1923. Florence Seibert descubre que las fiebres referidas por Wechsleman son causadas por productos de origen bacteriano, es decir por pirógenos.

1924. Roudolph Matas establece las bases de la moderna fluidoterapia intravenosa.

1925. El fluido intravenoso más empleado era la "solución salina normal".

1937. WC Rose identifica los aminoácidos esenciales para el desarrollo de las ratas.

1940. Se desarrollaron los sets de administración descartables.

1940. Se crea el primer filtro HEPA.

1946. Gamble describe el efecto de ahorro de proteínas en humanos por abstinencia de glucosa.

1961. WJ Whitfield introduce el concepto de flujo aéreo laminar usando filtros de aire HEPA para cubrir un área determinada.

1965. SJ Dudrick experimenta con perros la administración de líquidos para nutrición parenteral, presentándose el problema de que las venas no toleraban las soluciones concentradas, por lo que desarrollan un método de cateterización de la vena subclavia, para usarse por largo tiempo.

1967. Dudrick logra el balance nitrogenado positivo de aquellos pacientes que recibieron hiperalimentación.

1967. Se usa por primera vez en Estados Unidos solución intravenosa para alimentar a un niño con anomalías intestinales.

1969. JF Cooper desarrolla la prueba de Limulus, una prueba que consiste en detectar endotoxinas bacterianas usando lisado de amebositos de Limulus.

1970. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) en EEUU publicó guías para terapia IV.^{21, 24}

1.1 Generalidades sobre las Mezclas Intravenosas.

La práctica de mezclar medicamentos IV, previamente a su administración al paciente, puede decirse que surge simultáneamente con la aparición en el mercado farmacéutico de estas formas de dosificación y en la necesidad de encontrar alternativas a los clásicos métodos de administración que eviten molestias al paciente.²

Los fármacos administrados en un hospital son mediante tratamiento enteral (40 %). La utilización de sustancias intravenosas es más amplia, pues no sólo es un recurso para reponer líquidos, restablecer el equilibrio electrolítico y aportar nutrición suplementaria.

Dentro de las MIV más utilizadas se encuentran la Nutrición Parenteral (NP), Otro tipo de mezcla es la reconstitución de antibióticos y la reconstitución de citostáticos.

1) *Nutrición Parenteral (NP).*

Es la provisión de nutrientes a través de accesos venosos cuando el tracto gastrointestinal (TGI) no puede ser utilizado, para su administración existen dos tipos:

- a. **Central:** administrada a través de las venas de gran calibre (subclavia, yugular, interna, femoral, vena cava superior), puede proveer un aporte mayor de 2000 calorías cuando el paciente se nutre por más de 10 días. También se le llama Nutrición Parenteral Total (NPT) debido a que por esta ruta aporta la totalidad de nutrientes. Se incluyen aminoácidos, dextrosa, emulsiones grasas, electrolitos, vitaminas y oligoelementos.
- b. **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 a 10 días. Permite osmolaridades menores a 700 u 800 mOsm/L, únicamente se puede proveer un aporte no mayor de 2000 calorías.

2) *Reconstitución de Antibióticos Parenterales.*

Los agentes antibacterianos sistémicos pueden ser bactericida o bacteriostáticos, según su concentración y el tipo de microorganismo presente. Los agentes antibacterianos se agrupan en clases específicas y se dividen según el mecanismo de acción principal. Se agrupan en las siguientes categorías:

Inhibición de la síntesis pared celular bacteriana (penicilinas, cefalosporinas, vancomicinas y carbapenémicos), alteración de la membrana citoplásmática (polimixinas), alteración de la síntesis o el metabolismo de los ácidos nucleicos (quinonas, rifampicina y nitrofurantoína), inhibición de la síntesis de proteínas (tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfenicol, eritromicina y clindamicina) e inhibición del folato o alteración del metabolismo energético (sulfonamidas y trimetoprima).

3) *Reconstitución de Citostáticos.*

Son descritos como agentes oncogénicos, mutagénicos y teratogénicos, los cuales se utilizan en enfermedades malignas. Este tipo de medicamentos, pertenecen a dos categorías generales:

Los que son capaces de actuar sobre las células cualquiera que fuera el estadio del ciclo celular en que se encuentran (denominadas inespecíficas en fase 2) las que actúan con preferencia durante una o más de las fases de no reposo.

Uno de los métodos disponibles para incrementar el porcentaje de destrucción de las células tumorales consiste en la combinación de dos o más agentes antineoplásicos.

El lugar para la infusión de preferencia es una vía central.

La reconstitución de los citostáticos se realiza en una Campana de Flujo Laminar Vertical (CFLV) de seguridad biológica Clase B con salida de aire filtrado al exterior, a diferencia de la reconstitución de antibióticos y preparación de nutrición parenteral que se realiza en Campana de Flujo Laminar Horizontal (CFLH).³

Los medicamentos parenterales para administración IV son medicamentos estériles, son preparados en su mayoría por la industria farmacéutica. La fabricación de estos medicamentos está sujeta a recursos especiales para reducir al mínimo los riesgos de contaminación microbiológica y de contaminación de partículas y pirógenos.¹⁹

Vía Intravenosa.

La administración de medicamentos por vía intravenosa conlleva con frecuencia una manipulación previa que incluye su disolución o adición a una solución intravenosa, así como su acondicionamiento en el contenedor o envase más apropiado en cada caso y, su identificación individualizada para el paciente al que están destinados. Además, se debe garantizar no sólo las condiciones idóneas desde la preparación hasta la administración, sino el mantenimiento de las condiciones de estabilidad, compatibilidad y esterilidad. Es decir, las mezclas intravenosas deben ser terapéutica y farmacéuticamente apropiadas para el paciente.²⁰

Las indicaciones para la vía intravenosa son:

- ❖ Conseguir concentraciones rápidas en casos de emergencia.
- ❖ Controlar mejor algunas variables farmacocinéticas, tales como el inicio de acción y el pico sérico.
- ❖ Permitir la administración de medicamentos a pacientes que tienen imposibilitadas otras vías (pueden aspirar, están inconscientes, no cooperan o están incontrolables).
- ❖ Facilitar la corrección rápida del balance de fluidos y electrolitos y la administración de NP.¹⁸

Desventajas de emplear vía IV:

- ❖ Alto costo.
- ❖ Mayor tiempo de personal empleado en la reconstitución y administración de los medicamentos.
- ❖ Mayor riesgo de iatrogenia: al ser los efectos más rápidos también son más difíciles de corregir.
- ❖ Mayores complicaciones: extravasación, sepsis, embolia gaseosa, flebitis posperfusión, espasmo venoso, etc.²⁰

La elección de la vena depende de factores como capacitación del personal sanitario para su implementación y posterior control.²¹

Para las punciones se utilizan las venas superficiales o cutáneas que están debajo de la piel. Esta vía se diferencia de otras por lo siguiente:

- ❖ Ausencia de absorción, obteniéndose una concentración plasmática más rápida y exacta.
- ❖ No existe efecto de primer paso (proporción de medicamento que una vez absorbido es eliminado por el hígado, antes de llegar a la circulación sistémica); de este modo el hígado sólo metaboliza la fracción del gasto cardíaco que pasa a través de él.

La prescripción, preparación y administración de medicamentos IV exige un cierto nivel de conocimientos técnicos y teóricos en cualquiera de los componentes del equipo asistencial hospitalario.² Todo Farmacéutico debe considerar su profesión, la cual representa en cada uno de sus actos, como un servicio público destinado a la misión social de mantener la salud de la población y orientar en este sentido su ejercicio siempre profesional y ético, cuyo objetivo específico es proporcionar los fármacos y medicamentos necesarios para prevenir, aliviar o curar enfermedades. Está obligado a cooperar con el médico y demás profesionales de la salud.

La actitud del Farmacéutico ante el medicamento es conseguir que se utilicen del modo más racional.¹

Los medicamentos formulados para administración intravenosa (IV) exigen la máxima atención puesto que, al ponerlos a disposición del organismo sin ninguna barrera biológica previa, los errores de producirse, alcanzan su máxima magnitud negativa. Las Guías Farmacoterapéuticas indican que no menos del 40 % son administradas por esta vía.

La Farmacia Hospitalaria debe orientar sus esfuerzos a lograr un mejoramiento de las técnicas y métodos establecidos en los hospitales para la administración de los medicamentos, poniendo especial énfasis en las formas de dosificación.

1.2 Definición de las Mezclas Intravenosas.

Los líquidos IV son soluciones estériles de sustancias químicas simples tales como azúcares, aminoácidos o electrolitos, que pueden ser fácilmente transportadas por el sistema circulatorio y asimiladas. Se incluyen en el grupo de productos estériles y se denominan parenterales de gran volumen cuando tienen 100 ml o más.²¹

Las Mezclas Intravenosas (MIV) son preparaciones extemporáneas que se obtienen a partir de la incorporación de medicamentos de uso intravenoso (aditivos) a envases que contienen soluciones para fluidoterapia IV (vehículo) empleando técnicas asépticas en un ambiente limpio, no contaminado. Aditivos IV: Medicamentos envasados en ampollas o frasco-ampollas o sólidos estériles, estos últimos se reconstituyen con un diluyente adecuado antes de agregarlos al fluido IV.²¹

Condiciones que deben cumplir las MIV:

- ❖ Cumplir con los requisitos farmacotécnicos adecuados al paciente, exentos de contaminantes microbiológicos, pirógenos, tóxicos y de partículas materiales
- ❖ Garantizar que los aditivos agregados no pierdan más del 10 % de su actividad terapéutica desde que se efectúa la preparación hasta que finaliza administración al paciente
- ❖ Ser terapéuticamente adecuadas a cada paciente en particular, de modo tal que contengan los medicamentos prescritos en las concentraciones correctas para garantizar la máxima seguridad y efectividad terapéutica
- ❖ Tener identificación del paciente y del contenido con datos de conservación, caducidad, horario de administración y velocidad de perfusión
- ❖ Realizar, en conjunto con el Equipo de Salud el seguimiento de los tratamientos que presenten características especiales de complejidad, incompatibilidad o estabilidad²¹

1.3 Importancia de las MIV (Citostáticos, Antibióticos y NP).

Muchas de las soluciones intravenosas prescritas por los médicos no existen comercialmente, es por eso que los Químicos Farmacéuticos tienen que prepararlas; dentro de las MIV más utilizadas están la Nutrición Parenteral (NP), la cual está formulada para proporcionar aminoácidos, carbohidratos, electrolitos, oligoelementos, grasas, vitaminas y algunos tratamientos con medicamentos. Otro tipo de mezcla es la reconstitución de antibióticos y de citostáticos las cuales son preparadas para proporcionar una terapia farmacológica, y cada mezcla intravenosa cubre los requerimientos nutricionales que necesita cada paciente en particular.³

1.4 Efectos Adversos.

La inyección intravenosa (IV) es la vía parenteral más común. Es habitual que no exista otra alternativa en el caso de los fármacos que no se absorben por vía oral (VO). Con la administración IV se evita el paso de la sustancia por el tubo digestivo y el metabolismo de primer paso en el hígado. Esta vía realiza un efecto rápido y control máximo sobre los niveles circulantes del agente. La inyección IV de alguna sustancia puede favorecer la introducción de bacterias por contaminación, provocar hemólisis o inducir otras reacciones adversas por el suministro demasiado rápido de altas concentraciones hacia el plasma y los tejidos. Es por ello que el ritmo de infusión se debe controlar con sumo cuidado.¹⁷

El abordaje de una vena implica una pequeña lesión sobre la capa epitelial y subepitelial de la piel así como la pared del vaso sanguíneo. Este pequeño traumatismo puede ser el origen de posteriores complicaciones. Por tanto, la elección de la vena, punto de abordaje, técnica seguida para su acceso y tipo de catéter utilizado son factores que condicionarán que la administración de una determinada MIV provoque dolor sino que además en ese punto, se forman trombos.

Las complicaciones locales incluyen dolor en el punto de abordaje de la vena, tromboflebitis e infiltraciones siendo menos graves que las sistémicas. Las complicaciones sistémicas, de un modo general consisten en, bacteremias, reacciones a pirógenos, embolismo pulmonar (por coágulos o burbujas), edema pulmonar, shock por sobrecarga, septicemia, granulomas, etc.

Osmolaridad.

La osmolaridad es, desde el punto de vista fisicoquímico, una de las propiedades coligativas de las soluciones, podría definirse como el número de iones, moléculas, partículas, agregados, etc., presentes en una solución.

Desde el punto de vista clínico, la osmolaridad junto con el pH es uno de los factores asociados con la incidencia de la denominada flebitis química. Por vía periférica, se recomienda administrar soluciones con valores de osmolaridad menores de 700 mOsm/L. La osmolaridad de una mezcla de NPT debe tenerse permanentemente presente en administración de NP, especialmente por vías periféricas.⁹

La osmolaridad mide el número de partículas que existen en una solución. Es independiente del número de partículas y de su carga. Se define como el número de osmoles por litro de disolución e indica la concentración total de iones en una solución.

Un osmol (1000 miliosmoles) es la cantidad en gramos de una sustancia con actividad osmótica, es decir una sustancia que produzca presión osmótica. Por lo tanto un osmol expresa la actividad osmótica de un mol de partículas. La presión osmótica es aquella que se desarrolla cuando dos soluciones de diferente concentración pero del mismo soluto están separadas por una membrana permeable únicamente al disolvente.

Entre los factores que pueden hacer que los volúmenes extracelular o intracelular cambien, están la ingesta de agua, la deshidratación, la inyección IV de diversos tipos de solución, la pérdida de grandes cantidades de líquido por el tubo digestivo en forma de grandes diarreas o vómitos, o de cantidades de pérdidas anormales de sudor y orina. Alteraciones importantes en este equilibrio pueden producir la muerte.

La osmolaridad da una idea de la tonicidad de la solución. La osmolaridad plasmática en condiciones no patológicas es aproximadamente de 300 mOsmol/l y se debe fundamentalmente al sodio, estas soluciones son isotónicas con el plasma las de una osmolaridad mayor se consideran hipertónicas o hipotónicas si son de menor osmolaridad. Se consideran soluciones isotónicas entre 200 y 600 mOsm/l y podrán administrarse por vía periférica sin producir flebitis. En cambio las hipertónicas (> 600 mOsm/l) si producen flebitis y deben administrarse por una vía central en la que la sangre fluya muy rápido y la solución se diluya de inmediato, de manera que no perjudique el sistema vascular. Cuando se agregan electrolitos a un suero se incrementa su osmolaridad.⁵⁹ Puede medirse con un osmómetro, pero de forma práctica se puede calcular mediante la fórmula:

$$\text{Oplasma (mOsm/l)} = 2[\text{Na}^+ \text{mEq/l}] + \text{glucosa (mg/dl)}/18 + \text{urea plasma(mg/dl)}/2.8$$

La osmolaridad es la medición de la presión osmótica ejercida por una solución a través de una membrana semi-permeable comparado con el agua pura. Por lo que la osmolaridad plasmática es la concentración molar de todas las partículas osmóticamente activas en un litro de plasma.

Tabla 1.1 Tipos de soluciones para administración parenteral.

HIPOTÓNICO	ISOTÓNICO	HIPERTÓNICO
< 200 mOsm/l	200-600 mOsm/l	> 600 mOsm/l
La administración IV de suero hipotónico provoca una salida de LIC hacia el espacio extracelular		La administración IV de suero hipertónico provoca una entrada de LEC hacia el espacio intravascular
No flebitis	No flebitis	Flebitis
Agua NaCl 0.45 %	SF SG 5 % SG 10 % SGS Albúmina 5 % Intralipid Bicarbonato 1/6 M Gelatina Hidroxiethylalmidón 6 %	Albúmina 20 % Bicarbonato 1 M SG 20 %

Osmolaridad y osmolalidad son más o menos equivalentes para las soluciones muy diluidas (1 kg=1 L de disolución) lo que no es el caso del plasma, ya que un 1 litro de plasma contiene 930 ml de agua (proteínas y lípidos ocupan el 7 % del volumen plasmático).

Normalidad (N) = número de equivalentes en un litro de disolución.

Peso equivalente (Peq) = peso molecular expresado en gramos dividido por la valencia.

Densidad = peso de la solución / volumen de la solución.

Unidad internacional /UI) = es la cantidad de sustancia que produce un efecto biológico específico y es aceptada internacionalmente como una medida de la actividad o potencia de una sustancia. Las UI de diferentes medicamentos no son comparables.⁵⁹

$Peq = PM (g) / valencia$ $n^{\circ} \text{ de equivalentes} = \text{peso de la sustancia (g)} / Peq$

Ejemplo: para administrar 10.000 UI de heparina ¿Cuántos ml de heparina 5 % se necesitan? Heparina 5 % cada ml contiene 50 mg (5.000 UI) de heparina sódica.

$$2 \text{ ml} (= 10.000 \text{ UI de Heparina sódica al } 5 \%)^{59}$$

Importancia de la Osmolaridad en Oncológicos y Antimicrobianos.

La osmolaridad es un factor importante a considerar para la mezcla de soluciones por infusión. El número de partículas totales en un fluido dado es directamente proporcional a su presión osmótica. La osmolaridad menor a la del plasma (más diluida) causa que los glóbulos rojos tomen más fluido con el fin de equilibrar la osmolaridad. Si toman demasiado fluido estas explotan haciendo imposible el transporte de oxígeno. Una osmolaridad mayor a la del plasma (más concentrada) resulta en cambios en el fluido de adentro de la célula hacia afuera, causando crenación, interfiriendo con sus funciones fisiológicas.

Estos efectos dependen de la magnitud de la diferencia de la osmolaridad, el volumen de solución infundida y el tamaño de la vena por la que es inyectada.

Es por eso que se debe tener sumo cuidado al momento de elegir el diluyente para cada producto, así como el volumen del mismo, tomando en cuenta que la mezcla se va administrar y se debe hacer causando el menor daño al paciente.

Las soluciones óptimas para el uso de oncológicos y antimicrobianos son:

- ❖ Cloruro de sodio 0.9 % 308 mOsm/L
- ❖ Dextrosa 5 %..... 278 mOsm/L

Ya que su osmolaridad es muy cercana a la del plasma 300 mOsm/L.

Importancia de la Osmolaridad en la Nutrición Parenteral.

Las nutriciones parenterales pueden ser administradas por vía central o periférica. Cuando se administra por vía periférica la osmolaridad debe ser evaluada cuidadosamente para una administración segura y minimizar el riesgo de posible flebitis e irritación de la vena. La máxima osmolaridad permitida para la infusión periférica en nutrientes 2 en 1 es de 900 mOsm/L y para nutriciones 3 en 1 12000 mOsm/L ya que los lípidos tienen efecto buffer.

Esta osmolaridad final se puede estimar calculando la osmolaridad individual de cada producto.⁶²

1.4.1 Flebitis y Tromboflebitis.

Flebitis.

Los términos flebitis, flebotrombosis, tromboflebitis, flebitis postinfusión y trombosis venosas son sinónimos y definen una misma situación clínica, pero, con distinto grado de significación patológica.

La flebitis es el efecto indeseado más frecuente de la terapia IV. La duración de la fluidoterapia IV es un factor en la relación directa con la flebitis.

Tabla 1.2 Flebitis, según el grado de daño.

GRAVEDAD	CRITERIOS
0	Ausencia de dolor en el lugar de administración, sin eritema, sin hinchazón, sin induración, sin cordón venoso palpable.
1+	Dolor en el punto de administración, sin eritema. Sin hinchazón, sin induración, sin cordón venoso palpable.
2+	Dolor en el punto de administración, con eritema o cierto grado de hinchazón o ambos, sin induración, sin cordón venoso palpable.
3+	Dolor en el punto de administración, con eritema e hinchazón y con induración o un cordón venoso palpable, inferior a 7.5 cm aproximadamente más arriba del punto de administración.
4+	Dolor en el punto de administración IV, hinchazón induración y un cordón venoso palpable superior a 7.5 cm aproximadamente más arriba del punto de administración.
5+	Trombosis venosa declarada junto con todos los signos 4+; la administración IV puede interrumpirse debido a los trombos formados.

Tromboflebitis.

La tromboflebitis es un trastorno en el que hay formación de coágulo en una vena inflamada y esto puede ser inducido mecánica o químicamente, se manifiesta por dolor que sigue el trayecto de la vena y rubefacción y edema en el sitio de inyección. Si es grave puede ocurrir una reacción generalizada a la infección con taquicardia, fiebre, malestar general.

Dentro de las soluciones causantes se encuentran el alcohol, soluciones hipertónicas y con pH alcalino o ácido.

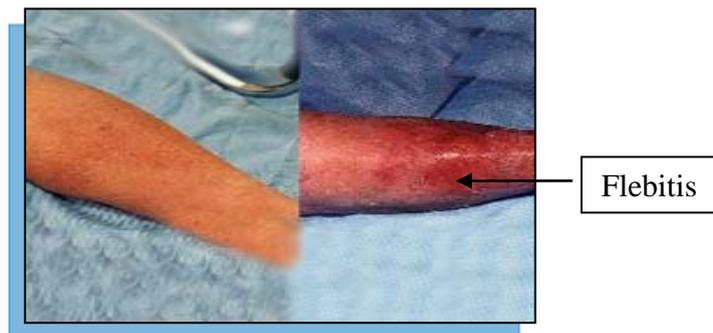


Figura 1.2 Flebitis.

Factores condicionantes de aparición de flebitis:

- ❖ Composición, pH y osmolaridad de las soluciones
- ❖ Aditivos IV (irritantes)
- ❖ Contaminación (microbiana, materiales, etc.)
- ❖ Localización anatómica de la vena canalizada
- ❖ Duración del tratamiento IV
- ❖ Equipo IV utilizado
- ❖ Edad y sexo

Cuando el pH y la osmolaridad de soluciones y de las MIV, se desvían de los valores que para estos mismos parámetros presenta la sangre, la aparición de flebitis en la vena canalizada puede ocurrir a las pocas horas de su administración.

La presencia de partículas en las soluciones y en los aditivos IV, en cantidad y tamaño que supera los límites oficialmente establecidos condiciona la aparición de flebitis y en este sentido, los filtros de 0.22 µm incorporados al sistema de perfusión se manifiestan útiles.

Los aditivos IV y en especial los químicamente irritantes (vesicantes), tanto si se administran directamente (bolus), como incorporados a una solución, necesitan especiales cuidados para su administración. En este sentido, la correcta dilución del aditivo, técnica adecuada de abordaje, garantía de que se administra en la vena canalizada y “lavado” de vena con NaCl al 0.9 % u otra disolución isotónica, después de su administración, son normas de obligado cumplimiento.²

Entre los aditivos IV con actividad vesicante se encuentran antibióticos (cefalotina, tetraciclina, penicilina, amfotericina B, vancomicina) electrolitos (KCl), anestésicos (lidocaína) y antineoplásicos (actinomicina D, adrimicina, daunomicina, doxorubicina, mecloretamina, mitracina, mitacina C, vinblastina y vincristina; y con acción irritante dacarbacina, dactinomicina y tio-tepa.

Las agujas de acero o metálicas se han asociado con una menor incidencia, quizás debido a su menor calibre y a la superficie menor trombogénica. Dentro de las PVC la flebitis se ocasiona por el plastificante DEHP. El tamaño de catéter también influye en la aparición de flebitis.

La formación de trombos (desprendimiento de un coágulo) es un efecto adverso que está en función de la vena canalizada, presencia de partículas y superficie del catéter. Las venas de las extremidades inferiores son más vulnerables a la formación de trombos. Las partículas y la superficie del catéter tienen la propiedad de inducir la adhesión plaquetaria a los mismos liberación a continuación del ADP, factor IV y otros constituyentes de las plaquetas que inducen la agregación plaquetaria que ya en el torrente circulatorio, forman unos trombos a los que se adhieren leucocitos y eritrocitos. Después de la inserción del catéter, la comprobación de que efectivamente está situado en la luz del vaso sanguíneo pone contacto la sangre con el interior del catéter. La fibrina se adhiere tanto a la superficie interior como a la exterior del catéter, y a pesar del efecto de “lavado” del paso del trombo

adherido a la superficie exterior, debido al movimiento de éste al sacarlo de la vena, se desprende quedando libre del torrente circular. Otro tipo de trombos, más raros, son los formados por fragmentos de catéteres rotos, y que requieren intervención quirúrgica para su eliminación.²

1.4.2 Extravasación. (Infiltración).

La extravasación se define como la salida de líquido intravenoso hacia el espacio perivascular, motivado por factores propios del vaso, o accidentales derivados del desplazamiento de la cánula fuera del lugar de venopunción.⁴⁷

Son signos de infiltración: edema en el sitio de inyección, falta de paso de sangre hacia el tubo cuando el frasco se coloca a un nivel inferior al de la aguja, molestia en la zona de inyección y disminución importante en el ritmo de la administración o la detección completa del paso del líquido. Dentro de las soluciones que la causan se encuentran todas las hipertónicas como dextrosa, aminoácidos, Hartman.

Se ocasiona cuando se emplea una vena de pequeño calibre y paredes delgadas, y si el paciente es activo ocurre un desalajo de la aguja e infiltración local de la solución en los tejidos subcutáneos. La irritación local puede ocasionar un absceso o edema.

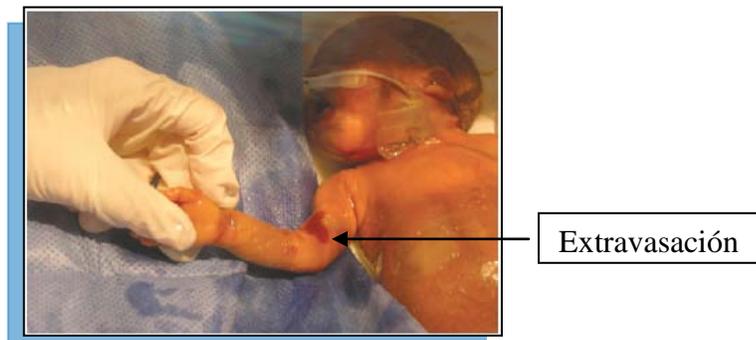


Figura 1.3 Extravasación.

1.4.3 Infección.

Fenómeno del huésped caracterizado por respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o invasión por restos de tejidos del huésped normalmente estériles.

La sepsis se caracteriza por ser una condición de trastornos fisiológicos progresivos que terminan en falla orgánica múltiple y con frecuencia en la muerte. La causa de sepsis es la presencia de un agente infeccioso en la sangre el cual provoca una respuesta mediada por proteínas endógenas y fosfolípidos que movilizan substratos e inician una respuesta inmune y metabólica que asegura la supervivencia del individuo.

Son mecanismos potenciales para la contaminación de las infusiones intravenosas.

1.4.4 Granuloma.

El granuloma es un nódulo de tejido de granulación que aparece en condiciones de inflamación severa, lesión o infección crónica.

La formación de granulomas depende de tres factores:

- 1) Tamaño, forma y características químicas de partículas
- 2) Sitio de la oclusión y grado de interrupción del suministro de sangre y
- 3) Reacción del receptor a la partícula

Los granulomas pulmonares consisten en una proliferación de histiocitos conteniendo una o más células gigantes de cuerpos extraños.

Algunas partículas son metabolizadas por el organismo en tiempos cortos o largos (silicona) comportándose biológicamente inertes. Los silicatos parecen peligrosos al producir alteraciones patológicas por los intentos continuados del organismo (fagocitos).²

1.5 Contaminantes.

Toda especie química presente en cantidad superior a la concentración fijada, así como todo cuerpo extraño o la presencia de hongos, bacterias, pirógenos, etc., en las soluciones, aditivos o MIV debe ser considerada como *contaminante*.

De acuerdo con la naturaleza de los contaminantes se clasifican en:

- ❖ Físicos (partículas materiales)
- ❖ Químicos (impurezas disueltas)
- ❖ Biológicas (bacterias, hongos, pirógenos)

Los contaminantes, desde la perspectiva de las MIV pueden agruparse, según su origen en intrínseco, o presentes antes de realizar la mezcla y extrínsecos, o introducidos durante su preparación, almacenamiento y/o durante la administración de dichas MVI.

La contaminación extrínseca, puede ser causa de patologías esporádicas y por su propia naturaleza afectar solamente a los pacientes de un hospital. Por el contrario la contaminación intrínseca, por estar presente en el producto IV y equipos utilizados para la preparación y administración del mismo, puede afectar a más pacientes, al ser distribuidos a varios hospitales.

La contaminación bacteriológica extrínseca, clínicamente, se sospecha por:

- ❖ Signos y síntomas de la sepsis aparecen inmediatamente después de iniciar la infusión IV, especialmente en aquellos enfermos que no tienen focos declarados de bacteremia
- ❖ La terapia antibiótica apropiada falla mientras continua la infusión
- ❖ El paciente mejora rápidamente cuando la terapia IV se suspende con independencia del tratamiento de antibiótico

- ❖ Se aísla idéntico germen en las SIVGV que se le están perfundiendo y en la sangre del paciente

La contaminación bacteriológica intrínseca, se caracteriza por:

- ❖ Aumentar la incidencia de bacteriemias primarias
- ❖ No afecta la incidencia de enfermedad en puntos distintos de donde se produce
- ❖ Son escasos los gérmenes responsables
- ❖ Los gérmenes encontrados generalmente, no son patógenos
- ❖ Sensibilidad diferente a la tipificada
- ❖ Asociada a la terapia IV y
- ❖ Aparición de casos similares en otros hospitales

La contribución a la contaminación de los factores incluidos en el apartado de SIVGV y aditivos IV, presenta distinto grado de significación cualitativa como cuantitativa. En efecto, debido a la presencia de grietas en los envases de vidrio y posterior contaminación de la disolución se han descrito casos de muerte tras la administración; los envases de PVC ceden plastificantes a la disolución y los poros o perforaciones son más difíciles de detectar y, también, de descubrir la posible contaminación bacteriana en los envases de plástico que en los de vidrio.

Las partículas se han identificado como fibras de algodón, esquirlas cristalinas, virutas metálicas, restos de taponos de goma y medicamentos pudiendo ser su origen:

- ❖ La materia prima
- ❖ Los procesos de fabricación
- ❖ La materia componente de los filtros
- ❖ Reacciones físicas o químicas entre el medicamento y el envase, e incluso el equipo de administración
- ❖ Componentes del envase
- ❖ Reacciones físicas o químicas entre el aditivo y la solución
- ❖ Manipulación incorrecta del equipo de perfusión y
- ❖ Inadecuada reconstitución de los aditivos. Los viales también son fuente de partículas procedentes del tapón o de su incorrecta perforación

La contaminación de uno o varios puntos del circuito que comprende la preparación y administración de las MIV, puede ocurrir en cualquiera de sus fases. Así mismo, no se puede olvidar que el trombo que rodea a la cánula IV puede servir como foco intravascular para la proliferación y diseminación de microorganismos y que, la infección procedente de la herida producida por el catéter o de la propia cánula son responsables de la mayor parte de las septicemias producidas por la terapia IV, siendo generalmente endémicas, mientras que la infección procedente de las soluciones y de los equipos de administración son epidémicas.²

UNIDAD 2. CENTRAL DE MEZCLAS INTRAVENOSAS

OBJETIVO

Mediante la revisión de la información bibliohemerográfica y electrónica reconocer a la Central de Mezclas Intravenosas como el sitio idóneo para la preparación y distribución de las Mezclas Intravenosas para señalar las características y el equipo necesario con el que debe contar una Central de Mezclas Intravenosas para su funcionamiento óptimo y adecuado.

Historia.

A fines de la década de los años 60's nace en los EU, por parte de los farmacéuticos del hospital, la necesidad de crear unidades de mezclas intravenosas dependientes del servicio de farmacia, con la premisa de que la preparación de las MIV es una actividad farmacéutica.

Las UMIV mejoran de forma eficaz y segura la terapéutica intravenosa aplicada a los pacientes hospitalizados; más aún, conforman en la actualidad el mejor sistema establecido para llevar a cabo cualquier terapia intravenosa.

Después de esto, la OPS (Organización Panamericana de la Salud) indica: “la integración del Farmacéutico del hospital al equipo asistencial es un proceso irreversible en países como EU, Canadá y Europa. En América Latina esta modalidad se va imponiendo en algunas áreas de los Servicios Farmacéuticos”.

En el desarrollo de este tipo de servicio es necesario tener claro que la Terapia Intravenosa (TIV) desde el seguimiento y control de la preparación, acondicionamiento y dispensación de las MIV, entendiendo como tal la mezcla de uno o más principios activos disueltos en un vehículo idóneo, tales como dextrosa al 5 % en agua o solución fisiológica de NaCl.

El objetivo de las UMIV es garantizar la seguridad y eficacia TIV aplicada a los pacientes hospitalizados y ambulatorios, generando un importante ahorro de medicamentos, ya que la preparación centralizada en el mismo tiempo y espacio, así como el conocimiento de las estabilidades de los medicamentos intravenosos en solución, permite la reutilización de los remanentes; bajo condiciones adecuadas de esterilidad: cabina de flujo laminar de seguridad biológica, materiales, equipos y recursos humanos apropiados.

Centros de mezclas (CM). Son unidades de reconstitución de medicamentos. Unidades de mezclas intravenosas (UMIV). Es una unidad altamente especializada, dedicada a proporcionar al sector hospitalario un servicio de calidad en la preparación de mezclas de medicamentos que se ajusten a las necesidades particulares de cada paciente.⁶²

Introducción.

El mercado de la salud se ha mantenido en variación constante durante los últimos 20 años. La aparición del control estandarizado de los cuidados para la salud y su institucionalización han afectado negativamente la economía de muchas organizaciones dedicadas a la atención de la salud. El gran reto actual para estas organizaciones es proporcionar servicios de calidad de una manera más costo-efectiva. Para sobrevivir en un medio así, muchas organizaciones se han enfocado en los siguientes tres objetivos:

- ❖ Planeación de estrategias de reducción de costos
- ❖ Vigilancia de los ingresos (en el caso del sector privado)
- ❖ Mejoría continua de la calidad de la atención al paciente.²²

Resulta más conveniente contar con el servicio de un Centro de Mezclas Especializado. Las razones básicas para emitir tal opinión son la ausencia de mermas y desperdicios y menor costo de las mezclas, como consecuencia. En este mismo rubro las encargadas de la preparación reconocen que es mejor un centro de mezclas porque aún cuando las enfermeras hacen su mejor esfuerzo y procuran no contaminar las mezclas, no pueden asegurar la esterilidad de las mismas, mientras que un centro especializado sí lo garantiza. También evitan confusiones de bolsas, pacientes y medicamentos. La menor manipulación de las bolsas se relaciona con un menor riesgo de ruptura y exposición del personal y los pacientes a medicamentos tóxicos.²² En la figura 2.1. Se muestra al departamento de enfermería preparando de forma simultánea varias MIV.



Figura 2.1. Preparación parenteral en enfermería.

2.1 Espacio Físico.

El centro de mezclas intravenosas requiere una estructura física y equipamiento adecuados. Es vital que disponga de espacios específicos y bien delimitados: para el registro de las prescripciones, para el almacenamiento y un área de ambiente controlado o sala blanca, con acceso limitado; así como disponer de campanas de flujo laminar horizontal para la preparación de las prescripciones de nutrición parenteral y vertical clase II-B para manejo de fármacos citotóxicos, y clase II-A para otros medicamentos, y de otros equipos necesarios para el buen desempeño y seguridad adecuada.²²

El espacio para una CMIV, independiente del número de MIV a preparar, no deberá ser inferior a 10m² y este debe contar con tres áreas comunicadas entre si, las cuales son:

1. Área Preambiente (área gris).

Es el área destinada al cambio de vestimenta del personal y desinfección de envases de medicamentos y otros utensilios, para poder ingresar al ambiente de preparación. Esta área debe contar con:

- ❖ Tarja de acero inoxidable con agua fría y caliente
- ❖ Estantería para guardar materiales y vestimenta estéril
- ❖ La apertura de puertas será hacia el exterior de los ambientes presurizados
- ❖ Las cañerías, conductos y luminarias, se instalarán a modo de evitar la acumulación de partículas (ocultas)
- ❖ Dispensadores con desinfectantes
- ❖ Toallas de papel desechable
- ❖ Para la entrada a las áreas de elaboración de las mezclas deberá efectuarse a través de cámaras de aire, ya sea para el personal o para introducir materiales.

2. Área de Elaboración (área blanca).

Es el lugar donde se preparan las MIV la cual debe ser no contaminable, ni contaminante, y de fácil limpieza, por lo que debe cumplir con normas estrictas semejantes a las que rigen a las áreas estériles:

- ❖ Pisos lisos, paredes y techo lavables y con bordes redondeados
- ❖ Mesas de acero inoxidable
- ❖ Presión positiva del aire
- ❖ Ventanas clausuradas
- ❖ Aire acondicionado nulo o debe reciclarse a través de filtros HEPA de 0.22 micras
- ❖ Sin exposición brusca de corrientes de aire
- ❖ Esta área deberá ser absolutamente independiente, sin aberturas hacia su exterior, salvo puerta de ingreso de personal o ingreso de materiales
- ❖ Campanas o Cabinas de Flujo Laminar (CFL)
- ❖ En caso de medicamentos citostáticos, se contará con área especial

3. Área de Sector de Apoyo.

Consta de un espacio donde se acondicionan (identificación de la mezcla) y conservan en refrigeración las mezclas ya elaboradas para su posterior distribución. Esta deberá estar separada con mamparas divisorias vidriadas y estos dos sectores se comunican por intermedio de una ventana. Esta última deberá ser en realidad un espacio para depositar las mezclas terminadas que son transferidas a esta área sin que exista comunicación directa. Esta área debe contar con equipo de oficina:

- ❖ Mesa de trabajo
- ❖ Refrigerador
- ❖ Selladora térmica de plásticos para el cierre hermético del envase protector de la mezcla
- ❖ Bolsa de polietileno o papel que no permita el paso de luz
- ❖ Línea telefónica
- ❖ Máquina de escribir o sistema computarizado
- ❖ Armario para guardar carpetas de archivo de normas y procedimientos de trabajo, ordenes médicas, perfiles intravenosos, estadísticas, etc.

Las condiciones ambientales de las áreas deben de contar con los siguientes parámetros:

- 1) Temperatura: 20–22° C
- 2) Humedad relativa: 40-50 %
- 3) Clase de aire: Para el área de preparación se requiere clase 100, es decir no más de 100 partículas/pie³ de 0.3 µm de tamaño, flujo laminar y presión positiva del aire. Las áreas anexas a la de preparación requiere clase 1000 a 10 000. El aire acondicionado debe tener la toma al exterior clausurada y el aire debe ser reciclado a través de filtros HEPA.³

2.2 Características de la Central de Mezclas.

Una Central de Mezclas Intravenosas es el lugar donde se realiza la recepción de la prescripción, se elaboran, acondicionan y distribuyen las MIV y el objetivo principal de la CMIV es garantizar la seguridad y eficacia de la terapia intravenosa aplicada a los pacientes hospitalizados y ambulatorios.³

La Central de Mezclas Intravenosas (CMIV) debe contar con materiales, equipos y recursos humanos apropiados, ya que en la CMIV, se pueden realizar preparaciones de NPT, de antibióticos y citostáticos. La reconstitución de los antibióticos y citostáticos se realiza a menudo en las Unidades de Enfermería (UE), en forma descentralizada a “cielo abierto” lo cual conlleva a un riesgo potencial de contaminación del producto.³

Las ventajas que brinda la CM son:

- 1) Terapéuticas
- 2) Técnicas
- 3) Asistencial
- 4) Económica

- 1) **Terapéuticos.** Mejora el conocimiento del uso de los medicamentos.²³
- 2) **Técnicas.**
 - ❖ Proporciona mayor garantía de estabilidad físico-química, asepsia, condiciones de administración, conservación y caducidad, así como reducción en el riesgo de errores de medicación, prevención y corrección de problemas relacionados con los medicamentos. En otras palabras, más seguridad²²
 - ❖ Reducen al mínimo la contaminación microbiológica, química y por partículas
 - ❖ Sistematiza la preparación (dosis y dilución correctas)
 - ❖ Eleva el nivel técnico de la administración de medicamentos.²³
- 3) **Asistencial.**
 - ❖ Sistematización en el trabajo de los centros de mezclas intravenosas conlleva menor riesgo de aparición de determinados efectos adversos.
 - ❖ Aumenta la participación del farmacéutico en la individualización posológica e integración al equipo médico especializado que indica la terapéutica. En resumen, mejor eficiencia
 - ❖ Obligación del farmacéutico de hospital de conocer su uso en su conjunto, para evitar preparaciones innecesarias.²²
 - ❖ Elaboración de MIV bajo condiciones controladas y definidas
 - ❖ Posibilidad de normalización de la terapia IV con individualización posológica
 - ❖ Seguimiento farmacoterapéutico de la terapia IV.²³
- 4) **Económica.**
 - ❖ La preparación de las soluciones en el centro de mezclas intravenosas optimiza los recursos humanos y materiales, evitando gran cantidad de sobrantes que son desechados por no ser reutilizables, traduciéndose esto en mejor administración de recursos.
 - ❖ Beneficio social favorable²²
 - ❖ Posibilita contar con el stock de medicamentos de acuerdo a necesidades²³ reales
 - ❖ Permite la reutilización de MIV no administradas.
 - ❖ Disminuye el gasto en medicamentos y material descartable.²³

Contar con un manual de normas y procedimientos que desarrolle aspectos como la ubicación, distribución física y equipamiento técnico, horario de trabajo, personal necesario, programas de entrenamiento, controles físicos, químicos y microbiológicos, etc.²³

Las desventajas que brinda la CM son:

- ❖ Surge en hospitales modernos como necesidad técnica y terapéutica
- ❖ Depende del servicio de farmacia hospitalaria (limita)
- ❖ Requiere mayor conocimiento de la patología del paciente derivado del obligado y permanente contacto con el equipo médico y personal de enfermería
- ❖ Aditivos²

La CMIV requiere para su funcionamiento de los siguientes requisitos:

- 1) Personal
- 2) Tecnológicos
- 3) Financieros³

1. Requisitos de Personal.

Para el buen funcionamiento del servicio de MIV se deberá contar con el personal profesional calificado en la preparación de MIV, con capacitación en el manejo de equipos y materiales específicos de alta calidad para preparaciones clínico-farmacéuticas.

El personal implicado en la elaboración y dispensación de MIV deben poseer conocimientos básicos de:

- ❖ Concepto de esterilidad, asepsia; en trabajo de áreas con aire filtrado y con flujo laminar
- ❖ Buenas prácticas de trabajo en una CMIV, controles bacteriológicos a realizar al ambiente y a las preparaciones
- ❖ Contaminación bacteriana y no bacteriana
- ❖ Interpretación de la prescripción médica
- ❖ Cálculo farmacéutico elemental de: unidades de medida, equivalencias y conversiones; de velocidad de administración de fluidos IV y de dosis de medicamentos IV
- ❖ Sistemas y métodos de administración de medicamentos de vía IV.
- ❖ Concepto de compatibilidad e incompatibilidad de medicamentos y estabilidad de los mismos en solución y suspensión
- ❖ Archivo de la documentación y de los registros de la CMIV
- ❖ Concepto y aplicación del control de calidad (CC)
- ❖ Conocimiento del manejo de medicamentos.

Es importante considerar también la capacitación del personal que participa en el aseo del área de mezclas.³

2. Requisitos Tecnológicos. (Área física y equipamiento).

3. Requisitos Financieros.

Los recursos financieros de una CMIV deben incluir el costo de las instalaciones y equipamiento, así como los recursos necesarios para garantizar su normal funcionamiento. El aporte presupuestario debe asegurar el mantenimiento del equipamiento y la modernización o actualización técnica, el pago de insumos básicos, de controles de calidad, de servicios y salarios del personal.³

2.3 Equipamiento.

El equipo necesario para el buen funcionamiento de la CMIV, depende del tipo de MIV a preparar.³ El ambiente de trabajo para mezclado está diseñado para obtener las superficies de trabajo más limpias (campanas de flujo, gabinetes de seguridad biológica o aisladores). Localizado en un área limpia, la cual está precedida por un antecuarto que provee un área limpia para ponerse la protección personal. Las zonas de amortiguamiento o áreas limpias donde se localizan las Campanas de Flujo Laminar (CFL) deben de proveer al menos aire ISO 8.⁶²

Es necesario que el equipo, aparatos e instrumentos utilizados para preparar las MIV sean consistentemente capaces de operar correctamente y dentro de los límites de tolerancia aceptables. Se deben de establecer y seguir procedimientos por escrito en los cuales se subrayen los requerimientos de calibración del equipo, mantenimiento anual, monitoreo respecto a su funcionamiento correcto, procedimientos controlados para su uso del equipo y tiempos específicos para estas actividades. También se deben de incluir en estos procedimientos por escrito, los mantenimientos rutinarios y los intervalos de tiempo a los que se realicen.

Los resultados de calibración del equipo, los reportes anuales de mantenimiento, y los mantenimientos de rutina se deben de archivar durante la vida útil del equipo. El personal se debe de preparar con una combinación adecuada de entrenamiento específico y experiencia, para operar o manipular cualquier pieza de equipo, aparato o instrumento que pueda utilizar en el proceso de preparación. La capacitación debe incluir el ganar la capacidad de determinar si una cosa o equipo está funcionando correctamente o no.⁶²

Las operaciones llevadas a cabo dentro del área limpia deben estar limitadas a aquellas en las que se necesite un ambiente controlado solamente los muebles, equipo material y cualquier otra cosa requerida, esta deben ser no permeables, que no desprendan partículas y resistentes a los desinfectantes.

El ambiente de trabajo de cuartos limpios para mezclado está diseñado para obtener las superficies de trabajo más limpias, localizado en un área limpia, la cual está precedida por un antecuarto que provee un área limpia para ponerse la protección personal para cuarto limpio. El límite del cuarto de amortiguamiento, debe ser mejor que la del aire ambiental para reducir el riesgo de que los contaminantes vuelen o se arrastren hasta el ambiente de flujo de aire filtrado (corrientes de aire, puerta abierta, tráfico de personal, etc.). Las zonas de amortiguamiento o áreas limpias donde se localizan las CFL deben de proveer al menos aire clase ISO 8 (ver tabla 2.1). Los controles apropiados para el aire acondicionado y el control de humedad deben estar presentes en esta área limpia.

Las operaciones llevadas a cabo dentro del área limpia deben estar limitadas a aquellas en las que se necesite un ambiente controlado. Solamente se debe introducir el equipo necesario y estas deben ser no permeables, que no desprendan partículas y resistentes a los desinfectantes. El equipo solo debe de salir del cuarto limpio para realizar alguna actividad de mantenimiento.

Tabla 2.1 Clasificación de partículas en el aire de cuarto de acuerdo a la Organización Internacional de Estandarización (ISO). (Los límites expresados son para partículas de 5 µm o mayores por metro cúbico y por pie cúbico).^{62, 64}

Clase tipo		Tamaño de partícula	
ISO clase	US FS 209E	ISO m ³	FS 209E ft ³
3	Clase 1	35.2	1
4	Clase 10	352	10
5	Clase 100	3 520	100
6	Clase 1 000	35 200	1 000
7	Clase 10 000	352 000	10 000
8	Clase 100 000	3 520 000	100 000

2.4 Flujo Laminar.

Cuando entre dos partículas en movimiento existe gradiente de velocidad, o sea que una se mueve más rápido que la otra, se desarrollan fuerzas de fricción que actúan tangencialmente a las mismas. Las fuerzas de fricción tratan de introducir rotación entre las partículas en movimiento, pero simultáneamente la viscosidad trata de impedir la rotación. Dependiendo del valor relativo de estas fuerzas se pueden producir diferentes estados de flujo.^{49, 51}

Se llama flujo laminar o corriente laminar, al tipo de movimiento de un fluido cuando éste es perfectamente ordenado, estratificado, suave, de manera que el fluido se mueve en láminas paralelas sin entremezclarse. Las capas no se mezclan entre sí. El mecanismo de transporte es exclusivamente molecular. Se dice que este flujo es aerodinámico. En el flujo aerodinámico, cada partícula de fluido sigue una trayectoria suave, llamada línea de corriente.

Cuando el gradiente de velocidad es bajo, la fuerza de inercia es mayor que la de fricción, las partículas se desplazan pero no rotan, o lo hacen pero con muy poca energía, el resultado final es un movimiento en el cual las partículas siguen trayectorias definidas y todas las partículas que pasan por un punto en el campo del flujo siguen la misma trayectoria. Este tipo de flujo fue identificado por O. Reynolds y se denomina "laminar", queriendo significar con ello que las partículas se desplazan en forma de capas o láminas.

Al aumentar el gradiente de velocidad se incrementa la fricción entre partículas vecinas al fluido y estas adquieren una energía de rotación apreciable, la viscosidad pierde su efecto, y debido a la rotación las partículas cambian de trayectoria. Al pasar de unas trayectorias a otras, las partículas chocan entre sí y cambian de rumbo en forma errática. Éste tipo de flujo se denomina "turbulento".

El flujo "turbulento" se caracteriza porque:

- ❖ Las partículas del fluido no se mueven siguiendo trayectorias definidas.
- ❖ La acción de la viscosidad es despreciable.
- ❖ Las partículas del fluido poseen energía de rotación apreciable, y se mueven en forma errática chocando unas con otras.⁵⁰
- ❖ Al entrar las partículas de fluido a capas de diferente velocidad, su momento lineal aumenta o disminuye y el de las partículas vecina la hacen en forma contraria.⁴⁹

Se da en fluidos con velocidades bajas o viscosidades altas, cuando se cumple que el número de Reynolds es inferior a 2300. Más allá de este número, será un flujo turbulento.

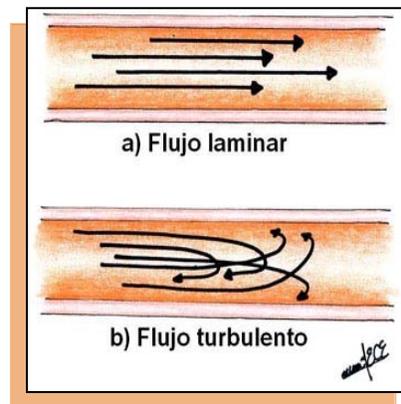


Fig. 2.2 Flujo laminar

La ley de Newton de la viscosidad es la que rige el flujo laminar y establece la relación existente entre el esfuerzo cortante y la rapidez de deformación angular. La acción de la viscosidad puede amortiguar cualquier tendencia turbulenta que pueda ocurrir en el flujo laminar. En situaciones que involucren combinaciones de baja viscosidad, alta velocidad o grandes caudales, el flujo laminar no es estable, lo que hace que se transforme en flujo turbulento.⁴⁹

2.4.1 Campanas de Flujo Laminar Horizontal y Vertical.

Las MIV deben ser preparadas en un medio aséptico provistas de una campana de flujo laminar (CFL), manteniendo un flujo de aire constante.

Una campana de flujo aéreo laminar es un aparato que proporciona aire de alta calidad sobre una área de trabajo, para la preparación de MIV.²⁴ De esa manera, se reduce el riesgo de contaminación debida al aire.

Estas campanas no son un medio de esterilización sino que solo mantiene el aire libre de contaminantes microbianos y partículas³. El componente más importante de una CFL es un filtro de alta eficacia denominado HEPA¹⁹ (High Efficiency Particulate Air filter) o filtro de alta eficacia para aire con partículas los cuales retienen el 99.97 % de todas las partículas mayores a 0.3μ .³

El aire de la habitación es jalado hacia dentro de la unidad pasando a través del prefiltro que retiene los contaminantes grandes como polvo e hilos. Inmediatamente es comprimido y canalizado hasta el filtro HEPA, que retiene las bacterias y partículas mayores a 3μ .

El aire purificado fluye entonces por toda la superficie de trabajo a una velocidad uniforme de 90 – 100 pies/minuto (unos 30 m/minuto).¹⁹ El ambiente creado en la CFL también se denomina ambiente de clase 100, que permite menos de 100 partículas > 0.5 micras de tamaño por pie³ de aire.

En base al flujo de aire laminar las campanas pueden ser de dos tipos:

- 1) Horizontales (CFLH)
- 2) Verticales (CFLV)

En el primer caso el filtro HEPA está colocado atrás de la superficie de trabajo y el aire circula hacia delante. En el caso de la CFLV el aire HEPA, lo cruza y cae verticalmente sobre la superficie de trabajo.²⁴ Existen algunas campanas de flujo de aire diseñadas para la preparación de materia peligrosa como la quimioterapia., a estas campanas se les denomina “*Gabinetes Biológicamente Seguros*”. Estas utilizan el flujo de aire laminar vertical.¹⁹

Independientemente del tipo de CFL las funciones que realiza son básicamente las siguientes:

- ❖ Provee de forma continua aire limpio sobre el área de trabajo, pasando el aire de la habitación a través del filtro
- ❖ El aire continuo saca del aire de trabajo los contaminantes introducidos por el personal y los materiales
- ❖ Proporciona un ambiente casi libre de corrientes de aire contaminado, donde puede realizarse satisfactoriamente la técnica de preparación de mezclas (técnica aséptica).²⁴

1) Campana de Flujo Laminar Horizontal (CFLH).

Están diseñadas para que el extractor interior force el aire del laboratorio hacia el filtro HEPA el cual se encuentra detrás de la cubierta y el aire circula hacia delante, pasando sobre la superficie de trabajo. Protege el trabajo o muestras de partículas. La limitación principal es que solamente proporcionan protección para el producto y no para el usuario. Estas cabinas son ampliamente utilizadas en industrias electrónicas y farmacéuticas, en laboratorios de investigación para cultivo de tejidos, preparaciones de medios de cultivo celular, en hospitales y farmacias para llenar jeringas y preparar mezclas parenterales. Se conocen también como Cabinas estériles clase 100.

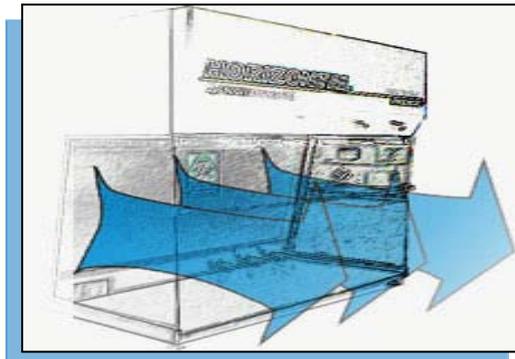


Fig. 2.3 Flujo de aire de CFLH.



Fig. 2.4 CFLH en el área de NPT.

2) Campana de Flujo Laminar Vertical (CFLV).

Es una cabina diseñada para proteger al usuario y al ambiente de los riesgos asociados al manejo de material infeccioso y otros materiales biológico peligrosos, excluyendo materiales radiactivos, corrosivos; clasificándolas en tres tipos denominados: clase I, II y III.

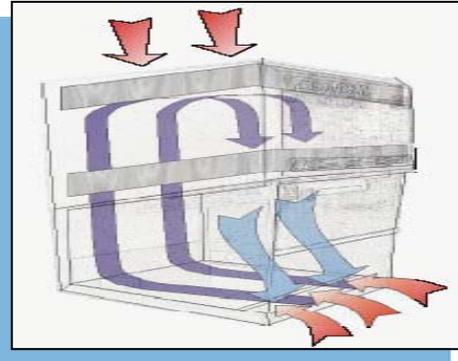


Fig. 2.5 Flujo de aire CFLV.



Fig. 2.6 CFL Vertical.

- a) *Clase I.* Su fundamento es similar al de una campana de humos. Es una cabina que trabaja a presión negativa y está abierta frontalmente. El aire procedente del local se introduce por la abertura frontal y es extraído al 100% de la misma.³

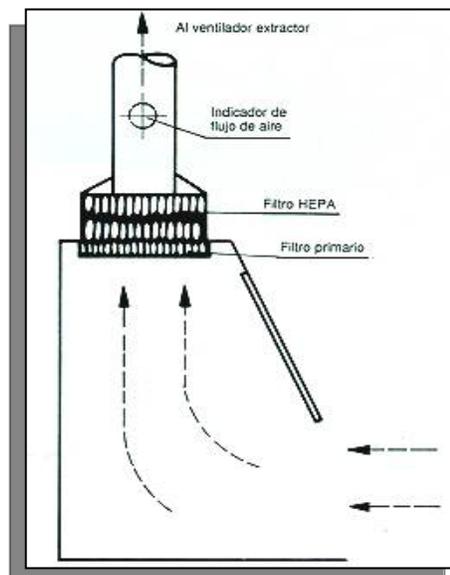


Fig. 2.7 CFLV clase I.

El aire extraído de la cabina es descontaminado antes de su vertido a la atmósfera a través de los filtros HEPA. El uso de estas cabinas no previene la exposición por contacto a materiales peligrosos. Así como tampoco garantizan la protección, en caso de que se requiera, del producto manipulado.⁴⁸

- b) *Clase II.* Cabina que protege a los trabajadores de los materiales manipulados y para el mismo tiempo, proteger dichos materiales de la contaminación externa. El área de trabajo es recorrida por el flujo descendente del aire filtrado estéril (flujo laminar vertical). Existen dos tipos de cabinas Clase II: Cabinas de Seguridad Biológica tipo A y B.

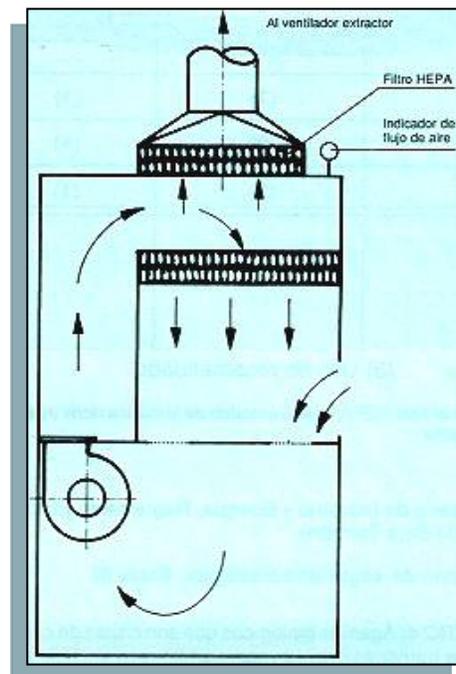


Fig. 2.8 CFLV clase II.

La protección del trabajador viene dada por la creación de una barrera de aire formada por la entrada de aire desde el local, a través de la abertura frontal, y por el mencionado flujo descendente de aire filtrado estéril, ambos flujos de aire son conducidos a través de una rejillas situadas en la parte anterior y posterior del área de trabajo a un plano desde el cual el aire es redistribuido. Un tanto por ciento del mismo es extraído mientras que el resto es recirculado sobre el área de trabajo.

El o ventiladores fuerzan el paso del aire de la cabina y el que penetra por la abertura frontal, a través de las rejillas situadas en la parte frontal y posterior del área de trabajo. Este aire es filtrado y reconducido a la parte superior de la cabina donde una parte del aire filtrado estéril es recirculado y otra parte es extraído a través de un sistema de filtración purificación del aire, gracias a otro ventilador que suele estar instalado en el exterior de la cabina. La disposición de ventiladores filtros debe asegurar que todas aquellas zonas del circuito de aire contaminado (no filtrado) se hallan a presión negativa, de modo que ante cualquier eventualidad el aire no pueda escapar al exterior de la cabina.⁴⁸

- c) *Clase III.* La cabina está herméticamente sellada, separando completamente al trabajador del trabajo que está realizando mediante barreras físicas (panel frontal completamente cerrado, manipulación a través de guantes de goma).³

2.4.2 Gabinetes de Seguridad Biológica.

Conviene aclarar el concepto que incluye su denominación, seguridad biológica, referida a la protección que proporciona al trabajador y que está basada en la dinámica de los fluidos.

Es habitual que estas cabinas sean denominadas “cabinas de flujo laminar” que si bien algunos de sus tipos está dotada de este tipo de flujo, no debe asociarse al termino “flujo laminar” el de “seguridad biológica”, puesto que existen otro tipo de cámaras dotadas de mismo, que únicamente aseguran un flujo de aire limpio y sin turbulencias sobre el trabajo que se realice pero que en ningún momento proporcionan protección al trabajo.⁴⁸

1) *Cabinas de Seguridad Biológica. Clase II Tipo A.*

Aproximadamente un 70% del volumen total de aire es recirculado sobre el área de trabajo, mientras que el 30% restante es extraído.

2) *Cabinas de Seguridad Biológica. Clase II Tipo B.*

Aproximadamente un 30% del volumen total de aire es recirculado sobre el área de trabajo, mientras que en este caso el 70% restante es extraído.

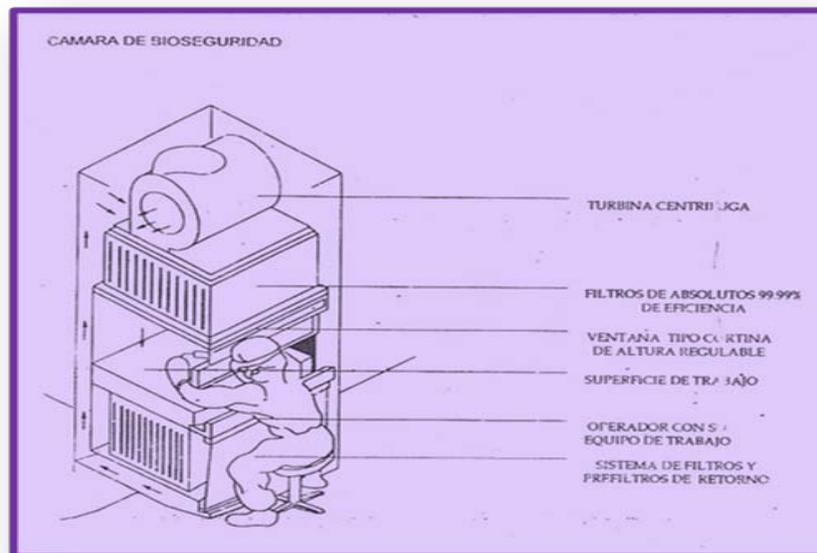


Fig. 2.9 Cámara de bioseguridad.

3) Cabinas de clase III Aisladores (Isolators).

Son zonas de trabajo totalmente cerradas (aisladas), herméticas a gases. La manipulación de los citostáticos (u otros medicamentos peligrosos) se realiza mediante unos guantes unidos a la cabina. El aire se introduce a través de filtros HEPA y, se extrae, generalmente mediante una doble filtración HEPA. Cuando se manipulan citostáticos conviene hacerlo bajo presión negativa. Presentan la ventaja respecto a las de clase II de no requerir un área limpia para su ubicación.⁵³

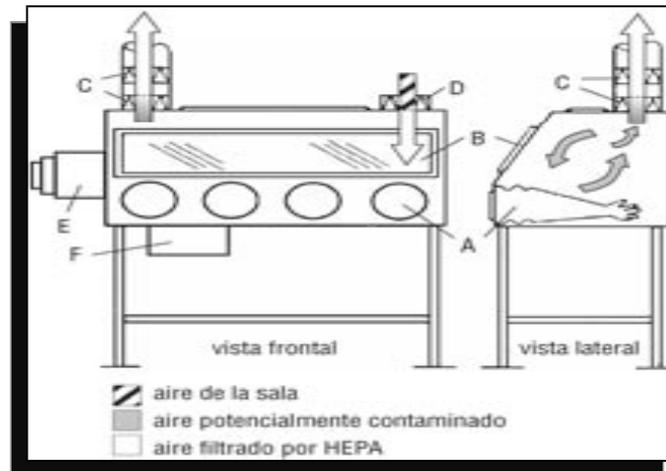


Fig. 2.10 Cabina de bioseguridad clase III (isolators).

2.4.3 Componentes de las Campana de Flujo Laminar.

Los componentes que integran a una Campana de Flujo Laminar debe contar con los requisitos mínimos para garantizar su buen funcionamiento, también dependerá de las características del área que se requiera, el tipo de presión, flujo, espacio físico, etc, y son:

- ❖ Ventilador extractor
- ❖ Filtro HEPA
- ❖ Inductor de aire
- ❖ Indicador de presión
- ❖ Prefiltro

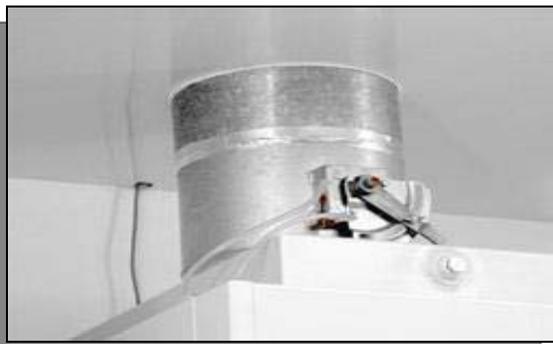


Fig. 2.11 Extractor de aire.



Fig. 2.12 Filtro.

2.4.4 Funcionamiento de las Campanas de Flujo Laminar (CFL).

El funcionamiento y mantenimiento de las CFL se efectuarán de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Para ello se recomienda tener una ficha de control y mantenimiento situada en un lugar visible, en la cual se reflejaran las modificaciones realizadas y su periodicidad y las operaciones de mantenimiento.

La ficha debe constar de:

- ❖ Modelo y referencia
- ❖ Fecha de control horas de funcionamiento
- ❖ Presión de trabajo velocidad de aire en m/seg
- ❖ Fecha de sustitución de filtro HEPA
- ❖ Fecha de sustitución del prefiltro
- ❖ Fecha de próxima revisión

Una vez instaladas y verificadas las cabinas no se recomienda moverse para evitar fisuras en la continuidad del sellado del filtro y provocar fugas de aire no tratado.

Existen tres procedimientos para el manejo adecuado de las CFL:

- 1) Inicio
- 2) Desarrollo
- 3) Finalización

1) *Inicio.*

- a. Poner en marcha la cabina 5 o 10 minutos, a fin de purgar los filtros y “lavar” la zona protegida.
- b. Comprobar que el manómetro indique la presión adecuada
- c. Encender la luz fluorescente
- d. Limpiar la superficie de trabajo con antiséptico adecuado (alcohol etílico al 70%)
- e. Antes y después de haber trabajado en una cabina deberían lavarse con cuidado manos y brazos.
- f. Empleo de batas de manga larga y guantes de látex. Esto a fin de evitar la contaminación de la flora bacteriana de la piel hacia el interior del área de trabajo, a la vez que protege las manos del operario de toda contaminación. Se puede incluir una mascarilla.

2) *Desarrollo.*

- a. Todo el material a utilizar (el necesario) se sitúa en la zona de trabajo antes de empezar. De esta forma se evita el meter material en forma continua.
- b. El material que ingrese al interior de la cabina debe estar previamente descontaminado.
- c. Se recomienda trabajar a unos 5 o 10 cm por encima de la superficie y alejado de los bordes de la misma y de las rejillas.

- d. Una vez iniciado el trabajo se recomienda esperar entre 2 y 3 minutos para reiniciar si se introduce nuevo material, que permite la estabilización del aire. Cuanto más material se introduzca se incrementan las turbulencias.
- e. Evitar los movimientos bruscos dentro de la cabina (brazos y manos), así como del personal en general.
- f. Si se produce un vertido accidental de soluciones y/o medicamentos se recogerá inmediatamente, descontaminando la superficie de trabajo y todo el material que exista dentro de la cabina en ese momento.

3) *Finalización.*

- a. Limpiar el exterior de todo el material que se haya contaminado
- b. Vaciar la cabina completamente de cualquier material
- c. Descontaminar la superficie de trabajo
- d. Dejar en marcha la cabina durante al menos 15 minutos.³

Se recomienda que las personas que allí trabajen no hablen ni tosan cuando se utilice la CFL.²⁴

2.4.5 Evaluación de los Filtros HEPA.

La filtración consiste en recoger las partículas de áreas, haciendo pasar una muestra de aire a través de una membrana filtrante estéril. Este se pone en un soporte destinado a mantener plana la membrana y evitar la filtración. Se aspira a través del filtro un volumen de aire determinado y medido con exactitud. Los filtros se examinan al microscopio en busca de partículas, polvo o pelusa o son colocados en medios de cultivo de agar soya tripticasa (AST) o caldo tioglicolato e incubarse para detectar la presencia de microorganismos. Otro método es la exposición de cajas petri la cual permite detectar cualquier desviación de malas prácticas de manufactura.³

2.4.6 Integridad de los Filtros HEPA.

Este es un método para probar la integridad de los filtros HEPA, es el uso de dioctifalato (DOP) en aerosol (es un compuesto de partículas que van de 1 a 3 micras de tamaño). Una prueba aceptable involucra la introducción de DOP en aerosol en la corriente ascendente del filtro en una concentración de 80 a 100µg/l de aire a la velocidad de flujo diseñado. Enseguida se examina el lado descendente del filtro con una sonda fotómetro en una proporción de muestreo de cuando menos un pie³/min.

La sonda examina la cara y el marco completo del filtro en una posición de alrededor de unas 2 pulgadas a partir de la cara del filtro. Una sola lectura de la sonda que equivale a 0.01 % de la prueba por el lado ascendente; se considera como indicativo de una fuga significativa.

Otro método es un contador de partículas digital portátil "CLIMET" sin embargo, existe el inconveniente sobre el uso de contadores de partículas, ya que si no se introducen partículas de tamaño conocido por el lado ascendente del filtro, no es efectivo por la

detección de fugas. Este aparato toma una muestra de aire y la hace pasar a través de un haz de luz y cuando hay partículas, estas producen un efecto de reflexión, que es analizado mediante.³

2.4.7 Monitoreo Ambiental.

El aire es uno de los principales factores que pueden contaminar un preparado parenteral y se ha demostrado que las partículas en suspensión son las responsables de diversas complicaciones en los pacientes. Es por eso que el control de calidad del aire es importante para la preparación de los medicamentos parenterales. Para estos fines, dicha calidad se basa en tener un aporte de aire continuo que protege a las áreas estériles.

El seguimiento de las buenas prácticas de manufactura y el proceso de control de área de trabajo, mediante la verificación en el cumplimiento de los estándares microbiológicos, deberá incluir un examen de los atributos microbiológicos de las áreas y equipos. El área de preparación de MIV deberá contar con medidas sanitarias estrictas, siendo de importancia evitar las corrientes de aire por lo que deberá contar con inyección de aire filtrado a través de filtros absolutos y con presión positiva.

Los mismos requisitos serán indispensables en el área donde se realicen las pruebas de control microbiológico, evitando un error falso positivo. Debe extremarse el control ambiental por contenido de microorganismos viables en el aire (exposición de placas, arrastre de una superficie conocida o contenido microbiano de un volumen de aire determinado), limpieza y sanitización del área de trabajo, reposición de filtros para aire y verificación de la CFL. La importancia del programa de control ambiental consiste en evaluar:

- 1) La calidad microbiológica del área: medio ambiente y superficies
- 2) Filtros HEPA de la CFL, velocidad, integridad y patrones de flujo
- 3) Los sanitizantes empleados.

Existen factores adyacentes que pueden favorecer la contaminación por partículas como es la entrada y salida del personal, corrientes de aire generadas al abrir y cerrar la puerta o movimientos del mismo operador, a esto se denomina una contaminación cruzada.

Por otro lado el lavado y secado de ampollas frascos y tapones son fuentes de contaminación si el aire no se ha filtrado de una manera adecuada.

Existen límites permisibles máximos de concentración de partículas e incluso del tamaño de estas dentro de áreas con ambiente controlado. Los resultados de la medición deben ser registrados y comparados con los límites establecidos.³

2.4.8 Exposición de Cajas Petri.

Esta evaluación permite evaluar cualquier desviación de malas prácticas de Manufactura.

- ❖ Los medios de cultivo utilizados son el AST y agar dextrosa papa (ADP) antes de utilizarlos se debe constatar que las pruebas de promoción de crecimiento, prueba positiva y negativa halla sido satisfactoria.
- ❖ Las placas de exposición son colocadas en el área por evaluar de acuerdo a un esquema que indica la posición de las mismas mediante números progresivos. Este proceso se realiza antes y después de la preparación de las MIV, esto con el fin de establecer límites de alerta que permiten tomar medidas correctivas.
- ❖ Las placas se exponen de 15 a 30 minutos depende del índice de contaminación en el área.
- ❖ Las placas son marcadas adecuadamente indicando área evaluada fecha y tiempo de incubación
- ❖ Las placas AST se incuban 48 horas de 35 a 37 °C y las placas de ADP a 25 a 27 °C por 5 días
- ❖ En base a los resultados obtenidos en el área de trabajo se establecen los límites de seguridad que garanticen la confiabilidad de los análisis desarrollados en el área. En caso de de rebasarse los límites se recomienda verificar fallas en las técnicas de sanitización, equipos validación de agentes sanitizantes y frecuencia de esta.³

2.5 Personal Necesario.

El empleado debe tener conciencia de lo que significa un ambiente limpio, por lo que su buena práctica aséptica dependerá de la responsabilidad que le cabe en cuanto a su propia higiene física (ropa, piel, zapatos, boca, nariz, etc.) y también a su ética profesional. Por lo tanto deben existir programas de monitoreo para personal que evalúen estos hábitos.³

El personal que prepara las MIV es una fuente de contaminación importante en la preparación y administración (enfermeras) incluyendo la piel misma del paciente. Por lo que es de importancia la correcta selección y formación del personal, se debe hacer un estudio de portadores de microorganismos patógenos.

2.6 Programa de Capacitación.

La formación y entrenamiento específico del personal responsable del proceso de elaboración es fundamental para garantizar la calidad de las preparaciones, tanto desde el punto de vista del mantenimiento de las condiciones asépticas, como para evitar errores de medicación. Para ello es necesario impartir formación adecuada en técnicas asépticas, control de las condiciones ambientales del área de trabajo, manejo de equipos y materiales, cálculos de dosificación, técnicas de manipulación, medidas higiénicas, vestuario en el área de trabajo y otras medidas generales. La técnica de trabajo de cada una de las personas que intervienen debe ser evaluada de forma periódica.²⁵

2.7 Documentación.

Es fundamental contar con un manual de procedimientos y personal capacitado y motivado, pues éste es el responsable del proceso de elaboración, el cual debe garantizar la calidad de las preparaciones, tanto desde el punto de vista de condiciones asépticas como para prevenir errores de medicación. El personal debe ser disciplinado en el empleo de su atuendo protector²²

Los documentos de trabajo de la UMIV deberán ser elaborados, fechados y firmados por el farmacéutico. Dicha documentación será archivada y conservada al menos 3 años.

1) *La documentación de la UMIV estará constituida por:*

- ❖ Manual de procedimientos de trabajo en la UMIV
- ❖ Tratamiento de desechos y derrames
- ❖ Procedimientos normalizados de mantenimiento y calibración del material y los equipos
- ❖ Guía de manipulación de citostáticos
- ❖ Tratamiento de extravasaciones de citostáticos

2) *Documentación relativa a la elaboración de MIV:*

Guía y procedimiento normalizado de elaboración y control de cada tipo de MIV. Esto incluye la identificación de la mezcla con sus componentes, método de elaboración, material de acondicionamiento, vía y condiciones de administración, condiciones de conservación y caducidad.²⁵

Para que la CMIV funcione adecuadamente es esencial que los miembros de esta, estén familiarizados con las normas y procedimiento relacionados con la CMIV.

3) *Documentación de la actividad de la UMIV:*

El farmacéutico responsable de la UMIV y preparación de citotóxicos debe emitir periódicamente un informe de actividad con el fin de reflejar la carga de trabajo, las características de las preparaciones llevadas a cabo, optimizar la utilización de recursos y la organización del trabajo. Dicho informe debe reflejar diaria, mensual y anualmente los siguientes datos:

- ❖ Número de mezclas diario y por grupos de aditivos (antibióticos, citotóxicos, otros medicamentos)
- ❖ Número total de mezclas, media diaria y máximo diario
- ❖ Número de mezclas y pacientes por servicio, indicando tipo de asistencia (ambulatorio o ingresado)
- ❖ Número total de pacientes atendidos y por tipo de mezcla
- ❖ Número de ciclos de quimioterapia preparados por Servicio y por tipo de asistencia del paciente (ingresado, ambulatorio).²⁵

4) Documentación de la actividad de la Unidad de Nutrición.

El farmacéutico responsable de la unidad de nutrición debe emitir periódicamente un informe de actividad con el fin de reflejar la carga de trabajo, las características de las nutriciones elaboradas, optimizar la utilización de recursos y la organización del trabajo. Actualmente existen aplicaciones informáticas que permiten una obtención automática de estos indicadores.

Dicho informe debe reflejar mensual y anualmente los siguientes datos:

- ❖ Número de nutriciones parenterales preparadas
- ❖ Número de nutriciones parenterales por servicio
- ❖ Número de pacientes total y por servicios
- ❖ Número pacientes por indicación
- ❖ Coste medio de la NP por paciente
- ❖ Estado nutritivo final e incidencia de complicaciones (anual)
- ❖ Controles de la metódica de trabajo realizados. En los últimos años los continuos desarrollos técnicos han contribuido a mejorar las condiciones de manipulación y de seguridad en la preparación de mezclas intravenosas y nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia. La implicación del Servicio de Farmacia junto con la colaboración de la industria en la búsqueda de la seguridad y eficacia de sus preparaciones estará orientada en los próximos años hacia un mayor beneficio en la atención del paciente y su calidad de vida.²⁵

UNIDAD 3.

PREPARACIÓN Y DISPENSACIÓN DE LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS

OBJETIVO

Conocer los procedimientos más recomendados para la preparación de Mezclas Intravenosas, mediante el empleo de técnicas asépticas y en base a las normas de calidad aceptadas nacional e internacionalmente para analizar y aplicar el procedimiento de dispensación de medicamentos en Mezclas Intravenosas adecuada y profesionalmente.

Introducción.

La Farmacia Hospitalaria (FH) busca el beneficio del paciente, al menor costo mediante servicios farmacéuticos integrales y responsables.¹

Los requisitos que debe cumplir una dispensación correcta de MIV son: Seguridad, rapidez y control. Todas las MIV que son prescritas por el médico son consideradas como Dosis Unitarias (DU), ya que se generan individualizando y ajustando la dosis para cada paciente. El proceso de distribución por DU inicia cuando llega al servicio de Farmacia o a un Centro de Mezclas (CM) especializado una prescripción u orden médica que implica la administración de una MIV.³

La preparación de mezclas en un hospital que cuenta con un programa centralizado de mezclas intravenosas, implica una secuencia de eventos conocidos conjuntamente como ciclo de preparación. A cada evento se le han asignado técnicas y procedimientos específicos, que aseguran la calidad del producto terminado.

Todas las operaciones deben realizarse de acuerdo con técnicas y procedimientos normalizados de trabajo en conformidad con formularios de reconocido prestigio y siguiendo las normas de correcta elaboración y de control de calidad.

De acuerdo con las características de estas preparaciones los procedimientos normalizados de trabajo deben abarcar los siguientes aspectos: formación del personal, atuendo, condiciones de asepsia, técnicas de manipulación, prevención de errores y en el caso de citostáticos existencia de manuales de procedimiento específicos, que abarquen no sólo la protección del medicamento, sino también la protección del manipulador y otro tipo de personal que pueda tener en contacto con el medicamento en alguna de las fases relacionadas con su utilización.²⁵

3.1 Diagrama Flujo de Preparación y Dispensación de las Mezclas Intravenosas.

En la preparación y dispensación de las MIV se contemplan las siguientes etapas:

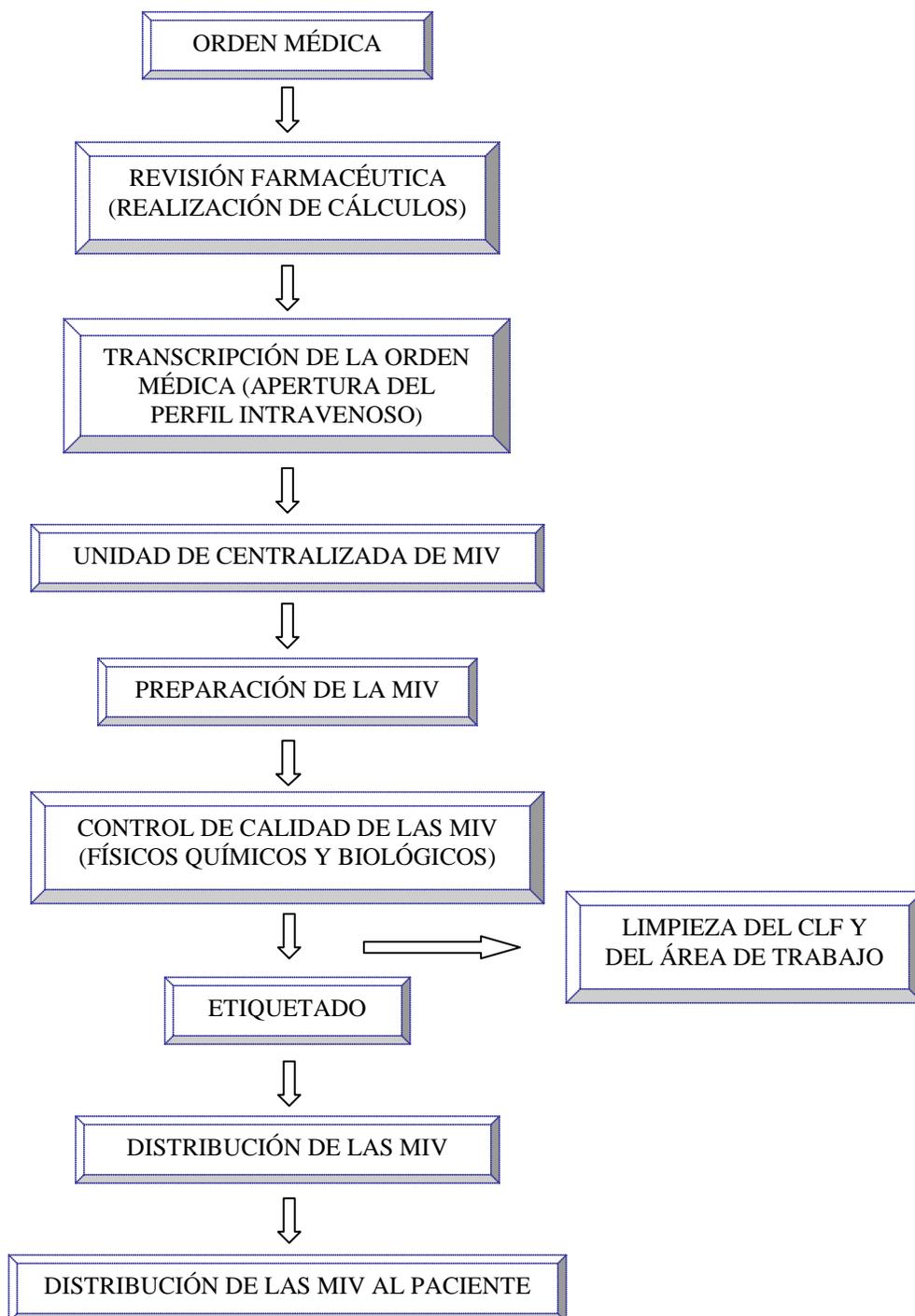


Diagrama 3.1 Flujo de Preparación y Dispensación de MIV.

3.1.1 Prescripción Médica.

La realización de la prescripción médica se hace a partir de la indicación de la Terapia Intravenosa (TIV) en la planilla de prescripción, anotando la información referente a los datos del paciente, esta se recibe y es revisada por el Farmacéutico, quien retiene una copia (para expediente del paciente) y el original lo remite a la CMIV.³

Prescripción médica				
Central de Mezclas Intravenosas			Quimioterapia	
Paciente: _____		No. Hospitalario: _____		
Diagnóstico: _____				
Servicio/cama: _____				
Alergias: _____		Sexo: _____	Peso: _____	
Edad: _____				
Medicamentos	Dosis	Diluyente	Volumen	Tiempo
Ciclofosfamida	750mg	Sol. Fisiológica	250 ml	Cada 8 hrs.
Metotrexate	60mg	Dextrosa 5%	100 ml	Cada 12 hrs.
5-Fluorouracilo	900mg	Dextrosa 5%	100ml	Cada 24 hrs.
Médico responsable: _____		Clave: _____		
Firma: _____		Fecha y hora: _____		
Personal que recibe la orden: _____				
Clave: _____		Hora y fecha: _____		
Observaciones: _____				

Fig. 3.1 Ejemplo de Prescripción médica del servicio de oncología.

La orden médica es un documento con validez legal prescrito por un médico, donde él anota todas las indicaciones terapéuticas y no terapéuticas para el tratamiento de los pacientes como son los medicamentos, cuidados, pruebas de laboratorio, soluciones IV y formulación de nutrición, utilizando original con copia.

Las excepciones permitidas a ésta regla son llamadas telefónicas u ordenes verbales directas, las cuales son recibidas por el Farmacéutico o personal de Enfermería y deben ser transcritas a la forma correspondiente de manera inmediata.⁴

Características excepcionales:

- ❖ Debe ser legible
- ❖ Fecha y hora en que se prescribe
- ❖ Nombre del paciente
- ❖ Número de cama
- ❖ Número del hospitalario
- ❖ Nombre del medicamento. Presentación, forma farmacéutica, cantidad o concentración y vía de administración.
- ❖ Dosis
- ❖ Nombre y firma del médico

El Farmacéutico es responsable de la revisión y validación de la prescripción médica, debiendo comprobarse los aspectos relativos: selección de la solución intravenosa, concentración final del aditivo, compatibilidad, estabilidad, adecuación de la posología y el volumen prescrito a las características del paciente, condiciones de administración y duración del tratamiento.²⁵ Se debe evitar la utilización de abreviaturas para identificar los medicamentos. Una vez validada la prescripción médica, el siguiente paso es el registro, transcripción de la misma y programación de los tratamientos mediante la ayuda de sistemas informáticos.

Los elementos de la prescripción para un enfermo externo establecen la identidad del que prescribe: nombre, clasificación de la licencia (es decir grado profesional), dirección y número de teléfono del consultorio.

La fecha en que se escribió la prescripción estará cerca del extremo superior de la forma o al comienzo (margen izquierdo) de la orden. Los elementos que identifican al paciente son nombre y dirección. Estos datos se escribirán con claridad y completos.

El cuerpo de la prescripción contienen los elementos que especifican medicamento, cantidad a ser surtida, dosis e indicaciones completas para su uso. Cuando se escriba el nombre del medicamento, puede usarse el nombre comercial (nombre registrado) ó el genérico (nombre del compuesto ó compuestos químicos). La cantidad del medicamento deberá escribirse en unidades del sistema métrico decimal.

Las instrucciones para el uso deben ser específicas para el medicamento y para el se prescribirá una cantidad adecuada para el curso completo. Al final se encuentra la firma del que prescribe y otros datos informativos.⁵

La receta es una orden para una medicación, emitida por un médico u otro profesional autorizado. Es parte de la relación profesional entre el médico, el Farmacéutico y el paciente. Indican una medicación específica y la dosis para el paciente dado en un momento determinado.

3.1.2 Revisión farmacéutica.

Todo farmacéutico debe considerar su profesión, la cual representa en cada uno de sus actos, como un servicio público destinado a la misión social de mantener la salud de la población y orientar en este sentido su ejercicio profesional. La adquisición de materiales medicamentosos, la venta y dispensación son también responsabilidad del Farmacéutico, y está obligado a adquirir los conocimientos necesarios en torno a fármacos y medicamentos nuevos de modo que puede llevar satisfactoriamente la dispensación y conservación de medicamentos. Su presencia física es el establecimiento donde ejerce es un deber moral y legal.¹

El farmacéutico revisa la prescripción médica con la cual hace la valoración de la mezcla con el objetivo de detectar posibles problemas de estabilidad y compatibilidades de los aditivos entre sí; con respecto a las mezclas que son de gran volumen deberá prestar atención a la dosificación del aditivo.

A partir de la prescripción, el farmacéutico elabora el Perfil Intravenoso (PIV) con el objeto de llevar un mejor control y seguimiento de la Terapia Intravenosa (TIV) del paciente, así como los datos de la MIV. Este documento es útil para detectar posibles interacciones farmacológicas, reacciones adversas, dosificaciones incorrectas y problemas de compatibilidad y estabilidad de las MIV.

3.1.3 Preparación de la Mezcla Intravenosa.

El proceso de preparación y distribución comprende las siguientes etapas:

- ❖ Recepción de la orden o prescripción médica
- ❖ Revisión Farmacéutica (elaboración de PIV)
- ❖ Realización de cálculos y elaboración de etiquetas de identificación de la MIV
- ❖ Elaboración de la MIV
- ❖ Acondicionamiento, distribución y conservación
- ❖ Control de calidad (físico, químico y microbiológico)
- ❖ Limpieza de la CFL y del área de elaboración³

3.1.4 Etiquetado.

El farmacéutico encargado de la CMIV controla los datos del paciente, ubicación, medicamentos intravenosos prescritos, vía de administración y dosis. *Debe comunicarse con el médico ante cualquier duda.* Realiza los cálculos necesarios y las etiquetas para cada preparación y esta debe contener los siguientes datos:³

La elaboración de la etiqueta de la MIV se divide en dos partes:

1) *Datos del paciente:*

- ❖ Nombre
- ❖ Número de cama
- ❖ Edad y
- ❖ Diagnóstico

2) *Datos de la MIV:*

- ❖ Aditivos IV (especificando concentración y volumen)
- ❖ Volumen total aproximado de la mezcla
- ❖ Velocidad de infusión (hora de inicio, terminación y preparación)
- ❖ Fecha de caducidad
- ❖ Nombre del farmacéutico que prepara
- ❖ Otras precauciones (refrigeración, luz).⁴

Paciente: _____	Servicio: _____	Cama: _____
Médico: _____	Hora prep. _____	Día: _____
SIV _____	ml. Frasco no. _____	
Aditivo: _____	Conc.: _____	
_____	_____	
_____	_____	
Velocidad de goteo: _____ gotas/min.		
Hora comienzo: _____	Preparado por: _____	
Hora terminación: _____	Revisado por: _____	
IMPORTANTE: Caduca a las _____ horas del día _____		
En caso de no utilizarse, remitir al servicio de farmacia dentro de las 24 horas siguientes a su preparación.		

Fig. 3.2 Ejemplo de elaboración de etiqueta.

3.1.5 Dispensación de la Mezcla Intravenosa.

En general la dispensación médica facilita medicamentos a los pacientes ya sea con receta médica o sin ella. Este último caso, únicamente aquellos considerados en la categoría de populares o de venta libre sin receta. La dispensación también involucra ofrecer información al paciente acerca del medicamento que obtiene.⁶

Existen dos tipos de dispensación:

- 1) Sistema de dispensación por dosis unitaria (DU)
- 2) Sistema de dispensación por dosis tradicional.

1) Sistema de Dispensación por Dosis Unitaria (DU).

Es aquel que asigna a un paciente una dosis única individualizada. Esto se refiere a que la forma de la mezcla o NP, es prescrita para cada paciente dependiendo de sus requerimientos.

Dosis unitaria se refiere a una dosis particular de un medicamento indicado para un paciente.

Características de dispensación por DU:

- ❖ Los medicamentos son dispensados a los pacientes en paquetes individuales que son llenados por el Farmacéutico, cada uno de los cuales debe contener un tratamiento para 24 horas. Dichos paquetes deben estar identificados por una etiqueta que indique el nombre del medicamento, principio activo, presentación farmacéutica, vía de administración, número de cama, o alguna nota en especial sobre las condiciones de almacenamiento (refrigeración), características físicas requeridas para proteger de la luz, temperatura y humedad.
- ❖ Debe ser mínima la manipulación de los medicamentos antes de su preparación
- ❖ Se maneja un PT de medicación para cada paciente en la Farmacia.
- ❖ Contar con un área de surtido en donde el medicamento se encuentra a granel listo para su dispensación.

2) Sistema de Dispensación por Dosis Tradicional.

Es aquel en el cual el servicio de Farmacia proporciona a la enfermera una cantidad de medicamentos en forma de (Stock's) para que posteriormente enfermería prepare y administre las dosis correspondientes a cada paciente. Este sistema presenta las siguientes desventajas:

- ❖ La enfermera dedica tiempo a otras actividades que no le corresponden como preparación de medicamentos.
- ❖ No se involucra al Farmacéutico, por lo tanto no se detectan interacciones, incompatibilidades y reacciones adversas.
- ❖ No se lleva a cabo la preparación de MIV en condiciones asépticas.⁴

Dispensación de Medicamentos Citotóxicos.

La dispensación de medicamentos citotóxicos ha de adecuarse por tanto al sistema de petición por paciente y debe cumplir los requisitos mínimos establecidos para un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, adaptados a las características propias de las mezclas intravenosas:

- ❖ Envasado unitario e individualizado, garantizando la correcta identificación del paciente (nombre y apellidos, nº de historia clínica, ubicación, servicio) y de la composición de la mezcla (principio activo, dosis, vehículo y volumen, fecha, hora, vía y forma de administración, fecha de fabricación, condiciones de conservación y caducidad).
- ❖ Acondicionamiento adecuado de manera que la mezcla preparada se dispense lista para su uso (equipos de infusión).
- ❖ La dispensación cubrirá un periodo máximo de 24 horas.
- ❖ En el Servicio de Farmacia se registrará la medicación dispensada para cada paciente. En cualquier caso, sería deseable la existencia de un procedimiento normalizado de trabajo para la dispensación de medicamentos citostáticos de administración parenteral. Dicho procedimiento debe establecer como mínimo los siguientes pasos:
 - Validación de la dispensación: antes de proceder a la dispensación se debe contrastar frente a los listados de preparación, la correcta identificación de todas las MIV preparadas y la concordancia con la prescripción médica. Se debe verificar además el correcto acondicionado exterior de la preparación: envase, irrompible y con dispositivo de cierre que minimice el riesgo de contaminación en caso de accidentes o derrames durante el transporte y almacenamiento y que garantice la protección del personal que los transporta; etiqueta en la bolsa exterior con la advertencia “*medicamentos citostáticos*”.
 - Circuito específico de distribución: con el fin de evitar accidentes o almacenamientos en condiciones inadecuadas, los citotóxicos son dispensados de forma separada al resto de los medicamentos. En este caso la dispensación a la unidad correspondiente se realiza poco antes de la hora de administración, debiendo seguirse los mismos controles que en el párrafo anterior.

Es aconsejable que el transporte lo realice personal del propio Servicio de Farmacia (celador del servicio) o personal debidamente instruido de las unidades donde se van a administrar, con el fin de observar el cumplimiento de las precauciones idóneas durante el mismo.

Confirmación de la recepción: la dispensación se realizará a cada unidad de hospitalización o atención ambulatoria acompañando cada MIV de una hoja identificativa (con copia) donde consten los datos de identificación del paciente y de la MIV, de forma que la enfermera de la unidad que recibe el tratamiento, compruebe que estos son correctos, firmando su recepción y devolviendo la copia firmada al servicio de Farmacia para su archivo y comprobaciones posteriores el proceso de dispensación.²⁰

3.1.6 Almacenamiento.

Es la conservación de materias primas, materiales de envase primario, material de acondicionamiento, productos intermedios y fármacos en áreas con condiciones controladas de orden y limpieza.⁶⁶

El almacenamiento adecuado representa una parte muy importante en cuanto a la estabilidad de un medicamento. El almacenamiento debe llevarse bajo condiciones que mantengan su calidad. Se debe tener un control del medio ambiente, para propiciar las condiciones adecuadas, considerando también las condiciones de sanidad luz y ventilación.⁷²

El almacenado en NP recomienda:

- ❖ Preferiblemente empaque las mezclas NPT individualmente en una bolsa.
- ❖ Nevera: 2 a 8 °C (+- 6 días) sin vitaminas
- ❖ Ambiente: 22-25 °C (no más de 24 horas)
- ❖ “No utilice congelamiento para almacenar la mezclas intravenosas”
- ❖ “No infunda una mezcla que accidentalmente se deje a temperatura ambiente ”.¹⁴

3.1.7 Devolución de Mezclas Intravenosas.

Devoluciones y Quejas.

Un producto devuelto es cualquier producto distribuido que regresa a la planta de fabricación.

No está permitida la recuperación, retrabajo o reproceso de productos devueltos.

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 la Unidad de Calidad para determinar si deben liberarse, reacondicionarse o destruirse.
- ❖ Registros de recepción, evaluación y destino.
- ❖ Deben existir registros de devoluciones, que contengan la siguiente información:
 - Nombre del producto, presentación y número de lote.
 - Cantidad de vuelta.
 - Motivo de la devolución.
 - Nombre y localización de quien devuelve.
 - Dictamen y destino final del producto.
- ❖ Debe existir un PNO para el manejo de quejas indicando:
 - La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.
 - La necesidad de identificar la causa de la queja.
 - Definición de las acciones correctivas y preventivas a realizar respecto al problema.
 - Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo, de acuerdo con la normatividad vigente.

- La forma y el tiempo de respuesta al cliente, en su caso.
- Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas deben tener registros de registros de quejas que contengan la información relacionada con:
 - Nombre del producto y presentación.
 - Cantidad involucrada de la queja.
 - Motivo de la queja.
 - Nombre y localización de quien genera la queja.
 - Resultado de la investigación de la queja.
 - Acciones tomadas relacionadas con la queja.⁶⁶

Manejo de Producto fuera de Especificaciones (no conforme.)

- ❖ Todos los productos que no cumplan las especificaciones establecidas o que sean fabricados fuera de los procedimientos establecidos deben ser identificados y colocados en retención temporal.
- ❖ Debe emitirse un reporte de desviación para definir si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, vuelto a trabajar o rechazado.
- ❖ Debe existir un PNO que describa las acciones a tomar en los casos de reacondicionado, recuperado, reproceso o retrabajo de lotes.
- ❖ El reacondicionado de envase primario sólo está permitido en formas farmacéuticas sólidas.
- ❖ *La recuperación, el retrabajo y el reproceso no están permitidos en productos parenterales.*
- ❖ Todos los lotes recuperados o vueltos a trabajar deben ser sometidos a análisis de calidad y la documentación debe demostrar que la calidad del lote recuperado o trabajado de nueva cuenta es equivalente a la del proceso original.
- ❖ Los reprocesos en medicamentos se permiten por una sola ocasión. En caso de que la causa que originó el reproceso sea repetitiva, el proceso debe ser validado.
- ❖ Todos los lotes reprocesados deben ser sometidos a análisis de calidad, estudios de estabilidad y la documentación debe demostrar que la calidad del lote reprocesado es equivalente a la del proceso original.
- ❖ Todos los productos rechazados deben ser identificados y segregados hasta su destrucción. Esta debe llevarse a cabo de acuerdo a un PNO.
- ❖ Debe elaborarse una orden de reacondicionamiento, retrabajo, recuperación o reproceso específico para el lote en cuestión asociada a las instrucciones que deberán cumplirse para realizar estas actividades.
- ❖ En el caso de reprocesos se debe asignar un número de lote diferente al del lote original, lo cual debe ser autorizado por el responsable sanitario.
- ❖ La liberación de un lote reacondicionado, vueltos a trabajar, recuperado o reprocesado debe contar con la autorización del responsable sanitario, y que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.⁶⁶

3.2 Seguimiento Clínico. Perfil Intravenoso (PIV).

El diseño de un plan terapéutico se refiere a aquellos procedimientos y seguimientos que involucren el estado de recuperación del paciente ambulatorio como el intrahospitalario. Éste incluye la forma de prescripción de medicamentos, dieta, reacciones adversas, interacciones farmacológicas, así como de su enfermedad parcial o total según sea su caso.⁷⁰

Seguimiento Farmacoterapéutico Personalizado. Es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, la prevención, y la resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

Plan de Seguimiento. Es el proyecto de encuentros acordado por el paciente y Farmacéutico, para asegurar que los medicamentos que toma el paciente siguen siendo solo aquellos que necesita y que continúan siendo los más efectivos y seguros posibles.⁷²

En base a la educación e información sobre la terapia que esté recibiendo, el plan terapéutico se basa en aquellos casos clínicos que se conocen y de esta forma se elabora un seguimiento para el tratamiento del paciente.

Cabe mencionar que un plan terapéutico se conforma de parámetros farmacológicos en base a un seguimiento, el cual tiene medidas preventivas, correctivas y de monitoreo, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.⁷⁰

Perfil Terapéutico (PT).

Es un documento que se utiliza con el fin de llevar un proceso de control un tanto clínico como administrativo de la terapia de medicamentos del paciente.

Una vez que ha sido verificada por el farmacéutico la clasifica de acuerdo a dos aspectos:

- 1) Pacientes de primer ingreso: Se realiza la apertura de la Carta de Perfil Terapéutico. (CPT).
- 2) Pacientes hospitalizados: Se actualiza su PT conforme a la llegada de las indicaciones médicas recientes.

Información que incluye la CPT:

- ❖ Nombre completo del paciente
- ❖ Número de cama
- ❖ Número hospitalario
- ❖ Fecha de ingreso
- ❖ Edad, diagnóstico y alergias

- ❖ La descripción de los medicamentos:
 - Nombre del medicamento
 - Presentación Farmacéutica
 - Concentración y/o volumen
 - Dosis y vía de administración
 - Cantidad de medicamento dispensado con fecha y turno, así como el nombre de la enfermera responsable de recibirlos.
 - En el caso de medicamentos no administrados se tiene un espacio en la CPT específico para efectuar la devolución de estos, los cuales no fueron administrados por diversas causas (cirugía, estudios de laboratorio, etc.)
 - Código de identificación de medicamentos, para que puedan ser cargados o abonados a la cuenta del paciente.
 - Se cuenta con un espacio para medicamentos con horario variable de administración denominado medicamentos sin horarios. (cremas, jarabes).^{4,5,71}

Perfil Intravenoso. (PIV).

En este documento se anotan los diferentes aditivos, soluciones IV de pequeño y gran volumen y/o medicamentos que lleva la mezcla prescrita, expresando claramente la concentración, volumen, volumen total, velocidad de infusión, velocidad total, fecha de preparación, fecha de caducidad y nombre de la persona que prepara.

Confirmación y programación de la MIV: Se debe confirmar la hora en que se va a iniciar la administración de la MIV para programar su preparación y poder entregarla en el tiempo solicitado por enfermería.

Elaboración de la etiqueta de la MIV. Se divide en dos partes:

1) Datos del paciente.

- ❖ Nombre
- ❖ Número de cama
- ❖ Edad y diagnóstico

2) Datos de la MIV:

- ❖ Aditivos IV (especificando concentración y volumen)
- ❖ Volumen total aproximado de la mezcla
- ❖ Velocidad de infusión
- ❖ Hora de inicio, terminación y preparación
- ❖ Fecha de caducidad
- ❖ Nombre del farmacéutico que prepara
- ❖ Otras precauciones (refrigeración, luz).^{4,5,71}

CENTRAL DE
MEZCLAS
INTRAVENOSAS

Perfil Intravenoso

Paciente: _____
 No. Hospitalario: _____ Cama: _____
 Diagnóstico: _____ Alergias: _____
 Edad: _____ Sexo: _____ Peso: _____

FECHA				
AA al 85% c/elect				
AA al 85% s/elect				
AA al 10%				
Dextrosa al 50%				
Dextrosa al 10%				
Dextrosa al 5%				
Sol. Fisiológica				
Agua inyectable				
lípidos al 20%				
lípidos al 10%				
Cloruro de potasio				
Cloruro de sodio				
Gluconato de calcio				
Sulfato de magnesio				
Fosfato de potasio				
MVI adulto				
MVI pediátrico				
Oligoelementos				
Vitamina C				
Heparina				
Insulina				
Otros				
Velocidad de infusión				
Hora de inicio				
Hora de preparación				
Responsable de la preparación				

Observaciones _____

Figura 3.3 Ejemplo de Perfil intravenoso.

3.3 Preparación de las Mezclas Intravenosas.

La normativa de la elaboración comienza con la desinfección de los medicamentos y materiales, lavado de manos y colocación de la vestimenta estéril en el área preambiente.³

Todas las operaciones deben realizarse de acuerdo con técnicas y procedimientos normalizados de trabajo en conformidad con el Formulario Nacional u otros formularios de reconocido prestigio y siguiendo las normas de correcta elaboración y de control de calidad.

De acuerdo con las características de estas preparaciones los procedimientos normalizados de trabajo deben abarcar los siguientes aspectos:

- 1) Formación del personal
- 2) Atuendo
- 3) Condiciones de asepsia y técnicas de manipulación
- 4) Prevención de errores
- 5) En el caso de citostáticos existencia de manuales de procedimiento específicos, que abarquen no sólo la protección del medicamento, sino también la protección del manipulador y otro tipo de personal que pueda tener en contacto con el medicamento en alguna de las fases relacionadas con su utilización.

1) Personal.

La formación y entrenamiento específico del personal responsable del proceso de elaboración es fundamental para garantizar la calidad de las preparaciones, tanto desde el punto de vista del mantenimiento de las condiciones asépticas, como para evitar errores de medicación. Para ello es necesario impartir formación adecuada en técnicas asépticas, control de las condiciones ambientales del área de trabajo, manejo de equipos y materiales, cálculos de dosificación, técnicas de manipulación, medidas higiénicas, vestuario en el área de trabajo y otras medidas generales. La técnica de trabajo de cada una de las personas que intervienen debe ser evaluada de forma periódica.^{20, 25}

El Proyecto de Norma Oficial Mexicana (PROY-NOM-059-SSA1-2004), buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos en uno de sus apartados sugiere:

- ❖ Las obligaciones y responsabilidades del personal del establecimiento deben estar por escrito.
- ❖ El personal responsable de la fabricación y control de los medicamentos, incluyendo personal temporal, debe estar calificado, con base en su experiencia, formación o capacitación, para la función que desempeña. La calificación debe estar documentada.
- ❖ Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas.
- ❖ Este programa debe de incluir al menos las siguientes áreas: Inducción al puesto, BPF, PNO's y Seguridad.
- ❖ La capacitación en BPF debe realizarse cuando menos una vez al año y cada vez que ocurran cambios en la normatividad o los PNO's aplicables.

- ❖ Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, instructores, frecuencia, sistema de evaluación y constancia de realización.
- ❖ El personal debe portar ropa de trabajo 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, que incluya la de áreas donde se fabrican productos de alto riesgo.
- ❖ 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 y calidad, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.
- ❖ Cualquier integrante del personal, que en cualquier momento dado muestre tener una posible enfermedad lesión abierta, de acuerdo con un examen médico o por supervisión física, y que pueda afectar de manera adversa la inocuidad o la calidad de los medicamentos, deberá ser excluido del contacto directo con los componentes e insumos utilizados en la fabricación de los medicamentos, materiales en proceso y el producto terminado hasta que su condición sea corregida o determinada por personal médico competente. Todo el personal debe ser instruido para reportar al personal de supervisión cualquier condición de enfermedad que pueda tener efectos adversos sobre los medicamentos.
- ❖ Si el personal de las áreas de fabricación donde el producto se encuentre expuesto, acondicionamiento y en el laboratorio analítico, tienen que salir de sus áreas, debe cambiarse la ropa de trabajo para volvérsela a poner al momento de reingresar a ellas.
- ❖ 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 fabricación donde el producto se encuentre expuesto, acondicionamiento y en el laboratorio analítico.
- ❖ El personal que preste asesoría técnica, consultoría y contratistas, para cualquiera de los puntos incluidos en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana, debe tener la formación académica, entrenamiento y experiencia suficientes para hacer las recomendaciones sobre los asuntos para los que son requeridos, así como realizar sus funciones y no poner en riesgo la calidad de los productos fabricados.
- ❖ Se deben mantener registros indicando el nombre, la experiencia y el tipo de servicio que presta.
- ❖ El personal temporal o consultores no deben llevar a cabo el dictamen final de producto.
- ❖ El personal no debe ingerir alimentos ni bebidas de ningún tipo en las áreas de fabricación y laboratorios, ni tampoco fumar.⁶⁶

Técnica de Lavado y Vestido:

El personal debe contar con uniforme de planta y para ingresar al área de preparación debe contar con ropa limpia interior o bien si existe un uniforme interior exclusivo de esta área.

El lavado de manos se realiza de forma semejante a la técnica de lavado quirúrgico. El lavado de manos quirúrgico es el procedimiento que reduce el mayor número de microorganismos patógenos de manos a tercio inferior de brazo, por medio de movimientos mecánicos y desinfección con productos químicos antes de practicar una intervención quirúrgica.

Objetivos del lavado de manos:

- 1) Disminuir el número de microorganismos existentes.
- 2) Cumplir con una norma de quirófano
- 3) Dar seguridad durante una intervención quirúrgica y así proteger al paciente.

Para efectuar el lavado quirúrgico de manos, es necesario seguir un orden basado en principios científicos.

Principios mecánicos.

- ❖ El cepillado moviliza las grasas, los microorganismos y las células muertas de la epidermis.
- ❖ El cepillado produce abundante espuma favoreciendo la penetración del jabón.

Principios físicos.

- ❖ Los líquidos fluyen por acción de la gravedad
- ❖ El arrastre se facilita en un plano inclinado
- ❖ El uso coordinado del sistema músculo esquelético para producir movimientos correctos, mantiene el equilibrio y evita el cansancio.

Principios químicos.

- ❖ El jabón emulsiona las grasas.
- ❖ El alcohol disuelve las grasas y coagula las proteínas.
- ❖ Las soluciones antisépticas inhiben los gérmenes.

Preparación del personal.

- ❖ El lavado de manos y la preparación de la región anatómica a operar del paciente, son los eslabones más débiles de la cadena aséptica, por lo que debemos observar una conducta estricta en el desarrollo de la técnica.
- ❖ El equipo quirúrgico vestirá el uniforme quirúrgico establecido en cada Institución. Cubiertos correctamente con el gorro y cubre bocas (boca y nariz). Así uniformados pasan a la sala de lavado de manos.⁶⁷



Procedimiento:

- a. Mojar abundantemente las manos, antebrazos y brazos
- b. Tomar jabón y con un cepillo enjabonarse abundantemente las manos, iniciando el cepillado o frotamiento en uñas seguido de espacios interdigitales y dedos, la mano (palma y dorso), seguir con puños antebrazos y llegar a los codos. El enjabonado siempre es en una sola dirección de arriba hacia abajo y debe durar al menos un minuto.
- c. Enjuagar la primera mano, entrando y saliendo del agua de la regadera sin regresar, dejando escurrir el agua de mano a codo, repita la técnica del tiempo número a, hasta el tercio superior del antebrazo. Enjuague el cepillo y repita.
- d. Se puede colocar una capa de alcohol etílico al 70 % y secar mediante un secador.

Una vez terminado el lavado de manos se da seguimiento a la técnica de vestido en el cuarto de vestido. El uniforme debe ser estéril y estar protegido, adecuado para cada área de preparación, debe estar completo y se debe utilizar una sola vez.

Fig. 3.4 Lavado de manos quirúrgico.

- e. Una vez con las manos limpias tomar un par de guantes, abrir el paquete que contiene el uniforme y tomar el cubrebocas posteriormente la escafandra y colocársela de modo de no tocar el uniforme por la parte exterior.
- f. Tomar y ponerse el overol, procurando que todo el cuerpo quede cubierto
- g. Ponerse los cubrebotas apoyándose de una banca e ingresar a la siguiente área
- h. Colocarse los goggles



Fig. 3.5 Colocación de cubrebotas.



Fig. 3.6 Colocación correcta de goggles.

- i. Tomar un segundo par de guantes, aplicar germicida al 70 % e ingresar el área aséptica
- j. Una vez dentro del área aséptica realizar comportamiento adecuado, verificar material, equipo de trabajo y trabajar con técnica aséptica.⁶²

2) *Atuendo Protector.*

Durante la preparación, el personal debe llevar la ropa adecuada con el fin de evitar la contaminación, preservar la asepsia de las MIV y protegerse a sí mismo de contaminaciones por parte del medicamento en el caso de citotóxicos. De acuerdo con esto durante la manipulación el personal debe llevar bata desechable con puños elásticos, (de material no poroso y no productor de partículas) y guantes quirúrgicos, recomendándose también el empleo de mascarilla, como se muestra en las figuras 3.3 y 3.4. Se ejemplifican la vestimenta adecuada y completa que se requiere según el área de preparación por parte del personal. Las joyas de las manos y dedos deben retirarse. Las prendas de vestuario de protección (bata, guantes, mascarilla) no deben ser utilizadas fuera del área de preparación y serán sustituidos cada vez que se abandone dicha área. Los guantes deben ser sustituidos de forma regular y siempre que ocurra una rotura, contaminación o pinchazo accidental. En el caso de citotóxicos, el material de los guantes presenta una permeabilidad variable, que depende del tipo de citotóxico, del tiempo de contacto y del grosor del guante. La protección de la piel es especialmente importante ya que algunos agentes son irritantes o vesicantes, o incluso pueden ser absorbidos a través de la piel. No hay un material que se considere superior a otro, recomendándose guantes quirúrgicos de látex que sean de un grosor suficiente o la utilización de 2 pares superpuestos. Se recomienda cambiar los guantes cada hora de trabajo e inmediatamente cuando se contaminen o se produzca una rotura o pinchazo.

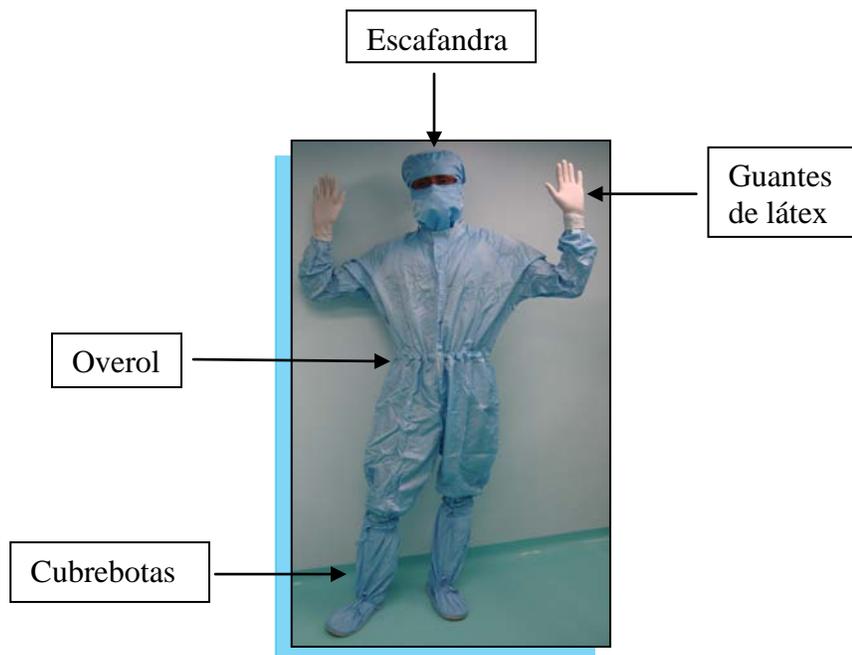


Fig. 3.7 Atuendo protector para el área de antibióticos.



Fig. 3.8 Atuendo protector para el área de oncología.²¹

3) *Manipulación y Condiciones Asépticas.*

Antes de iniciar la preparación, en la fase de recogida de medicamentos y materiales, debe comprobarse la integridad de los envases, la caducidad y la presencia de posibles defectos. Una vez seleccionados los productos necesarios, deben retirarse de sus envases exteriores, con el fin de introducir dentro del área de trabajo, la menor cantidad posible de fuentes de contaminación. La superficie de las ampollas, viales y cierres de los contenedores deben desinfectarse con una gasa empapada en alcohol de 70° antes de introducirlos en la CFL. El resto de los materiales se situarán en condiciones estériles, retirando previamente el envase exterior (jeringas, agujas, equipos de infusión...). La CFL debe ser limpiada y desinfectada de forma regular con agua y un agente jabonoso antiséptico que sea apropiado para el acero inoxidable.²⁵

Antes de iniciar cualquier manipulación debe además desinfectarse con alcohol de 70°. La colocación de los medicamentos y materiales dentro de la CFL debe ser tal que no interrumpa la circulación del aire entre los filtros HEPA y los mismos. Todas las operaciones deben realizarse al menos a 15 cm del extremo frontal de la CFL. Antes, durante y después de la preparación de MIV se deben realizar chequeos para garantizar la identificación y comprobar las cantidades de los aditivos y soluciones IV empleados.

Al final de la preparación el chequeo se debe realizar sobre los envases vacíos comprobando la identidad y el número de unidades utilizadas en cada preparación, así como sobre la MIV preparada, comprobando su integridad, ausencia de partículas (visor de partículas), color apropiado, ausencia de turbidez y volumen de la solución final, así como los datos identificativos de la etiqueta.^{20, 25, 53, 54}

Manipulación de Citostáticos.

Los citotóxicos poseen potencial carcinogénico, mutagénico y/o teratogénico. Además, el contacto directo con ellos puede producir irritación de la piel, de los ojos o mucosas, o incluso debido a la actividad vesicante de algunos de ellos, ulceración y necrosis de los tejidos. Por lo tanto durante la manipulación deben mantenerse una serie de condiciones para minimizar el riesgo de exposición del personal involucrado.

El riesgo de exposición durante la manipulación deriva de la generación de aerosoles, vertidos y contaminaciones. Dadas las características de estos medicamentos deben existir manuales de procedimiento específicos para la preparación y manipulación de los mismos. El personal relacionado con la preparación de citotóxicos debe conocer estos manuales y realizar todas las operaciones de acuerdo con las especificaciones en él reflejadas según sus funciones y nivel de responsabilidad. Dicho personal debe ser informado acerca de los riesgos y precauciones en el manejo de estos medicamentos y recibir adiestramiento en las técnicas de manipulación correctas, así como en el uso de material de protección. Por motivos de seguridad debe evitarse que las personas embarazadas o con lactancia materna intervengan en la manipulación de estos medicamentos.

El Farmacéutico es responsable de mantener una documentación actualizada sobre manipulación correcta, tratamiento de desechos, toxicidad, tratamiento de la exposición aguda, inactivadores químicos, estabilidad y compatibilidad. Dicha información debe abarcar no sólo los citotóxicos comercializados, sino también aquellos que se encuentran en fase de investigación clínica en el hospital.

Durante la manipulación deben emplearse las técnicas correctas tanto para el mantenimiento de las condiciones asépticas como para proteger al personal a la exposición de citostáticos:

- ❖ La preparación se llevará a cabo en Cabina de Seguridad Biológica de flujo laminar vertical Clase II tipo B en ambiente controlado. Se recomienda que estas cabinas deben estar funcionando durante las 24 del día, con el fin de prevenir que los aerosoles y vertidos generados durante la preparación y depositados en la bandeja inferior de la CFL puedan recircular cuando se vuelve a encender la CFL y vuelve a recircular el aire.
- ❖ Se recomienda situar en la zona de trabajo de la CFL un paño absorbente estéril con cubierta plástica, con el fin de absorber y facilitar la recogida de posibles derrames. Dicho paño debe ser sustituido siempre que haya una contaminación y al final de cada sesión de trabajo.
- ❖ Durante la manipulación se debe mantener una técnica adecuada orientada a mantener la esterilidad del medicamento y a prevenir/minimizar la formación de contaminantes.
- ❖ El personal involucrado en la preparación debe tener experiencia en condiciones de manipulación y en cálculos de dosis.
- ❖ Todos los medicamentos y materiales a utilizar deben situarse dentro de la CFL (encima del paño absorbente) siguiendo las mismas instrucciones que para las MIV, así como un contenedor especial para recoger los viales, ampollas y material utilizado (jeringas, agujas, etc.).

- ❖ Las jeringas y equipos de infusión deben tener conexiones Luer-Lock debiendo asegurarse de que todas las conexiones son seguras.
- ❖ Las jeringas deben tener la capacidad suficiente para el volumen del medicamento a preparar y con el fin de no correr el riesgo de que el embolo se separe del cuerpo de la jeringa.
- ❖ El contenido en la parte superior y en el cuello de las ampollas debe ser eliminado antes de su apertura. Para esta se empleará una gasa estéril de modo que los posibles vertidos accidentales durante la maniobra sean retenidos en la gasa, así como para evitar accidentes (cortes, contaminación).
- ❖ Debe evitarse la presencia de presión positiva o negativa tanto en los viales como en las jeringas.
- ❖ Como protección adicional del manipulador, se recomienda emplear filtros de venteo (0,22 μ) para evitar los aerosoles que se pueden formar durante la manipulación de los viales.
- ❖ En el caso de citotóxicos para administración en perfusión IV se recomienda conectar el equipo de infusión adecuado a la solución IV dentro de la CFL y purgar el equipo con la solución intravenosa antes de añadir el medicamento. Ello permite la dispensación para administrar y disminuye el riesgo de contaminación del personal responsable de la administración.
- ❖ Una vez finalizada la preparación, esta debe ser identificada mediante la etiqueta identificativa y situar el preparado dentro de un envase transparente con posibilidad de sellado, con el fin de reducir el riesgo de contaminación durante su transporte y almacenamiento.
- ❖ Los excesos de medicamento deben mantenerse dentro de los viales originales, bien para su utilización posterior si es posible para facilitar el aprovechamiento máximo del medicamento, o para ser desechado sin riesgos. En el caso de ampollas el exceso a desechar se debe situar en un vial vacío estéril.
- ❖ Una vez finalizada la preparación todos los materiales contaminados (guantes, jeringas, agujas, viales, ampollas...), así como los excesos de medicamento no aprovechados, deben situarse en contenedores rígidos especiales para material biopeligroso situados dentro de la CFL. Estos contenedores posteriormente se sellarán y se tirarán en contenedores mayores situados fuera de la CFL que serán recogidos por el personal de limpieza para su tratamiento adecuado con el fin de evitar exposiciones y contactos accidentales.
- ❖ En el caso de contacto accidental con la piel, la zona afectada debe lavarse con agua y jabón. Si el contacto es con los ojos, deben lavarse con abundante agua durante al menos 15 minutos y posteriormente acudir al médico para que evalúe la posible afectación.^{20, 25, 53, 54}



Fig. 3.9 Manipulación en el área de oncología.

3.3.1 Técnicas Asépticas de Preparación.

Para la preparación de MIV se requiere la transferencia de productos estériles (aditivos y vehículos) desde un contenedor a otro. En consecuencia, se han establecido procedimientos de transferencia que mantiene las características de esterilidad de estos productos y al conjunto de procedimientos de transferencia se le ha denominado *Técnica aséptica*.²⁴



El objetivo es disminuir al máximo la contaminación microbiana durante los procedimientos dentro de la CMIV.

Fig. 3.10 Cambio de frasco utilizando técnica aséptica.

Procedimientos más frecuentes empleados en la técnica aséptica:

- ❖ Lavado de manos con antiséptico
- ❖ Uso de guantes estériles
- ❖ Uso de mascarilla y gorro
- ❖ Uso de bata u overol
- ❖ Uso de material estéril o con desinfección de alto nivel
- ❖ Manejo de desechos biológicos³

3.3.2 Procedimiento General.

Elaboración de la MIV:

- 1) Lavado y desinfección del exterior de los envases de medicamentos (aditivos), soluciones, se enjuagan y rocían con alcohol al 70%, se colocan sobre una mesa o carro de acero inoxidable transportable para ingresar al área de elaboración.
- 2) La CFL se pone en funcionamiento de 15 a 20 minutos antes de comenzar a trabajar.
- 3) El personal procede al lavado de manos (Técnica quirúrgica) y uñas con cepillo de cirugía y jabón antiséptico, colocar un desinfectante (alcohol al 70 %). Este proceso no se recomienda en la CMIV por las características del alcohol.
- 4) Se visten con ropa estéril
- 5) Se realiza limpieza de la CFL
- 6) La apertura de ampollitas se hará con una gasa estéril y se pasan con un filtro de 22 micrones.
- 7) Una vez adicionado algún aditivo homogenizar la MIV
- 8) Realizar controles físicos de peso, de ausencia de partículas y fisuras, de pH. Controles químicos y microbiológicos.
- 9) Cerrar herméticamente el envase: bolsa, jeringa, frasco, bote y se coloca el rotulo correspondiente.³
- 10) Acondicionado, distribución y conservación
- 11) Control de calidad

3.3.3 Reconstitución de Liofilizados.

Cuando el fármaco se encuentra como un polvo deshidratado se reconstituye con el diluyente apropiado antes de adicionarse a la mezcla.

- 1) Limpiar el frasco con alcohol al 70 %
- 2) Tomar el diluyente con una aguja y jeringa apropiada
- 3) Inyectar el diluyente en el frasco, colocando la aguja sobre el plástico con el bisel hacia arriba y se inserta la aguja ejerciendo fuerza hacia abajo penetrando con un ángulo de 60°.
- 4) Se retira la aguja y se agita el frasco hasta diluir el fármaco.
- 5) Reinsertar la aguja y retirar el volumen necesario sin la inyección de aire
- 6) Evitar la formación de burbujas

3.3.4 Procedimiento para obtener el contenido de un Vial.

- 1) Quitar la tapa protectora del sello de plástico y limpiar con alcohol al 70 %.
- 2) Con la jeringa se inyecta el mismo volumen de aire al volumen de fármaco deseado.
- 3) El frasco se detiene en posición invertida apoyando y sosteniendo la jeringa y con la otra mano se jala el embolo de la jeringa para tomar el volumen deseado.

3.3.5 Procedimiento para obtener el contenido de una Ampolleta.

- 1) Limpiar la ampolleta con alcohol al 70% (romper ampolleta con una gasa)
- 2) Inclinar la ampolleta e insertar la aguja en la ampolleta sin tocar el borde del cuello donde fue quebrada
- 3) La aguja se recarga en la pared de la ampolleta con el bisel hacia abajo para evitar las partículas de vidrio.
- 4) *Se recomienda utilizar aguja en filtro.*²⁴

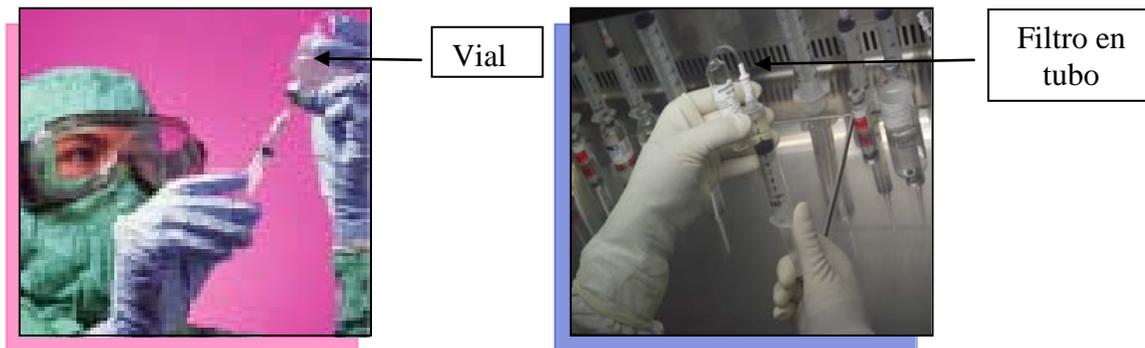


Fig. 3.11 Obtención del contenido de un vial y una ampolleta.

3.4 Manejo de los Residuos de la Central de Mezclas Intravenosas.

Un residuo se considera peligroso cuando se encuentra en los listados de la Norma Oficial Mexicana NOM-052-ECOL-1993 que para tal efecto expidió la Secretaría de Desarrollo Social (SEDESOL), o bien cuando presente características específicas, ya sean de Corrosividad, Reactividad, Explosividad, Toxicidad, Inflamabilidad y/o Biológica Infecciosa, las cuales establecen un código denomina de clasificación CRETIB.

La mayoría de estos residuos están constituidos por carbono, hidrógeno, oxígeno, halógenos, azufre, nitrógeno y metales pesados. La estructura de la molécula determina que tan peligrosa es una sustancia para la salud humana y para el ambiente.

Las sustancias peligrosas han sido clasificadas en México teniendo como clasificación establecida la de la ONU, su objetivo es agruparlas por el riesgo que presentan, a fin de establecer recomendaciones para su transporte y almacenaje.³

Manejo de Residuos Peligrosos Biológico-Infeciosos.

La NOM-087-ECOL/1995 emitida por la Secretaría de Salud, establece de manera obligatoria los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos de atención médica.³

Los establecimientos que generan más de 25 Kg al mes o 1 Kg /día de residuos peligrosos biológico-infecciosos deberán cumplir con las siguientes fases:

- 1) Separación
- 2) Identificación
- 3) Envasado
- 4) Almacenaje temporal
- 5) Recolección y transporte
- 6) Tratamiento
- 7) Disposición final³

a) Separación.

Todos los desechos generados en la preparación de MIV exceptuando la preparación de citostáticos se separarán de acuerdo a su clasificación de incinerables y no incinerables.

Tabla 3.1 Separación de desechos.

RESIDUOS	ENVASE
Reciclables y NO Reciclables	Contenedor normal con Bolsa negra Contenedor normal con Bolsa blanca
Artículos Peligrosos de atención Médica	Bolsa roja con logotipo RPBI Contenedor Rojo Mediano (aislados)
Punzocortantes	Contenedor Rojo

Tabla 3.2 Separación de desechos generados en la preparación de Citostáticos.

DESECHOS INCINERABLES	DESECHOS NO INCINERABLES
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jeringas ▪ Gasas ▪ Equipos de infusión y de transferencia ▪ Bolsas de PVC con medicamento ▪ Ropa de trabajo contaminada ▪ Guantes, manteles de protección y mandiles de seguridad ▪ Papel y cartón en general 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vidrio (frascos de soluciones, viales, ampollitas) ▪ Partes metálicas (protectores de viales, frascos de soluciones) ▪ Contenedores de punzocortantes

b) Identificación y Envasado.

Las bolsas y los recipientes para punzocortantes se llenan al 80 % de su capacidad, cerrado antes de ser transportados al sitio de almacenamiento y deberán tener la leyenda que indique “*Peligro Residuos Peligrosos Sólidos Biológicos Infecciosos*” y estar marcados con el símbolo universal de riesgo biológico.

- ❖ Las bolsas que contiene residuos, por ningún motivo deberán arrastrarse por el piso
- ❖ El medicamento sobrante contenido en viales o ampollitas se inyectará en bolsas de PVC vacías, etiquetándose adecuadamente.
- ❖ Los accesorios que se agrupan en el manejo de desechos biológico-infecciosos, deben contar con las características que se agrupan en la tabla.
- ❖ Los medicamentos caducos se empaquetarán e identificarán como tales, para su devolución al fabricante. Las NOM-052-ECOL/1993, establecen las especificaciones para el tratamiento de medicamentos caducos.³

Tabla 3.3 Accesorios para el manejo de residuos biológico-infecciosos.

ACCESORIOS	CARACTERÍSTICAS
Bolsas rojas	Deben ser fabricadas en polietileno de alta densidad y resistencia, impermeable de calibre mínimo 200, los materiales usados en su fabricación deberán estar libres de metales pesados y cloro, mientras que los colorantes deberán ser fisiológicamente inocuos.
Recipiente rojo para punzocortantes	Deberán ser rígidos y herméticos, con una resistencia mínima de penetración de 12.5 N en todas sus partes, con tapa de cierre adherida y asa sujetadora, resistentes a fracturas y perdida del contenido al caerse, con indicador máximo de llenado (no mayor al 80%), el material empleado en su fabricación debe estar libre de metales pesados.
Carros colectores de basura	Deberán ser de plástico de color rojo, contruidos con acabado sanitario y poseer tapa hermética y ruedas para su fácil desplazamiento dentro de CMIV

c) Recolección y Transporte.

- ❖ Solo podrán recolectarse los residuos que cumplan con el adecuado envasado y etiquetado.
- ❖ En el caso de desechos de Citostáticos, se destinarán carros colectores de basura exclusiva para estos y deberán tener la leyenda para residuos peligrosos y se desinfectarán diariamente.

- ❖ El equipo mínimo para el personal que realiza la recolección y transporte consistirá en uniforme completo, guantes, mascarilla y lentes.
- ❖ Los desechos biomédicos no deberán ser compactados durante su recolección ni mezclarse con otro tipo de residuo.



Fig. 3.12 Recolección de residuos.

d) Almacenamiento.

- ❖ Se deberá destinar un área para el almacenamiento temporal de los desechos, la cual deberá estar separada de las demás áreas del CMIV
- ❖ Deberá estar techado y ubicado en sitios donde no haya riesgo de inundación y de fácil acceso, así como contar con un extinguidor, señalamientos y letreros de peligrosidad
- ❖ El acceso deberá ser restringido.

e) Tratamiento.

- ❖ Para los desechos no incinerables el proceso de destrucción es la trituración, entre estos se encuentran molinos de bolsas, pulverizadores.
- ❖ Los residuos incinerables sólidos, se someten a un proceso de incineración que consiste en destruir hasta convertir en cenizas todos los componentes combustibles que contiene los desechos sólidos, mediante una combinación de temperatura y tiempo de quema.
- ❖ Incineración:
 - ✓ Temperatura de 800 1200° C
 - ✓ Incinerador con dos cámaras de combustión
 - ✓ Incinerador con filtros HEPA para evitar contaminación ambiental.

f) Disposición Final.

- ❖ Una vez tratados, se elimina en rellenos sanitarios.
- ❖ El relleno sanitario consiste en la superposición de capas de desechos sólidos de tierra, previa compactación.
- ❖ Debe contar con una gran extensión de tierra y de vigilancia para evitar la contaminación, por la fermentación de desechos.

- ❖ La permanencia de en el suelo de las sustancias depende de factores como la concentración y tipo de sustancia, clase de suelo, temperatura, oxígeno y precipitación fluvial.³
- ❖ Se debe contar con un sistema documentado en un PNO que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.
- ❖ Se debe dar aviso a las autoridades competentes para decidir el destino final de los mismos.⁶⁷

UNIDAD 4.

MÉTODOS PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE LAS MEZCLAS

OBJETIVO

Mediante el conocimiento de los diferentes sistemas de administración intravenoso analizar las características, ventajas y desventajas que presentan las diferentes formas de aplicación IV en la terapia de los pacientes a fin de analizar terapéutica y farmacológicamente las conveniencias y aplicaciones de estas en una terapia racional.

Historia.

Las sondas de alimentación, como las conocemos en la actualidad, son un invento de la medicina moderna (1879); sin embargo, la alimentación a través de tubos se ha utilizado durante muchos siglos. Los antiguos egipcios (2500 años a.C.) utilizaban enemas de nutrientes en el intento de aportar nutrientes y mejorar los intestinos inflamados. Se conoce que en 1617, Fabricius ab Aquapendente, cirujano y anatomista italiano, usó tubos nasofaríngeos de plata como sondas de alimentación. Los tubos de diferentes materiales (cobre, plata) se utilizaron a partir del siglo XIX. Aunque el tubo de Levin, grueso e incomodo, diseñado para drenaje, se utiliza todavía en algunas instituciones para la alimentación.

Aubaniac (1952) describió la técnica de punción percutánea de la vena subclavia, la cual se ha considerado de elección para caniculación de las venas centrales en especial para la NP. La vía central favoreció la hiperalimentación artificial desarrollada por S. Dudrick. Antes del desarrollo de la NP se utilizaban accesos centrales, vía subclavia o yugular, que no dejaban de ser incómodas y sobre todo de gran riesgo para el paciente.

La inserción de un catéter venoso central a través de la vena subclavia la describieron Wilson et al en 1962. Inicialmente se insertó con punción percutánea y el paso de un catéter de cloruro de polivinilo 16-gauge a través de una aguja metálica de 14-gauge, pero conllevaba riesgos sustanciales de laceración de la vena o punción de la pleura y neumotórax Esta técnica fue remplazada posteriormente por la técnica de Seldinger durante la guerra de Vietnam. En este método el acceso a las venas centrales se hace mediante una aguja de diámetro pequeño (18 gauge) y una guía metálica flexible que pasa a través de la aguja a la vena, luego la aguja se retira y el catéter plástico se desliza sobre la guía metálica al interior de la vena y se retira la guía.⁹

Generalidades.

Vía Intravenosa.

Endovenoso o intravenoso significa que la administración de fluidos se realiza directamente a la sangre a través de una vena. Aproximadamente el 90 % de los pacientes hospitalizados reciben tratamiento intravenoso. Los fármacos administrados intravenosamente se absorben directamente y su acción es más rápida que los administrados por otras vías.

La fluidoterapia se prescribe por diferentes razones. Se puede prescribir para reemplazar los líquidos perdidos, mantener el balance electrolítico o para administrar medicaciones intravenosas. Frecuentemente, el reemplazo de líquidos se prescribe cuando hay pérdidas debido a hemorragias, vómitos o diarreas. El mantenimiento de líquidos mantiene los niveles normales del balance de líquidos y de electrolitos. Muchos de los fármacos deben ser diluidos o administrados lentamente, ya que irritan las venas debido a su pH u osmolaridad. Además las soluciones oleosas y las suspensiones no se pueden administrar intravenosamente.⁵⁹

La venodisección es una técnica que consiste en el abordaje de una vena a través de la incisión de la piel y del tejido celular subcutáneo y la inserción directa de un catéter en la vena, está indicada en situaciones en las cuales ha sido imposible la punción percutánea.

Las cánulas y catéteres son los componentes habituales del sistema de administración intravenosa puesto que permiten el acceso a la circulación intravascular. Estos materiales requieren una atención especial pues van a entrar en contacto directo con el endotelio vascular y entre las complicaciones más frecuentes se van a asociar: flebitis, tromboflebitis, trombosis, embolias, sepsis, neumotórax; su incidencia dependerá del punto de abordaje, tipo de solución, etc.²

La introducción del catéter venoso central ha significado un gran avance en la medicina moderna y su uso ha permitido el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y tratamientos especializados. Las intervenciones médicas y quirúrgicas complejas tales, como la NP, la terapia oncológica y la antibioterapia, la hemodiálisis, el trasplante de médula ósea y de órganos, la cirugía cardiovascular abdominal y de trauma no serían posibles sin el uso de los catéteres venosos centrales.

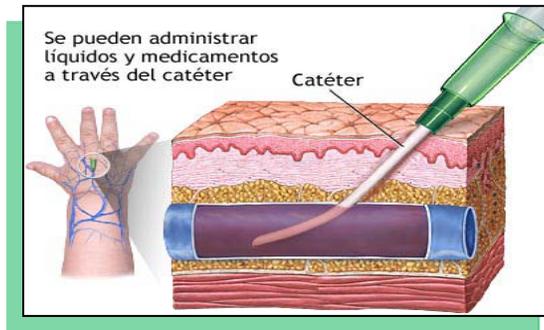


Fig. 4.1 Aplicación de un catéter.

En los hospitales más del 40% de los medicamentos y fluidos se administran por vía intravenosa. Entre las causas destacan; el gran número de fármacos sólo efectivos por esta vía, el que a veces es la única vía para el enfermo, la mejora en los métodos y equipos de administración intravenosa y el avance a la obtención de medicamentos por ingeniería genética que, generalmente al ser proteínas o péptidos, sólo pueden administrarse intravenosamente.¹⁸

Con el fin de disminuir los riesgos de flebitis, infección y complicaciones derivadas de la presencia en el torrente sanguíneo de partículas materiales de distintas naturalezas, se aconseja el uso del filtro en línea con el equipo de perfusión. Los filtros son membranas o películas planas, elásticas, constituidas generalmente por ésteres de polímeros de celulosa (nitrato o acetato), poliamida, teflón y PVC; con el fin de evitar la degradación química.²

Las indicaciones para la vía intravenosa son:

- ❖ Conseguir concentraciones rápidas en casos de emergencia
- ❖ Controlar mejor algunas variables farmacocinéticas, tales como el inicio de acción y el pico sérico
- ❖ Permitir la administración de medicamentos a pacientes que tiene imposibilitadas otras vías (pueden aspirar, están inconscientes, no cooperan o están incontrolables)
- ❖ Facilitar la corrección rápida del balance de fluidos y electrolitos y la administración de NP.

Farmacocinética de la Vía Intravenosa.

Para las punciones se utilizan las venas superficiales o cutáneas que están debajo de la piel. Esta vía se diferencia de otras por lo siguiente:

- ❖ Ausencia de absorción, obteniéndose una concentración plasmática más rápida y exacta
- ❖ No existe efecto de primer paso (proporción de medicamento que una vez absorbido es eliminado por el hígado, antes de llegar a la circulación sistémica); de este modo el hígado sólo metaboliza la fracción del gasto cardíaco que pasa a través de él.

Según este método, se obtienen distintos perfiles de niveles plasmáticos en el tiempo:

- 1) Si el fármaco es administrado *vía IV rápida*, se distribuye según un modelo monocompartimental y se elimina siguiendo un proceso de primer orden; la concentración inicial C_0 ($C_0 = \text{Dosis}/\text{Volumen de Distribución}$) disminuye de forma exponencial. Si la segunda dosis se administra antes de que el medicamento haya sido eliminado totalmente del organismo, la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) obtenida será mayor que C_0 y la concentración mínima ($C_{\text{mín}}$) mayor que cero.

Con dosis sucesivas aumenta el valor de $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ hasta alcanzar el estado de equilibrio estacionario, en el que la velocidad de eliminación se iguala a la velocidad de administración.

- 2) *Perfusión intravenosa discontinua*: las fluctuaciones entre la $C_{\text{máx}}$ y la $C_{\text{mín}}$ son menores que con el método anterior.
- 3) Si la administración es *intravenosa continua*, la perfusión es un proceso de orden cero, aunque la eliminación es un proceso de orden uno. La concentración aumenta uniformemente y la eliminación es lenta al principio pero luego aumenta hasta alcanzar una velocidad máxima igual a la velocidad de perfusión. En este punto se alcanza el estado de equilibrio estacionario, con una concentración plasmática constante mientras que no se altere la velocidad de perfusión. Cuando cesa la perfusión, la concentración plasmática cae de forma exponencial.

Si el medicamento tiene una semivida plasmática grande, el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio estacionario será prolongado, por lo que es conveniente administrar una dosis de carga mediante inyección IV.¹⁸

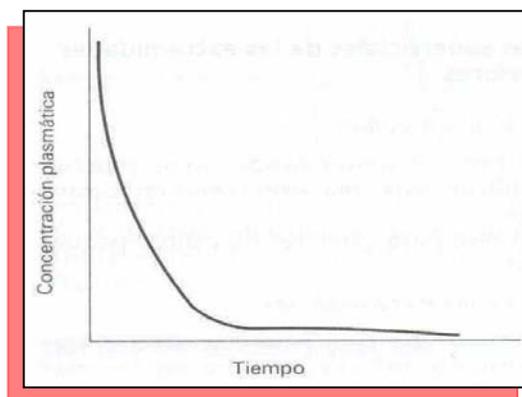


Fig. 4.2 Curva concentración plasmática-tiempo *vía intravenosa directa*.

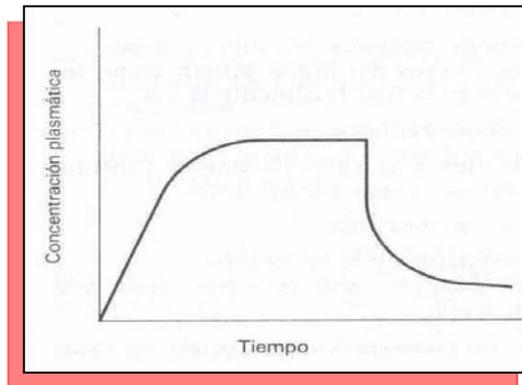


Fig. 4.3 Curva concentración plasmática-tiempo perfusión endovenosa.

Vías de Acceso Intravenoso.

La eficacia de la administración intravenosa de una fluidoterapia o de un fármaco depende de la permeabilidad del acceso venoso. Existen dos vías de administración periférica o central.⁵⁹

1) Vía Periférica.

Esta vía es la más frecuente. Vena superficial canalizada por una aguja o catéter de corta longitud y que se utiliza para la perfusión de líquidos isotónicos no agresivos, de duración y cantidad limitadas (72 horas y 2000ml/ 24h, respectivamente). No se pueden transfundir fluidos intravenosos mayores a 700 mOsm y se recomienda por ejemplo en transfusiones sanguíneas.¹⁸

Se utilizan venas de la mano y del brazo. Las venas de los pies y o de las piernas solo se utilizan como último recurso, pues este acceso es de alto riesgo para producir un trombo. Pueden aceptar una concentración de glucosa menor al 12 %. La velocidad de administración por esta vía debe ser inferior a 200 ml en 1 hora. También se puede utilizar esta vía para la transfusión sanguínea, teniendo en cuenta por su viscosidad es recomendable una vena grande.⁵⁹

Venas superficiales de las extremidades:

- 1) Venas digitales
 - ❖ Último recurso cuando no se pueden utilizar venas mayores o más importantes
 - ❖ Acceso para catéteres de calibre pequeño
- 2) Venas metacarpianas
 - ❖ Zona de elección para comenzar el tratamiento intravenoso por ser las más distales
 - ❖ Buen calibre permitiendo catéteres de diferente grosor
- 3) Venas cefálicas
 - ❖ Admite catéteres de calibre grueso
 - ❖ Los huesos del brazo actúan como férulas para su fijación

- 4) Venas basílicas
 - ❖ Se mueven fácilmente por lo que se denominan “venas escurridizas”
- 5) Venas medianas
 - ❖ Fácil acceso y buen calibre
 - ❖ No tienden a moverse¹⁸

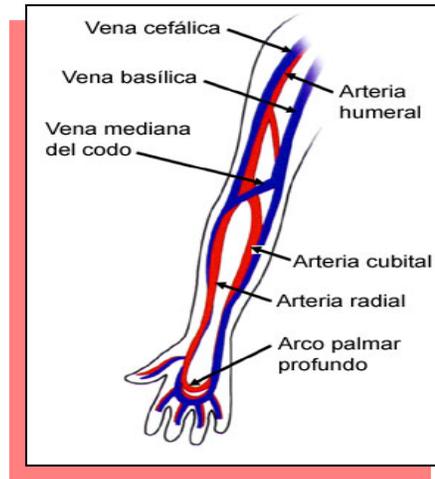


Fig. 4.4 Ubicación física de las venas

2) *Vía Central.*

Esta vía se utiliza en pacientes con vías periféricas inadecuadas o que requieren tratamiento intravenoso prolongado. Los accesos venosos centrales son las venas cavas inferior y superior. El acceso a la vena cava superior es a través de la vena yugular interna y las subclavias izquierda o derecha, mientras que el acceso a la vena cava inferior es a través de la vena femoral. La más recomendable es la subclavia; es la que tiene menos riesgo de infección y problemas mecánicos. Se requiere una canulación percutánea. El catéter puede tener una o varias luces.

También se denomina vía central cuando la punta del catéter desemboca en la vena cava superior (aurícula derecha). Se puede abordar a través de una vía periférica por vena basílica o cefálica.

Otra es a través de venas de grueso calibre tributarias directas de las venas cavas como son la subclavia, yugular y femoral, las cuales están indicadas en:

- ❖ Soluciones de osmolaridad superior a 700 mOsm
- ❖ NPT
- ❖ Cuando el tiempo de duración del tratamiento es superior a 72 horas
- ❖ Imposibilidad de canalizar vías periféricas.¹⁸

Los catéteres intravasculares tienen múltiples indicaciones, entre ellas están:

- ❖ El cateterismo intravascular, venoso o arterial se utiliza con fines diagnósticos y terapéuticos, como monitoría de la presión venosa central, la presión pulmonar, etc.
- ❖ El catéter venoso periférico está indicado en pacientes que requieren la administración parenteral de soluciones, mezclas, medicamentos, medios de contraste, sangre y derivados, soluciones isoosmolares o con osmolaridad por debajo de 500 mOsm/L y pH menor de 7. Exige un sistema venoso distal apto para insertar un catéter corto e infundir soluciones.
- ❖ El catéter venoso central se utiliza en pacientes que requieren la administración de soluciones hiperosmolares, grandes volúmenes de soluciones para reanimación, etc.⁹



Fig. 4.5 Tipos de catéteres.



Fig. 4.6 Filtros usados en neonato.

Entre los factores que inciden sobre la infección de los catéteres tenemos:

- ❖ *Susceptibilidad del paciente a la infección (quemados, inmunodeprimidos)*
- ❖ *Tipo de la cánula (las de plástico tienen mayor riesgo de infección que las de acero)*
- ❖ *Métodos utilizados en la inserción, la punción produce menos infecciones que la disección.*
- ❖ *Duración de la canalización (canalización periférica superior 48-72 horas se asocia con un incremento en las infecciones.*

- ❖ Propósito de la canalización, los catéteres centrales que se utilizan para las medidas de presión venosa central se asocian con un mayor grado de infecciones pudiendo ser responsable del 3 al 10 % de las mismas.²

Tabla 4.1 Clasificación de los catéteres intravasculares, según las características del catéter, la vía y la técnica de inserción y la permanencia del catéter.

NÚMERO DE VÍAS Y TIPO DE CATÉTER	VÍA DE INSERCIÓN	TÉCNICA DE INSERCIÓN	TIPO DE MATERIAL	PERMANENCIA
De una luz periférico: * Alto flujo: 14-16 gauge *Flujo normal : 18-20 gauge * Bajo flujo: 22-24 gauge * De una luz central 16 gauge * PICC: 1 vía de 3 y 4 Fr	Yugulares internas	Percutánea	Cloruro de polivinilo (PVC)	Temporal o corto plazo: *Periférico: alto flujo *PICC: 1-2 vías *CVC sin túnel *Catéter de arteria pulmonar (termodilución de Swam Ganz) *Arterial periférico
De múltiples luces *De 2 luces *De 3 luces *PICC: 2 vías de 4 y 5 Fr	Yugulares externas	Seldinger	Teflón	Permanente a largo plazo: *Con túnel (tunelizada) 1-2 vías tipo Hickman, Boviac *Implantado
		Guiado con ultrasonido, fluoroscopia o ambas		
Termodilución, pulmonar o de Swam Ganz	Subclavias	Venodisección	Poliuretano	
Introduccion o camisa	Femorales	Con túnel	Teflón	
Con túnel externo de 1 y 2 luces	Periféricas: *cefálicas *basílicas *Axilares *Safenas	Central de inserción periférica (PICC)		
Subcutáneo implantado		Implantación subcutánea		

Tabla 4.2 Características de los accesos vasculares para NP.

ACCESO	INDICACIONES	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Catéteres umbilicales	NP de corta duración (inferior a 7 días)	Fácil acceso en el neonato crítico en los primeros días de vida	Elevado riesgo de trombosis Mayor número de complicaciones
Vía periférica	NP de corta duración NP con baja osmolaridad (hasta 900 mOsm/l y concentraciones de glucosa hasta 12,5 %)	Acceso fácil (EESS,EEII, epicraneales) Bajo coste Menor riesgo de complicaciones	Fácil extravasación con flebitis e infiltración de tejidos No soluciones hipertónicas
Catéter venoso central de abordaje periférico (epicutáneo,drum)	NP de duración corta intermedia (inferior a 4 semanas)	Acceso a una vena central por venopunción periférica Menor riesgo de Infección respecto a los catéteres venosos clásicos Inserción con escasas complicaciones Ideal en neonatos Se colocan a pie de cama	Personal de enfermería experimentado para su colocación Anticiparse a su inserción antes de la pérdida de vías periféricas por punción Se obstruyen con facilidad
Catéter venoso central Percutáneo	NP de duración corta intermedia	Catéteres de 1 a 3 lúmenes que permiten administración simultánea de varias soluciones Se colocan a pie de cama	Su inserción en vena yugular interna, subclavia o femoral aumentan los riesgos en la colocación y de la tasa de infección
Catéter venoso tunelizado (tipo Hickman o Broviac) o con reservorio subcutáneo	NP de larga duración o permanente (más de 4 semanas)	Ideal para NP domiciliaria Menor riesgo de trombosis e infección	Inserción en quirófano Precisan heparinización para su mantenimiento Elevado costo

Equipos de Perfusión y Bombas.

Se denomina bomba de infusión a aquellos aparatos que gracias a la utilización de energía artificial son capaces de proporcionar una presión positiva al infundir por vía intravenosa (NE o NP) a pacientes que por su condición así lo requieran.^{2, 15,18}

El uso de estos dispositivos es muy importante porque disminuyen el porcentaje de errores humanos en el suministro intravenoso de medicamentos, pero debido a su elevado costo son pocas las instituciones de salud que cuentan con esta tecnología. Específicamente, las bombas de infusión se utilizan con mayor frecuencia en las áreas de terapia intensiva de un hospital, aunque su uso puede extenderse a pacientes de cualquier área, incluso a pacientes domiciliarios o ambulatorios.

Se han ido desarrollando y convirtiendo en la mejor alternativa para la infusión de sustancias vía intravenosa, ya sean antibióticos, sueros, analgésicos, anestésicos o incluso alimentos.¹⁵

Los equipos de control de perfusión intravenosa permiten conectar los fluidos de MIV a la vía venosa de un modo controlado, seguro y adecuado a cada necesidad.

Los aparatos para infusión se pueden clasificar, según el tipo de fuerza que impulsa al fluido, en controladores (fuerza de la gravedad) y bombas (fuente de energía artificial).

Los controladores son pequeños aparatos que, gracias a la fuerza de gravedad, a un sistema de estrechamiento de la luz del tubo de infusión (pinzas) y a un medidor del número de gotas por unidad de tiempo, son capaces de regular la velocidad con que infunden las soluciones IV.

La presión necesaria para infundir los líquidos en estos aparatos es la fuerza de gravedad, por lo que la altura a la que se sitúe la solución es de vital importancia para la regulación del flujo (75 cm por encima de la conexión al paciente).

Las bombas proporcionan mayor exactitud y seguridad en la infusión que los métodos tradicionales de control de flujo (controladores).

Los controladores son de menor costo, se manejan fácilmente y alcanzan una baja presión de infusión, es útil cuando se infunden líquidos cuya extravasación sea peligrosa. Como desventajas poseen menor exactitud en el control del flujo.¹⁸

Tabla 4.3 Clasificación de los aparatos de infusión.

CONTROLADORES	{	De pinzas y control visual de n ⁰ de gotas De pinzas y control numérico n ⁰ de gotas Con contador electrónico del n ⁰ de gotas
BOMBAS	{	
Según el mecanismo de Funcionamiento	{	Peristálticas { De rodillo Lineales Lineales con aceleración De cassette (volumétricas) { De pistón De membrana De jeringa Elastoméricas
Según tipo de Liberación	{	Mixtas De liberación continua De infusión intermitente De administración en bolos
Según el número de soluciones que se pueden liberar al mismo tiempo	{	De una única solución De múltiples soluciones
Según la aplicación terapéutica Para las que están diseñadas	{	Bombas PCA B. para la administración de insulina B. para la administración de NP B. para la administración de NE B. para la administración de gran volumen B. para la administración de citostáticos B. para la administración de antibióticos B. para la administración de microinfusiones
Según el lugar de uso	{	Hospitalarias Ambulatorias
Según la localización en el paciente	{	Externas Implantables

Las bombas de infusión se clasifican según el mecanismo de funcionamiento, en peristálticas, de cassette (volumétricas), de jeringa o elastoméricas. También pueden clasificarse según el tipo de liberación del fármaco (bombas de infusión continua, intermitente, de administración en bolos y mixtas); según el número de soluciones que pueden liberar al mismo tiempo, según la aplicación terapéutica (bombas para el control de analgesia por el paciente, o PCA, bombas para la administración de insulina, de NP; NE, de citostáticos, antibióticos, etc.)¹⁸

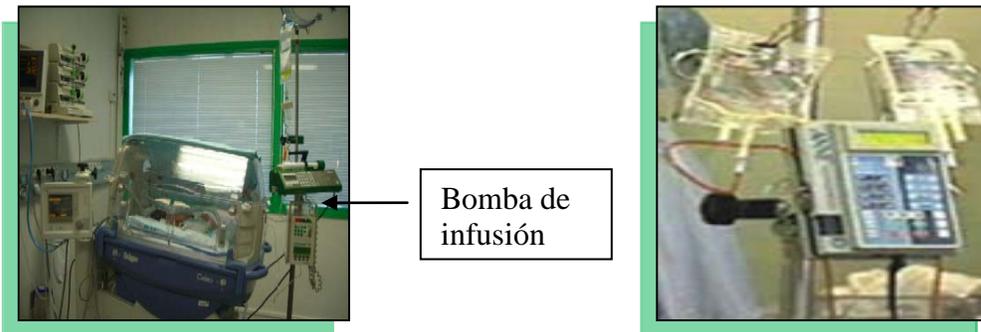


Fig. 4.7 Bomba de infusión.



Fig. 4.8 Bomba de Infusión.

4.1 Sistemas de Administración.

La velocidad de infusión es la administración de un volumen determinado de líquido en un tiempo. Puede ser mediante un sistema de gota a gota regulando su velocidad. El tamaño de la gota dependerá del diámetro de la boquilla cuentagotas y de la viscosidad del líquido diluyente.

Se denomina infusión a la introducción terapéutica por gravedad de un líquido en una vena y velocidad como la relación en el espacio recorrido por un objeto y el tiempo empleado en ese cambio de porción. Se expresa como número de gotas por ml.²

Según la velocidad de flujo se clasifican en:

1) **Macrogotero**

- ❖ 10, 15, 20 gotas/ml
- ❖ Velocidades mayores de 75ml/h

2) **Microgotero**

- ❖ 60 gotas/ml
- ❖ Velocidades menores de 50ml/h

Cálculo de la Necesidad de Infusión:

Se requiere conocer la cantidad de líquido a administrar en un tiempo determinado y la cantidad de gotas en un mililitro del equipo de infusión utilizando.¹⁸

La administración se debe calcular en gotas por minuto (got/min).⁵⁹

$$\frac{\text{Cantidad de solución que hay que administrar } \times \text{ gotas/ml (sistema de goteo)}}{\text{Número de horas de administración } \times \text{ min/h (60)}} = \text{got/min}$$

Cuando se necesita registrar estrictamente el aporte y las pérdidas de líquidos, el volumen de solución del fármaco IV debe ser añadido al volumen inicial del suero.

Cuando a una solución IV se le añade un fármaco cuyo volumen es mayor de 20 ml, el volumen debe ser añadido al volumen inicial para poder obtener el volumen total que se ha de administrar. Si el volumen añadido es menor de 20 ml, generalmente no variará significativamente la velocidad de infusión.⁵⁹

Ejemplos del cálculo de velocidad de infusión:

¿Cuál es la velocidad de administración de los siguientes sueros, cuando se tiene macrogoteros de 20 got = 1 cm³?⁵⁹

- 1) Mujer de 48 años que ingresa por accidente vascular cerebral. El médico pautó un suero manitol de 500 cm³ cada 8 h.

$$\begin{aligned} 500 \text{ cm}^3 & \text{ --- } 8 \text{ h} \\ 1 \text{ cm}^3 & = 20 \text{ got} \\ 1 \text{ h} & = 60 \text{ min} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 500 \text{ cm}^3 \times 20 \text{ got/cm}^3 & = 10\,000 \text{ got} \\ 8 \text{ h} \times 60 \text{ min/1 h} & = 480 \text{ min} \\ 10\,000 \text{ got/480 min} & = 20.83 = 21 \text{ got/min} \end{aligned}$$

- 2) Mujer de 27 años que ingresa en el área de maternidad después de un parto eutócico con episotomía lateral media. En la hoja de medicación le ha sido pautado cada 24 h: suero fisiológico de 500 ml que deben pasar en 6 h, alternado con suero glucosado al 5 % de 500 ml que deben pasar en 6 h.

$$\begin{aligned} 1 \text{ cm}^3 & \text{--- } 20 \text{ got} \\ 1 \text{ h} & \text{--- } 60 \text{ min} \\ 6 \text{ h} & \text{--- } 360 \text{ min} \\ 500 \text{ ml} & \text{--- } 10000 \text{ got} \end{aligned}$$

$$\text{Got /min} = 500 \text{ ml} \times 20 \text{ got/ml} / 360 \text{ min} = 27.77 = 28 \text{ got/min}$$

A la paciente se le pasará el suero a una velocidad de 28 got/min, tanto el fisiológico como el glucosado (de forma alterna).

- 3) Varón de 56 años que ingresa por intervención quirúrgica de vesícula biliar. Precisa de ayuno durante 24 h para poder ser intervenido. En el postoperatorio, el médico pauta 3 000 ml de suero glucosalino en 24 h.

$$\begin{aligned} 3000 \text{ ml/día} & = 1000 \text{ ml/8 h} \\ \text{ml/min:} & \end{aligned}$$

$$1000 \text{ ml/8 h} \times 1 \text{ h/60 min} = 20.082 \text{ ml/min}$$

$$\text{got/min:}$$

$$1000 \text{ ml/8 h} \times 1 \text{ h/60 min} \times 20 \text{ got/71 ml} = 41.66 = 42 \text{ got/min}$$

Factores que influyen en la velocidad de Infusión:

- 1) Equipo
- 2) Paciente
- 3) Mezcla Intravenosa

1) Equipo.

- ❖ Variación del diámetro del orificio de salida
- ❖ Enrollamientos o acodaduras del tubo de conducción
- ❖ Desplazamientos en los sistemas de control de flujo
- ❖ Variaciones en la resistencia de paso en los filtros incorporados al sistema
- ❖ Altura del frasco y de la columna de la disolución IV
- ❖ Cambios de presión en el envase (toma de aire)
- ❖ Filtros
- ❖ Micro y macrogotero

2) **Paciente.**

- ❖ Presión venosa del paciente (influencia de los medicamentos)
- ❖ Extravasación
- ❖ Formación de coágulos
- ❖ Traumatismos venosos
- ❖ Peso corporal
- ❖ Edad
- ❖ Movimiento

3) **Mezcla Intravenosa.**

- ❖ Viscosidad de la solución
- ❖ Temperatura y naturaleza de la disolución
- ❖ Osmolaridad de la disolución²
- ❖ pH
- ❖ Densidad
- ❖ Temperatura

4.1.1 Perfusión Continua.

Está definida por:

- 1) Volumen a administrar igual o superior a 250 ml
- 2) Tiempo de administración igual o superior a 4 horas.

La principal ventaja que presenta es que alcanza niveles plasmáticos constantes¹⁸.

Generalmente se utiliza el macrogotero si la fluidoterapia se tiene que administrar a una velocidad igual o mayor a 100 ml/h. se utiliza el microgotero si la velocidad de administración es menor a 100 ml/h. las velocidades menores de 100 ml/h son difíciles de ajustar con un macrogotero. Por ejemplo, un suero a 50 ml/h con un macrogotero tendría que ser administrado a 8 gotas/minuto.

En nutrición enteral, la nutrición continua presenta un menor riesgo de aspiración, menores residuos gástricos y mayor tolerancia. La alimentación continua en estómago disminuye el riesgo de distensión gástrica y aspiración siendo la técnica mejor tolerada en la infusión de dietas de osmolaridad elevada.

La administración continua está indicada cuando se encuentran alterados los procesos de digestión y absorción, o bien en caso de que la alimentación se realice a través de sondas colocadas en duodeno o yeyuno.¹⁹

4.1.2 Perfusión Intermitente.

Para mantener la permeabilidad de una vía venosa que no se utiliza de forma continuada, el acceso venoso debe ser irrigado periódicamente. Esta técnica permite al paciente mayor movilidad y reduce el costo sanitario. Se recomienda la irrigación cada 8 horas o bien antes o después de cada tratamiento intravenoso. Las vías periféricas se irrigan con un bolo de 1 a 3 ml de suero salino normal. El volumen del bolo depende del tipo y longitud del acceso venoso.⁵⁹

Principalmente definida por el tiempo de perfusión (15-120 minutos).

Ventajas:

- ❖ Conseguir niveles séricos en forma de picos de valle.
- ❖ Prevenir la flebitis postinfusión para fármacos irritantes¹⁸

La nutrición intermitente es más fisiológica que la administración continua, no necesita bombas de infusión, se asemeja más al patrón de nutrición normal y la distensión causada por el bolo de nutrición puede estimular la digestión. Puede ser más deseable que la continua en pacientes con un vaciado gástrico normal. De hecho, la administración intermitente solo debe utilizarse en pacientes con tracto digestivo sano y con tiempo de vaciado gástrico normal.

Entre las desventajas de la administración intermitente se puede citar:

- ❖ Mayor distensión gástrica que la continua
- ❖ Mayor riesgo de reflujo gastroesofágico y aspiración
- ❖ Mayor riesgo de diarreas.¹⁹

4.1.3 Inyección Directa. Bolo.

Los parámetros que la definen son:

- 1) Tiempo: 3–10 minutos
- 2) Volumen: menor o igual 10 ml
- 3) Velocidad: 0.5 – 1 ml/min

Ventaja:

No hay pérdida de dosis en el equipo de perfusión pero existe mayor riesgo de toxicidad.

Reservorios de heparina; son obturadores de catéteres con un depósito de heparina en su interior. Se utilizan para perfundir ocasionalmente medicación a domicilio. Después de cada uso hay que heparinizarlo. No existe sobrecarga de volumen, existe mayor comodidad para el paciente y hay menor incidencia de flebitis. Hay incompatibilidad con algunos medicamentos y emplea mayor tiempo en enfermería.¹⁸

Los bolos de nutrición no se deben infundir a más de 20 -30 ml/min y se deben dar inicialmente volúmenes pequeños. El Paciente debe ser incorporado de 30 a 45 %, manteniéndolo en esta posición hasta unos 30 – 60 minutos después para evitar el reflujo.

En la administración con jeringa se suelen administrar entre 300 y 400 ml en cada toma, normalmente de 5 a 6 veces al día. La administración por gravedad permite una administración más lenta, se utiliza para realizar 3 o 4 períodos de infusión a lo largo del día. El problema que puede presentarse es la dificultad de regular el goteo adecuadamente, originando obstrucciones o paso demasiado rápido de la dieta.¹⁹

Tipos de Soluciones de Fluidoterapia.

La glucosa (dextrosa), el agua, la sal (cloruro sódico) y los electrolitos se administran generalmente por vía venosa a través de fluidoterapia. Los solutos que se administran con más frecuencia son la dextrosa y el cloruro de sodio al 0.9 % (0.9 g por cada 100 ml de solución) suero o solución fisiológica.⁵⁹

UNIDAD 5.

CONTROLES DE CALIDAD APLICADOS A LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS

OBJETIVO

Mediante el reconocimiento de los tipos de controles de calidad que se les practican a las Mezclas Intravenosas y considerando los agentes contaminantes más frecuentes, señalar los procedimientos para realizar los controles de calidad físico, físico- químico y microbiológico e identificar los protocolos de validación revalidación y acreditación como parte de un proceso de Garantía de calidad en una Central de Mezclas.

Generalidades.

En 1953 se describieron en Inglaterra casos de septicemia por bacilos gram negativos en enfermeros sometidos a terapia intravenosa. Posteriormente se describieron situaciones nosocomiales, es decir contraídas en el hospital. Por lo que se recomienda la colaboración de la unidad de preparación de mezclas para terapia IV con el servicio de Microbiología y Enfermería; con estas medidas, se tiende a conseguir que mediante el control de calidad de la preparación y la administración de las mezclas estos accidentes no ocurran.²

Calidad Clínica.

En una de las últimas definiciones de Donabedian, ésta se entiende como la “*obtención del máximo beneficio para el usuario mediante la aplicación del conocimiento y tecnología más avanzada, tomando en cuenta los requerimientos del paciente así como las capacidades y limitaciones de recursos de la institución, y de acuerdo con los valores sociales imperantes*”. Por su parte la Oficina de Evaluación de Tecnología (OTA) considera la calidad en el cuidado sanitario como “*el grado en el que, de acuerdo con el estado actual de los conocimientos, el proceso del cuidado directo al paciente incrementa la probabilidad de obtención de resultados deseables para el mismo y reduce la probabilidad de obtención de resultados no deseables*”.

Adaptando estos conceptos a una Unidad Centralizada de preparación de citostáticos, según recogen Cajaraville y Tamés en su Guía de manejo de medicamentos citostáticos (2002), para Shaw el objetivo del control de calidad sería garantizar que los agentes antineoplásicos son adecuadamente formulados, preparados y etiquetados, que mantienen un adecuado nivel de esterilidad, que son manipulados de una forma segura y costo-efectiva, y suministrados al paciente en el momento adecuado para su administración. Para estos autores esta definición, formulada en el año 1988 debería hoy ser actualizada con la medida de resultados obtenidos y el establecimiento de programas de mejora continua.²⁵

Control de Calidad (CC).

El control de calidad es una serie de procesos que garantiza la aptitud de un producto para un fin propuesto. El control de calidad deberá ser básico en la práctica diaria farmacéutica y debe implementarse durante todo el proceso que conlleva la preparación, dispensación, distribución y administración de las MIV.

La calidad de un producto ha sido definida como la “aptitud para un fin”. Control de calidad podría definirse como “cualquier proceso, o serie de procesos, que garanticen la aptitud de un producto para un fin propuesto”.²

Objetivos del control de calidad:

- ❖ Ser terapéuticamente y farmacéuticamente apropiadas para el paciente
- ❖ Estar libre de pirógenos y contaminantes microbianos
- ❖ No contener partículas de un tamaño mayor al aceptado, o que estas no superen los no más de 50 partículas/ml de un tamaño igual o mayor a 10 μ y no más de 5 partículas/ml de un tamaño igual o mayor de 25 μ
- ❖ Contener los aditivos en cantidades adecuadas
- ❖ Estar debidamente conservadas distribuidas y administradas.

Control de Calidad: Aspectos Técnicos.

La evaluación de la calidad de una Unidad Centralizada de preparación de MIV debe tener en cuenta:

- 1) Validación de la cabina de seguridad biológica.
 - ❖ Periodicidad anual (mínima) y siempre que cambie su localización:
 - ❖ Eficiencia del filtro HEPA y nº de horas de trabajo.
 - ❖ Contaje de partículas no visibles.
 - ❖ Mediciones anemométricas (medida trimestral de la velocidad del aire, medida en toda la superficie de flujo laminar).
 - ❖ Intensidad luminosa y nivel de ruido en la zona de trabajo.
 - ❖ Test de humo (verificación de la eficacia de la barrera de presión protectora y detección de posibles fugas en el filtro).
 - ❖ Revisión eléctrica (motores, componentes electrónicos).
- 2) Control ambiental. evaluación cada 3-6 meses del contenido microbiano del ambiente.
- 3) Revisión del funcionamiento de frigoríficos y congeladores.
- 4) Revisión del funcionamiento de los sistemas de tratamiento del aire.
- 5) Validación del procedimiento de trabajo aséptico.
 - ❖ Periodicidad semestral. Se realizará un test de simulación del proceso, siguiendo la misma técnica de una preparación normal, pero empleando como producto de trabajo un medio de cultivo microbiológico líquido, en el que se evaluará más tarde el crecimiento microbiano, que en caso de no producirse indicará que la técnica de preparación empleada es aséptica y adecuada. Si tras la incubación se

produce crecimiento será necesario volver a evaluar el proceso, establecer medidas correctoras y repetir el test.

Otro tipo de test emplea en lugar de medios de cultivo, ampollas y viales que contienen una sustancia conocida medible y cuantificable fácilmente (por ejemplo fluoresceína), analizándose al final del proceso los guantes del manipulador y la superficie de la cabina.

6) Validación del producto final.

- ❖ Inspección visual, transparencia, ausencia de partículas y comprobación del color habitual de la mezcla final. Puesto que en la práctica habitual resulta imposible el control de calidad de cada preparación individual, deben establecerse alternativamente controles y simulaciones periódicas que garanticen las ausencias de partículas, contaminantes microbiológicas y pirógenas en las preparaciones elaboradas. A partir de productos libres de pirógenos, estos deben lógicamente estar ausentes en la preparación final, siempre que no se produzca contaminación microbiana durante la manipulación.

7) Control del personal manipulador.

- ❖ Es aconsejable la existencia de un registro del tiempo de exposición del manipulador, fármacos que manipula, incidentes o exposiciones accidentales y medidas de precaución tomadas. La realización rutinaria de pruebas al personal manipulador resulta controvertida por la falta de selectividad de algunas de estas pruebas. Es recomendable el control analítico rutinario, con especial cuidado en las alteraciones que podrían derivarse del manejo de citostáticos (cutáneas, alérgicas, hepáticas, sanguíneas, etc.).

De acuerdo con la política de cada institución, es aconsejable el registro y archivo durante un periodo de tiempo establecido (3-5 años) de los resultados de la evaluación y entrenamiento del personal encargado de la preparación, los controles de temperatura de frigoríficos y congeladores dedicados a almacén de medicamentos y mezclas finales que lo requieran, y los resultados de las validaciones de cabinas y controles microbiológicos.²⁵

5.1 Controles de Calidad que se realizan a las Mezclas Intravenosas.

El control de calidad debe ser básico en la práctica diaria farmacéutica y debe implementarse no al final sino a lo largo de su procedimiento.

El Farmacéutico revisa la MIV y puede efectuar tres tipos de exámenes: físico, fisicoquímico y microbiológico, siendo los dos primeros tipos de controles, los que detectan incompatibilidades; ya que una incompatibilidad es una causa de inestabilidad farmacéutica que es un fenómeno que ocurre cuando más de un fármaco o preparación medicamentosa se adicionan a un fluido que se administra por vía IV, el cual por medio de fenómenos fisicoquímicos producen una solución que es apta para la administración; además dicha incompatibilidad altera el efecto farmacológico.

El mantenimiento de la estabilidad es muy importante en el caso de medicamentos intravenosos principalmente por su vía de administración. La presencia de contaminación microbiana en líquidos estériles no se determina visualmente, pero el cambio de color,

cambio de pH, aparición de turbidez, material particulado o formación de gas es indicativo de una posible contaminación microbiológica.³

5.1.1 Controles Físicos.

Los controles físicos son los controles más fáciles de realizar, la finalidad es detectar la presencia o ausencia de incompatibilidades de tipo físico. Estas son el resultado de una solubilización inadecuada, de reacciones ácido-base que producen compuestos no iónicos poco solubles o de aquellos otros fenómenos dependientes de la concentración del fármaco adicionado a la solución.

Inspección de tipo visual:

- 1) Pérdida de vacío
- 2) Integridad física del contenedor
- 3) Partículas visibles
- 4) Tamaño y número de partículas
- 5) Precipitación
- 6) Formación de cambio de color
- 7) Formación de agua, turbidez, espuma y nebulización.

1) Pérdida de Vacío.

Cuando un frasco con solución contiene vacío, al inyectar un aditivo, el embolo de la jeringa baja sin dificultad, esto porque el frasco contiene cierto volumen de vacío que succiona el líquido. Si el embolo de la jeringa se comporta de manera contraria, el frasco ha perdido presión de vacío. Esta prueba se realiza al momento de la preparación.

2) Integridad Física del Contenedor.

Para los contenedores de vidrio se debe observar si el frasco presenta fisuras, revisar que el tapón de goma no tenga fugas. Para los contenedores de PVC, presionar la bolsa y el puerto de inyección para detectar la presencia de fugas.

3) Partículas Visibles.

Las partículas con un diámetro de 50 μm o más pueden ser detectadas por el ojo humano a través de una inspección visual. Las partículas de menor tamaño solo se pueden observar por técnicas especiales. El método manual para la inspección de partículas se realiza de manera individual a cada MIV, con el objeto de detectar la presencia de partículas catalogadas como claras y oscuras.

4) Tamaño y Número de Partículas.

El método más barato y fácil que puede realizar un servicio de MVI para la identificación de partículas es el microscopio, el cual consiste en hacer pasar una cantidad de MIV a través de una membrana filtrante de 0.45 μm , seguida de la examinación del filtro al microscopio, para su identificación y cuantificación.

5) *Precipitación.*

Debido a que generalmente la formación de la precipitación es consecuencia de reacciones ácido-base y cambios de pH, se debe mantener un control de estos factores.

6) *Formación o Cambio de Color.*

El cambio de color y/o oscurecimiento de una MIV, no siempre indica degradación química o incompatibilidad, ya que muchos aditivos son los causantes de estas coloraciones.

7) *Formación de Agua, Espuma, Turbidez y Nebulización.*

Comprobar visualmente el desprendimiento de gases y la formación de espuma. La presencia de aniones y/o cationes orgánicos pueden interaccionar produciendo suspensiones turbias o nebulizadas.³

5.1.2 Controles Físico-Químicos.

Son aquellos que detectan la presencia de incompatibilidades químicas, que se caracterizan por una degradación irreversible. Estos pueden ser visibles o no.

- 1) Control de pH
- 2) Estudios de espectrofotometría
- 3) Osmolaridad

1) *Control de pH.*

La mayoría de los medicamentos son menos solubles en su forma no ionizada, para bases y ácidos se puede calcular por la ecuación de Henderson-Hasselbach. Así los ácidos débiles serán más solubles en soluciones con un pH al menos 2 unidades por encima de su pka; y para las bases débiles 2 o más unidades por debajo de su pka.

La prueba se puede realizar a través de tiras reactivas.³

2) *Estudios de Espectrofotometría.*

(Identidad, concentración) es una de las técnicas analíticas que tienen mayor interés en los ensayos de control de calidad de las MIV ya que permite conocer la adulteración de un producto, los compuestos resultantes de la degradación de las MIV, cambios en la molécula de aditivo, concentración y estabilidad del mismo, influencia de la naturaleza del material de envase y del equipo de administración.^{2,3}

La mayoría de los medicamentos presentan en disolución un espectro de absorción en el ultravioleta (200-360 nm), si la absorción no se produce en esta región o da un valor bajo, a menudo la reacción con otro producto puede dar una solución coloreada cuya absorción máxima está dada entre 360 y 700 nm (visible). El 68 % de los medicamentos presentan absorción máxima en el intervalo de 245-285 nm. Esta técnica es útil para determinar la absorbancia de algún aditivo, así como establecer la estabilidad.²

3) *Osmolaridad.*

Es un dato que se debe tener en cuenta a la hora de administrar una MIV, pero es uno de los problemas más difíciles en la clínica, el asegurar el equilibrio hídrico y químico entre los espacios intra y extracelulares; ya que el líquido constantemente se está desplazando entre los dos compartimentos, en uno u otro sentido, por efecto osmótico.³

La osmolaridad mide el número de partículas que existen en una solución. Es independiente del número de partículas y de su carga. Se define como el número de osmoles por litro de disolución e indica la concentración total de iones en una solución.

5.1.3 **Controles Biológicos.**

Control Microbiológico.

Esta evaluación puede ayudar a detectar las características farmacológicas toxicológicas y farmacotécnicas de los medicamentos, las cuales no pueden ser evaluadas por procedimientos físicos o químicos. Mediante la realización de estas pruebas se puede determinar el efecto que el medicamento produce sobre un animal, un órgano, un tejido, en cultivos celulares, o en microorganismos, lo cual será indicativo de la respuesta terapéutica que producirá cuando se administre al paciente.

Circunstancias en las que se debe realizar un control bacteriológico de MIV:

- ❖ Al instaurar el servicio centralizado de preparación de MIV
- ❖ Ante cualquier variación en el proceso de elaboración
- ❖ Cuando aumenta la incidencia de infección nosocomial
- ❖ Cuando aumenta la incidencia de procesos febriles en enfermos sometidos a terapia IV
- ❖ De modo sistemático: muestreo mensual.²

5.2 **Contaminación Bacteriológica.**

Los microorganismos pueden alterar el pH del medio líquido produciendo opacidad o turbidez y hasta floculación y por sus sistemas enzimáticos pueden producir hidrólisis, oxidaciones y reducciones. La esterilización y el agregado de conservadores para eliminar o reducir el número de microorganismos también pueden constituirse en causas de inestabilidad.

Son dos los problemas que ocasionan los microorganismos:

- 1) Si son patógenos constituyen un riesgo para el individuo
- 2) Si el grado de contaminación de la mezcla intravenosa supera ciertos límites, se producen efectos que afectan su estabilidad, el producto puede ser destruido total o parcialmente así como deteriorarse por reacciones enzimáticas, de hidrólisis,

fermentación, coloración y también por el desarrollo inaceptable de micelos fúngicos.³

El mantenimiento de la estabilidad es muy importante en el caso de medicamentos intravenosos principalmente por su vía de administración. La presencia de contaminación microbiana en líquidos estériles no se determina visualmente, pero el cambio de color, cambio de pH, aparición de turbidez, material particulado o formación de gas es indicativo de una posible contaminación microbiológica.

5.3 Agentes Contaminantes más Frecuentes.

La flora contaminante será distinta según:

- 1) Medio contaminante
- 2) Naturaleza de la MIV

1) *Medio contaminante.*

La contaminación puede proceder del aire y en este caso será fundamentalmente por *Acromobacter*, *Flavobacterium* y *Streptomicetes*, procedentes del agua y en este caso se contaminará con *Alcalígenes*, *Serratia* y *Pseudomona sp.*, de la piel del propio enfermo que estará contaminada con *Clostridium*, *Bacillus*, *Estafilococcus epidermidis*, de las manos del personal facultativo que puede transportar cualquier germen del hospital.

2) *Naturaleza de la MIV.*

- ❖ Las disoluciones de glucosa al 5 % se contaminarán fundamentalmente por *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomona sp.* y *Coliformes*.
 - ❖ Las disoluciones ricas en aminoácidos se contaminarán fundamentalmente por *Candida albicans*.
 - ❖ El plasma se contaminará por *Klebsiella sp.* y *Serratia sp.*
 - ❖ Por último la sangre se contaminará por *Pseudomona sp.*, *Acromobacter* y *Citrobacter*.
- ❖ Los agentes que con más frecuencia contaminan la cánula son el *Estafilococcus aureus*, la familia *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* y las *Pseudomonas sp.*²

Tabla 5.1 Microorganismos contaminantes.

ESPECIMEN	GÉRMEN
Cánula	S. aureus Klebsiella-Enterobacter Serratia Enterococos P. aeruginosa P. cepacia
Solución IV	Klebsiella-Enterobacter Serratia P. cepacia Citrobacter coli
Unidades Nutrientes	Candida S. aureus Klebsiella-enterobacter Serratia Enterococos
Sangre	Pseudomonas Acromobacter Citrobacter

Las infecciones asociadas a catéter son las complicaciones más frecuentes. Se han publicado recientemente unas guías para la prevención de las infecciones asociadas a catéter en las que se clarifica la nomenclatura: se definen como infecciones localizadas el eritema, la inflamación, la induración o la exudación que ocurren en el lugar de salida del catéter por la piel o a lo largo del trayecto subcutáneo. Se denominan infecciones sistémicas aquellas en las que exista un cultivo positivo de la punta del catéter o un hemocultivo positivo de la sangre extraída a través del catéter y por vía periférica. Los estafilococos y otros gérmenes de la piel son los patógenos más frecuentes, seguidos de los enterococos y la flora entérica. *Candida* es menos habitual, pero mucho más agresiva.

El tratamiento varía en función del tipo de infección y del germen encontrado. Las infecciones cutáneas de la salida del catéter pueden resolverse con antibióticos locales y sistémicos, mientras que las del trayecto subcutáneo obligan a su retirada. En las infecciones sistémicas, la retirada del catéter ha sido tradicionalmente considerado el tratamiento de elección. Sin embargo, muchos catéteres pueden salvarse con un tratamiento adecuado.

En general, se comienza con un tratamiento empírico que cubra la infección por estafilococo. Posteriormente el tratamiento antibiótico estará dirigido por la sensibilidad de los gérmenes encontrados en los hemocultivos. El tratamiento se mantendrá un mínimo de 10 días. El deterioro clínico, la falta de respuesta o las infecciones por algunos microorganismos (*Candida*, *S. aureus*) obligan a la retirada del catéter.

Las complicaciones metabólicas han disminuido considerablemente con el uso racional de la nutrición parenteral, y las que se presentan en las de corta duración son fácilmente resolubles. En niños que precisen nutrición parenteral por periodos prolongados (>3 meses), causan especial preocupación las complicaciones hepatobiliares, que van desde una elevación transitoria de las enzimas hepáticas o la presencia de barro biliar, hasta la esteatosis o la evolución a una cirrosis y a un fallo hepático. Se desconoce la razón última de esta complicación, aunque varios factores pueden jugar un papel: inmadurez de la función hepática, ausencia de estímulo enteral y positivo de la punta del catéter o un hemocultivo positivo de la sangre extraída a través del catéter y por vía periférica.⁶¹

5.4 Procedimiento para el Control Microbiológico de las Mezclas Intravenosas

En general se mencionan dos métodos:

- 1) Control de pirógenos
- 2) Control bacteriológico

1) Control de Pirógenos.

Este control se realiza solo ante la presencia de reacciones específicas en el paciente. La determinación se realiza sobre un cultivo de Amebocitos de *Limulus polyphemus* para identificar endotoxinas pirógenas. La prueba se basa en la combinación del lisado de los Amebocitos con la disolución problema, manteniendo en incubación a 37° C durante una hora. La formación del gel coagulado de proteínas indica contaminación.

2) Control Bacteriológico.

Este control debe responder a una periodicidad de acuerdo con el volumen de trabajo, cambio en las personas que trabajan en la unidad y entorno y condiciones ambientales de la misma. La prueba de esterilidad por siembra directa es aplicable a productos que no contienen inhibidores del desarrollo bacteriano y la prueba de esterilidad por membrana, es aplicable a productos que si contienen. Se realiza utilizando la membrana filtrante empleado en la elaboración o administración al paciente, a través de la cual se hace pasar una cantidad de MIV y posteriormente se incuba en un caldo de tioglicolato.

El control bacteriológico o de esterilidad, tiene como función la prevención de la contaminación de las MIV. Es en realidad un proceso de elaboración ya que los resultados se obtendrán con posterioridad a la administración de la MIV al paciente. La periodicidad de estos controles dependerá de la cantidad diaria de mezclas preparadas y deben realizarse también al ambiente y al personal.³

Los controles bacteriológicos más empleados son:

- a) Prueba de esterilidad por siembra directa
- b) Prueba de esterilidad por membrana

- a) **Prueba de esterilidad por siembra directa.** Aplicable a productos que no contengan inhibidores del desarrollo bacteriano.

Procedimiento:

1. Incubar 10 tubos con 2 ml de MIV mas 15 ml de caldo de tioglicolato
2. Incubar durante 14 días a 30 – 35° C
3. Inocular 10 tubos con 2 ml de MIV más 15 ml de caldo de soya tripticaseína
4. Incubar durante 14 días a 20 – 25° C

- b) **Prueba de esterilidad por membrana.** Aplicable a productos que contengan inhibidores del desarrollo bacteriano.

Procedimiento:

A través de dos membranas filtrantes de 0.45 µm 0.22 µm respectivamente, hacer pasar una cantidad de MIV, conectar un sistema de extracción para facilitar el paso de la muestra, enjuagar el filtro con agua estéril, con las pinzas tomar el filtro y cortar en dos, introducir cada parte en los dos medios de cultivo, incubar la muestra de caldo tioglicolato a 30 – 35° C, y a 20 – 25° C la muestra con caldo de soya tripticaseína, ambos por siete días. Realizar controles positivos y negativos.

La interpretación de los resultados de la prueba se hace mediante la observación de los tubos durante y después del período de incubación. El desarrollo de crecimiento microbiano se manifiesta por la desaparición del anillo rosa en el caldo de tioglicolato y por una turbidez lechosa en el caldo de soya tripticaseína.³

Las evaluaciones más recomendadas en el CM comprenden:

- 1) Control ambiental
- 2) Control del personal
- 3) Llenado simulado

1) Evaluación del Control Ambiental.

Las evaluaciones de la calidad ambiental se realizan midiendo tanto el número total de partículas como el número de microorganismos posibles en el ambiente de aire controlado del área de mezclado.

La evaluación de microorganismos en el aire del ambiente controlado (campanas y cuartos limpios) se debe llevar a cabo por personal capacitado utilizando muestreadores de aire eléctricos apropiados o exponiendo placas estériles de agar por un período tiempo apropiado. Para cualquiera de los dos métodos, el muestreo se debe de hacer en los lugares donde el personal del CM considere que son los más propensos a contaminación durante las actividades normales de mezclado: esto incluye zonas de turbulencias dentro de las campanas y otras donde la turbulencia pueda entrar al área de preparación. Se realizan al menos una vez al mes para las áreas de mezclado de riesgo bajo y medio (antibióticos y nutrición parenteral) y al menos una vez a la semana para mezclas de alto riesgo.

Cuando se utiliza la exposición pasiva de placas de sedimentación de agar estéril, las cubiertas se retiran y el medio se expone por un periodo que usualmente dura una hora para coleccionar microorganismos. Al final las placas se recogen y se incuban a una temperatura de 30 – 35 ° C durante 48 horas. El número de colonias de microorganismos se cuenta y se reporta como unidades formadoras de colonias (UFC). Esto provee una medida del nivel de contaminación microbiana en el aire dentro del ambiente probado.

Este monitoreo sirve para establecer la línea de base de UFC utilizando datos de un largo periodo de monitoreo. Permite identificar tendencias de UFC. Un incremento suficiente indica que se debe reevaluar el procedimiento de limpieza, los procedimientos operacionales, y la eficiencia de la filtración de aire dentro de la zona de mezclado estéril.

Procedimiento: (exposición de Caja Petri).

- a. Los medios de cultivo utilizados son AST, y ADP, antes de utilizarlos se deberá constatar que las pruebas de promoción de crecimiento, prueba positiva y negativa hayan sido satisfactorias.
- b. Las placas se expondrán en el área por evaluar. Esta evaluación se realiza antes y durante el proceso de preparación de las MIV, esto con el fin de establecer límites de alerta que permitan tomar medidas correctivas a tiempo.
- c. Las cajas serán expuestas de 15 – 30 minutos
- d. Las placas son marcadas adecuadamente indicando el área evaluada, fecha de evaluación y tiempo de incubación.
- e. Las placas de AST, se incuban 48 horas a 35 – 37° C y las placas de ADP, se incuban a 20 – 25 ° C, durante 5 días.
- f. Reportar los resultados y anotarlos en una bitácora.

2) Evaluación del Personal Farmacéutico.

Otra fuente importante de contaminación en la preparación y administración de las MIV, los constituyen el personal (principalmente las enfermeras), además la propia piel del paciente. En este sentido es necesario una correcta selección y formación del personal dedicado a estas actividades, pues es conocido el alto índice de sujetos sanos portadores de microorganismos patógenos, siendo protagonistas con gran frecuencia de infecciones nosocomiales, por lo que es importante realizar muestreos mensuales de las manos del personal.

El farmacéutico debe tener plena conciencia de lo que significa ambiente impío, por lo que su buena práctica aséptica dependerá de la responsabilidad que le compete en cuanto a su propia higiene personal (ropa, piel, zapatos, boca, nariz, etc.) y también de su ética profesional.

Por lo tanto existen programas de monitoreo para el personal de forma periódica a través de cultivos por siembra, muestras de contacto (manos), exudados faríngeos y nasales. Además tendrá la autoridad inmediata si se encuentra bajo un estado de salud que pueda ser perjudicial para el producto y paciente.

Procedimiento:

- a. Utilizando un hisopo estéril, realizar un exudado faríngeo
- b. Utilizando un hisopo estéril, realizar un raspado de manos antes y después de lavarlas
- c. Realizar la técnica de vestido
- d. Con un hisopo estéril realizar un raspado de guantes
- e. Con un hisopo estéril realizar un raspado de mascarilla y cofia
- f. Para cada caso, realizar un sembrado masivo en una placa con AST y otro con agar Sabouraud.
- g. Incubar 18 – 24 horas a 35° C y 5 – 7 días a 25° C, respectivamente
- h. Al término de la incubación, contar el numero de UFC por placa
- i. Realizar a las colonias encontradas pruebas bioquímicas para su identificación.
- j. Analizar los resultados obtenidos
- k. Reportar anexando los medios de aislamiento que se necesitan, las pruebas morfológicas y bioquímicas que se efectuaron y los resultados de cada una de ellas.

Criterio de aceptación:

- ❖ En ninguna muestra debe estar presentes microorganismos patógenos: *Escherichia coli*, *Salmonella sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*.
- ❖ Los resultados para el raspado en guantes no deben pasar de 3 UFC
- ❖ Los resultados para el raspado de mascarilla y cofias no deben rebasar las 5 UFC.³

3) Llenado simulado.

Llenado aséptico simulado, a la utilización de medio de cultivo en lugar de producto, poniéndolo en contacto con las superficies del equipo, sistemas de cierre, ambiente y operaciones del proceso para reproducir las condiciones de operación.⁶⁶

Material:

- *Caldo soya tripticasa*
- *Jeringas estériles de 1, 3, 5, 10 ml*
- *Bolsas EVA o PVC*
- *Etiquetas*
- *Incubadora*
- *Ampolletas de agua*
- *Viales de agua*

Procedimiento:

- a. Usando las técnicas asépticas, de vestido y lavado de manos, realizar la simulación de la preparación de una mezcla intravenosa, llenando una bolsa EVA o PVC estéril con caldo AST en lugar del fluido intravenoso, agregar utilizando jeringa estéril el contenido de 5 ampolletas y 2 viales de agua estéril

- b. Etiquetar la bolsa con la información necesaria de la operación efectuada (fecha, persona que realiza la operación)
- c. Incubar la bolsa a 37° C durante 7 días
- d. Revisar al día 3, 5 y 7 de incubación, anotar como contaminación si se observa turbidez en la mezcla.

Interpretación de resultados:

En caso de que la prueba muestre contaminación, se requerirá d una revisión completa del procedimiento, limpieza (sanitización), esterilización del material y equipo, así como de técnica aséptica.³⁶

5.5 Garantía de Calidad.

Las nuevas tendencias en los sistemas de salud conceden prioridad al establecimiento de protocolos normalizados de trabajo y la evaluación continua de su cumplimiento como métodos de mejora de la práctica asistencial. Cada empresa o institución debe disponer de un programa de garantía de la calidad asistencial adecuado a sus propias necesidades y que en el caso de las Unidades Centralizadas debe abarcar tanto los aspectos técnicos como la gestión de la calidad global del proceso preparación-conservación-dispensación-administración-seguimiento terapéutico, incluyendo la medida de sus resultados (indicadores).^{20, 25}

Un programa de garantía de calidad es aquel que se encarga de llevar un buen desempeño en la elaboración de las MIV, siguiendo el protocolo establecido para tener una buena calidad en toda aquella mezcla elaborada dentro de una CM, permitiendo así su confiabilidad, se establece en una CM para garantizar que todo proceso es seguro para la administración en los pacientes.^{2, 63}

La aplicación de la metodología de la garantía de calidad a un CM es posible, deseable y necesaria ya que permite conocer la situación del proceso de la elaboración de MIV, además de ayudar a detectar deficiencias del funcionamiento y adapta medidas para la mejora continua.

Objetivos de garantía de calidad:

- ❖ Definir atributos de un servicio o producto
- ❖ Medir el servicio o producto para determinar el nivel de calidad
- ❖ Instituir las acciones correctivas al identificar las deficiencias.

Aseguramiento de Calidad.

El aseguramiento de calidad es un conjunto de acciones planificadas y sistemáticas que son necesarias para proporcionar la confianza adecuada de un producto o servicio satisfaga los requisitos dados de la calidad.⁶³

Cualquier compañía que prepare mezclas estériles, debe tener un programa formal para el aseguramiento de la calidad (QA), con la intención de proveer un mecanismo de monitoreo, evaluación, mejoramiento y corrección de actividades y procesos. El énfasis del QA, se centra en mantener y mejorar la calidad de los sistemas y procesos, además asegura que cualquier plan enfocado a corregir problemas identificados, también incluya un seguimiento apropiado para que se tomen las acciones correctivas efectivas.

Entre las características del QA se incluyen las siguientes:

- 1) Formalización por escrito
- 2) Consideración de todos los aspectos de la preparación y suministro de productos, incluyendo pruebas ambientales, validación de resultados, etc.
- 3) Descripción de actividades específicas de monitoreo y evaluación
- 4) Especificaciones sobre cómo se va a reportar y evaluar los resultados
- 5) Identificación de los mecanismos de seguimiento adecuados cuando los límites de acción se han excedido.
- 6) Definición de los individuos responsables de cada aspecto del QA

Al desarrollar un plan específico, el enfoque principal debe de establecer indicadores medibles para monitorear actividades y procesos que se consideren de alto riesgo, de alto volumen o propensos a crear problemas. Una evaluación apropiada de un monitoreo ambiental puede incluir por ejemplo, la tendencia de un indicador, como las colonias en las placas de agar.

En general la selección de indicadores y la efectividad del QA global se deben reevaluar cada año.⁶²

5.6 Protocolo de Validación y Revalidación

Validación.

Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

La validación de un método analítico debe de cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.⁶⁹

Revalidación. Repetición de la validación del proceso para proveer un aseguramiento de que cambios en el proceso/equipo introducidos de acuerdo con los procedimientos de control de cambios no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto.

Debe utilizarse un enfoque de análisis de riesgos para evaluar el ámbito y grado de validación. Todas las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales (que impacten en la calidad del producto) deben estar calificados y los métodos de limpieza y

analíticos deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto.

Las actividades de validación deben estar integradas en un Plan Maestro de Validación (PMV) o equivalente el cual debe incluir los elementos clave que lo integran.

El PMV debe ser un documento conciso y claro que incluya al menos:

- ❖ Procesos de producción.
- ❖ Procesos de empaque primario.
- ❖ Procesos o métodos de limpieza.
- ❖ Equipo productivo y de acondicionamiento.
- ❖ Métodos analíticos.
- ❖ Programas o aplicaciones computacionales que impactan a la calidad del producto.
- ❖ Sistemas críticos.
- ❖ Proveedores.

El PMV debe contener los datos de por lo menos lo siguiente:

- Política de validación.
- Estructura organizacional para las actividades de validación.
- Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar.
- Formato a usarse para protocolos y reportes.
- Planeación y programación.
- Control de cambios.
- Referencia a documentos existentes.
- El PMV debe indicar:
 - Vigencia.
 - Alcance.
 - Objetivos.
 - Mantenimiento del estado validado (Revalidación).
 - En caso de proyectos grandes, puede ser necesaria la creación de planes maestros de validación separados.

Documentación. (Protocolo)

- ❖ Debe establecerse un protocolo escrito que especifique cómo se llevará a cabo la validación.
- ❖ El protocolo debe especificar los pasos críticos, su calendario y los criterios de aceptación. Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por el responsable del proceso o sistema y aprobado finalmente por el responsable de la Unidad de Calidad y el responsable sanitario.
- ❖ Debe prepararse un reporte que haga referencia cruzada al protocolo de validación, que reúna los resultados obtenidos, comentando acerca de cualquier desviación observada y mencionando las conclusiones necesarias, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias. Los reportes de Validación

deben ser al menos aprobados por el responsable del proceso o sistema y por el responsable de la Unidad de Calidad.

- ❖ Cualquier cambio al plan definido en el protocolo debe documentarse con la justificación apropiada. Los cambios deben ser revisados por el responsable del proceso o sistema y aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad.

Calificación.

La primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipo es la calificación del diseño (CD).

El cumplimiento del diseño con lo descrito debe demostrarse y documentarse.

La calificación de la instalación (CI) debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado. La CI incluye, pero no se limita, a lo siguiente:

- ❖ Construcción o modificación de áreas.
- ❖ Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería;
- ❖ Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor;
- ❖ Requerimientos de calibración;
- ❖ Verificación de los materiales de construcción.
- ❖ El cumplimiento de la instalación con lo descrito en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.
- ❖ La calificación operacional (CO) debe seguir a la calificación de la instalación.

La CO incluye pero no se limita, a lo siguiente:

- Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño.
- Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.
- La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del operador y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una “liberación” formal de las instalaciones, sistemas y equipo.
- El cumplimiento de la operación con lo descrito en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.
- La calificación de la ejecución o desempeño (CE) debe seguir a la terminación satisfactoria de la calificación de la instalación y la calificación operacional. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO.
- La CE debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.

La CE debe incluir, mas no limitarse, a lo siguiente:

- ❖ Pruebas, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos;
- ❖ Pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.
- ❖ El cumplimiento de la ejecución o desempeño con lo descrito en este Proyecto de Norma debe demostrarse y documentarse.
- ❖ Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia disponible que apoye y verifique los parámetros y límites de operación de las variables críticas del equipo operativo.
- ❖ Adicionalmente, deben documentarse los procedimientos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y los procedimientos y registros de capacitación del personal.

Validación de Procesos.

Evidencia documentada de que el proceso, operada dentro de parámetros establecidos, puede rendir efectiva y reproduciblemente para producir un producto médico que satisfaga sus especificaciones determinadas y atributos de calidad.⁶⁶

- ❖ La validación del proceso debe completarse normalmente antes de la distribución y venta del producto (validación prospectiva).
- ❖ En circunstancias excepcionales, puede ser necesario validar los procesos durante la producción de rutina (validación concurrente). El racional para el enfoque concurrente debe quedar documentado. Los lotes fabricados bajo este enfoque, podrán ser liberados individualmente si cumplen sus especificaciones.
- ❖ El número de corridas de procesos necesarios para la validación dependerá de la complejidad del proceso o la magnitud del cambio. Un mínimo de 3 corridas o lotes consecutivos con resultados satisfactorios son necesarios para considerar validado el proceso.
- ❖ Los parámetros críticos deben ser controlados y monitoreados durante los estudios de validación.
- ❖ Las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar deben haber sido calificados y los métodos analíticos deben estar validados.
- ❖ El personal que participe en las actividades de validación debe haber sido capacitado y calificado de manera apropiada.

Validación de la Limpieza.

- ❖ La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de un procedimiento o método de limpieza.
- ❖ La validación debe reflejar los patrones actuales de uso del equipo. Si varios productos son procesados en el mismo, y éste es limpiado usando el mismo proceso,

puede usarse un producto representativo para la validación o el criterio del “peor caso”. Esta selección puede estar basada en la solubilidad y dificultad de limpieza y los cálculos de los límites residuales en base a una combinación de la concentración, toxicidad y estabilidad. Los límites establecidos o criterios de aceptación deben ser alcanzables y verificables.

- ❖ Deben utilizarse métodos analíticos validados cuyo límite de detección y cuantificación sea lo suficientemente sensible para detectar y cuantificar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.
- ❖ Requieren ser validados los procedimientos de limpieza para superficies del equipo que tienen contacto con el producto, así como las áreas.
- ❖ Los intervalos entre el uso y la limpieza así como limpieza y rehusó deben validarse. Los intervalos y métodos de limpieza deben determinarse.
- ❖ Deben realizarse tres corridas consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.
- ❖ Los productos que simulan las propiedades fisicoquímicas de las sustancias a ser eliminadas pueden utilizarse excepcionalmente en lugar de las sustancias mismas, siempre que tales sean tóxicas o peligrosas.

Métodos Analíticos.

Deben ser validados de acuerdo a un protocolo aprobado, los métodos analíticos usados para:

- ❖ Evaluación de materias primas.
- ❖ Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado.
- ❖ Validaciones.
- ❖ En el caso de métodos farmacopeicos para producto procesado o producto terminado deberá realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones.
- ❖ Cualquier cambio en un método analítico validado debe ser sometido al proceso de control de cambios.
- ❖ Los métodos analíticos usados para medir los parámetros críticos de procesos o de validación de limpieza, deben ser validados antes de cualquier estudio de validación.

Sistemas Computacionales.

Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:

- Transferencias de materiales y producto.
- Disposición de materiales y producto.
- Control de procesos y análisis.

Control de Sistemas Críticos. Sistemas críticos.

Deben validarse al menos los siguientes sistemas críticos:

- ❖ Agua.
- ❖ Aire (comprimido y ambiental).
- ❖ Vapor limpio.

Proveedores.

Se consideran validados siempre y cuando:

- ❖ Hayan sido aprobados de acuerdo a lo descrito en el Proyecto de Norma Oficial Mexicana.
- ❖ Exista evidencia documentada del desempeño histórico del proveedor en cuanto a la calidad de cada uno de los insumos suministrados.
- ❖ Se lleve a cabo una auditoría a sus instalaciones de acuerdo a que demuestre que cuenta con un Sistema de Calidad.
- ❖ Se lleve a cabo un estudio estadístico entre los resultados proporcionados por el proveedor en su certificado de análisis y los resultados obtenidos en el laboratorio, para demostrar equivalencia.
- ❖ Previa autorización de la Secretaría de Salud se podrá llevar a cabo una reducción en el número de análisis o pruebas analíticas, siempre y cuando los proveedores de estos insumos estén validados.

Mantenimiento del Estado Validado.

Se debe garantizar el mantenimiento del estado validado mediante la verificación del cumplimiento de los siguientes sistemas y programas de soporte:

- ❖ Sistema de control de cambios.
- ❖ Sistema de calibración.
- ❖ Programa de mantenimiento preventivo.
- ❖ Sistema de calificación de personal.
- ❖ Sistema de auditorías técnicas.
- ❖ Sistema de desviaciones.
- ❖ Cuando haya cambios significativos a los programas y sistemas mencionados debe llevarse a cabo una recalificación o revalidación.
- ❖ Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los protocolos correspondientes.
- ❖ La vigencia de la CE y las validaciones no puede ser mayor de cinco años, al término de la cual debe llevarse a cabo la recalificación de desempeño o revalidación.⁶⁶

Desviaciones.

La desviación es el no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

- ❖ Debe existir un sistema de desviaciones que asegure que todas las desviaciones a especificaciones, procedimientos y métodos de análisis sean investigadas, evaluadas y documentadas. Los resultados analíticos fuera de especificaciones confirmados deben considerarse como desviaciones.
- ❖ Debe conformarse un Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas en la desviación que evalúe y dictamine la desviación.
- ❖ Debe existir un PNO que incluya al menos la documentación, investigación, evaluación y dictamen de todas las desviaciones.
- ❖ Debe establecerse un plan de seguimiento documentado para todas las acciones resultantes de una desviación y evaluar la efectividad de dichas acciones.
- ❖ La investigación debe extenderse a otros lotes del mismo producto y a otros productos que puedan estar asociados con la desviación. Debe emitirse un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento.
- ❖ Todos los reportes de desviaciones deben ser aprobados por los responsables del área de fabricación y de la Unidad de Calidad antes de decidir el destino final del producto involucrado.⁶⁶

Auditorías Técnicas.

- ❖ Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.
- ❖ Las auditorías internas deben cubrir todos los puntos incluidos en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana.
- ❖ Las auditorías externas incluyen a proveedores, prestadores de servicios y maquiladores que impacten al proceso de fabricación y la calidad del producto.
- ❖ Debe existir un PNO que describa el sistema de auditorías, que incluye al menos:
 - Un programa calendarizado.
 - Selección, entrenamiento y calificación de auditores.
 - Evidencia documentada de las auditorías y su seguimiento.
 - Efectividad de las acciones correctivas tomadas.

5.7 Acreditación de la Central de Mezclas

La acreditación en general se define como el acto por el cual una entidad reconoce:

- ❖ Competencia técnica
- ❖ Confiabilidad

Los organismos con la facultad de autorización de SECOFI para operar como entidad nacional de acreditación con el visto bueno de las Dependencias normalizadoras son: (SEDESOL, SEMARNAT, SENER, SAGARPA, SCT, SSA, STPS y SECTUR)⁷⁹

La evaluación del proceso de elaboración de MIV es una actividad que permite validar los programas de trabajo en curso. Para esto es preciso definir criterios basados en las normas de funcionamiento del servicio y los estándares mínimos que sirvan como guía para establecer indicadores de evaluación de la calidad. Algunos autores comentan "se denomina criterio a un aspecto mensurable de la actividad y es un juicio de buena práctica asistencial". "El estándar es el nivel de cumplimiento del criterio que consideramos aplicable".

Los estándares se establecen generalmente tomando en cuenta tres puntos de referencia: el paciente, el hospital y el farmacéutico. Si bien pueden ser utópicos para muchos centros hospitalarios, el farmacéutico no debe desalentarse sino tratar acercarse a los mismos.

Los indicadores pueden establecerse desde la perspectiva clínica, técnica y económica:

1) Clínicos

- a. Reducción de los efectos adversos
- b. Reducción de los errores de medicación
- c. Aumento de la calidad de los fluidos IV y de las MIV
- d. Reducción de la morbilidad
- e. Establecimiento de programas farmacoterapéuticos

2) Técnicos

- a. Exactitud en la concentración de los aditivos
- b. Métodos de administración IV
- c. Desarrollo de programas informatizados
- d. Posibilidad de reciclaje de las MIV no utilizadas

3) Económicos

- a. Disminución de los costos de terapia
- b. Informatización integrada

A continuación se indican los criterios individualizados para evaluar la elaboración de mezclas intravenosas basadas en el análisis de la estructura y del proceso. Estos criterios pueden utilizarse para la acreditación del servicio.

1) Para análisis de Estructura.

- a. Existencia de una zona específica para la preparación o manipulación de MIV,
- b. Sistemas que garanticen un ambiente limpio para la manipulación de las MIV: área estéril, flujo laminar o sistema de aislamiento,
- c. Equipos y materiales necesarios para garantizar la esterilidad y calidad del producto final,
- d. Personal calificado.

2) *Para análisis del Proceso.*

- a. La preparación de MIV se realiza en ambiente limpio y siguiendo técnicas asépticas de manipulación,
- b. Existen normas escritas de trabajo en flujo laminar y manipulación de medicamentos,
- c. Existe protocolo para elaboración de MIV,
- d. El farmacéutico analiza las prescripciones garantizando composición y estabilidad de las MIV,
- e. Se selecciona la solución IV en función de las características del medicamento y la situación clínica del paciente,
- f. El tipo de envase garantiza la estabilidad del medicamento en solución,
- g. Las MIV prescritas se transcriben en hojas de elaboración de MIV,
- h. La hoja de elaboración contiene la siguiente información:
 - ❖ Datos de identificación del paciente,
 - ❖ Composición cualitativa y cuantitativa de la mezcla,
 - ❖ Datos de conservación: envase, condiciones y caducidad,
 - ❖ Datos de administración: vía, hora de aplicación y velocidad de infusión,
 - ❖ Identificación del responsable de la elaboración.
 - ❖ Todo MIV va identificada con:
 - Datos del paciente,
 - Identificación de la mezclas: composición cuali-cuantitativa,
 - Datos de conservación: condiciones y caducidad,
 - Instrucciones de administración: v vía, hora y velocidad de infusión.
 - Se realiza comprobaciones de mezclas preparadas para detectar posibles cambios físicos,
 - Existe un registro de MIV preparadas y dispensadas,
 - El sistema de distribución de las MIV garantiza las cualidades del medicamento hasta su aplicación al paciente,
 - El sistema de distribución de las MIV está integrado al sistema de distribución de medicamentos en el hospital,
 - Las MIV no administradas retornan a la farmacia (disponibilidad de sistema de recuperación de MIV no utilizadas).⁸⁰

5.8 Procedimientos Normalizados

La Organización Internacional para la Estandarización o ISO (del griego, ἴσος (*isos*), 'igual', y cuyo nombre en inglés es *International Organization for Standardization*), es el organismo encargado de promover el desarrollo de normas internacionales de fabricación, comercio y comunicación para todas las ramas industriales a excepción de la eléctrica y la electrónica.⁶⁷ Se considera como la entidad internacional encargada de favorecer la normalización en el mundo. Las normas son un modelo, un patrón, ejemplo o criterio a seguir. Una norma es una fórmula que tiene valor de regla y tiene por finalidad definir las características que debe poseer un objeto y los productos que han de tener una compatibilidad para ser usados a nivel internacional. La finalidad principal es orientar, coordinar, simplificar y unificar los usos para conseguir mejores costes y efectividad.⁶³

Norma.

Es un método de acción que orienta y determina las decisiones presentes y futuras. Consiste en un plan general que proporciona el marco de acción.

La norma se ocupa principalmente de lo que debe ser hecho y ocasionalmente puede referirse a las siguientes preguntas:

¿Por qué, Cuándo, Por quién?

Procedimiento.

Es una forma particular de llevar a cabo alguna actividad o acción. Consiste en una serie de pasos consecutivos en orden definido determinado previamente regulado. Es, pues el como formular o dirigir un asunto.

El procedimiento proporciona una explicación de los medios y metas por los cuales una norma se lleva a cabo, por tanto, expone como iniciar la función o la acción desde el principio, como debe procederse paso a paso y como debe conducirse el trabajo hasta el final del ciclo.

Al formular el procedimiento, es cuando se asigna la responsabilidad, para cada función específica al personal concreto que debe asumirla.

¿Qué debe hacerse?
¿Cuál es su objetivo?
¿Cuándo debe ser realizado?
¿Dónde debe ser realizado?
¿Quién debe realizarlo?
¿Cómo debe realizarse?³

Procedimiento Normalizado de Operación (PNO).

Es el documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación. Dichos PNO dentro de la CMIV son necesarios para garantizar que las diferentes actividades se hagan siempre de igual y de forma controlada aun cuando cambie el o los sujetos que lo realicen, asegurando el resultado óptimo y deseado.

Son los documentos complementarios al manual de calidad cuya finalidad fundamental es establecer cómo, quién y cuándo debe realizarse una actividad allí prevista.

Objetivos de los PNO's:

- ❖ Mejora la organización y ejecución de las actividades
- ❖ Facilita el trabajo al personal técnico como administrativo
- ❖ Proporciona uniformidad en la utilización de los equipos de trabajo, reduciendo las posibilidades de error
- ❖ Garantiza el registro de los datos primarios
- ❖ Facilita el seguimiento y control de las operaciones realizadas

- ❖ Proporciona datos comparativos entre sí, tanto dentro del propio laboratorio como con otros laboratorios, a lo largo del tiempo
- ❖ Ayuda a la formación del nuevo personal

La finalidad primordial de los laboratorios que se organizan y trabajan mediante procedimientos normalizados de trabajo es asegurar la calidad e integridad de los datos y resultados que obtienen³.

En definitiva, el establecimiento de PNO's que definan con claridad las fases, responsabilidades y actividades dentro del circuito, resulta una vía efectiva para prevención de los errores. Es aconsejable que en la elaboración de estos procedimientos colabore un equipo multidisciplinario y que sean aprobados de forma institucional.²⁰

Recomendaciones de los PNO's:

- ❖ Necesidad de disponer de tiempo para su redacción
- ❖ Mayor labor burocrática
- ❖ La introducción de cambios en los hábitos de trabajo del personal
- ❖ La no improvisación durante el desarrollo de una actividad y, por tanto la no modificación de un procedimiento normalizado aprobado
- ❖ Necesidad de documentar y aprobar las desviaciones del procedimiento normalizado que fueran necesarios introducir
- ❖ Necesidad de controlar, revisar y actualizar los procedimientos normalizados que están en vigor³
- ❖ Es conveniente su actualización anual y toda modificación debe comunicarse a las personas implicadas en el proceso²⁰.
- ❖ Educación del personal sanitario: formación específica (preparación, dispensación, transporte, administración); información de nuevos medicamentos
- ❖ Comprobación de las dosis prescritas: cálculo independiente por diferentes personas, límites de dosificación (dosis, tiempos, vías).
- ❖ Estandarización de la prescripción: incluir datos de peso y/o superficie corporal, no emplear abreviaturas ni acrónimos, especificación del protocolo, fechas de prescripción y administración, indicar claramente si la dosis se prescribe por administración, día o ciclo completo así como el intervalo de dosificación y la vía, precaución en el uso de decimales y unidades de medida, etc.
- ❖ Educación al paciente: información sobre el medicamento administrado, dosis habitual y prescrita, prevención y tratamiento de posibles efectos adversos.

Recomendaciones para la redacción de los PNO's:

- ❖ Utilizar un título claro y descriptivo para cada PNO
- ❖ Establecer una hoja de identificación o portada en cada PNO (título, código, páginas, número, etc.,)
- ❖ El redactor debe ser la persona que conozca mejor el procedimiento o actividad
- ❖ Describir las operaciones ordenadas según la misma secuencia de su aplicación posterior
- ❖ Emplear párrafos cortos, claros y precisos

- ❖ Utilizar el manual de instrucciones de los equipos u otros documentos como complemento
- ❖ Apoyarse de gráficos, figuras o esquemas

Estructura del contenido de los PNO's:

- ❖ Introducción
- ❖ Objetivo. Describe claramente el propósito de la PNO
- ❖ Campo de aplicación.
- ❖ Referencias.
- ❖ Definiciones
- ❖ Responsabilidades
- ❖ Procedimiento
- ❖ Anexos

Registro y Archivo de los PNO's.

Debe disponerse de un libro de registro, habilitado al efecto, para anotar las referencias y datos correspondientes a cada PNO que se apruebe. En cada página del libro se anota, como mínimo el número de orden de entrada, la fecha (día, mes, año), la clase de documento o PNO, el código de identificación, el título del PNO. También debe disponerse de un “archivo histórico” en donde se archivan y guardan un ejemplar de cada PNO aprobado, tanto de las versiones actuales como de las obsoletas. Ello permitirá, si fuese necesario, conocer o reconstruir con posterioridad los procedimientos normalizados que fueron utilizados o que intervinieron en la ejecución de una actividad o en la obtención de un resultado analítico.

Recomendaciones para la utilización de los PNO's:

- ❖ Los PNO aprobados deben tener establecido un período de tiempo, de carácter general o específico, para su entrada en vigor y obligado cumplimiento
- ❖ Los PNO deben estar siempre disponibles o localizables en el área o lugar de la aplicación
- ❖ Todo el personal debe conocer la ubicación de los PNO que debe aplicar
- ❖ El departamento de calidad debe informar periódicamente, por ejemplo semestralmente, de los PNO que están en vigor (listado)
- ❖ Todo PNO aprobado debe seguirse al pie de la letra, sin introducir modificaciones o adaptaciones
- ❖ De ser necesaria introducir alguna modificación o corrección, debe comunicarse dicha circunstancia (preferente por escrito) al responsable del laboratorio y/o para que esta variación sea aprobada. Esta desviación debe ser documentada y registrada
- ❖ Los PNO deben ser documentos de utilización interna dentro de su ámbito de aplicación y por tanto debe estar prohibida su reproducción total o parcial, siendo aconsejable que sean rotulados, por ejemplo con la frase “prohibido fotocopiar” u otra expresión equivalente.³

PNO sobre Limpieza y Desinfección en la CMIV.

La preparación de las mezclas intravenosas deben de realizarse bajo estrictas normas de asepsia, para garantizar la seguridad, eficiencia y eficacia de este proceso, por eso se establece el estándar de desempeño donde se describen las pautas necesarias para lograr tal objetivo.

La limpieza y la desinfección, son las herramientas para controlar los factores relacionados con el medio ambiente dentro de la CMIV.

La limpieza se define como el proceso de separación, por medios mecánicos y/o físicos, de la suciedad depositada en las superficies inertes que constituyen un soporte físico y nutritivo del microorganismo. Su objetivo es conseguir una reducción del número de microorganismos existentes en el medio de la CMIV evitando así que se diseminen y produzcan contaminación. Cronológicamente la limpieza es un paso previo a la desinfección, por lo que constituye un factor de importancia prioritaria, ya que su ejecución incorrecta o defectuosa planteará múltiples problemas para la realización posteriores procesos como la desinfección o esterilización.

Asepsia.

Serie de procedimientos o actuaciones dirigidas a impedir la llegada de microorganismos patógenos presentes en un medio aséptico.

Antisepsia. Conjunto de acciones emprendidas con el fin de de eliminar los microorganismos patógenos presentes en un medio. Se puede utilizar el término como descontaminación, en sentido de que trata de eliminar el número de microorganismos que se encuentran en determinado lugar.

Si un medio séptico quiere convertirse en aséptico, no es necesaria una esterilización, término que exige la eliminación de todas las formas de vida, sino que bastará con una eliminación de los microorganismos patógenos. La antisepsia se realiza a través de agentes físicos (la filtración luz UV, etc.) o químicos.

Antisepsia y desinfección hacen referencia al mismo procedimiento de eliminación virtual de todos los microorganismos patógenos reconocibles, utilizándose el término de antisepsia cuando el procedimiento se aplica sobre piel y mucosas, mientras que desinfección cuando se refiere a materiales clínico, suelos y superficies.

Los antisépticos son aquellos productos químicos que destruyen o inhiben el crecimiento de microorganismos sobre la piel o el tejido, frente a los desinfectantes que son los utilizados sobre objetos inanimados o superficies.

Desinfectantes:

- 1) Inorgánicos
 - ❖ *Halogenados*
 - ❖ *Oxidantes*
 - ❖ *Metales pesados*
 - ❖ *Ácidos y álcalis*

- 2) Orgánicos
 - ❖ *Alcoholes*
 - ❖ *Aldehídos*
 - ❖ *Fenoles*
 - ❖ *Biguanidas*
 - ❖ *Colorantes*
 - ❖ *Detergentes*

El antiséptico ideal debe de ser de amplio espectro, rapidez de acción, baja toxicidad, alta actividad residual en presencia de materia orgánica, solubilidad, estabilidad y bajo costo. Los principales mecanismos de acción son: desnaturalización de proteínas, alteración de la membrana celular y oxidación enzimática. Los principales antisépticos utilizados son el alcohol al 70 % y el hipoclorito de sodio 0.1 N.

Normas de saneamiento ambiental básico.

- ❖ Planta física de la CMIV en buenas condiciones y limpia, libre de polvo y suciedad visible
- ❖ Iluminación suficiente
- ❖ Muros, techos y pisos de la CMIV, deben ser lisos, lavables
- ❖ Los dispositivos para desechos o basura deben tener tapa y llevar bolsa plástica en su interior
- ❖ Los dispositivos para eliminación de material punzocortante deben ser resistentes las punciones
- ❖ Deben existir programas de mantenimiento, reparación o remodelación, maquinaria, equipo, limpieza de la planta física y retiro de desechos.

Limpieza y Desinfección de Suelos y Superficies.

La aplicación debe ser metódica, programada y continua (diario). La contaminación puede darse por microorganismos depositados sobre la superficie como partículas portadoras de bacterias vehiculadas por la atmósfera. Estos están conectados entre sí.

Para la limpieza de suelos se emplea un método húmedo aplicando la técnica de zig-zag sin pasar dos veces por la misma zona.

En el caso de las paredes, puertas y ventanas se recomienda limpiar de arriba hacia abajo, evitando el paso varias veces por el mismo sitio y para los techos se limpiarán comenzando por el sitio más alejado hacia la parte exterior de la CMIV, sin pasar dos veces por la misma zona.

Aplicación de los PNO en sus diferentes áreas:

- ❖ Limpieza y desinfección en la CMIV
- ❖ Técnica aséptica
- ❖ Limpieza y desinfección de suelos y superficies
- ❖ Limpieza de paredes y techos
- ❖ Manejo de residuos
- ❖ Manejo de residuos peligrosos biológico infecciosos
- ❖ Higiene personal
- ❖ Normas de lavado y desinfección de las manos
- ❖ Normas de equipo de seguridad e higiene (guantes, cubre bocas, bata, cofia, cubre calzado, googles)
- ❖ Norma de elaboración y preparación de las MIV

Procedimientos Normalizados de Trabajo en el Área de Oncología.

La estandarización de los procesos conlleva a una mejora de la calidad de los resultados, se recomienda expresamente para el área de elaboración y para productos citotóxicos, la disponibilidad de protocolos escritos sobre preparación, administración, extravasación, contaminación y eliminación de residuos. Por tanto, las Unidades Centralizadas de Citostáticos deben disponer de procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que deben ser difundidos entre el personal adscrito a la unidad. Es conveniente su actualización anual, y toda modificación debe comunicarse a las personas implicadas en el proceso.

Una mención especial en este apartado merece la prevención de los errores de medicación, pues en el caso de los citostáticos un error en la preparación y/o administración puede tener consecuencias graves o fatales. Estos errores potenciales pueden minimizarse con la existencia de PNTs. Otras medidas dirigidas a evitarlos incluyen:

1) Educación del personal sanitario.

Formación específica (preparación, dispensación, transporte, administración); información de nuevos.

2) Comprobación de las dosis prescritas.

Cálculo independiente por diferentes personas, límites de dosificación (dosis, tiempos, vías).

3) Estandarización de la prescripción.

Incluir datos de peso y/o superficie corporal, no emplear abreviatura ni acrónimos, especificación del protocolo, fechas de prescripción y administración, indicar claramente si la dosis se prescribe por administración, día o ciclo completo así como el intervalo de dosificación y la vía, precaución en el uso de decimales y unidades de medida, etc.

4) Elaboración de las hojas de trabajo. Doble chequeo, informatización.

5) **Educación al paciente.** Información sobre el medicamento administrado, dosis habitual y prescrita, prevención y tratamiento de posibles efectos adversos.

6) **Comunicación fluida entre los diferentes profesionales sanitarios implicados.**

En definitiva, el establecimiento de PNT's que definan con claridad las fases, responsabilidades y actividades dentro del circuito resulta una vía efectiva para la prevención de los errores en quimioterapia. Es aconsejable que en la elaboración de estos procedimientos colabore un equipo multidisciplinar y que sean aprobados de forma institucional.²⁰

Indicadores de Calidad en Citostáticos.

La realización de evaluaciones periódicas resulta imprescindible para hacer posible la comparación con los estándares establecidos. Algunos autores proponen en la Revista de Calidad Asistencial (Sociedad Española de Calidad Asistencial) los siguientes:

Criterios y estándares en la manipulación de citostáticos

1. Estructura

- a. Área de trabajo específica para la reconstitución de citostáticos (100%).
- b. Cabina de flujo laminar vertical tipo II-B (100%).
- c. Controles periódicos de los sistemas de protección (100%)

2. Protección ambiental y del manipulador

- a. Normas de almacenamiento para evitar roturas (100%).
- b. Protocolo de actuación en caso de contaminación por rotura (100%).
- c. Manipulación en cabina de flujo laminar vertical tipo II.B (100%).
- d. Protocolo de actuación en caso de derrame (100%).
- e. Kit de neutralización de derrames (80%).

3. Técnica de preparación

- a. Normas de reconstitución de citostáticos (100%).
- b. Normas de procedimiento de trabajo en cabina de flujo laminar vertical (100%).
- c. El farmacéutico responsable revisará la prescripción (70%).
- d. La preparación se realizará por personal cualificado, debidamente entrenado (100%).
- e. Control de dosis y composición de las mezclas elaboradas (100%).
- f. Cumplimiento de los requisitos de mezclas intravenosas (100%).
- g. Registro de los citostáticos preparados (100%).
- h. Revisiones médicas periódicas de los manipuladores (100%).

4. Utillaje

- a. Recipiente de recogida de restos de citostáticos en la campana (100%).
- b. Guantes y batas adecuados para la protección del manipulador (100%).

5. Tratamiento de residuos

a) Sistema de recogida y tratamiento de residuos (100%).

6. Dispensación de citostáticos

a. Individualizada, etiquetada por paciente, dosis y vía de administración (100%).

b. Etiqueta identificativa de peligro (100%).

c. Protección durante el transporte para evitar roturas (100%).²⁵

UNIDAD 6.

ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD DE LAS MEZCAS INTRAVENOSAS.

OBJETIVO

Mediante el reconocimiento de los factores que contribuyen a la estabilidad de mezclas intravenosas, analizar las características de estabilidad de las mezclas intravenosas para determinar la importancia que esto tiene en la calidad de las mezclas intravenosas y su influencia en una terapia racional del paciente.

6.1 Generalidades sobre Estabilidad y Compatibilidad de las MIV.

La preparación de mezclas intravenosas (MIV) implica el modificar las características farmacéuticas al inicio de sus componentes; es decir, vehículo y aditivo. Ante esta situación el farmacéutico debe, y es su responsabilidad, comprobar en que grado afectan dichas modificaciones a la estabilidad de los componentes de la mezcla.²

Los aditivos IV cuando se utilizan para formar MIV simples, es frecuente que conserven su estabilidad sobre todo porque, debido a la escasa capacidad tampón de las soluciones IV, no se va a modificar significativamente su pH. Ahora bien, esta situación no siempre es la preponderante debido a las especiales características fisicoquímicas de algunos aditivos, de manera que su estabilidad puede verse afectada por una serie de reacciones químicas.

De las reacciones de la inestabilidad de medicamentos en MIV las más frecuentes son la hidrólisis, por cuanto el medicamento se encuentra en solución acuosa y las reacciones de oxidación y fotólisis.

Cuando se incorpora un aditivo para obtener una MIV, se debe garantizar que durante el tiempo que transcurre desde su preparación, hasta que finaliza su administración al paciente, la MIV conserva íntegra su actividad terapéutica; es decir, que la MIV sea estable. Para lograr este objetivo se deben conocer los posibles mecanismos responsables de la degradación y factores condicionantes, de modo que en ningún caso se administre una MIV con pérdida de actividad terapéutica mayor del 10 % con respecto al valor inicial. Este dato es utilizado para establecer el periodo de validez de una MIV salvo que los productos de degradación sean tóxicos, en cuyo caso se considera incompatible.²

La velocidad de una reacción química es proporcional al producto de las concentraciones molares de las sustancias reaccionantes, elevadas de cada una de ellas a una potencia igual al número de moléculas de dicha sustancia que interviene en la reacción.

El mantenimiento de la estabilidad es muy importante en el caso de medicamentos intravenosos principalmente por su vía de administración. La presencia de contaminación microbiana en líquidos estériles no se determina visualmente, pero el cambio de color,

cambio de pH, aparición de turbidez, material particulado o formación de gas es indicativo de una posible contaminación microbiológica.³

La estabilidad se define como la capacidad de una fórmula en particular, para mantener las mismas propiedades que poseía al momento de su fabricación, en un sistema específico de envase, cierre, las cuales aseguran su identidad, potencia, calidad y pureza.

La fecha de vencimiento es la fecha colocada en la caja o en la etiqueta de un medicamento y que identifica el tiempo en el que el preparado habrá de mantenerse estable, si se lo almacena bajo las condiciones recomendadas, Luego del cual “*No debe ser utilizado*”. Una vez pasada la fecha de vencimiento, la mayoría de las preparaciones farmacéuticas pierden eficacia y algunas pueden desarrollar un perfil de reacción diferente y adversa en el organismo.

Estabilidad.

Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.⁶⁹

La estabilidad de un producto farmacéutico puede definirse como la capacidad de una formulación particular, en un sistema de envase/cierre específico, para mantenerse dentro sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.

La estabilidad de una droga también puede definirse como el tiempo desde la fecha de fabricación y envasado de la fórmula, hasta que su actividad “*química o biológica*” no es menor que un nivel predeterminado de potencia rotulada y sus características “*físicas*” no han cambiado en forma apreciable.

Aunque hay excepciones, en general el 90 % de la potencia marcada se reconoce como el nivel de potencia mínima aceptable. La fecha de vencimiento se define entonces como el tiempo en el cual el preparado se mantendrá estable cuando se almacene bajo las condiciones recomendadas.

El conocimiento de la estabilidad “*física*” de una fórmula es muy importante por diferentes razones. Por ejemplo, un producto farmacéutico puede parecer fresco, elegante y profesional mientras se mantenga en el estante, pero cualquier cambio en el aspecto físico, como desaparición del color o turbidez, etc., puede modificar las propiedades del medicamento.^{38, 39, 40, 41, 42}

Por otro lado, como algunos productos se venden en envases de dosis múltiples, debe asegurarse la uniformidad del contenido de dosis del ingrediente activo con el tiempo. Una solución turbia o una emulsión rota pueden conducir a un patrón no uniforme de dosificación. Además, el principio activo debe estar disponible durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación. Una ruptura en el sistema físico puede llevar a la

no disponibilidad del medicamento para el paciente. Por ejemplo, en el caso de los aerosoles pulmonares por inhalador con dosis medidas, la agregación de partículas puede producir un depósito pulmonar insuficiente de la medicación.

Las causas “químicas” de deterioro de las drogas se clasifican en incompatibilidad, oxidación, reducción, hidrólisis, racemización, decarboxilación y otras, que también pueden conducir a modificación de las cualidades del medicamento.

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, como la actividad del o los principios activos, la interacción potencial entre los principios activos y excipientes, el proceso de elaboración, la forma posológica, el sistema de recipiente, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto.

La fecha de vencimiento se expresa en mes y año. Debe aparecer en el recipiente inmediato del producto y en la caja externa para venta al público. Siempre debe estar presente. Si un producto seco se debe reconstituir en el momento de administrarlo, se asignan fechas de vencimiento tanto a la mezcla seca como al producto reconstituido.

Condiciones Oficiales de Almacenamiento.

- ❖ Freezer: es cualquier temperatura mantenida termostáticamente entre -25°C y -10°C .
- ❖ Frío: es cualquier temperatura que no exceda 8°C .
- ❖ Heladera o refrigerador: es un lugar fresco donde la temperatura se mantiene termostáticamente entre 2°C y 8°C .
- ❖ Fresco: se define como cualquier temperatura entre 8°C y 15°C .
- ❖ Temperatura ambiente: es la temperatura del área de trabajo.
- ❖ Temperatura ambiente controlada: es la temperatura mantenida termostáticamente entre 20°C y 25°C (rango 15°C y 30°C).
- ❖ Cálido: es cualquier temperatura entre 30°C y 40°C .
- ❖ Calor excesivo: es cualquier temperatura por encima de 40°C .

Si el congelamiento sometiera a un producto a la pérdida de potencia o a una alteración destructiva de la forma farmacéutica, el prospecto del envase debe tener instrucciones apropiadas para proteger al producto del congelamiento.

Cuando en una monografía no se dan instrucciones específicas de almacenamiento, se entiende que las condiciones de almacenamiento del producto deben incluir la protección de la humedad, del congelamiento y del calor excesivo.

Se entiende por productos ilegítimos a aquellos:

- ❖ Vencidos.
- ❖ Que adulteran la fecha de vencimiento.
- ❖ Falsificados.
- ❖ No autorizados.
- ❖ Contrabando de muestras médicas.

El Farmacéutico debe:

- ❖ Dispensar primero el lote más viejo.
- ❖ Almacenar los productos en condiciones adecuadas.
- ❖ Observar los productos para detectar cualquier evidencia de inestabilidad.
- ❖ Distribuir los medicamentos y otros insumos en el envase adecuado y con el cierre correcto.
- ❖ Informar y educar al paciente y a los integrantes del equipo de salud sobre el almacenamiento y el uso de los medicamentos.
- ❖ Estipular condiciones de devolución de productos vencidos o próximos a vencer con los proveedores, de lo contrario deberá procurar que sean desechados de manera adecuada.

Existen diferentes alternativas que el farmacéutico debe hacer con los medicamentos vencidos, pues existen métodos que se emplean para la eliminación de productos farmacéuticos como la incineración entre otros.

Devolución de los medicamentos caducados o próximos a caducar a los proveedores según el “Convenio de Devolución de Medicamentos Vencidos”. En este convenio se establece que los medicamentos vencidos que se encuentren en la cadena de comercialización deberán ser reconocidos por el laboratorio titular del registro para su canje o reconocimiento siempre que no se hubieren superado los plazos establecidos, de modo contrario las droguerías, las distribuidoras y los laboratorios aceptarán la devolución de sus productos para su destrucción sin mediar acreditación o restitución alguna.

El médico deberá: No autorizar el uso de medicamentos vencidos.

La enfermera debería:

- ❖ No administrar medicamentos vencidos.
- ❖ No utilizar insumos farmacéuticos vencidos.
- ❖ Almacenar los productos en condiciones adecuadas.
- ❖ Preparar y administrar primero los lotes más viejos.^{38, 39 40, 41, 42}

Interacción Farmacológica. (IF)

Una interacción farmacológica (IF) ocurre cuando los efectos de un fármaco se modifican por la presencia de otro fármaco, o bien de un alimento, una bebida o un agente químico ambiental. Fenómeno que ocurre al administrar dos o más sustancias simultáneamente, se altera el efecto terapéutico, profiláctico y de diagnóstico, que normalmente producen las sustancias por separado. Las IF ocurren dentro y fuera del organismo y se dividen a su vez en IF farmacocinéticas y farmacodinámicas. Estas pueden resultar dañinas para el paciente si se altera el proceso farmacocinético o farmacodinámico de un fármaco por acción de otro. Las IF se llevan a cabo *in vivo*.

La incompatibilidad intravenosa es una alteración degradativa de un preparado farmacéutico que puede ser provocado por interacción entre dos o más componentes dando como resultado ineficacia terapéutica.

Se habla de incompatibilidades, cuando se trata de alteraciones no programadas que reducen el valor del medicamento, que perjudican la actividad o impide su dosificación exacta, o que influyen al aspecto del preparado medicamentoso, haciendo inaceptable tales preparados desde un punto de vista organoléptico y terapéutico.

Cuando las interacciones farmacológicas se llevan a cabo *in vitro*, se llaman incompatibilidades farmacológicas.^{7,8}

Incompatibilidad.

Cuando se mezclan uno o más medicamentos con las soluciones IV es posible que en el momento, o en el tiempo, se alteren las específicas características físico-químicas de los componentes de la MIV dando lugar a una incompatibilidad. Una mezcla se considera estable si durante el tiempo que transcurre desde su preparación hasta la completa administración al paciente retiene más del 90 % de su actividad inicial. Por incompatibilidad se entiende el fenómeno físico-químico responsable de que al mezclar un medicamento intravenoso con otro o con una SIVGV, ocurra la formación de un nuevo producto inadecuado (por aumento de toxicidad o precipitación) para la administración a un paciente.²

La compatibilidad de los medicamentos es de suma importancia para asegurar una adecuada terapia a los pacientes. Por lo tanto el conocimiento de este tema permite que la administración conjunta de fármacos se realice con eficiencia, seguridad y confiabilidad.²³

Tipos de incompatibilidades:

- 1) Incompatibilidades físicas
- 2) Incompatibilidades químicas^{7,8}

Las incompatibilidades se pueden producir entre:

- ❖ Medicamentos entre sí.
- ❖ Medicamentos y excipientes.
- ❖ Excipientes entre sí.
- ❖ Medicamentos y envases.
- ❖ Excipientes y envases.

Las incompatibilidades pueden:

- ❖ Causar efectos adversos.
- ❖ Modificar la eficacia y la biodisponibilidad.
- ❖ Inducir cambios en las propiedades fisicoquímicas y en la estabilidad.
- ❖ Disminuir la aceptabilidad del producto.
- ❖ Disminuir la conveniencia del uso del producto.²³

6.2 Factores que Modifican la Estabilidad de las MIV.

Cuando se prepara una MIV no cabe duda que se modifican las características farmacéuticas iniciales, de todos y cada uno de los preparados que intervienen en la misma. Así mismo, no siempre que se realiza este proceso la MIV que se obtiene es inmediatamente administrada al paciente. Por tanto, además de los parámetros que participan en el acto de mezclar, se han de tomar en consideración aquellos otros que influyen durante la conservación de la MIV.²

Los grandes grupos de factores a modificar son los siguientes:

- 1) Características del aditivo, vehículo y envase en cuenta a:
 - a. Naturaleza y concentración del soluto en disolución
 - b. pH y capacidad tampón del vehículo
 - c. Naturaleza del envase (vidrio, plástico)
 - d. Naturaleza del envasado

- 2) Conservación de la MIV, en cuanto a:
 - a. Tiempo
 - b. Temperatura
 - c. Luz²

Factores que Modifican la Estabilidad en Citostáticos.

1) Naturaleza del Agente Neoplásico.

Algunos tienen una labilidad inherente baja como el fluoracilo, citarabina, etc. Sin embargo, la carmustina se altera con facilidad.

2) Tipo de Diluyente empleado (solución fisiológica, dextrosa 5 %, etc.)

Principalmente a causa de su pH, pero también por la concentración y tipo de iones de los sueros. Así la estabilidad del cisplatino se incrementa significativamente al aumentar la concentración de cloruros en solución.

3) Concentración de la Solución.

En general son más estables las soluciones concentradas. Sin embargo, sucede lo contrario cuando los medicamentos se encuentran próximos a sus límites de solubilidad, pudiendo aparecer precipitaciones en las soluciones más concentradas. Este problema se agudiza si las soluciones son refrigeradas. En cambio en soluciones diluidas es favorable la refrigeración para una mayor conservación del medicamento., salvo que el propio medicamento exprese imposibilidad de refrigeración

4) Tipo de Envase.

El cloruro de polivinilo, polipropileno (PP), polietileno (PE), vidrio. Pueden producirse pérdidas de adsorción y absorción.

- ❖ La adsorción es un proceso saturable, formado generalmente por una capa de fármaco en la superficie interna del recipiente (el PVC parece absorber cantidades significativas de algunos medicamentos).
- ❖ La absorción es un proceso caracterizado por la difusión controlada. La gran capacidad de absorción del plástico puede deberse a la solubilización de fármacos liposolubles en el agente plastificante. El PP y el PE retiene fármacos en menor grado, por lo que entre los materiales de envase más usados se encuentran el vidrio, cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP), etileno vinil acetato (EVA), polietileno (PE).³

5) Condiciones Ambientales (luz, temperatura).

La temperatura acelera la velocidad de degradación de muchos fármacos. Aunque la estabilidad química se vea incrementada a temperaturas bajas, se pueden producir un aumento en la incompatibilidad física. Las radiaciones luminosas pueden también acelerar la velocidad de degradación. La administración de citostático fotosensibles deberá realizarse protegiendo el recipiente y el sistema con material opaco, pero también hay que tener en cuenta que si presentan algún cambio durante el tiempo de administración como la aparición de un precipitado no se notará.³

6.2.1 Naturaleza y Concentración del Aditivo.

En determinadas MIV, a la cinética de estabilidad del aditivo habrá que sumarle la que se puede derivar de las posibles reacciones entre el aditivo y el soluto de la solución IV, puesto que puede ser de mayor intensidad que las de el aditivo por si solo. Aquí se da el caso de que el vehículo de la MIV puede actuar estabilizando el aditivo.³

Ejemplo:

1. Reacción coloreada cuando se adiciona aminofilina a SIV levulosa y glucosa. Se presenta una oxidación del azúcar con formación de hidroximetilfurfural.

2. Reacción de Maillard entre aminoácidos y glucosa. El grupo amino del aminoácido se condensa con el grupo aldehído del azúcar para formar el derivado N sustituido glucosil-amínico. El compuesto se rompe posteriormente originando cambios progresivos de color desde amarillo hasta el marrón. Por esta razón se deben de preparar extemporáneamente y conservar bajo refrigeración.²

6.2.2 pH.

Un factor importante que provoca la inestabilidad parenteral es la modificación del medio ácido-base. A medida que el pH de la solución se modifica puede alterarse la solubilidad y estabilidad de los aditivos.

Ejerce una gran influencia en las reacciones de hidrólisis. Debido a que la velocidad de algunas reacciones en disoluciones acuosas es catalizada por los iones hidrógeno e hidróxilo, así varios aditivos 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 sanguíneo es de 7.4.

El control del pH en las MIV ofrece un método útil para establecer y predecir la estabilidad de los aditivos IV. Los perfiles del T_{10} frente al pH, para cada aditivo permiten establecer el período de validez para cada MIV preparada, sin más que realizar una medida puntual del pH de la misma.²

6.2.3 Perfiles pH/ Velocidad de Degradación.

Las soluciones IV tiene distinto pH, las más utilizadas (glucosa, NaCl) carecen de capacidad tampón, por lo cual si el aditivo se presenta tamponado, la MIV adquirirá un pH tanto más próximo a su valor de pH cuanto mayor sea su concentración en la misma.

Cabe señalar que los aditivos intravenosos en disolución son, en general, más estables que los liofilizados o desecados. Así mientras una MIV de clindamicina 2- fosfato en NaCl al 0.9 % con envase de vidrio es estable durante tiempos prolongados de tiempo de ambiente, la cefalotina sólo dura 24 horas.

El pH con aditivos tamponados será en general, más próximo al de la solución IV que al aditivo; en esas situaciones, habrá elegir como vehículo aquellas soluciones IV que más ajusten el pH de máxima estabilidad del aditivo, con el fin de evitar los efecto catalíticos del pH o la precipitación del aditivo. La catálisis de una reacción por los iones H^+ u OH^- , se conoce como catálisis de ácidos o base específicas, sin embargo otras sustancias pueden catalizar de forma general.

Ejemplo:

1. La hidrólisis de la Furosemida (catálisis ácida específica), en la que ésta se realiza únicamente sobre las especies neutras no disociadas y por debajo del valor de su pka. (pka 3.9)

2. El 5-Fluoruracilo es bastante estable a pH ácido, sin embargo en medio alcalino se hidroliza con rapidez a ácido barbitúrico, el cual se degrada a mayor velocidad que se forma, por lo que su presencia no es detectable.

6.2.4 Condiciones de Envasado.

El tipo de envase, en cuanto a la naturaleza del material de que está constituido (vidrio o plástico) y las condiciones técnicas de envasado (con o sin vacío) son factores condicionantes de la estabilidad de ciertos aditivos.

El primer aspecto tiene incidencia sobre los aditivos lipófilos, como insulina, vitamina A, warfarina, los cuales pueden sufrir procesos de sorción (absorción/adsorción) por la superficie interna de los envases plásticos y equipos de perfusión.

Las condiciones de envasado, tienen también importancia sobre la estabilidad de aquellos aditivos que se degradan por procesos de oxidación, los cuales desde su preparación hasta el final de su administración pueden perder más del 10 % de su actividad inicial. Se recomienda el envase de plástico para soluciones de tipo inmediato por tratarse de un sistema cerrado sin entrada de aire, ya que el envase de vidrio con o sin vacío requiere para restablecer la presión un paso continuo de aire que puede acelerar los procesos oxidativos.

Ejemplo:

1. Diazepan en glucosa al 5 % o NaCl al 0.9 % en envases viaflex, la concentración del principio activo disminuye hasta un 50 % en las dos primeras horas y un 20 % a las 8 horas.
2. Carmustina. Interactúa con el plástico, mientras con glucosa al 5 % en envase de vidrio presenta un T_{10} 7.7 horas, en envase de PVC desciende hasta 0.6 horas
3. Fluoruracilo en glucosa 5 %. Interacciona con el vidrio presenta un T_{10} de 7 horas y 43 horas en envase de plástico.
4. El ácido ascórbico depende de la presión parcial de oxígeno de la MIV, mientras que una MIV con pH 5.2 y pO_2 de 53 mmHg tiene un T_{10} de 6 horas, cuando la presión aumenta a 167 mmHg la concentración de principio activo disminuye a un 63 %.²

6.2.5 Temperatura.

La velocidad de muchas reacciones químicas puede duplicarse, o triplicarse, por cada 10 grados de elevación de la temperatura. Para que dos sustancias reaccionen deben estar en contacto y colisionar sus moléculas; por tanto, la velocidad de una reacción depende del número de colisiones. La temperatura aumenta el número de colisiones y de esta forma acelerar la velocidad de reacción.³

En general, se puede establecer que la estabilidad de las MIV se incrementará a bajas temperaturas. Se ha demostrado que las MIV de distintos antibióticos en NaCl al 0.9 % o glucosa al 5 % pueden conservarse a 5° C y a -20° C durante períodos prolongados de tiempo.

El efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción viene dada por la ecuación de Arrhenius ($K = A e^{-E_a/RT}$), es un método para el cálculo de dicho parámetro. Otro parámetro termodinámico es a través del cálculo del Q_{10} , el cual se define como el factor por el cual, la constante de estabilidad se incrementa por cada 20 grados de aumento de temperatura. ($Q_{10} = \frac{k(T+10)}{k(T)}$).²

La temperatura influye sobre la estabilidad de los aditivos MIV es muy importante ya que de esta puede depender el incremento en la estabilidad de la MIV. Una temperatura elevada incrementará la velocidad de reacción in vitro e in vivo.

La hidrólisis es el mecanismo más frecuente e importante de la inestabilidad química de los aditivos IV en disolución, ya que los medicamentos se encuentran en disolución acuosa.^{43, 44, 45, 46}

Ejemplo:

1. La estabilidad de la ampicilina disminuye cuando se somete a congelación, por lo que es más estable a 5° C que a -20° C, se debe a que dicha temperatura se encuentra por debajo del punto de congelación pero por encima de temperatura de eutexia, por lo que existe un equilibrio entre la fase sólida y líquida que origina una sobresaturación en la fase líquida, aumentando su degradación.²

Tabla 6.1 Estabilidad de antibióticos a distintas temperaturas.

ANTIBIÓTICO	CONC. (%)	SIV	T ₁₀ 25° C	T ₁₀ 5° C	T ₁₀ -20° C
Ampicilina	2	S	12 h	24 h	Inestable
Cefalotina	1 - 4	S ó G	24 h	14 días	26 semanas
Cefotaxima	0.1 2	S ó G	40 h	30 días	30 semanas
Gentamicina	0.08 – 0.1	G	30 días	30 días	30 días

S=salina, G=glucosa.

6.2.6 Luz.

Existe un gran número de medicamentos que se degradan por la exposición de la luz (fenómeno de fotólisis), así la luz es la responsable de la oxidación fotoquímica. La luz como el calor funciona como catalizadores proporcionando la activación necesaria entre las moléculas para que se produzca la reacción. Para que se lleven a cabo los fenómenos de fotólisis es necesario que las moléculas absorban tal energía de radiación.³

La fotólisis puede causar oxidación fotoquímica o hidrólisis de los fármacos en solución recordando la teoría de Plank, conforme disminuye la longitud de onda, la energía por fotón de luz se incrementa. La fotodegradación de fármacos en solución es generalmente más rápida en UV que en luz visible.^{43, 44, 45, 46}

En realidad la luz y el calor no son catalizadores ya que únicamente proporcionan activación necesaria para que se produzca la reacción. Para que las moléculas puedan activarse, es necesaria que la radiación absorbida por estas, disponga de suficiente energía.

La energía transferida por una radiación es inversamente proporcional a su longitud de onda. ($E = h \nu = h c/\lambda$). Por tanto una sustancia fotosensible, expuesta a una radiación de longitud de onda apropiada, se descompone independientemente de la temperatura. Los factores que inciden sobre la velocidad de degradación son, la intensidad de la luz y su longitud de onda, especialmente cuando está próxima a su $\lambda_{\text{máx}}$ del espectro de absorción de UV del aditivo.

Los aditivos susceptibles de degradación por fotólisis, generalmente se envasan en ampollas o viales de color topacio, los cuales absorben las radiaciones de longitud de onda comprendido entre 290 y 490 nm.²

Ejemplo:

1. La luz solar directa destruye rápidamente la riboflabina a cualquier pH, análogamente al nitroprusiato sódico.
2. Anfotericina B. se debe proteger por la probable toxicidad de los productos de degradación.

Tabla 6.2 Aditivos IV fotosensibles.

Adrenalina	Aminofilina
Anfotericina B	Calciferol
Cloramfenicol	Dactinomicina
Diazepan	Dopamina
Doxorrubicina	Fenilefrina
Fenitoina	Fluoruracilo
Hidroxicobalamina	Metotrexato
Riboflabina	Tiamina

6.3 Compatibilidad Físico-Química de las MIV.

Las incompatibilidades se han clasificado como consecuencia de haber mezclado dos o más medicamentos, no siempre es patente de manera, que para su detección a veces es necesario un método de análisis, sobre todo para aquellas mezclas que potencialmente implican una modificación farmacológica y que por diferentes razones no está valorada clínicamente.

Tipos de incompatibilidades:

- 1) Físicas
- 2) Químicas

1) Incompatibilidad Física.

Se refiere al estado físico de los fármacos individuales en una mezcla, la cual cambia al entrar en contacto con los productos. Estas mismas pueden ser detectadas visualmente o con ayuda de sistemas pocos sofisticados. Se puede decir que responden en su origen a un fenómeno físico.

Incompatibilidades físicas:

- a) Precipitación
- b) Cambio de color
- c) Formación de gas
- d) Formación de espuma
- e) Pérdida de vacío
- f) Viscosidad
- g) Gelificación
- h) Nebulización
- i) Separación de fases

a) Precipitación.

Es por mucho la incompatibilidad más llamativa, sobre todo en forma inmediata; aunque también se manifiesta después de cierto tiempo o de enmascararse por el color de algún aditivo. Así, se recomienda este se incorpore al final de la preparación.

Ejemplo: diazepam y complejo B ya que el fuerte color de B₂ impide apreciar los cristales de diazepam que, cuando se rebasa su límite de solubilidad emigran hacia las paredes del envase de vidrio.

La precipitación se puede presentar también en el equipo de perfusión o el catéter.²

Los precipitados o coprecipitados resultan de reacciones ácido-base, cambios de pH y los cambios de color resultan de la hidrólisis o productos de oxidación representan fenómenos químicos que son evidenciales.

La precipitación del calcio, potasio o sales de sodio, fármacos ácidos orgánicos, como los ácidos no ionizados y la precipitación de sales ácidas de aminas como bases libres en soluciones ácidas o básicas tiene un pH de 2 o más unidades por debajo o por arriba del pKa del ácido débil o base débil respectivamente, para lo cual se pueden anticipar, como el caso de la mezcla realizada entre bicarbonato de sodio y gluconato de calcio donde resultan incompatibles. En general sales de ácidos débilmente ionizados (K y Na) son incompatibles con sales de bases débiles.^{43, 44, 45, 46}

Precipitación de ácidos y bases no ionizados. Ácidos o bases orgánicas débiles o sus sales. La sal ionizada usualmente es muy soluble en agua mientras que el ácido o base sin ionizar es poco soluble.

Precipitación cuando se diluyen soluciones que contienen cosolventes. La formulación de ciertos medicamentos escasamente solubles en agua algunas veces se alcanza por el uso de cosolventes miscibles con agua como etanol, glicerol o propileno glicol. La dilución de estas soluciones puede resultar en la precipitación de la sustancia activa. La relación entre la solubilidad y la proporción de co-solvente es compleja.

Precipitación por “salting out”. La solubilidad de un compuesto orgánico o excipiente puede verse reducida por la adición de una sal. Por ejemplo las sales de cloro disminuyen la solubilidad del ácido benzoico. El cloruro de sodio disminuye la solubilidad del

lactobionato de eritromicina. El fenómeno de "salting out" puede atribuirse a la competencia entre las sales y los compuestos orgánicos por las moléculas de agua.²³

Interacciones iónicas. En sustancias que se ionizan en solución las interacciones entre cationes y aniones puede conducir a la precipitación de sales o a la inactivación parcial de los medicamentos. Ejemplo. Eritromicina con heparina sódica.²³

Tabla 6.3 Precipitación de algunos aditivos IV.

ADITIVO	VÍA DE ADICIÓN	SIV	INTERACCIÓN
Anfotericina B	Envase	NaCl 0.9 %. Mezcla aminoácidos y electrolitos con calcio	Rotura suspensión coloidal, con abundante precipitación (fosfato de calcio)
Calcio	Envase y equipo de infusión	Perfusiones con bicarbonato o fosfato	Sal de calcio insoluble
Diazepan	Envase	Glucosa 5 %	Formación de cristales
Hidrocortisona succinato sódico	Envase y equipo de perfusión	NaCl 0.9 % conteniendo tetraciclina	Precipitación inmediata de hidrocortisona y tetraciclina

b) Cambio de Color.

El cambio de color no siempre es indicativo de pérdida de actividad de los componentes de la MIV. Ejemplos de esta modificación visual sin pérdida de actividad del principio activo, se presentan con la aminofilina en levulosa y glucosa con las dipironas en glucosa y levulosa, con la cefalotina sódica reconstituida y mantenida a temperatura ambiente.

La intensificación de la mitomicina en MIV con glucosa al 5 % es prueba evidente de su degradación.

c) Formación de Gas.

Es una incompatibilidad rara, sin embargo es posible que suceda cuando se utilizan aditivos de pH fuertemente ácidos con SIV de pH alcalino tal como, el bicarbonato sódico 1/6 M pH (8.5).²

d) Formación de Espuma.

La formación de espuma durante la manipulación de algunos antibióticos, aminoácidos y ciertos citostáticos, es frecuente, sin embargo al no haber sido analizada su significación clínica la única precaución que se aconseja es procurar evitarla manejando con suavidad este tipo de aditivos durante la preparación, ya que el exceso de formación de espuma y burbujas de aire permiten no tomar la dosis correcta al administrar algún medicamento.^{2, 43, 44, 45, 46}

e) Pérdida de Vacío.

La pérdida de vacío debe considerarse como una incompatibilidad física puesto que esa circunstancia ha conllevado la entrada de aire a la disolución con el consiguiente riesgo de contaminación por partículas o microorganismos pudiendo ocasionar su administración graves trastornos al paciente.

Una vez descritos algunos de los fenómenos que se agrupan en el apartado de incompatibilidades físicas, corresponde abordar los factores más directamente responsables de los mismos.

Tabla 6.4 Factores físico-químicos y técnicos relacionados con las incompatibilidades físicas.

pH Carácter ácido – base Excipiente Complejación	Sorción Homogeneidad de la mezcla Efecto salino Floculación y gelificación
---	---

En general los medicamentos ionizados son más solubles que las formas no ionizadas. Por tanto, para predecir si un determinado aditivo va a permanecer en disolución, o por contrario, va a precipitar tras su incorporación a una solución intravenosa, es necesario conocer el pH de la misma, y en cualquier caso, garantizar que la MIV presenta un pH superior.

El diazepam es tanto más soluble cuanto más ácido es el pH de la disolución, debido a su protonización, formación del electrólito y de base débil.²

Carácter ácido–base. En general las sales sódicas y potásica de los ácidos débiles interaccionan con las sales (cloruros, fosfatos, etc.) de las bases débiles. Otros factores que condicionan la precipitación por este mecanismo son: la densidad de carga del ión metálico, el pka del aditivo, el orden de adición, la concentración del principio activo (dilución final de la MIV) y la edad de la misma.²

Interacciones iónicas. En sustancias que se ionizan en solución las interacciones entre cationes y aniones puede conducir a la precipitación de sales o a la inactivación parcial de los medicamentos. Ejemplo. Eritromicina con heparina sódica²³

Excipiente. En los inyectables formulados con más de un 10 % de disolventes no acuosos (propilenglicol, alcohol bencílico, etc.) el principio activo está débilmente ionizado por lo cual, cuando al incorporarlo a un envase de SIV se diluyen, su equilibrio físico-químico puede modificarse y precipitar. En la anfotericina B solo debe ser reconstituida y administrada en vehículos tales como agua estéril para inyectables y glucosa.²

La homogeneidad de las MIV tras la incorporación de los aditivos IV a los envases debe ser en forma correcta En esencia se trata de conseguir una MIV homogénea para lo cual hay que garantizar que la difusión del aditivo IV, que es un proceso lento, se realice completamente y de manera uniforme en la disolución final.

El efecto salino en la acción de los electrolitos sobre determinados aditivos IV pueden contribuir a romper el equilibrio del sistema en especial, cuando se trabaja con concentraciones límites y principios activos que interaccionan con ellos disminuyendo su solubilidad formando geles, como es el caso particular de la mezcla entre fosfato de potasio con gluconato de calcio. Así la incorporación de NaCl o KCl a alguna SIV de origen salino puede favorecer la cristalización de este y aumentar el número de partículas en disolución como igualmente se manifestó en las mezcla de gluconato de calcio con bicarbonato de sodio.^{43, 44, 45, 46}

Formación de complejos. Las moléculas de compuestos activos pueden interactuar reversiblemente para formar complejos cuyas propiedades difieren de las de los compuestos solos. La solubilidad y la biodisponibilidad del complejo dependen del tamaño molecular y de la constante de solubilidad. Cuando la solubilidad se ve afectada los efectos deseables pueden verse reducidos.

Ejemplo: tetraciclinas forman complejos con iones como: calcio, hierro y magnesio.²³

Los medicamentos orgánicos contienen en su estructura grupos nitrogenados, azufrados, etc., que actúan como centros o puntos con carácter básico, más o menos duros, y por tanto presentan capacidad para ceder pares de electrones. En consecuencia con los cationes divalentes, ácidos más o menos duros, presentes en determinadas SIV pueden formar complejos solubles e insolubles.

Sobre este proceso influyen el pH, concentración de ambas especies, tiempo de la MIV, temperatura, etc.²

Sorción. Cuando la concentración inicial de una o más especies químicas presentes en la MIV disminuye en el tiempo, como consecuencia de la naturaleza química o especial tratamiento del envase utilizado.²

2) Incompatibilidades Químicas.

La incompatibilidad química, surge cuando interactúan por mecanismos químicos los componentes de una mezcla. Esto implica la degradación irreversible de los componentes de la MIV, estas pueden ser visibles o no, lo cual requiere de equipo e instrumentos sofisticados para poderse detectar.

Aquí pueden presentarse reacciones de oxido-reducción, hidrólisis, cambios en el pH, epimerización.

La predicción de la estabilidad de aditivos IV, debe estar apoyada en principios físico-químicos a fin de poder establecer su orden cinético. Algunos de los puntos de la tabla siguientes ya fueron explicados en el apartado anterior.

Tabla 6.5 Factores físico-químicos relacionados con las incompatibilidades químicas.

pH Carácter ácido – base Concentración Fenómenos Redox	Fotólisis Epimerización Temperatura Catálisis por glucosa Hidrólisis
---	--

1) pH.

La mayoría de los medicamentos inyectables utilizados como aditivos IV, presenten un valor de pH que se sitúa entre tres y nueve unidades. Cuando el pH del inyectable se separa mucho del pH fisiológico puede pensarse que no contiene tampones en su formulación sino que ha utilizado NaOH ó HCl para ajustar su pH final. Los medicamentos se degradan por hidrólisis u oxidación siendo el pH factor responsable de su iniciación e intensidad. Uno de los mejores maneras de abordar la influencia del pH sobre los aditivos, es establecer el perfil de pH-estabilidad para cada uno de ellos.

2) Concentración.

Existe una limitación en la solubilidad de ciertos medicamentos y que este dependiente del pH y concentración electrolítica. Son escasos los medicamentos que se descomponen a velocidad constante e independiente de la concentración.

Carácter ácido-base. El conocimiento del valor de pH en la MIV permite establecer el grado de ionización que presenta el medicamento en la misma. Los problemas de incompatibilidad se pueden predecir por la ecuación de Henderson-Hasselbalch para ácidos y bases débiles. La mayoría son más solubles en su estado ionizado, lo ideal es que su porcentaje de ionización en disolución sea superior al 99 % y para ello, el pH de la MIV deberá ser dos unidades mayor que el pka, para ácidos débiles, o dos unidades menor del pka para bases débiles.²

Reacciones causantes de la Inestabilidad de las MIV.

- ❖ Oxido reducción
- ❖ Hidrólisis
- ❖ Racemización
- ❖ Fotólisis³

3) Fenómeno Redox.

Implica un intercambio de electrones y por tanto de estado de oxidación. La luz, los iones metálicos, con estado de oxidación variable, el aire (O₂), el aumento de temperatura y pH, tiempo de conservación son factores que frecuentemente incrementan la degradación por oxidación de los aditivos. La vitamina C es oxidada por los elementos traza esenciales.

4) Epimerización.

Implica un cambio de los planos de orientación estérica de los sustituyentes de un compuesto, con lo consiguiente formación de racemato. Este fenómeno ocurre en las tetraciclina en MIV de pH ácido, dentro de las 24 horas.

5) Fotólisis.

La luz es responsable de la oxidación fotoquímica al proporcionar energía. Por tanto a mayor intensidad mayor efectividad. La vitamina A adicionada a las unidades de nutrientes se degrada por acción de la luz solar, más de un 50 % en 3 horas.

La protección de los envases aumenta el T₁₀ de las MIV.

6) Catálisis por Glucosa.

Se ha demostrado que los productos hidroxilados provocan una degradación rápida, en el caso de la penicilina G, ampicilina y amoxicilina a pH neutro y alcalino.²

Incompatibilidad Fosfato-Calcio.

Una de las incompatibilidades de mayor importancia y que ocurre con mayor frecuencia es la que se presenta con fosfato de calcio en las nutriciones parenterales.

Los factores que afectan a la estabilidad de las mezclas son: orden de mezclado, orden de mezclado, concentración de electrolitos, material del contenedor y condiciones y tiempo de almacenamiento, adición de medicamentos y pH.

El fósforo es añadido a la NPT como fosfato de potasio y el calcio como gluconato o cloruro de calcio los cuales pueden ser administrados en una misma NPT siempre y cuando se tenga un adecuado orden de adición y concentraciones de compatibilidad permitidas. El fosfato debe ser solicitado como mmol y no como mEq, debido a las diferentes valencias de las sales de fosfato dependientes del pH de la solución.

Cuando se requieran aportes extras de calcio o fósforo para suplir los requerimientos electrolíticos de un paciente es necesario hacerlo por otra vía de administración, que podría ser en el programa de líquidos endovenosos.

Los factores que favorecen la solubilidad del calcio con las sales inorgánicas de fosfato son: pH (<5); concentración de AA (>2.5%); orden de adición; forma de la sal del calcio, el cloruro de sodio es una sal fuerte que se disocia en un ciento por ciento, dejando más calcio libre para formar fosfato de calcio que el gluconato de calcio; temperatura, relación calcio-magnesio, tiempo y pH.

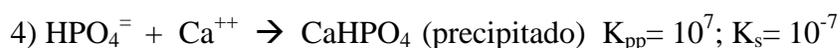
Hay cambios físicos que se evidencian por inspección visual, lo cual sugiere cambios en las características de los componentes de la NPT. Los cambios físicos más comunes son: floculación (separación de fases), coagulación, precipitación, producción de gas y variación colorimétrica, principalmente.

Se ha investigado a lo largo de los años que la mezcla del fosfato de potasio y el gluconato de calcio además de no presentar incompatibilidad si se adicionan lo más alejado posible el uno del otro como se había mencionado, son pH dependientes.

Se sabe que en solución, la especie predominante a pH's bajos es el fosfato de calcio monobásico (H_2PO_4^-). Cuando se incrementa el pH la forma monobásica se transforma en

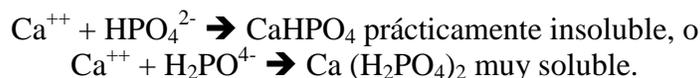
bivalente, dando paso a la formación del fosfato dibásico (HPO_4^{2-}), especie que se conjuga con los iones de calcio y precipita. Es entonces, que bajo condiciones menos ácidas el complejo de fosfato de calcio dibásico (CaHPO_4) es muy insoluble en comparación con el fosfato de calcio monobásico [$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$].

Reacción de formación de complejo:



Las variaciones del pH determinaran las concentraciones de las especies fosfato de forma que predomine el H_3PO_4 , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} y PO_4^{3-}

Las formas de fósforo a un pH de 7.0 son: H_2PO_4^- (20 %) y HPO_4^{2-} (80 %). Si estas dos formas se encuentran en medios ricos de Ca^{++} forman los siguientes compuestos:



Por otra parte si el pH de la mezcla es de 6.0 o un poco menor, los porcentajes de las formas de fósforo varían a 92 % de H_2PO_4^- y 8 % de HPO_4^{2-} por lo que prácticamente una muy pequeña cantidad de Ca^{++} podrá complejarse con el H_2PO_4^- y formar un precipitado.

- ❖ A un pH de 2,16 el 50 % del total de fosfato es H_2PO_4^- .
- ❖ A un pH de 7,16 el 50 % será H_2PO_4^- y el 50 % HPO_4^{2-}
- ❖ A un pH de 12,4 el 50 % será HPO_4^{2-} y el 50 % PO_4^{3-}

Tabla 6.6 Especies del H_3PO_4 a diferente pH.



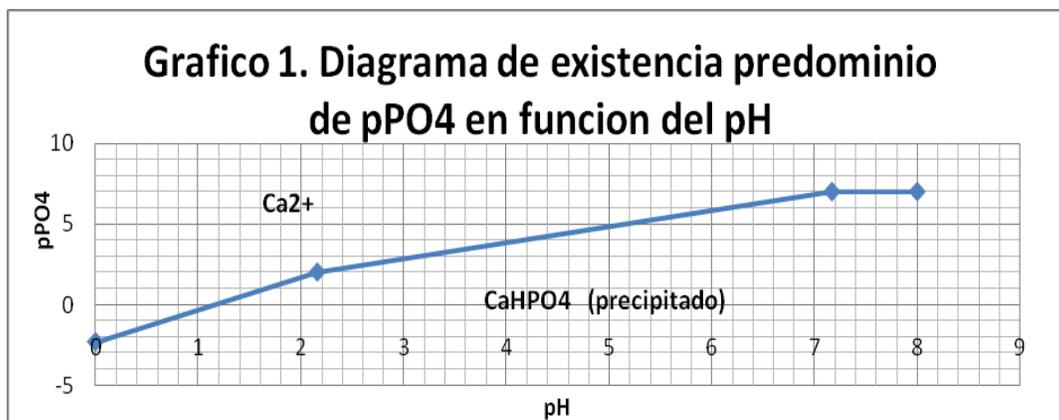


Diagrama 6.1. Existencia predominio del pPO₄.

Se observa en el diagrama de existencia predominio que a partir del pH 7.0 con una alta concentración de PO₄³⁻ el compuesto que se formara finalmente será el CaHPO₄ ya que a este valor de pH en adelante se encuentra la forma HPO₄⁻², provocando la formación de este complejo insoluble. A pH menores a 7.0 la forma H₂PO₄⁻ es la predominante y no hay oportunidad de formar el complejo insoluble.

Las consecuencias de la precipitación de fosfato cálcico pueden ser fatales ya que la administración intravenosa de precipitados mayores de 5-6 micras puede desencadenar embolia pulmonar en el paciente.^{76, 77, 78}

En las mezclas de nutrición se pueden encontrar fosfato monobásico (H₂PO₄⁻) y dibásico (HPO₄⁻²). El fosfato cálcico monobásico Ca (H₂PO₄)₂, tiene una solubilidad de 18 g/L y la forma dibásica CaHPO₄ de 0,3 g/L.¹⁰

El incremento de la temperatura aumenta la disociación de las sales orgánicas de calcio y la posibilidad de equilibrio entre las diferentes especies de fosfato. Con más calcio libre y cambios en el equilibrio de la sal monobásica a dibásica de fosfato, aumenta la probabilidad de precipitación y se incrementa el peligro de la infusión. En condiciones de temperatura ambiente elevadas (>37° C) aumenta el grado de disociación de las sales de calcio y fosfato, las cuales están disponibles para interactuar.^{73, 74, 75}

Ejemplos experimentales:

Carbenicilina con SSF. Esta mantiene su potencia al transcurso de 24 horas ya que la temperatura no difiere, se presenta un ligero cambio en el pH, haciéndolo de esta manera ligeramente más ácido solo en el caso de temperatura ambiente, esto por la estructura química pues en ella hay presencia de ácido carboxílico.

Fenitoína + Dw 5%. Existe un cambio de pH ácido por la presencia de la dextrosa la cual confiere características de tipo ácido en la exposición con luz y en ambas mezclas no existe un cambio aparente solo el aumento de formación de cristales en ausencia de luz. La formación de los cristales es debido a la fenitoína, ya que este forma precipitado a partir de los 10⁷ sin modificarse la concentración de la fenitoína. La dextrosa también al

reaccionar con grupos amino puede llevar a la formación de precipitado en este caso porque la estructura tiende a la formación de cristales. Por lo tanto resulta ser incompatible.

Cefatoxima + SSF modificando temperaturas.

Teóricamente esta mezcla resulta ser compatible en las 24 horas después de su preparación, las soluciones mantienen un color amarillo que confiere el antibiótico, este es dependiente de la concentración de condiciones de almacenamiento, para lo cual la potencia de esta no se modifica disminuyendo pues el color no disminuye entre el tiempo expuesto.

En la MIV realizada entre Aciclovir y SSF modificando temperatura ambiente y bajo refrigeración se observa un cambio ligero entre estas y además el cambio en el pH indica una ligera acidificación, pero existen evidencias que manifiestan que al disminuir la temperatura debe existir la formación de precipitado ya que existe una carga adicional para la formación de cristales por parte de la solución salina, además que se puede disolver nuevamente a temperatura ambiente.^{43, 44, 45, 46}

UNIDAD 7. MEZCLAS INTRAVENOSAS DE CITOSTÁTICOS.

OBJETIVO

Reconocer la importancia de la terapia citostática y sus características farmacológicas y farmacéuticas fundamentales para lograr una mezcla intravenosa citostática correcta considerando los parámetros farmacéuticos, de compatibilidad y seguridad que permitan la preparación de mezclas intravenosas citostáticas que cumplan con los aspectos de calidad internacionalmente establecidos.

Introducción.

Ciclo Celular.

El ciclo celular es un conjunto ordenado de eventos que culmina con el crecimiento de la célula y la división en dos células hijas. Las células que no están en división no se consideran que estén en el ciclo celular. Las etapas son G1-S-G2-M. El estado G1 quiere decir "GAP 1"(Intervalo 1). El estado S representa "Síntesis". Este es el estado cuando ocurre la replicación del ADN. El estado G2 representa "GAP 2"(Intervalo 2). El estado M representa "mitosis", y es cuando ocurre la división nuclear (los cromosomas se separan) y citoplasmática (citocinesis). La Mitosis además se divide en 4 fases.

KdC (kinase dependiente de ciclinas, agrega fosfato a una proteína), junto con ciclinas son las mayores llaves de control para el ciclo celular, causando que la célula se mueva de G1 a S o G2 a M.

FPM (Factor Promotor de la Maduración) incluye la *KdC* y ciclinas que desencadenan la progresión del ciclo celular.

p53 Es una proteína que funciona bloqueando el ciclo celular si el ADN está dañado. Si el daño es severo esta proteína puede causar apoptosis (muerte celular).

1. Los niveles de *p53* están incrementados en células dañadas. Esto otorga tiempo para reparar el ADN por bloqueo del ciclo celular.
2. Una mutación de la *p53* es la mutación más frecuente que conduce al cáncer. Un caso extremo de esto es el síndrome de Li Fraumeni donde un defecto genético en la *p53* conduce a una alta frecuencia de cáncer en los individuos afectados.

p27 Es una proteína que se une a ciclinas y *KdC* bloqueando la entrada en fase S.

El cáncer es una enfermedad donde la regulación del ciclo celular sale mal y el crecimiento normal y comportamiento de la célula se pierden.⁵¹

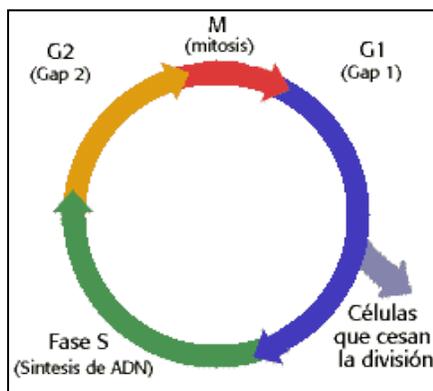
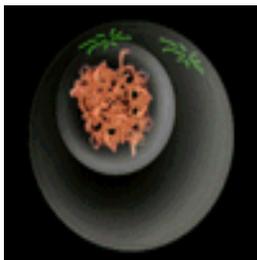


Fig. 7.1 Ciclo celular

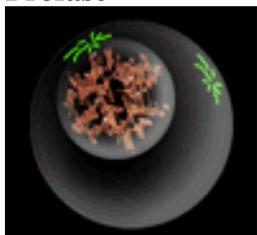
Mitosis es la división nuclear más citocinesis, y produce dos células hijas idénticas durante la profase, prometafase, metafase, anafase y telofase. La interfase frecuentemente se incluye en discusiones sobre mitosis, pero la interfase técnicamente no es parte de la mitosis, más bien incluye las etapas G1, S y G2 del ciclo celular.

Interfase



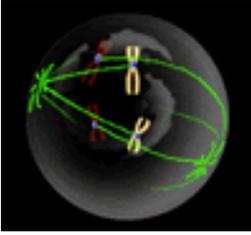
La célula está ocupada en la actividad metabólica preparándose para la mitosis (las próximas cuatro fases que conducen e incluyen la división nuclear). Los cromosomas no se disciernen claramente en el núcleo, aunque una mancha oscura llamada nucléolo, puede ser visible. La célula puede contener un par de centriolos (o centros de organización de micro túbulos en los vegetales) los cuales son sitios de organización para los microtúbulos.

Profase



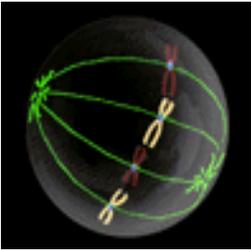
La cromatina en el núcleo comienza a condensarse y se vuelve visible en el microscopio óptico como cromosomas. El nucléolo desaparece. Los centriolos comienzan a moverse a polos opuestos de la célula y fibras se extienden desde los centrómeros. Algunas fibras cruzan la célula para formar el huso mitótico.

Prometafase



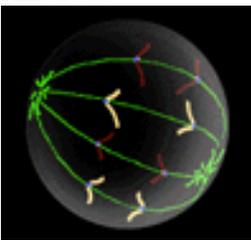
La membrana nuclear se disuelve, marcando el comienzo de la prometafase. Las proteínas se adhieren a los centrómeros creando los cinetocoros. Los microtúbulos se adhieren a los cinetocoros y los cromosomas comienzan a moverse.

Metafase



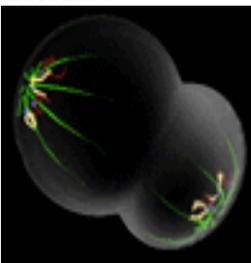
Fibras del huso alinean los cromosomas a lo largo del medio del núcleo celular. Esta línea es referida como, el plato de la metafase. Esta organización ayuda a asegurar que en la próxima fase, cuando los cromosomas se separan, cada nuevo núcleo recibirá una copia de cada cromosoma.

Anafase



Los pares de cromosomas se separan en los cinetocoros y se mueven a lados opuestos de la célula. El movimiento es el resultado de una combinación de: el movimiento del cinetocoro a lo largo de los microtúbulos del huso y la interacción física de los microtúbulos polares.

Telofase



Los cromátidos llegan a los polos opuestos de la célula y nuevas membranas se forman alrededor de los núcleos hijos. Los cromosomas se dispersan y ya no son visibles bajo el microscopio óptico. Las fibras del huso se dispersan, y la citocinesis o la partición de la célula pueden comenzar también durante esta etapa.

Fig. 7.2 Etapas de la Mitosis.

Citocinesis. En células animales, la citocinesis ocurre cuando un anillo fibroso compuesto de una proteína llamada actina, alrededor del centro de la célula se contrae pellizcando la célula en dos células hijas, cada una con su núcleo. En células vegetales, la pared rígida requiere que una placa celular sea sintetizada entre las dos células hijas.⁵

Ácidos Nucleicos.

El descubrimiento de los ácidos nucleicos se debe a Friedrich Miescher, quien en el año 1869 aisló de los núcleos de las células una sustancia ácida a la que llamó nucleína, nombre que posteriormente se cambió a ácido nucleico.

Los ácidos nucleicos son macromoléculas, polímeros formados por la repetición de monómeros llamados nucleótidos, unidos mediante enlaces fosfodiéster. Se forman, así, largas cadenas o polinucleótidos, lo que hace que algunas de estas moléculas lleguen a alcanzar tamaños gigantes (de millones de nucleótidos de largo).

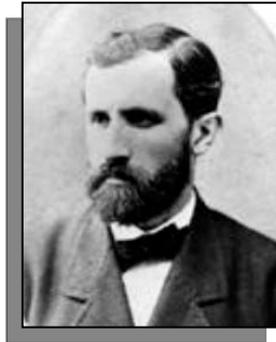


Fig. 7.3. Friedrich Miescher.

Las unidades que forman los ácidos nucleicos son los *nucleótidos*. Cada nucleótido es una molécula compuesta por la unión de tres unidades:

1) *Pentosa (monosacárido de cinco carbonos).*

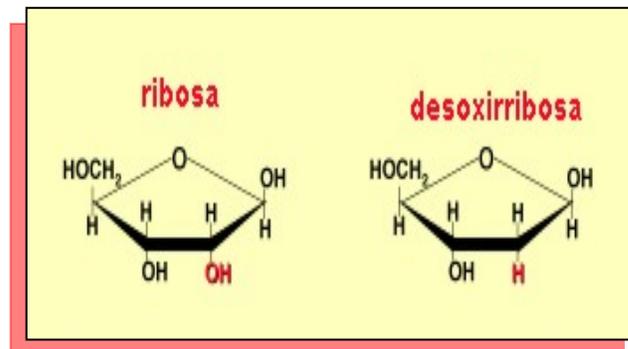


Fig. 7.4 Ribosa y Desoxirribosa

2) *Base Nitrogenada Púrica o Pirimidínica.*

Tabla 7.1 Bases nitrogenadas.

PÚRICA	PIRIMIDINICA
Guanina (G) Adenina (A)	Timina (T) Citosina (C) Uracilo (U)

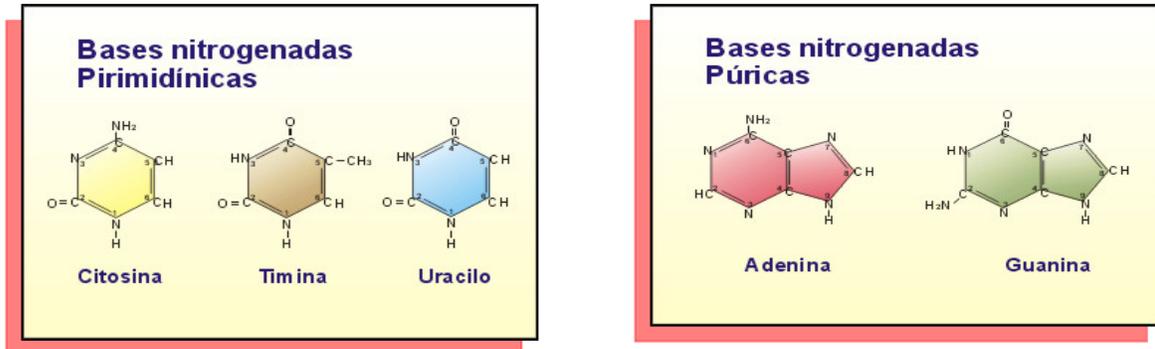


Fig. 7.5 Bases Nitrogenadas.

3) *Grupo Fosfato (ácido fosfórico).*

La unión formada por la pentosa y la base nitrogenada se denomina nucleósido. Cuando lleva unido una unidad de fosfato al carbono 5' de la ribosa o desoxirribosa y dicho fosfato sirve de enlace entre nucleótidos, uniéndose al carbono 3' del siguiente nucleótido; se denomina nucleótido-monofosfato (como el AMP) cuando hay un solo grupo fosfato, nucleótido-difosfato (como el ADP) si lleva dos y nucleótido-trifosfato (como el ATP) si lleva tres.

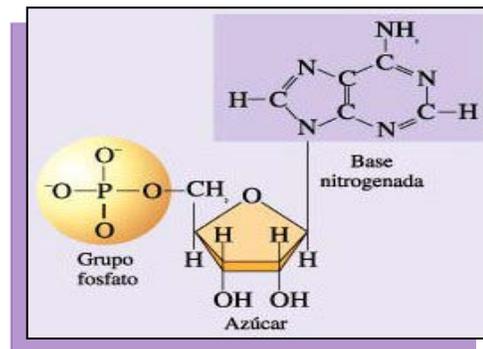


Fig. 7.6 Grupo fosfato.

Los nucleótidos, además de su papel en la formación de los ácidos nucleicos, tienen una función independiente y vital para la vida celular. Cuando un nucleótido se modifica por la unión de dos grupos fosfato, se convierte en un transportador de energía, necesario para que se produzcan numerosas reacciones químicas celulares. La energía en los nucleótidos modificados, está disponible en cantidades convenientes y es aceptado en forma generalizada. El principal portador de energía, en casi todos los procesos biológicos, es una molécula llamada adenosín trifosfato o ATP.

La única diferencia entre el ATP y el AMP (adenosín monofosfato) es la unión de dos grupos fosfato adicionales. Aunque esta diferencia en la fórmula puede parecer pequeña, es la clave del funcionamiento del ATP en los seres vivos.

Los enlaces que unen los tres grupos fosfato son relativamente débiles y pueden romperse con cierta facilidad por hidrólisis. Los productos de la reacción más común son el ADP - adenosín di fosfato- un grupo fosfato y energía. Esta energía al desprenderse, puede ser utilizada para producir otras reacciones químicas.

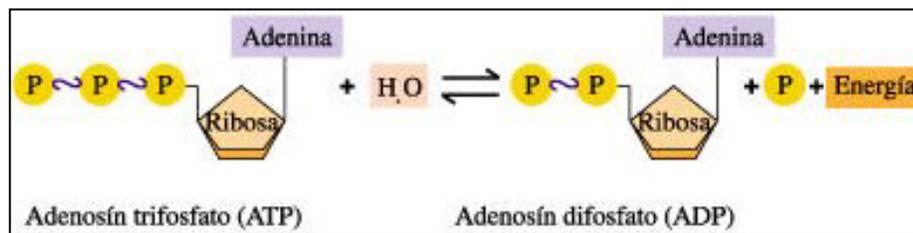


Fig.7.7 Hidrólisis de ATP.

La hidrólisis del ATP. Con la adición de una molécula de agua al ATP, un grupo fosfato se separa de la molécula. Los productos de la reacción son el ADP, un grupo fosfato libre y energía. Alrededor de unas 7 Kcalorías de energía se liberan por cada mol de ATP hidrolizado. La reacción puede ocurrir en sentido contrario si se aportan las 7 Kcalorías por mol necesarias.^{56, 57, 58}

Existen dos tipos de ácidos nucleicos:

- a) ADN (ácido desoxirribonucleico)
- b) ARN (ácido ribonucleico)

a) ADN.

El ADN es bicatenario, está constituido por dos cadenas polinucleotídicas unidas entre sí en toda su longitud. Esta doble cadena puede disponerse en forma lineal (ADN del núcleo de las células eucarióticas) o en forma circular (ADN de las células procarióticas, así como de las mitocondrias y cloroplastos eucarióticos). La molécula de ADN porta la información necesaria para el desarrollo de las características biológicas de un individuo y contiene los mensajes e instrucciones para que las células realicen sus funciones. Dependiendo de la composición del ADN (refiriéndose a composición como la secuencia particular de bases), puede desnaturalizarse o romperse los puentes de hidrógenos entre bases pasando a ADN de cadena simple o ADNsc abreviadamente.

Excepcionalmente, el ADN de algunos virus es monocatenario, es decir, está formado por un solo polinucleótido, sin cadena complementaria.

Estructura del ADN.

La mayoría de las moléculas de ADN poseen dos cadenas antiparalelas (una 5'-3' y la otra 3'-5') unidas entre sí mediante las bases nitrogenadas, por medio de puentes de hidrógeno. La adenina enlaza con la timina, mediante dos puentes de hidrógeno, mientras que la citosina enlaza con la guanina, mediante tres puentes de hidrógeno.

- 1) ***Estructura primaria.*** Se trata de la secuencia de desoxirribonucleótidos de las cadenas. La información genética está contenida en el orden exacto de los nucleótidos.
- 2) ***Estructura secundaria.*** Es una estructura en doble hélice. Permite explicar el almacenamiento de la información genética y el mecanismo de duplicación del ADN. Fue postulada por Watson y Crick.
- 3) ***Estructura terciaria.*** Se refiere a como se almacena el ADN en un volumen reducido. Varía según se trate de organismos procariotes y eucariotes. En procariotes se pliega como una super-hélice en forma, generalmente, circular y asociada a una pequeña cantidad de proteínas. En eucariotes el empaquetamiento ha de ser más complejo y compacto y para eso necesita proteínas. A la unión de ADN y proteína se llama cromatina.

b) ARN.

Las cadenas de ARN son más cortas que las de ADN, aunque dicha característica es debido a consideraciones de carácter biológico, ya que no existe limitación química para formar cadenas de ARN tan largas como de ADN, al ser el enlace fosfodiéster químicamente idéntico. El ARN está constituido casi siempre por una única cadena (es monocatenario), aunque en ciertas situaciones, como en los ARNt y ARNr puede formar estructuras plegadas complejas.

Mientras que el ADN contiene la información, el ARN expresa dicha información, pasando de una secuencia lineal de nucleótidos, a una secuencia lineal de aminoácidos en una proteína. Para expresar dicha información se necesitan varias etapas y en consecuencia existen varios tipos de ARN:

- 1) ***ARN mensajero (ARNm).*** Se sintetiza en el núcleo de la célula siendo su secuencia de bases complementaria de un fragmento de una de las cadenas de ADN. Actúa como intermediario en el traslado de la información genética desde el núcleo hasta el citoplasma. Poco después de su síntesis sale del núcleo a través de los poros nucleares asociándose a los ribosomas donde actúa como matriz o molde que ordena los aminoácidos en la cadena proteica. Su vida es muy corta: una vez cumplida su misión, se destruye.
- 2) ***ARN transferente (ARNt).*** Son moléculas relativamente pequeñas, la única hebra de la que consta la molécula puede llegar a presentar zonas de estructura secundaria gracias a los enlaces por puente de hidrógeno que se forman entre bases complementarias, lo que da lugar a que se formen una serie de brazos, bucles o asas.

Su función es la de captar aminoácidos en el citoplasma uniéndose a ellos y transportándolos hasta los ribosomas, colocándolos en el lugar adecuado que indica la secuencia de nucleótidos del ARN mensajero para llegar a la síntesis de una cadena polipeptídica determinada y por lo tanto, a la síntesis de una proteína.

- 3) **ARN ribosómico (ARNr).** Es el más abundante (80 % de todo el ARN), se encuentra en los ribosomas y forma parte de ellos, aunque también existen proteínas ribosómicas. El ARN ribosómico recién sintetizado es empaquetado inmediatamente con proteínas ribosómicas, dando lugar a las subunidades del ribosoma.

El lugar exacto para colocarse en el ARNm lo hace gracias a tres bases, cuyo conjunto se llama anticodón.⁵⁶

Estructura del ARN.

Está formado por la unión de ribonucleótidos, los cuales se unen entre ellos mediante enlaces fosfodiéster en sentido 5'-3' (igual que en el ADN). Están formados por una sola cadena.

- 1) **Estructura primaria.** Se refiere a la secuencia de bases nitrogenadas que constituyen sus nucleótidos.
- 2) **Estructura secundaria.** Existen regiones con secuencias complementarias capaces de aparearse.
- 3) **Estructura terciaria.** Es un plegamiento complicado sobre la estructura secundaria.

Tabla 7.2 Diferencias ADN y ARN.

ÁCIDO NUCLEICO	PENTOSA	BASE NITROGENADA	ESTRUCTURA EUCARIOTAS	MASA MOLECULAR
ADN	Desoxirribosa	Adenina Guanina Citosina Timina	Doble cadena	Mayor
ARN	Ribosa	Adenina Guanina Citosina Uracilo	Monocatenaria, extendida en ARNm, plegada en ARNt Y ARNr	Menor

Replicación del ADN.

El dogma central define tres etapas en el procesamiento de la información genética.

- 1) Replicación
- 2) Transcripción
- 3) Traducción

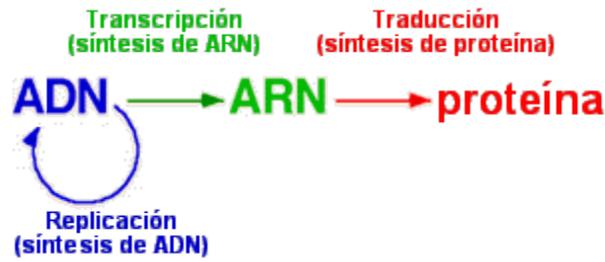


Fig. 7.8 Replicación del ADN.

1) Replicación.

Es el mecanismo que permite al ADN duplicarse (es decir, sintetizar una copia idéntica). Esta duplicación del material genético se produce de acuerdo con un mecanismo *semiconservador*, lo que indica que las dos cadenas complementarias del ADN original, al separarse, sirven de molde cada una para la síntesis de una nueva cadena complementaria de la cadena molde, de forma que cada nueva doble hélice contiene una de las cadenas del ADN original. Gracias a la complementariedad entre las bases que forman la secuencia de cada una de las cadenas, el ADN tiene la importante propiedad de reproducirse idénticamente, lo que permite que la información genética se transmita de una célula madre a las células hijas y es la base de la herencia del material genético.

La molécula de ADN se abre como una cremallera por ruptura de los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias liberándose dos hebras y la ADN polimerasa sintetiza la mitad complementaria añadiendo nucleótidos que se encuentran dispersos en el núcleo. De esta forma, cada nueva molécula es idéntica a la molécula de ADN inicial.

La replicación empieza en puntos determinados: los orígenes de replicación. Las proteínas iniciadoras reconocen secuencias de nucleótidos específicas en esos puntos y facilitan la fijación de otras proteínas que permitirán la separación de las dos hebras de ADN formándose una horquilla de replicación. Un gran número de enzimas y proteínas intervienen en el mecanismo molecular de la replicación, formando el llamado complejo de replicación o *replisoma*. Estas proteínas y enzimas son homólogas en eucariotas y arqueas, pero difieren en bacterias.⁵⁷

Las ADN polimerasas sintetizan una nueva cadena de ADN. Para esto utilizan como molde una de las hebras y un segmento corto de ADN, al que se le agregan los nuevos nucleótidos. Este segmento funciona como cebador (*primer*). La ADN polimerasa agrega nucleótidos al extremo 3' de la cadena en crecimiento.

Una vez que se conforman las dos cadenas nuevas de ADN, lo que sigue es pasar la información contenida en estas cadenas a una cadena de ARN, proceso que se conoce como transcripción. Aquí la enzima responsable es la ARN polimerasa, la cual se une a una secuencia específica en el ADN denominada *promotor* y sintetiza ARN a partir de ADN.

2) Transcripción.

Proceso mediante el cual se transcribe parte del mensaje genético del ADN en forma de ARN. La información codificada en un polímero formado por la combinación de 4 nucleótidos (ADN) se convierte en otro polímero cuyas unidades también son 4 nucleótidos (ARN). El ácido ribonucleico es similar al ADN (por eso el proceso se denomina transcripción).

La transcripción de genes puede dar lugar a ARN mensajero (*ARNm*, molécula que sirve como molde de la traducción), ARN ribosomal (*ARNr*, que forma parte de los ribosomas, un complejo compuesto por proteínas y *ARNr* donde se realiza el proceso de traducción) o ARN de transferencia (*ARNt*, moléculas que funcionan como adaptadores en el proceso de traducción).

Fenómenos Postranscripción.

En organismos procariontes, el ARNm se une a los ribosomas y puede ser traducido tal y como es liberado de la ARN polimerasa, ya que se encuentra en el citoplasma celular y no sufre ninguna modificación. Incluso, puede ser traducido a medida que es transcrito.

En los eucariontes, sin embargo, la traducción y transcripción ocurren en forma separada. La transcripción ocurre en el núcleo y la traducción, en el citoplasma, puede ocurrir minutos, horas o incluso días más tarde. Antes de salir del núcleo para ser traducido, el ARNm sufre dos modificaciones, por lo que es llamado *pre-ARNm*.

La primera de ellas es el procesamiento por corte y empalme (*splicing*), en el cual se eliminan algunas secuencias no codificantes (o *intrones*) y se unen las secuencias codificantes (*exones*). Una molécula de ARNm puede llegar a tener hasta 70 intrones, que pueden llegar a variar de tamaño entre 80 y 10.000 nucleótidos. La segunda modificación ocurre en los extremos: al extremo 5' se le une una caperuza (compuesta por guanina metilada) y al extremo 3' se agrega una "cola" de poliadenina o poliA. Luego de todas estas modificaciones, tenemos un ARN maduro.

Una vez que el ARNm se encuentra en el citoplasma, es reconocido por el ribosoma mediante secuencias específicas (en bacterias) y por la caperuza (en eucariotas). En el ribosoma se lleva a cabo el proceso de **traducción**. En este momento cobra importancia el ARNt, que funciona como adaptador entre aminoácidos y ARNm.

- 3) **Traducción.** Proceso mediante el cual el mensaje genético codificado por el ARN es descifrado en los ribosomas en el alfabeto de la estructura proteína con la finalidad de formar proteínas. La traducción es la síntesis de las proteínas en los ribosomas, donde la información codificada en el ARNm (y originalmente en el ADN) es recuperada y convertida en la secuencia de aminoácidos de una proteína.

Los ARNt tienen una región que se une a un aminoácido específico y otra que reconoce un triplete de nucleótidos en el ARNm (*anticodón*). La traducción comienza cuando el ribosoma reconoce ciertas secuencias en el extremo 5' del ARNm (en bacterias) o la caperuza (en eucariotas) y se mueve a lo largo del mensajero hasta que encuentra el primer codón AUG, que codifica para metionina (o formil-met en bacterias). Este codón funciona como *sitio de inicio*. A medida que avanza la traducción, distintos ARNt se van uniendo al codón que le corresponda, se forma el enlace peptídico entre los aminoácidos y por último se libera el ARNt “descargado”, quedando unido al ribosoma el último ARNt incorporado “cargando” con la cadena peptídica en crecimiento.

La transcripción ocurre en el núcleo, donde se eliminan los intrones del pre-ARNm y se crea un ARN maduro, que migra al citoplasma. Una vez que este se une a los ribosomas (formados por subunidades de ARNr y proteínas) y al ARN de transferencia, comienza el proceso de traducción. Los tres codones que no son reconocidos por ningún ARNt (es decir, que no codifican ningún aminoácido) funcionan como *señales de terminación*. De esta manera, cuando aparece uno de estos tripletes (UAA, UAG, UGA) la proteína recién formada se libera del ribosoma.⁵⁸

Procesos Postraducción.

Una vez traducidas, las proteínas deben adoptar una estructura tridimensional adecuada. Esto se logra con la ayuda de otras proteínas denominadas *chaperonas* moleculares. Luego pueden ser modificadas mediante la unión de distintas moléculas como azúcares, nucleósidos o fosfatos y dirigidas a lugares específicos de la célula (la membrana celular, el núcleo, etcétera) de acuerdo con su función.

Cuando una proteína cumplió su función o cuando no se plegó correctamente, es degradada. Las proteínas que van a ser degradadas son “marcadas” por la unión de una proteína llamada ubiquitina. Una vez seleccionadas, un complejo multiproteico (el proteosoma), degrada las proteínas en aminoácidos rompiendo los enlaces peptídicos.⁵⁸

7.1 Generalidades de Citostáticos.

El cáncer es un proceso maligno celular caracterizado por la pérdida de los mecanismos de control normales y que tiene como resultado un crecimiento sin regulación, ausencia de diferenciación y con la capacidad de invadir los tejidos locales.

Los cánceres o neoplasias se dividen en benignos y malignos. La neoplasia benigna es aquella que generalmente tiene un buen pronóstico, con grandes posibilidades de curación a través de un procedimiento quirúrgico sencillo y no constituye peligro para la vida del paciente. Los cánceres malignos tienen peor pronóstico, requieren procedimientos terapéuticos más complejos y agresivos y pueden causar la muerte del individuo. La diferenciación entre ambos procesos se realiza en base a criterios histológicos y biológicos. Estas diferencias no son absolutas, lo que marca la línea entre ambos tipos es la capacidad de invasión de los tejidos circundantes al tumor y la posibilidad de producir metástasis.

Existe una gran variedad de cánceres con comportamiento biológico, pronóstico y tratamiento diferentes. El nombre de los cánceres deriva, en general, de las células o tejidos donde se originan. Los cánceres que nacen en el tejido mesenquimatoso se denominan genéricamente sarcomas y los originados en las células epiteliales, carcinomas.

El objetivo principal del tratamiento, es la destrucción o control del crecimiento de las células cancerosas, reduciendo al mínimo los efectos sobre células normales. Otro objetivo importante del tratamiento es aliviar el dolor y los síntomas asociados con la enfermedad con la finalidad de mejorar en lo posible la calidad y duración de la vida del paciente.

Para el tratamiento del cáncer se emplean tres métodos: la cirugía, la radioterapia y el tratamiento farmacológico. Cada método tiene su indicación específica dependiendo del tipo, localización y estadio de cada cáncer en particular. Cada método puede utilizarse en forma individual o en combinación con los otros, dependiendo también del estado clínico del enfermo.^{54, 55, 56}

En el tratamiento farmacológico los medicamentos citostáticos actúan alterando la capacidad de división celular. En general, aquellos tumores que presentan una mayor fracción de crecimiento responden mejor al tratamiento farmacológico.

El estrecho margen terapéutico de los medicamentos citostáticos se debe a que éstos no actúan de forma selectiva sobre las células tumorales sino que también interfieren en los circuitos bioquímicos de las células sanas, en especial los tejidos con mayor velocidad de división celular, como por ejemplo, la piel, la médula ósea, el epitelio del tracto gastrointestinal, los folículos pilosos y otras estructuras embrionarias.

La mayoría de los tratamientos incluyen varios agentes combinados ya que con un solo agente son raramente curativos. La mayor eficacia de esta modalidad terapéutica se explica por el efecto sinérgico de los diferentes citostáticos activos, la posibilidad de asociar fármacos con diferente toxicidad dosis limitante y por la menor posibilidad de resistencias.

A pesar del estrecho margen terapéutico de los fármacos antineoplásicos, en algunos pacientes es posible el tratamiento e incluso la curación de las neoplasias.

Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento del cáncer pueden ser indicados con fines curativos, paliativos o como coadyuvante o complementario de otras terapias.

Los pacientes con tratamiento oncológico pueden recibir medicación citostática en tres modalidades diferentes de internación: hospitalizado, en internación ambulatoria o también denominado Servicio de Hospital de Día y en internación domiciliaria. Esto dependerá del estado general del paciente, de las patologías concomitantes y del tipo de medicación a recibir.^{24, 55, 56}

Citostático.

Los citostáticos son fármacos capaces de inhibir el crecimiento desordenado de las células tumorales, alterando la división celular y destruyendo las células que se multiplican más rápidamente. Por estos motivos este tipo de fármacos se usan en el tratamiento farmacológico (quimioterapia) de enfermedades neoplásicas, como terapia única o asociada a otras medidas: cirugía, radioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia.

El buen resultado obtenido por los fármacos citostáticos en el tratamiento de estas patologías ha provocado un aumento de su utilización en los últimos años. De forma paralela a su uso, también ha aumentado la preocupación por los riesgos que conlleva su manejo.¹⁶

La quimioterapia del cáncer tiene como finalidad causar una lesión citotóxica letal que detenga el progreso del tumor en tratamiento. El ataque suele dirigirse contra los sitios metabólicos esenciales para la multiplicación celular, por ejemplo, los precursores de purina y pirimidina disponibles para la síntesis de ADN o ARN. Lo ideal es que estos fármacos sólo interfieran con los procesos celulares únicos de las células malignas. Sin embargo, los fármacos contra el cáncer con que se cuenta ahora no reconocen de manera específica las células neoplásicas, sino todas las células que proliferan, tanto normales como anormales.¹⁷

La finalidad última de la quimioterapia es lograr la curación, que se caracteriza por la supervivencia prolongada libre de la enfermedad. La curación requiere erradicar todas las células neoplásicas. Si esta no puede lograrse, entonces el objetivo es la paliación (alivio de los síntomas a la vez que se evita la toxicidad amenazadora para la vida, que permitirá al individuo proseguir con una existencia “normal”).¹⁷

7.1.1 Clasificación de los Citostáticos.

Desde el punto de vista farmacológico se pueden clasificar a los citostáticos de diferentes formas dependiendo de sus características, aunque la más habitual está basada en sus mecanismos de acción:

- 1) **Agentes alquilantes.** Son sustancias muy reactivas que forman enlaces covalentes con los aminoácidos, alterando las proteínas y con las bases púricas y pirimidínicas, bloqueando la función biológica del ADN. La mayoría se administran por vía intravenosa. Los de uso más habitual son: Mecloretamina (Caryolisina), Ciclofosfamida (Genoxal), Melfalán (Melfalán), Tiotepa (Oncotiotepa), Carmustina (Nitrumón, BCNU), Estreptoizotocina (Zanosar), Dacarbacina (Dacarbacina).
- 2) **Antimetabolitos.** Producen inhibición de la síntesis de las bases nitrogenadas y el ADN por un bloqueo enzimático a través de sustancias análogas a los metabolitos habituales. Estos fármacos se usan en el tratamiento, no sólo de tumores, sino también de enfermedades autoinmunes y en los casos de trasplante para impedir las crisis de rechazo. Pueden usarse por vía oral, intramuscular e intravenosa. Los más importantes son: Metotrexate (Metotrexato), Citarabina (ARA-C), 5-Fluoruracilo (Fluoracilo).
- 3) **Antibióticos antitumorales.** Son antibióticos que actúan sobre el ADN o el ARN inhibiendo su duplicación o transcripción. En este grupo se encuentran los siguientes fármacos: Bleomicina (Bleomicina), Mitomicina (Mitomycin C), Dactinomicina (Lyovac).
- 4) **Alcaloides de las plantas.** Los alcaloides de la vinca detienen la mitosis porque impiden la formación del huso acromático. Son fármacos muy tóxicos que no pueden ser manejados fuera del ambiente hospitalario: Vinblastina (Vinblastina), Vincristina (Vincrisul), Vindesina (Enison), Etopósido (Vepesid)
- 5) **Agentes varios.** Son un grupo de fármacos de difícil clasificación, entre ellos están los derivados del platino como el Cisplatino (Neoplatin) o el Carboplatino (Paraplatin).

Los citostáticos, por alterar el funcionamiento celular, son fármacos citotóxicos aunque no los únicos, ya que existen otros medicamentos como, por ejemplo, la pentamidina o la ribavirina, que también son tóxicos para el metabolismo celular y requieren medidas específicas de prevención.¹⁶

Tabla 7.3 Fármacos anticancerosos.

ANTIMETABOLITOS	ANTIBIÓTICOS	AGENTES ALQUILANTES
Citarabina Fludarabina 5-Fluoracilo Mercapturina Metotrexato 6-Tioguanina	Bleomicina Dactinomicina Daunorrubicina Doxorrubicina Idarrubicina Plicamicina	Carmustina Lomustina Ciclofosfamida ifosfamida Mecloretamina Estreptoizotocina

Tabla 7.3 Fármacos anticancerosos.

INHIBIDORES DE LOS MICROTÚBULOS	HORMONAS ESTEROIDES Y SUS ANTAGONISTAS	OTROS
Navelbina Paclitaxel Vinblastina Vincristina	Aminoglutetimida Estrógenos Flutamida Goserelina Leuprolida Prednisona Tamoxifeno	Asparaginasa Cisplatino Carboplatino Etopósido Interferones Procarbacin

7.1.2 Mecanismo de Acción Particular.

Clasificación:

- 1) Antimetabolitos
- 2) Antibióticos
- 3) Agentes alquilantes
- 4) Inhibidores de los microtúbulos
- 5) Hormonas esteroides
- 6) Otros agentes citostáticos

I. ANTIMETABOLITOS.

Se relaciona desde el punto de vista estructural con los componentes celulares normales, por lo general interfieren con la disponibilidad de nucleótidos precursores normales de la purina o la pirimidina al inhibir su síntesis o competir con ellos en la síntesis de DNA o RNA. Sus efectos citotóxicos son específicos de la fase S (y por tanto del ciclo celular).

a. Metotrexato.

Está relacionado estructuralmente con el ácido fólico y actúa como antagonista de esa vitamina al inhibir la reductasa del dihidrofolato, una enzima que convierte el ácido fólico en su forma coenzimática activa, el ácido tetrahidrofólico (FH₄). El folato desempeña una función central en diversas reacciones metabólicas que caracterizan por la transferencia de unidades de carbono.

La inhibición de FH₄ priva a las células de las diversas coenzimas de folato y conduce a disminución de la síntesis de ácido timidílico, metionina y serina, así como las purinas (A, G) y por último disminución de las síntesis de DNA y RNA y proteínas, y muerte celular.

Es eficaz contra la leucemia linfocítica aguda, el coriocarcinoma, el linfoma de Burkitt en niños, el cáncer de mama y los carcinomas de cuello y cabeza.

b. 6-Mercapturina. (6-MP).

Es el análogo tiol de la hipoxantina. Éste y la tioguanina son análogos de la purina. Para formar el nucleótido penetra en las células blanco y debe convertirse en el fosfato de 6-mercapturina o tio-IMP. La enzima de la vía de salvamento fosforribosiltransferasa de hipoxantina y guanina cataliza la adición del fosfato de ribosa. Puede efectuar retroalimentación como el AMP para inhibir la primera etapa de la nueva biosíntesis del anillo de purina así como la formación de AMP y el ácido xantínico a partir de ácido inosínico, se producen ARN y ADN disfuncionales.

Se emplea para la remisión de la leucemia linfoblástica aguda.

c. 6-Tioguanina. (6-TG).

Análogo de la purina, debe convertirse en la forma nucleótido, que inhibe la síntesis del anillo y la fosforilación del GMP en GDP. Puede incorporarse también en el DNA y RNA. Se administra ante todo para la leucemia no linfocítica en combinación con la daunorrubicina y citarabina.

d. 5-Fluoruracilo. (5-FU).

Un análogo de la pirimidina, tiene un átomo de flúor estable en lugar de un átomo de hidrógeno en la posición 5 del anillo de uracilo. Este interfiere con la conversión del ácido desoxiuridílico en ácido tímídico, lo que priva a la célula de uno de los precursores esenciales para la síntesis de ADN.

Se emplea en especial para tratar los tumores sólidos de crecimiento lento (p. ej., carcinomas colorrectal, de mama, ovárico, pancreático y gástrico). También tiene eficacia para el tratamiento de los carcinomas de las células basales superficiales cuando se aplica de manera tópica.

e. Citarabina. (arabinósido de citosina, ara-C).

Es un análogo de la 2'-desoxicitidina en el que el residuo natural de ribosa es reemplazado por D-ribosa. Actúa como antagonista de la pirimidina. Debe fosforilarse de manera secuencial hasta el nucleótido correspondiente, trifosfato de arabinósido de citosina a fin de volverse citotóxico. Es específico de la fase S (y por tal motivo del ciclo celular). Se incorpora en el ADN y puede terminar el alargamiento de la cadena de éste. Asimismo es capaz de inhibir la reducción de CDP en dCDP.

Su principal aplicación es la leucemia no linfocítica (mielógena) aguda, en combinación con 6-TG y daunorrubicina.

f. Fludarabina.

Es el 5' fosfato de arabinósido de 2-fluoro-adenina, un nucleótido de la purina no natural. El trifosfato se incorpora tanto en el ADN como en el ARN y disminuye su síntesis al punto que altera su función.

Es útil para tratar la leucemia linfocítica crónica, contra la leucemia de células vellosas. Cabe mencionar que la mayoría de estos medicamentos tienen como efectos adversos náuseas, vómito, diarrea, alopecia, ulceraciones, mielosupresiones.¹⁷

II. ANTIBIÓTICOS.

Estos fármacos deben su acción citotóxica a sus interacciones con el DNA, que desorganizan la función de éste. Son específicas del ciclo celular.

a. Dactinomicina.

Fue el primer antibiótico con aplicación terapéutica en la quimioterapia tumoral. El fármaco se intercala en el pequeño surco de la doble espiral situado entre los pares de bases de guanina y citosina del DNA y se forma un complejo de dactinomicina y DNA estable.

Se utiliza en combinación con intervención quirúrgica y vincristina para tratar el tumor de Wilms, combinada con metotrexato es eficaz para la terapéutica de coriocarcinoma gestacional, algunos sarcomas de tejidos blandos también reaccionan a esta combinación.

b. Doxorrubicina y Daunorrubicina.

Se clasifican como antibióticos del grupo de la antraciclina. La doxorrubicina es el análogo hidroxilado de la daunorrubicina. Se dispone también de la idarubicina, el análogo 4-desmetoxi de la daunorrubicina.

Las antraciclinas tienen tres actividades principales que pueden variar según el tipo de célula, todas son máximas durante las fases S y G₂ del ciclo celular.

Estos fármacos se insertan de forma inespecífica entre los pares adyacentes y se fijan contra el esqueleto de azúcar y fosfato del DNA haciendo que se desenrolle a nivel local, lo que bloquea la síntesis de DNA y RNA. Existe una fijación a la membrana celular alterando los procesos de transporte y una generación de radicales de oxígeno mediante peroxidación de los lípidos.

El efecto adverso más grave es la cardiotoxicidad irreversible. También existe una supresión de la médula ósea, estomatitis y alopecia.

La doxorrubicina es uno de los fármacos anticancerosos más importantes, se utiliza para tratar los sarcomas y diversos carcinomas, inclusive los de mama y pulmón, así como leucemia linfocítica aguda y los linfomas.

La daunorrubicina se usa en la terapéutica de las leucemias linfocíticas y mielocíticas agudas.

c. Bleomicina.

Es una mezcla de diferentes glucopéptidos quelantes del cobre que, como los antibióticos del grupo de la antraciclina, produce escisión del DNA por oxidación. En el sitio de acción aparece un complejo DNA-bleomicina-Fe (II) que experimenta oxidación hasta el producto bleomicina-Fe (III); los electrones liberados reaccionan con oxígeno para formar superóxido o radicales de hidróxido, que a su vez atacan los enlaces fosfodiéstericos del DNA, con la fractura de bandas y las alteraciones cromosómicas consecuentes.

La bleomicina es específica del ciclo celular y ocasiona que las células se acumulen en la fase G₂.

La bleomicina se emplea de manera primaria para tratar los tumores testiculares en combinación con la vinblastina o Etopósido, también muestra eficacia, aunque no es curativa contra los carcinomas de células escamosas y los linfomas. Su efecto adverso más importante es a nivel pulmonar ocasionando hasta una fibrosis; también se presenta alopecia y reacciones mucocutáneas.

d. Plicamicina. (mitramicina).

Ejerce su toxicidad al restringir la síntesis de ARN dirigida por el ADN. Tiene una especificidad hasta cierto punto tóxica por los osteoclastos al impedir que efectúe la resorción del hueso a la vez que disminuye la concentración plasmática de calcio en los pacientes hipercalcémicos, sobre todo los que presentan tumores óseos.¹⁷

III. AGENTES ALQUILANTES.

Los agentes alquilantes ejercen sus efectos citotóxicos al fijarse de manera covalente con grupos nucleófilos en diversos constituyentes celulares. Estos no distinguen entre las células en el ciclo activo y las que se encuentran en reposo, pero son tóxicas al máximo para las que se multiplican con rapidez. Se emplean para tratar diversos tipos de cánceres linfáticos, todos son mutágenos y carcinógenos y pueden producir una segunda enfermedad maligna como leucemia aguda.

a. Mecloretamina.

Se desarrolló como agente vesicante e inestable. Su capacidad para producir linfocitopenia hizo que se empleara para tratar cánceres linfáticos. Es un agente bifuncional. Se capta por un proceso de colina, pierde un ión cloruro y forma un intermediario reactivo que alquila el nitrógeno N⁷ de un residuo de guanina en una o ambas bandas del DNA, ocasionando despurinación y fractura de la banda de DNA; la alquilación también causa mutaciones por codificación errónea. Es posible que ocurra este proceso en células activas como en reposo, por tanto el medicamento es inespecífico del ciclo celular. (Fases G₁ y S).

Su empleo terapéutico es para tratar la enfermedad de Hodgkin y en tumores sólidos. Es mielosupresor, su extravasación es un problema grave pues se administra solo por VI.

b. Ciclofosfamida e Ifosfamida.

Son citotóxicos sólo tras la formación de alquilantes, después de su hidroxilación por las isoenzimas del citocromo P-450. Es el alquilante más empleado puede tomarse por vía oral. Los intermediarios hidroxilados experimentan desdoblamiento para formar los compuestos activos, mostaza de fosforamida y acroleína. La reacción de la mostaza de fosforamida con el DNA se considera la etapa citotóxica. Estos agentes tienen un espectro clínico amplio y se emplean de manera aislada o como parte de régimen en la terapéutica de linfoma de Burkitt y cáncer de mama.

La ciclofosfamida es eficaz en entidades patológicas no neoplásicas como síndrome nefrótico y artritis reumatoide resistente a otras medidas terapéuticas.

Se presenta mielosupresión, en particular leucopenia y cistitis hemorrágica que puede ocasionar fibrosis de la vejiga. Este fenómeno se atribuye a la acroleína en orina en caso de la ciclofosfamida y a los metabolitos tóxicos de la ifosfamida. *La hidratación adecuada y la inyección IV de MESNA (sulfonato sódico de 2-mercaptoetano), que inactivan los compuestos tóxicos, minimizan este problema.*

Se presentan los efectos adversos más comunes además de amenorrea, esterilidad, atrofia testicular, neurotoxicidad en grandes dosis de ifosfamida (metabolito cloroacetaldehído.).

c. Nitrosoureas.

La carmustina y la lomustina están estrechamente relacionadas, ejercen su efecto citotóxico por alquilación, que enlaza de manera cruzada las bandas de ADN para inhibir su replicación. Aunque alquilan el ADN de las células en reposo, la toxicidad sólo se expresa durante la división celular, por tanto las células que no se dividen pueden escapar a la muerte si ocurre reparación del ADN.

Por su penetración en SNC se emplean sobre todo para tratar tumores cerebrales.

Sus efectos adversos comprenden depresión hematopoyética retrasada, su empleo prolongado puede producir médula aplásica, toxicidad renal y fibrosis pulmonar.¹⁷

IV. INHIBIDORES DE LOS MICROTÚBULOS.

El huso mitótico es parte de un esqueleto intracelular de mayor tamaño (citoesqueleto) que resulta esencial para los movimientos internos que ocurren en el citoplasma de todas las células eucariontas. El huso mitótico consiste en cromatina y un sistema de microtúbulos constituidos por la proteína tubulina. El huso mitótico es esencial para la repartición equitativa de ADN en las dos células hijas cuando una célula eucarionta se divide.

a. Vincristina y Vinblastina.

Son compuestos estructuralmente relacionados derivados de la planta pervinca, *Vinca rosea*, por lo que se conocen como alcaloides de la vinca. La vinorelbina es un nuevo agente menos tóxico, es promisorio para el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado.

Son específicas de fase y de ciclo porque bloquean la mitosis durante la metafase. Su fijación a la proteína microtubular tubulina depende del GTP y bloquea la capacidad de esta proteína para polimerizarse y formar microtúbulos. En su lugar se forman agregados paracrystalinos consistentes en dímeros de tubulina y alcaloide, impidiendo la segregación cromosómica y la proliferación celular.

La vincristina trata la leucemia linfoblástica aguda en niños, el tumor de Wilms, el sarcoma de Ewin de tejidos blandos y los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, así como otras neoplasias que proliferan con rapidez.

La vinblastina se administra con bleomicina y cisplatino para tratar el carcinoma testicular metastásico y para linfomas y no de Hodgkin diseminados.

La vinblastina es un mielosupresor y la vincristina se relaciona con neuropatía periférica y efectos GI más frecuentes.

b. Paclitaxel. (Taxol).

Se fija de forma reversible a la tubulina pero, a diferencia de los alcaloides, promueve la polimerización y la estabilización del polímero. Por este motivo el proceso favorece la formación de microtúbulos. Los microtúbulos claramente estables son disfuncionales, por lo que ocasionan la muerte de la célula.

Tiene una buena actividad contra el cáncer de ovario avanzado y de mama metastásico. Existen resultados favorables en el cáncer pulmonar de células pequeñas, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

Causa reacciones graves de hipersensibilidad, en la actualidad el paciente que recibe paclitaxel se premedica con dexametasona y difenhidramina, así como con un bloqueador del receptor H₂. La dosis limitante es la neutropenia, además de los síntomas generales.¹⁷

V. HORMONAS ESTEROIDES Y SUS ANTAGONISTAS.

Los tumores que son sensibles a las hormonas esteroides se consideran:

- ❖ Reactivos a hormonas, caso en el que estos tumores experimenten regresión después del tratamiento con una hormona específica.
- ❖ Dependientes de hormonas, en los que la remoción del estímulo hormonal en particular produce regresión tumoral.
- ❖ Ambas cosas. Para que una hormona esteroide ejerza su influencia en una célula, ésta tiene que contar con receptores citosólicos específicos de esa hormona.

a. Prednisona.

Es un corticoesteroide antiinflamatorio sintético potente con menos actividad mineralocorticoide que el cortisol. Por sí misma es inactiva pero debe reducirse hasta prednisolona. El mecanismo específico de su acción linfocitopénica después de interactuar con el ADN aún no se conoce.

Se emplea sobre todo para inducir remisión en los pacientes con leucemia linfocítica aguda para tratar los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.

b. Tamoxifeno.

El tamoxifeno es un antagonista de los estrógenos relacionado estructuralmente con el dietilestilbestrol. Posee actividad estrogénica débil. Este se fija al receptor pero el complejo formado no es productivo, no induce los genes a reaccionar a los estrógenos y por tanto la síntesis de RNA no sobrevive. El resultado es agotamiento de los receptores de estrógenos, con supresión de los efectos promotores del crecimiento de la hormona natural y de otros factores de crecimiento. No se relaciona con ninguna fase del ciclo celular.

Su empleo clínico se confina en el tratamiento de cáncer de mama dependientes de estrógenos.

Sus efectos adversos presentan bochornos, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas y hemorragia y exudados vaginales. También puede observarse hipercalcemia que requiere su interrupción.

Se encuentra en estudio por su actividad protectora contra las cardiopatías y la osteoporosis por su habilidad para disminuir el colesterol de LDL e incrementar la mineralización ósea.

c. Estrógenos.

Los estrógenos como el etinilestradiol y dietilestilbestrol, se usan en el tratamiento de cáncer de próstata. Los estrógenos inhiben el crecimiento del tejido prostático al bloquear la producción de hormona luteinizante y en consecuencia disminuir la síntesis de andrógenos en el testículo. La terapéutica puede producir daños graves como tromboembolia, infarto del miocardio, accidente vascular cerebral e hipercalcemia. Es posible que la pérdida de la libido en mujeres se relacione con problemas menstruales y en hombres ginecomastia e impotencia.

d. Leuprolida y Goserelina.

Los nonapéptidos sintéticos son análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GNRH, LHRH). Como agonistas de la LHRH, ocupan el receptor de esta en la hipófisis, lo que produce desensibilización del receptor y por tanto inhibición de la liberación de FSH y LH, como resultado la síntesis de andrógenos y estrógenos se reduce. Los efectos adversos son mínimos en comparación con los estrógenos.

e. Flutamida.

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo sintético que se emplea para tratar el cáncer de próstata. Se metaboliza hasta un derivado hidroxiaactivo que se fija al receptor de andrógenos. Bloquea los efectos inhibidores de la testosterona sobre la secreción de gonadotropina, lo que ocasiona que las concentraciones séricas de LH y testosterona se incrementen. Siempre se usa en combinación con leuprolida o goserelina. Se administra por vía oral.

Sus efectos adversos comprenden ginecomastia y malestar del conducto gastro intestinal.

f. Aminoglutetimida.

La aminoglutetimida es útil como agente de segunda línea de la terapéutica del cáncer de mama metastásico. Inhibe la síntesis suprarrenal de pregnenolona a partir del colesterol, así como la reacción extrasuprarrenal de aromatasa que se encarga de la síntesis de estrógenos a partir de la androstenediona.

Se administra por vía oral y la metabolizan isoenzimas del citocromo P-450 hepático hasta productos inactivos. Esta produce depresión del SNC y una erupción maculopapilar transitorias.¹⁷

VI. OTROS AGENTES QUIMIOTERAPICOS.

a. Cisplatino y Carboplatino.

Es cisplatino es un miembro de la clase de fármacos anticancerosos del complejo coordinador del platino. La toxicidad grave de este condujo a desarrollar el carboplatino. La eficacia terapéutica de ambos es semejante pero difieren en farmacocinética, toxicidades. El mecanismo de acción es similar al de los agentes alquilantes. En el ambiente plasmático con cloruro en abundancia, el cisplatino persiste como la especie neutra que ingresa en la célula y se fija al N⁷ de la guanina del ADN, con formación de enlaces cruzados en una misma banda y entre bandas. Se pueden fijar a cualquier compuesto con SH y otras proteínas. La lesión citotóxica resultante inhibe la síntesis de ADN y ARN. Puede ocurrir citotoxicidad en cualquier etapa del ciclo celular pero la célula es vulnerable al máximo en las fases G₁ y S.

Tiene aplicación terapéutica amplia en tumores sólidos, como el carcinoma testicular metastásico en combinación con vinblastina y bleomicina, carcinoma ovárico en combinación con ciclofosfamida o de manera aislada carcinoma vesical. El carboplatino se emplea cuando es imposible hidratar a los pacientes con la energía que el tratamiento con cisplatino requiere o si estos sufren disfunción renal o son proclives a la neurotoxicidad o a la ototoxicidad.

Dentro de los efectos adversos ocurren vómitos persistentes, nefrototoxicidad, hipomagnesemia e hipocalcemia, reacciones de hipersensibilidad.

b. Etopósido. (VP-16).

El etopósido y su análogo tenipósido son derivados semisintéticos del alcaloide vegetal podofilotoxina. Bloquean las células durante la etapa tardía de las fases S y G₂ del ciclo celular. Su blanco principal es la topoisomerasa II, lo cual vuelve susceptible a las fracturas irreversibles de la doble banda.

El etopósido tiene su aplicación clínica en el carcinoma pulmonar y testicular. Tiene poco ingreso en el LCR. La mielosupresión limitante de la dosis es la mayor toxicidad de ambos fármacos. Otros efectos son la alopecia, reacciones anafilácticas, náuseas, vómito e hipotensión si el fármaco se administra con rapidez.

c. Procarbacin

La procarbacin inhibe la síntesis de ADN y ARN. Se administra para tratar la enfermedad de Hodgkin y otros cánceres. Su principal toxicidad es la depresión de médula ósea, es neurotóxico. Es mutágena y teratógena.

d. L-asparaginasa.

La L-asparaginasa cataliza la desaminación de la asparagina hasta ácido aspártico y amoniaco. La forma de la enzima que se emplea en quimioterapia se deriva de bacterias. Hidroliza la asparagina sanguínea y en consecuencia prueba a las células tumorales para sintetizar proteínas.

Se emplea en la terapéutica de la leucemia linfocítica aguda de la infancia en combinación con vincristina. Debe administrarse por vías IV e IM porque las enzimas gástricas la destruyen.

Sus reacciones incluyen la hipersensibilidad, disminución de los factores de coagulación y anormalidades hepáticas, pancreatitis, convulsiones y coma causado por el amoniacó.

e. Interferones.

Los interferones humanos se clasifican en alfa, beta y gamma, con base en su antigenicidad. Los Interferones alfa son leucocíticos, en tanto que los beta y gamma son producidos por los fibroblastos del tejido conjuntivo y linfocitos T respectivamente. El mecanismo por el que los interferones son citotóxicos, se desconoce, pero tienen la capacidad de estimular las células asesinas (NK), asimismo el interferón gamma es un activador poderoso de los macrófagos tumorocidas. Los interferonas alfa y beta compiten por la fijación y es posible que se fijen al mismo receptor o muy cerca de éste; los interferones gamma se fijan a otros receptores diferentes.

El interferón alfa 2(A), está aprobado para el tratamiento de la leucemia de células vellosas. Más del 90% de los pacientes tratados con interferón alfa experimenta solución de citopenia, reducción de la incidencia de infecciones graves y menor necesidad de transfusiones.

Los interferones se absorben bien después de su inyección IM. Como son proteínas, quizá las proteasas los degraden.

Dentro de los efectos adversos ocurre escalofrío. La toxicidad con la dosis consiste en leucopenia y tal vez trombocitopenia, fatiga, malestar general, anorexia, pérdida de peso, alopecia y elevación transitoria de las células hepáticas. A dosis elevadas se observa nefrotoxicidad con proteinuria transitoria y reversible.¹⁷

Ejemplo de Citostáticos Empleados en el Cáncer:

- ❖ **Aldesleukina.** Se emplea para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales.
- ❖ **Carboplatino.** Se emplea en carcinoma de ovario, pulmonar, epidermoide de cabeza y cuello y tratamiento neoadyuvante de carcinoma de vejiga.
- ❖ **Cisplatino.** Carcinoma metastásico testicular, de ovario y avanzado de vejiga. Carcinoma refractario de células escamosas de cabeza y cuello.
- ❖ **Docetaxel.** Agente antimicrotúbulo indicado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado (1ª y 2ª línea), cáncer de mama adyuvante, cáncer de pulmón no microcítico (1ª y 2ª línea), cáncer de próstata metastásico, cáncer gástrico y cáncer de cabeza y cuello. Su nombre comercial es Taxotere.
- ❖ **Epirrubicina.** Es un antibiótico citostático del grupo de las antraciclinas.
- ❖ **Fludarabina.** La fludarabina fosfato se utiliza en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC).
- ❖ **Irinotecan.** Se receta para el tratamiento de cáncer colorrectal avanzado.
- ❖ **Metotrexato.** Se utiliza además de para la quimioterapia antineoplásica, en artritis reumatoide, psoriasis, poliomielitis, sacoidosis y síndrome de Reiter.
- ❖ **Mitoxantrona.** Se emplea en el tratamiento de neoplasias, tales como, carcinoma de mama metastásico, linfoma no-Hodgkin...
- ❖ **Oxaliplatino.** El oxaliplatino está autorizado para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en asociación con 5-fluoruracilo / leucovorin y para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III.

- ❖ **Paclitaxel.** Es un medicamento que se emplea para el tratamiento de ciertas enfermedades de ovario, mama y pulmón, donde el crecimiento celular está alterado.
- ❖ **Rituximab.** Se usa en el tratamiento de los pacientes con cierto tipo de enfermedad que afecta al sistema linfático, llamado linfoma no-Hodgkin
- ❖ **Vinblastina y Vincristina.** Son medicamentos oncológicos, que ocasionan la interrupción de la división celular en la etapa de la metafase.
- ❖ **Vinorelbina.** Se utiliza en el control de ciertas enfermedades localizadas en el tórax (pulmonar y mamas), en las que el crecimiento celular está alterado.³⁴

7.1.3 Efectos Adversos y Toxicidad.

Toxicidad.

El tratamiento que intenta matar las células que proliferan con rapidez afecta también las células normales que tiene esta misma característica, como las de la mucosa bucal, la médula ósea, la mucosa del tubo digestivo y las células del pelo, lo que contribuye a las manifestaciones tóxicas de la quimioterapia.¹⁷

La toxicidad más manifiesta para quienes preparan estos medicamentos en soluciones inyectables son las cutáneas o mucosas. Tienen especial relevancia las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de anafilaxia sistémica.

Principales puntos que se deben tomar en cuenta en una Historia Clínica para el diagnóstico de Cáncer.^{54,55, 56}

Efectos sobre la Salud:

- 1) Teratogénesis
- 2) Carcinogénica
- 3) Mutagénica
- 4) Alteración corneal
- 5) Cardiotóxica
- 6) Hepatotóxica
- 7) Nefrotóxica
- 8) Hemorrágica
- 9) Vesicante
- 10) Irritante de piel y mucosas
- 11) Emetizante
- 12) Hematológica.

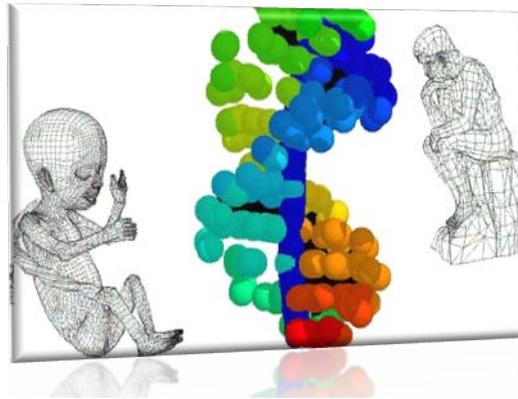


Fig. 7.10 Efectos sobre la Salud.

La mayor parte de los mismos han sido estudiados en enfermos sometidos a estos tratamientos pero constituyen un indicador del potencial riesgo que supone su absorción sistémica para el trabajador que las manipula. Estudios relativamente recientes indican la posibilidad de riesgos por exposición crónica a estos agentes en pequeñas cantidades.

Vías de penetración de los citostáticos:

- ❖ Inhalación de los aerosoles y microgotas que se desprenden durante la preparación de las soluciones de citostáticos y durante su administración o por rotura de ampollas, al purgar el sistema, etc.
- ❖ Por contacto directo, por penetración del medicamento a través de la piel o de las mucosas.
- ❖ Por vía oral: ingestión de alimentos, bebidas, cigarrillos contaminados. Es la vía menos frecuente.
- ❖ Por vía parenteral: Introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampollas.

Vías de eliminación de los citostáticos:

La mayoría de los medicamentos citostáticos y sus metabolitos son eliminados del organismo por excreción renal o heces. Algunos son también excretados en saliva y sudor.
54,55, 56

La presencia de medicamentos citostáticos en las excretas puede prolongarse tras su administración por un periodo que oscila entre 48 h. y 7 días.

Por ser potencialmente tóxicas las excretas de estos pacientes deberán ser manipuladas con precaución y se eliminarán diluidas en gran cantidad de agua. Deberán ser consideradas peligrosas al menos 48 h. después de finalizar el tratamiento.

Para el trabajador que manipula estas sustancias las acciones pueden ser de tipo:

- 1) Irritativo
- 2) Tóxico
- 3) Alérgico

Efectos Adversos Frecuentes.

La mayor parte de los agentes quimioterapéuticos tiene un índice terapéutico estrecho. Durante el tratamiento ocurren vómitos intensos, estomatitis y alopecia, en ocasiones los vómitos se controlan con antieméticos. Aunque la náusea y el vómito pueden ocurrir en diferentes enfermedades cerca del 70 a 80 % de pacientes con quimioterapia lo experimentan.

Muchos agentes comparten algunas toxicidades como mielosupresión, que predispone a las infecciones, en tanto que otras reacciones adversas se confinan a ciertos agentes específicos, por ejemplo la cardiotoxicidad en el caso de la doxorubicina y la fibrosis pulmonar de la bleomicina.

La duración de los efectos adversos varía con amplitud. Por ejemplo la alopecia es transitoria, pero las toxicidades cardíaca, pulmonar y vesical son permanentes.

Algunas reacciones tóxicas pueden aminorarse mediante intervenciones como perfusión local, remoción de la médula ósea del paciente antes del tratamiento intensivo y luego

reimplantación de ésta o promoción de diuresis intensiva a fin de prevenir las toxicidades vesicales.

La anemia megaloblástica que ocurre cuando se aplica tratamiento con metotrexato puede contrarrestarse con eficacia mediante la administración de ácido polínico (leucovorona, ácido 5-formiltetrahidrofólico) gracias a la disponibilidad del factor humano estimulante de clonas de granulocitos (filgrastima) puede corregirse en parte la neutropenia que acompaña el tratamiento del cáncer con muchos fármacos.

Como casi todos los fármacos antineoplásicos son mutágenos pueden aparecer neoplasias (p. ej., anemia no linfocítica aguda) después de 10 años más de haberse curado del cáncer original. Las neoplasias inducidas por tratamiento son un problema particular luego de la administración alquilante.

Efectos Locales.

Se producen como consecuencia de vertidos, cortes con material contaminado o accidentes que ponen en contacto la piel o mucosa con el citostático. En función del fármaco utilizado pueden producirse irritación local (citotóxicos irritantes) o ulceración y posterior necrosis en la zona (citotóxicos vesicantes). Otros pueden provocar alergias (citotóxicos alérgicos).¹⁶

Tabla 7.4 Efectos de medicamentos citostáticos.

VESICANTE	IRRITACIÓN LOCAL	POCO IRRITANTES	ALERGÉNICO
Clormetina Dactinomicina Doxorrubicina Epirubicina Estreptozocina Lomustina Mecloretamina Mitomicina Mitramicina Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina Actinomicina D	Carmustina Dacarbacina Mitoxantrona Tiotepa	Bleomicina Busulfan Carboplatino Ciclofosfamida Cisplatino Citarabina Estramustina Etopósido Fludarabina Fluoruracilo Hidroxiurea Ifosfamida Melfalan Metotrexato Paclitaxel	Ciclofosfamida Doxorubicina Fluoruracilo Metotrexato Bleomicina Cisplatino

Fármacos empleados en el Tratamiento de vómito y náuseas inducidos por Quimioterapia.

a. Fenotiacina.

Actúan mediante el bloqueo de los receptores de la dopamina. Son eficaces contra agentes quimioterápicos con doxorubicina. Aunque el incremento de la dosis mejora la actividad antiemética, los efectos colaterales, inclusive hipotensión e intranquilidad son limitantes de la dosis. Otras reacciones adversas comprenden síntomas extrapiramidales y sedación.

b. Benzamidas sustituidas.

Es muy eficaz a dosis elevadas contra el cisplatino fuertemente emetógeno al prevenir la émesis en un 30-40 % de los pacientes. Los efectos colaterales antidopaminérgicos, entre ellos sedación, diarrea y síntomas extrapiramidales limitan su empleo en dosis altas.

c. Butirofenonas.

Actúan bloqueando los receptores de dopamina. Poseen eficacia moderada como antieméticos, pero las dosis altas de haloperidol son casi tan eficaces como las de metoclopramida para prevenir contra el cisplatino.

d. Benzodiacepinas.

La potencia antiemética del loracepam y alprazolam es escasa. Sus efectos benéficos quizá se deban a sus propiedades sedantes, ansiolíticas y amnésicas.

e. Corticoesteroides.

Su mecanismo antiemético se desconoce, pero puede comprender bloqueo de prostaglandinas. A veces estos fármacos causan insomnio e hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus

f. Canabinoides.

Derivados de la marihuana son eficaces contra la quimioterapia emetógena moderada. Sin embargo, raras veces son antieméticos de primera línea a causa de graves efectos colaterales, que abarcan distrofia, alucinaciones, sedación vértigo y desorientación.

g. Bloqueadores del Receptor 5-HT₃ de Serotonina.

Bloquean de manera selectiva los receptores 5-HT₃ en la periferia (fibras viscerales aferentes) y el cerebro (zona receptora desencadenante). Estos fármacos pueden administrarse en una sola dosis antes de la quimioterapia por vía IV u oral. Previene de un 50 -60 % a los pacientes tratados con cisplatino.

La cefalea es un efecto colateral habitual. Estos fármacos son costosos.¹⁷

Tabla 7.5 Fármacos empleados en el tratamiento de náusea y vómito inducido por quimioterapia.

FENOTIACINAS	BENZAMIDAS SUSTITUIDAS	BUTIROFENONAS
Proclorperacina	Metoclopramida	Domperidona Droperidol hialoperidol
CORTICOESTEROIDES	CANABINOIDES	BLOQUEADORES DEL RECEPTOR 5-HT₃ DE SEROTONINA
Alprazolam Loracepan	Dexametasona Nabilona	Ondasetrón Granisetrón

7.1.4 Extravasación.

La extravasación se define como la salida de líquido intravenoso hacia el espacio perivascular, motivado por factores propios del vaso, o accidentales derivados del desplazamiento de la cánula fuera del lugar de venopunción.³⁵

De forma sencilla el fármaco sale de las venas o del catéter IV a la piel.³⁷

Sustancia vesicante. Las sustancias vesicantes, llamadas también agentes vesicantes, son sustancias que pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas y que en contacto con la piel producen irritación y ampollas. Su acción va desde la irritación leve de la piel a la ulceración y fuertes quemaduras, llegando a producir la destrucción de los tejidos.³⁶

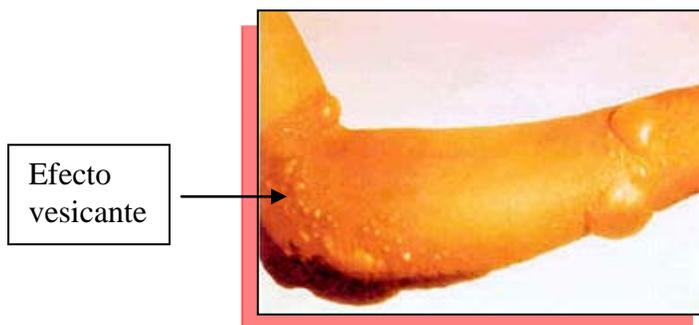


Fig. 7.11. Efecto vesicante.

7.2 Servicio de Reconstitución de Citostáticos

En la zona de preparación no se debe comer, beber ni fumar para evitar la contaminación por vía digestiva. El manipulador no debe llevar joyas ni maquillaje.

Este servicio se realiza en zona estéril, bien diferenciada, bajo CFL Vertical, de seguridad Biológica Clase B con salida de aire al exterior.³

Debido a los riesgos que presenta la preparación de estos fármacos, se recomienda centralizar en un solo punto su preparación y dotar a esta área con los medios de protección adecuados. Habitualmente esta área se localiza en el Servicio de Farmacia, que debe estar ubicado si es posible en una zona aireada y sin corrientes y estar dotado de una campana de flujo laminar vertical. La campana de flujo laminar es una cámara donde se establece un flujo de aire vertical, a modo de cortina, que evita que las micropartículas y aerosoles que se puedan crear al manipular los citostáticos y que salgan al exterior y no contaminen al manipulador y al ambiente, creando una barrera entre la zona donde se está manejando el fármaco y donde se sitúa el trabajador.

Mediante un sistema de aspiración se recoge el aire contaminado y después de pasarlo por unos filtros, devuelve una parte al medio y otra la expulsa al exterior.

La campana se debe poner en funcionamiento de 15 a 20 minutos antes de empezar a trabajar para que se establezca la circulación del aire.

Se cubre la superficie en la que vamos a trabajar con un paño plastificado por una cara (empapador), unas gasas estériles y se impregna todo con una solución antiséptica. Se crea así un campo húmedo para evitar vapores en caso de derramamiento accidental.

Antes de comenzar a trabajar debe colocarse todo el material necesario para el proceso de preparación con el fin de realizar todas las manipulaciones sin tener que salir y volver a entrar en la zona de trabajo.¹⁶

La importancia en la reconstitución de los citostáticos depende de la presentación de estos y por tanto cada uno de ellos tiene una manipulación diferente. Los citostáticos se pueden presentar de la siguiente forma:

- 1) Vial
- 2) Ampolleta
- 3) Liofilizado (en polvo) sin vacío
- 4) Liofilizado con vacío
- 5) Reconstituido

7.2.1 Elaboración de la Mezcla de los Citostáticos

Técnica de preparación.

Para evitar confusiones deben prepararse unas etiquetas en las que figure:

- 1) Nombre, apellidos y ubicación del paciente.
- 2) Nombre comercial o principio activo del fármaco.
- 3) Dosis del fármaco.
- 4) Tipo de suero en el que va diluido (Fisiológico/Glucosado 5 %)
- 5) Volumen de dicho suero (50 ml/100ml/250ml/500ml)
- 6) Fecha de preparación y estabilidad de la solución.
- 7) Caducidad.

Después de editadas las etiquetas, se preparan los sueros y fármacos que se necesiten, así como el resto de material (jeringas, agujas, trasvasadores). Posteriormente se coloca el equipo de protección: gorro, mascarilla, bata de un solo uso y dos pares de guantes que se desecharán cada media hora por si se produce rotura o derramamiento accidental.

A continuación se inicia la preparación. Se debe ser extremadamente cuidadoso a lo largo de todo el proceso porque los medios de protección sólo serán eficaces si se utilizan las técnicas correctamente. Debe evitarse la formación de aerosoles así como el contacto directo con el fármaco.¹⁶

Hay que tener en cuenta que no todos los fármacos tienen la misma presentación ni se preparan del mismo modo.

- 1) En general hay que limpiar los viales o ampollas con antiséptico, normalmente alcohol al 70 %.
- 2) Cuando se utilizan ampollas se evitará que quede fármaco en el cuello girándola dos o tres veces.
 - a. Se limpia el cuello y la parte superior de la ampolla con una torunda impregnada en antiséptico (alcohol de 70°) y se deja secar.
 - b. Para romperla se la rodea con una gasa, así se evitan proyecciones accidentales de medicamento y que el manipulador se corte. Hay que controlar que no caigan restos de cristal dentro de la ampolla y como precaución cargarla con la aguja apoyada en la pared inferior y con el bisel hacia abajo. De esta manera se evitará la introducción en la jeringa de los fragmentos de cristal que se hayan formado al abrir la ampolla y estén sobrenadando en el líquido.
Elegir un tamaño de jeringa lo suficientemente grande para que el contenido de la ampolla no ocupe más de las 3/4 partes de su capacidad, evitando así derramamientos accidentales.
- 3) Liofilizados, es decir en polvo, con vacío. En este caso, usando un trasvasador, se reconstituyen con el volumen de suero que acepten, hasta que pierden el vacío y después se trasvasa al suero.

- 4) Liofilizados sin vacío y hay que reconstituirlos con jeringa. Estos se manipulan como muchos antibióticos. Se aplica una torunda estéril humedecida con un antiséptico a la superficie del tapón de goma de los viales y se deja secar. La aguja se introduce con el bisel hacia arriba en el tapón, en un ángulo de 45° hasta la mitad del bisel; en ese punto se coloca en un ángulo de 90° y se carga el disolvente en una jeringa utilizando siempre una de volumen mayor al que vamos a usar (no ocupar más de $3/4$ partes de su volumen). Se inyecta el volumen del disolvente en el vial liofilizado evitando crear fuertes presiones positivas. Para ello no debe introducirse el disolvente de "golpe", sino poco a poco y dejar que el émbolo retroceda para mantener las presiones equilibradas y evitar accidentes. De esta forma permitiremos salir el aire que va desplazando la progresiva entrada de disolvente y se evitará crear presiones positivas que provocarían la salida brusca de fármaco al exterior y la formación de aerosoles. Sin retirar la aguja, se agita suavemente el vial, inclinándolo para favorecer la mezcla y no crear burbujas. En ese momento se dispondrá de una jeringa con aire y un vial con la solución. Se invierte el vial y se procederá a cargar su volumen en la jeringa. Se intercambiará el citostático del vial por el aire de la jeringa poco a poco, introduciendo en el vial la misma cantidad de aire que citostático se ha extraído permitiendo que el fármaco pase a la jeringa por la presión que se está creando. Cuando se tiene todo el volumen en la jeringa, se retirará el embolo hacia atrás para crear una presión negativa y evitar que la aguja gotee. A continuación se introducirá en el suero correspondiente. Si se dispone de unidades aguja filtro-válvula, se operará directamente puesto que se van equilibrando las presiones, impidiendo la formación de aerosoles.
- 5) Si son viales que ya están diluidos, sólo habrá que introducir el contenido en el suero mediante un trasvasador o si se van a administrar por vía intramuscular se seguirá la técnica descrita en el párrafo anterior.

Siempre que sea necesario se retirarán las burbujas de aire que quedan en la jeringa efectuándose antes una succión con el émbolo de la jeringuilla, con el fin de que el fármaco contenido en la aguja no salga proyectado y se expulsarán las burbujas colocando una gasa estéril impregnada en alcohol de 70° . El material usado con cada fármaco se desechará en contenedores siguiendo las normas de eliminación de residuos.

Cuando se ha finalizado se pondrá la etiqueta identificativa en la que figurará el nombre del paciente, el tratamiento y su localización y se enviará al servicio correspondiente.¹⁶

7.2.2 Técnicas Asépticas de Preparación de Citostáticos

Manipulación de Citostáticos.

Los citotóxicos poseen potencial carcinogénico, mutagénico y/o teratogénico. Además, el contacto directo con ellos puede producir irritación de la piel, de los ojos o mucosas, o incluso debido a la actividad vesicante de algunos de ellos, ulceración y necrosis de los tejidos. Por lo tanto durante la manipulación deben mantenerse una serie de condiciones para minimizar el riesgo de exposición del personal involucrado. El riesgo de exposición durante la manipulación deriva de la generación de aerosoles, vertidos y contaminaciones.

Dadas las características de estos medicamentos deben existir manuales de procedimiento específicos para la preparación y manipulación de los mismos.

El personal del Servicio de Farmacia relacionado con la preparación de citotóxicos debe conocer estos manuales y realizar todas las operaciones de acuerdo con las especificaciones en él reflejadas según sus funciones y nivel de responsabilidad.

Dicho personal debe ser formado acerca de los riesgos y precauciones en el manejo de estos medicamentos y recibir adiestramiento en las técnicas de manipulación correctas, así como en el uso de material de protección.

Por motivos de seguridad debe evitarse que las personas embarazadas o con lactancia materna intervengan en la manipulación de estos medicamentos.

El farmacéutico es responsable de mantener una documentación actualizada sobre manipulación correcta, tratamiento de desechos, toxicidad, tratamiento de la exposición aguda, inactivadores químicos, estabilidad y compatibilidad. Dicha información debe abarcar no sólo los citotóxicos comercializados, sino también aquellos que se encuentran en fase de investigación clínica en el hospital.

Durante la manipulación deben emplearse las técnicas correctas tanto para el mantenimiento de las condiciones asépticas como para proteger al personal a la exposición de citostáticos:

- 1) La preparación se llevará a cabo en Cabina de Seguridad Biológica de flujo laminar vertical Clase II tipo B en ambiente controlado. Se recomienda que estas cabinas deben estar funcionando durante las 24 del día, con el fin de prevenir que los aerosoles y vertidos generados durante la preparación y depositados en la bandeja inferior de la CFL puedan recircular cuando se vuelve a encender la CFL y vuelve a recircular el aire.
- 2) Se recomienda situar en la zona de trabajo de la CFL un paño absorbente estéril con cubierta plástica, con el fin de absorber y facilitar la recogida de posibles derrames. Dicho paño debe ser sustituido siempre que haya una contaminación y al final de cada sesión de trabajo.
- 3) Durante la manipulación se debe mantener una técnica adecuada orientada a mantener la esterilidad del medicamento y a prevenir/minimizar la formación de contaminantes.

- 4) El personal involucrado en la preparación debe tener experiencia en condiciones de manipulación y en cálculos de dosis.
- 5) Todos los medicamentos y materiales a utilizar deben situarse dentro de la CFL (encima del paño absorbente) siguiendo las mismas instrucciones que para las MIV, así como un contenedor especial para recoger los viales, ampollas y material utilizado (jeringas, agujas...).
- 6) Las jeringas y equipos de infusión deben tener conexiones Luer-Lock debiendo asegurarse de que todas las conexiones son seguras.
- 7) Las jeringas deben tener la capacidad suficiente para el volumen del medicamento a preparar y con el fin de no correr el riesgo de que el embolo se separe del cuerpo de la jeringa.
- 8) El contenido en la parte superior y en el cuello de las ampollas debe ser eliminado antes de su apertura. Para esta se empleará una gasa estéril de modo que los posibles vertidos accidentales durante la maniobra sean retenidos en la gasa, así como para evitar accidentes (cortes, contaminación...).
- 9) Debe evitarse la presencia de presión positiva o negativa tanto en los viales como en las jeringas.
- 10) Como protección adicional del manipulador, se recomienda emplear filtros de venteo (0,22 micras) para evitar los aerosoles que se pueden formar durante la manipulación de los viales.
- 11) En el caso de citotóxicos para administración en perfusión IV se recomienda conectar el equipo de infusión adecuado a la solución IV dentro de la CFL y purgar el equipo con la solución intravenosa antes de añadir el medicamento. Ello permite la dispensación lista para administrar y disminuye el riesgo de contaminación del personal responsable de la administración.
- 12) Una vez finalizada la preparación, esta debe ser identificada mediante la etiqueta identificativa y situar el preparado dentro de un envase transparente con posibilidad de sellado o cierre de cremallera, con el fin de reducir el riesgo de contaminación durante su transporte y almacenamiento.
- 13) Para el transporte se situarán dentro de una bolsa con asas y cierre de cremallera, advirtiéndolo en el exterior que contiene citostáticos.
- 14) Los excesos de medicamento deben mantenerse dentro de los viales originales, bien para su utilización posterior si es posible para facilitar el aprovechamiento máximo del medicamento, o para ser desechado sin riesgos. En el caso de ampollas el exceso a desechar se debe situar en un vial vacío estéril.
- 15) Una vez finalizada la preparación todos los materiales contaminados (guantes, bata, jeringas, agujas, viales, ampollas...), así como los excesos de medicamento no aprovechados, deben situarse en contenedores rígidos especiales para material biopeligroso situados dentro de la CFL. Estos contenedores posteriormente se sellarán y se tirarán en contenedores mayores situados fuera de la CFL que serán recogidos por el personal de limpieza para su tratamiento adecuado con el fin de evitar exposiciones y contactos accidentales.
- 16) En el caso de contacto accidental con la piel, la zona afectada debe lavarse con agua y jabón. Si el contacto es con los ojos, deben lavarse con abundante agua durante al menos 15 minutos y posteriormente acudir al médico para que evalúe la posible afectación.²⁵

7.2.3 Procedimiento General.

El procedimiento en general es el mismo esquema que para cualquier tipo de mezcla intravenosa, y es el siguiente:

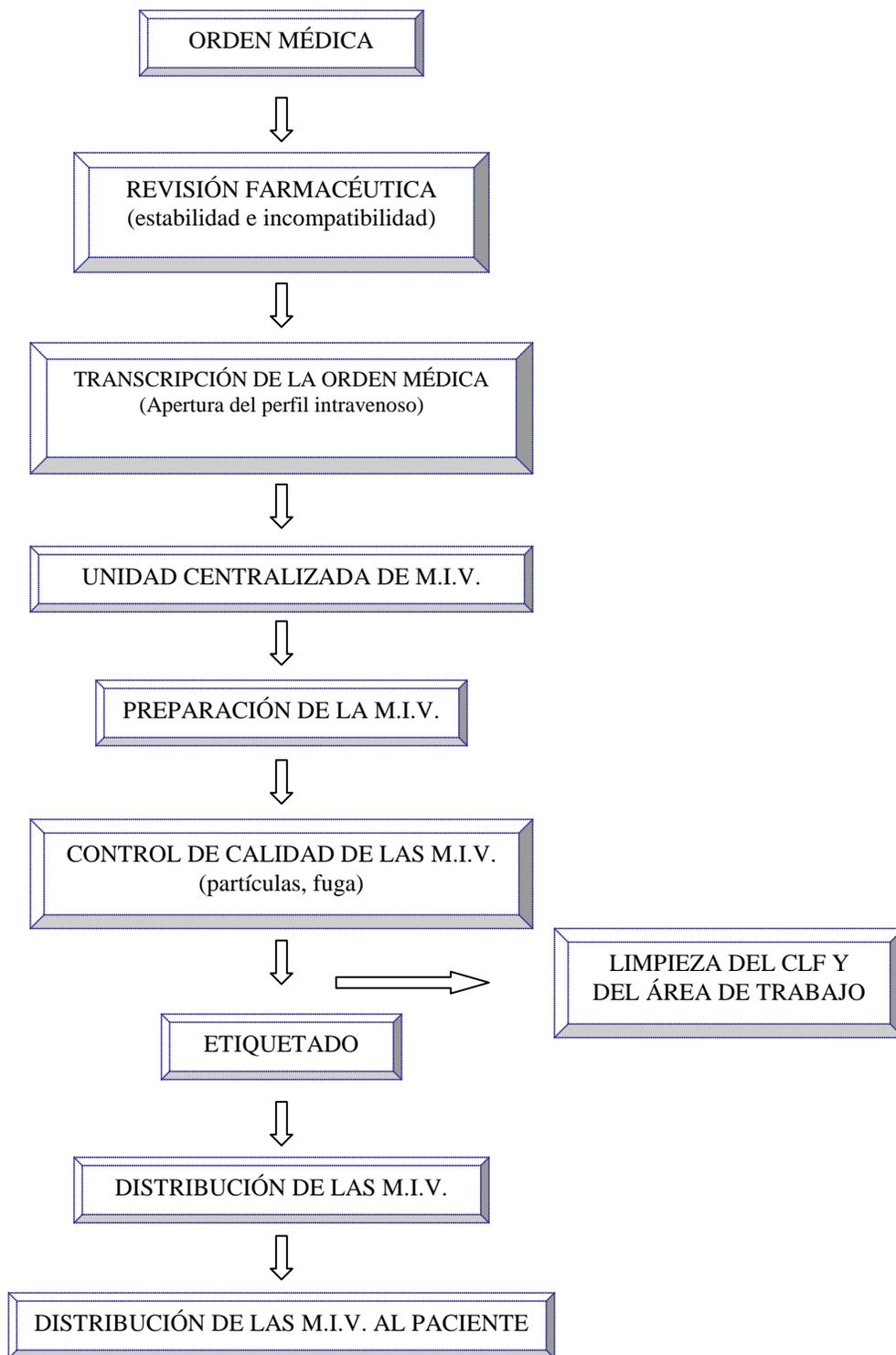


Diagrama 7.1 Procedimiento de dispensación de MIV de citostáticos.

Se puede definir el proceso de preparación de citostáticos como el proceso en el que a partir del producto que recibe del laboratorio fabricante se obtiene la disolución, preparación o mezcla de citostáticos en las condiciones adecuadas para su administración al paciente.

Para el manejo del citostático se recomienda lo siguiente:

1) *Recepción.*

- ❖ La recepción debe realizarse en sitio único y controlado, por personal con conocimiento del producto que maneja.
- ❖ Los fabricantes deben garantizar que el envío se realiza en las condiciones adecuadas para evitar contaminaciones y accidentes, así como una conservación adecuada.
- ❖ Se utilizarán guantes para la manipulación.
- ❖ En el caso de detectarse algún recipiente con rotura o humedecido, se aplicará el tratamiento de derrames, por lo tanto debe disponerse del equipo de tratamiento.

2) *Almacenamiento.*

- ❖ En área específica y debidamente identificada.
- ❖ Sería conveniente su almacenamiento en zona independiente.
- ❖ En zonas de poco movimiento y con diseño para evitar las roturas por caídas.
- ❖ Protegidos de la luz si son fotosensibles y en nevera si son termolábiles.
- ❖ Conocimiento por parte del personal de las medidas a tomar en caso de rotura (ver punto correspondiente).^{53, 54,55,}

La incompatibilidad de los citostáticos se lleva a cabo en la revisión farmacéutica.

Tabla 7.6 Incompatibilidad de Citostáticos.

Fármaco 1	mg/100 ml	Fármaco 2	mg/100 ml	Estable?	t	Solución i.v.	
Bleomicina ¹ (a 4° C)	2 y 3	5-fluorouracilo	100	?	7 días	Salino	
		(Físicamente compatibles y bleomicina estable; 5-FU no medido)					
		Metotrexato	25 y 50	No	7 días	Salino	
		(60-100% de pérdida de bleomicina)					
		Mitomicina	1 y 5	No	7 días	Salino	
		(20-52% de pérdida de bleomicina)					
Vinblastina	1 y 10	(Físicamente compatibles y bleomicina estable; vinblastina no medida)					
		Vincristina	5 y 10	?	7 días	Salino	
		(Físicamente compatibles y bleomicina estable; vincristina no medida)					
Carboplatino	100	Cisplatino ²	20	Si	24 h	Salino	
		Etopósido ²	20	Si?	7 días (!)	Agua	
		(Referencia a datos no publicados)					
		Floxuridina ²	1.000	Si?	7 días	Agua	
		(Referencia a datos no publicados)					
		5-fluorouracilo ^{1,3}	1.000	No	24 h	Agua	
		(Pérdida de carboplatino > 20%)					
		Ifosfamida	100 ¹	Si	5 días	Agua	
Ifosfamida	200 ²	Si?	5 días	Agua			
(Referencia a datos no publicados)							
Ifosfamida + etopósido ²	200/20	Si?	7 días (!)	Agua			
Mesna ^{1,2}	100	No	24 h	Agua			
Ciclofosfamida	200	Cisplatino + etopósido ¹	20/20	Si	7 días (!)	Salino	
		5-fluorouracilo	830 ¹	Si	15 días	Salino	
		5-fluorouracilo	1.000 ²	Si	14 días	Salino	
		Metotrexato ^{1,2}	2,5	Si	7 días	Salino	
		(Pérdida del 6,6% de ciclofosfamida en 14 días ¹)					
Metotrexato + 5-FU ¹	2,5/830	Si	7 días	Salino			
(Pérdida del 9,3% de ciclofosfamida en 7 días)							
Cisplatino	20	Etopósido	20 ⁴	Si	7 días (!)	Salino	
		Etopósido	40 ⁴	Si	48 h	Salino	
		Etopósido	20 y 40 ⁴	Si	24 h	Glucosalino 1/2	
		Etopósido	50	Si ⁵	24 h	Salino	
		Etopósido + manitol + KCl ⁴	40/1,8/2 mEq	Si	8 h	Salino	
		(Precipita en 24 h)					
		Etopósido + manitol + KCl ⁴	10/1,8/2 mEq	Si	24 h	Glucosalino 1/2	
		(Precipita en 48 h)					
		Floxuridina	1.000	Si ²	7 días?	Salino	
		Floxuridina	1.000	No ¹	7 días	Agua	
		(Pérdida del 10,3% de floxuridina)					
		5-fluorouracilo	100 y 1.000	No ^{6,7}	1 h	Salino	
		Acido folínico	14 ¹ y 20 ²	Si	15 días	Salino	
		Ifosfamida ^{1,2}	200	Si	7 días	Salino	
Ifosfamida + etopósido ¹	200/20	Si	5 días (!)	Salino			
Mesna	100 y 330	No	< 1 h	Salino			
(Debido a degradación del cisplatino)							
Tiotepa ^{1,2}	100	No		Salino			
(Debido a que precipita el cisplatino)							
Citarabina ¹	26,7	Daunorrubicina + etopósido ⁸	3,3/40	Si	3 días	Glucosalino 1/2	
		5-fluorouracilo	25	No	1 h	Glucosa	

Fármaco 1	mg/100 ml	Fármaco 2	mg/100 ml	Estable?	t	Solución i.v.
		Metotrexato	20	No ⁹		Glucosa
		(Físicamente compatibles y apenas se detectan cambios en el espectro UV)	20	?	8 h	Glucosa
	36	Metilprednisolona	25	?	24 h	Glucosa y salino
		(Físicamente compatibles)				
	36	Metilprednisolona	25	No	24 h	Ringer-lactato
		(Físicamente incompatibles)				
	50	Mitoxantrona	50	?	24 h	Glucosa
		(Físicamente compatibles y mitoxantrona estable; citarabina no medida)				
	40	Prednisolona	20	?	8 h	Glucosa
		(Físicamente compatibles y no se detectan cambios en el espectro UV)				
	1,6	Vincristina	0,4	?	8 h	Glucosa
		(Físicamente compatibles y no se detectan cambios en el espectro UV)				
Dacarbazina¹⁰		Físicamente compatible y no se detectan cambios significativos en el espectro UV con: bleomicina, carmustina, ciclofosfamida, citarabina, dactinomicina, doxorubicina, 5-FU, metotrexato y vinblastina.				
Dactinomicina	1	Filgrastim	3	No (Incompatibilidad física)		
Daunorrubicina¹	3,3	Citarabina + etopósido ⁸	26,7/40	Si	3 días	
		(Pérdida del 6% de citarabina)				
	100	Fludarabina	200	No	4 h	
		(Físicamente incompatibles)				
Doxorrubicina¹	1 y 100	5-fluorouracilo ^{1,2}	25 y 5.000	No		Glucosa
		(Vira de rojo a azul)				
	4,8 y 15	Paclitaxel ¹¹	14, 28 y 44, respectivamente	Si	3 días	Glucosa
	50 y 150	Vinblastina	7,5 y 15	?	10 días	Salino
		(Físicamente compatible a 8, 25 y 32° C, pero resultados de HPLC erráticos)				
	140	Vincristina ¹⁰	3,3 y 5	Si	14 días	Salino y glucosa
		(14 días a 20 y 30° C, 7 días a 37° C)				
	188	Vincristina	3,3 y 5	No	2-3 días	Salino + ringer-l.
		(Se produce precipitación)				
	237	Vincristina	3,3 y 5	No	14 días	Salino
Epirubicina²	100	5-fluorouracilo	5.000	No		Salino
	50	Ifosfamida	5.000	Si	28 días	Salino
Etopósido¹	20	Floxuridina	1.000	Si	15 días (!)	Salino
		5-fluorouracilo ^{1,2}	1.000	Si	7 días (!)	Salino
		5-fluorouracilo (a 35° C)	1.000	Si	24 h	Salino
		Ifosfamida ^{1,2}	200	Si	7 días (!)	Salino
		Ifosfamida + carboplatino	200/100	Si	5 días (!)	Agua
		Ifosfamida + cisplatino	200/100	Si	5 días (!)	Agua
Floxuridina¹	1.000	5-fluorouracilo	1.000	Si	15 días	Salino
	100	Acido folínico	3	Si	48 h	Salino
		(Datos a 4 y 20° C; se pierde el 10% de la floxuridina a 40° C)				
	1.000	Acido folínico	20	Si	14 días	Salino
	120 y 400	Acido folínico	20	Si	48 h	Salino
	100 y 400	Acido folínico	3 y 96	Si	48 h, 4° C + 24 h, 40° C	Salino
		(Simulación de quimioterapia intraperitoneal, se pierde 3-6% de folínico)				
5-fluorouracilo¹	1.000	Acido folínico ^{1,2}	20	Si	15 días	Salino
		Ifosfamida ^{1,2}	200	Si	5 días	Salino

Fármaco 1	mg/100 ml	Fármaco 2	mg/100 ml	Estable?	t	Solución i.v.
	> 800	Metotrexato ^{1,2}	2,5 y 3	Si	15 días	Salino
	25	Ondansetrón ¹		No	(Incompatibilidad física)	
		Prednisolona ¹	20	?	8 h	Glucosa
		(Físicamente compatibles y no se observan alteraciones en el espectro UV)				
	1.000	Vincristina ¹	4	?	8 h	Glucosa
		(Físicamente compatibles y no se observan alteraciones en el espectro UV)				
Ifosfamida ¹	160	Mesna	260	Si	8 h	Glucosa
	330 y 500	Mesna	330 y 500	Si	24 h	Glucosa y ringer-l.
		(Físicamente compatibles, pérdida del 5% de mesna en presencia de luz)				
	8.330	Mesna	7.900	?	9 días (!)	Salino
		(Físicamente compatibles, mesna no testado)				
	5.000	Mesna	4.000	Si	14 días (!)	Salino
	60	Mesna	60	Si	24 h	GS 1/2 RL, G 5%, salino
5.000	Mesna	8.000	Si	28 días (!)	Salino	
		[Estable 9 días (!) a 37° C]				
5.000	Mesna + epirubicina	8.000/50	No	7 días	Salino	
		(Precipita más del 50% de la epirubicina)				
Metoclopramida ¹		Metotrexato		No		
		(Incompatibilidad física)				
Metotrexato ¹	20	Prednisolona	20	No	1 h	Glucosa
		(Espectro UV alterado)				
	0,8 y 10	Vincristina	0,4 y 1	?	8 h	Glucosa
		(Físicamente compatibles y no se observan alteraciones en el espectro UV)				

3) *Dispensación de Citostáticos.*

La dispensación de medicamentos citotóxicos ha de adecuarse por tanto al sistema de petición por paciente y debe cumplir los requisitos mínimos establecidos para un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, adaptados a las características propias de las mezclas IV:

- Envasado unitario e individualizado, garantizando la correcta identificación del paciente (nombre y apellidos, nº de historia clínica, ubicación, servicio) y de la composición de la mezcla (principio activo, dosis, vehículo tipo y volumen, fecha, hora, vía y forma de administración, fecha de fabricación, condiciones de conservación y caducidad)
- Acondicionamiento adecuado de manera que la mezcla preparada se dispense lista para su uso (equipos de infusión)
- La dispensación cubrirá un periodo máximo de 24 horas
- En el Servicio de Farmacia se registrará la medicación dispensada para cada paciente.

En cualquier caso, sería deseable la existencia de un procedimiento normalizado de trabajo para la dispensación de medicamentos citostáticos de administración parenteral.

Dicho procedimiento debe establecer como mínimo los siguientes pasos:

- Validación de la dispensación: antes de proceder a la dispensación se debe contrastar frente a los listados de preparación, la correcta identificación de todas las MIV preparadas y la concordancia con la prescripción médica. Se debe verificar además el correcto acondicionado exterior de la preparación, envase, irrompible y con dispositivo de cierre que minimice el riesgo de contaminación en caso de accidentes o derrames durante el transporte y almacenamiento y que garantice la protección del personal que los transporta; etiqueta en la bolsa exterior con la advertencia “medicamentos citostáticos”.
- Circuito específico de distribución: con el fin de evitar accidentes o almacenamientos en condiciones inadecuadas, los citotóxicos son dispensados de forma separada al resto de los medicamentos. En este caso la dispensación a la unidad correspondiente se realiza poco antes de la hora de administración, debiendo seguirse los mismos controles que en el párrafo anterior. Es aconsejable que el transporte lo realice personal del propio Servicio de Farmacia (celador del servicio) o personal debidamente instruido de las unidades donde se van a administrar, con el fin de observar el cumplimiento de las precauciones idóneas durante el mismo.
- Confirmación de la recepción: la dispensación se realizará a cada unidad de hospitalización o atención ambulatoria, acompañando cada MIV de una hoja identificativa (con copia) donde consten los datos de identificación del paciente y de la MIV, de forma que la enfermera de la unidad que recibe el tratamiento, compruebe que estos son correctos, firmando su recepción y devolviendo la copia firmada al servicio de Farmacia para su archivo y comprobaciones posteriores del proceso de dispensación.²⁵

7.2.4 Procedimiento para obtener el contenido de una Ampolleta.

- 1) Limpiar la ampolleta con alcohol al 70 % (romper ampolleta con una gasa)
- 2) Inclinar la ampolleta e insertar la aguja en la ampolleta sin tocar el borde del cuello donde fue quebrada
- 3) La aguja se recarga en la pared de la ampolleta con el bisel hacia abajo para evitar las partículas de vidrio.
- 4) Se recomienda utilizar aguja en filtro.²⁴

7.2.5 Procedimiento para obtener el contenido de un Vial.

- 1) Quitar la tapa protectora del sello de plástico y limpiar con alcohol al 70 %
- 2) Con la jeringa se inyecta el mismo volumen de aire al volumen de fármaco deseado
- 3) El frasco se detiene en posición invertida apoyando y sosteniendo la jeringa y con la otra mano se jala el émbolo de la jeringa para tomar el volumen deseado.²⁴

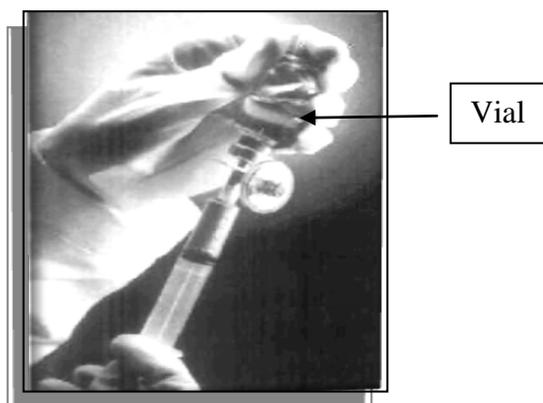


Fig. 7.12 Obtención del contenido de un vial.

7.2.6 Llenado de Infusores.

El *infusor* es un dispositivo que se utiliza para la administración de uno o varios fármacos diluidos o no, generalmente con solución salina 0.9 % y glucosa al 5 % de forma continuada y en bolus.

Lo hay de varios tipos, capacidades, características, diferentes casas comerciales. Está indicado para infusión intravenosa, percutánea, subcutánea, intraarterial y epidural y también en el ámbito intraoperatorio (tejidos blandos, cavidades corporales).

Dependiendo del tipo de equipo también se está empleando en enfermos oncológicos, control del dolor, control de síntomas inflamatorios, control de vómitos, quimioterapia, anestesia y reanimación, anestesia epidural post-operatoria, tratamiento de dolor crónico, dolor postoperatorio, tratamiento de antibióticos.

La colocación preferentemente se pondrá en la región pectoral, ya que es una zona con poca movilidad y con buena absorción. Si el estado del enfermo es confusional y/o muy agitado (que se lo pueda quitar de un tirón) se puede colocar en otras regiones como la cara interna del muslo, en la espalda a la altura del omoplato.

Ventajas de su uso:

- ❖ Para el paciente mejor calidad de vida
- ❖ Peso ligero
- ❖ Silencioso
- ❖ Fácil manejo
- ❖ Cómodo discreto
- ❖ Permite privacidad
- ❖ Tubo no acordable
- ❖ Válvula unidireccional, filtro de partículas y sistema completamente cerrado
- ❖ Sin posibilidad de contaminación
- ❖ Seguridad en la infusión y movilidad completa

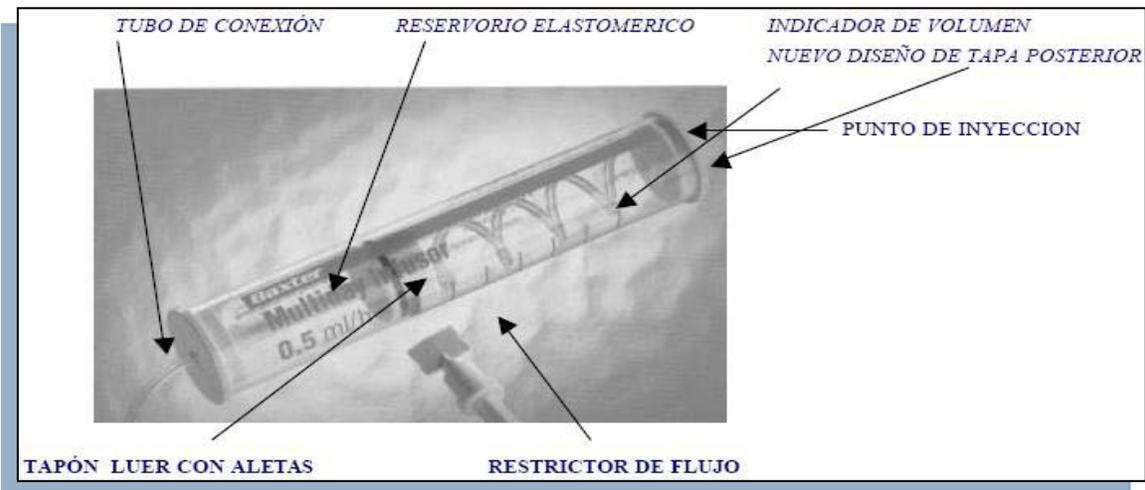


Fig. 7.13 Características de un Infusor.

Los componentes del infusor que se muestra en la figura 7.12 (Infusor de 24 horas con un flujo constante de 2 ml/hora), son los siguientes:

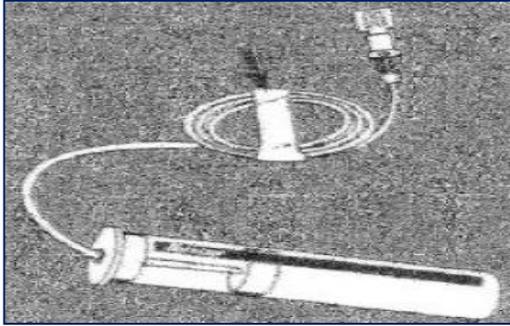
- ❖ Tapón Luer. Tiene unas aletas para facilitar su manejo.
- ❖ Restricción de flujo. Funciona como regulador del caudal de ml/hora que fluyen del infusor, generalmente está impreso el flujo en el mismo.
- ❖ Tubo de conexión. Es maleable y no acodable.
- ❖ Reservorio elastomérico. Tubo de látex que se expande al ser cargado el infusor, y que al tiempo de servir de depósito del medicamento, se aprovecha la propiedad de elasticidad como motor del dispositivo, no necesitando ninguna fuente de energía externa ni de la gravedad para su funcionamiento.
- ❖ Indicador de volumen. Señal impresa en la parte distal del reservorio que señala el volumen restante del medicamento.
- ❖ Punto de inyección. Lugar donde se acopla una jeringa de 50 cc, de capacidad con un cono Luer con rosca, que sirve para cargar el infusor.

Para cargar el infusor se requiere del material siguiente:

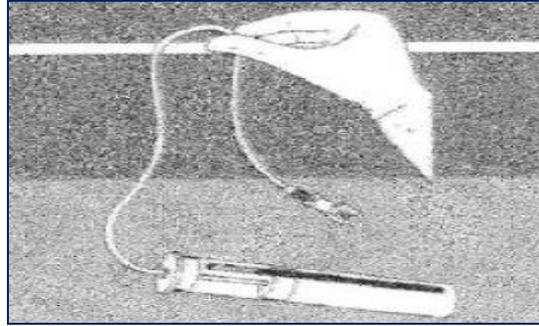
- ❖ Jeringa de 50 cc, con Luer centrado y con rosca. Sirve para preparar la mezcla de medicamento y suero e inyectarla dentro del reservorio.
- ❖ Suero fisiológico. En cantidad suficiente según la capacidad del infusor.
- ❖ Jeringa de distinta capacidad para medir la medicación de las agujas para cargar las jeringas.
- ❖ Llave de tres pasos. Para el cebado del sistema en caso necesario.
- ❖ Palomilla. Para inyectar al enfermo.
- ❖ Guantes. Para la colocación de la palomilla.
- ❖ Povidona yodada. Para desinfección de la zona de punción
- ❖ Gasas
- ❖ Apósito transparente. Para la fijación de la palomilla, protección del punto de punción y poder vigilar su estado sin necesidad de retirar el apósito.⁶⁰

Llenado del Infusor:

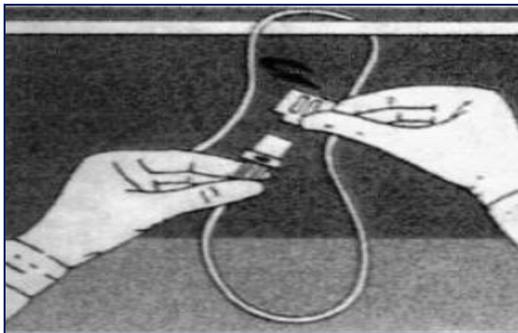
- 1) Retirar la cinta que recoge el equipo de conexión.



- 2) Colocar el restrictor de flujo y el extremo distal del tubo de conexión en una posición más elevada que el resto del sistema.



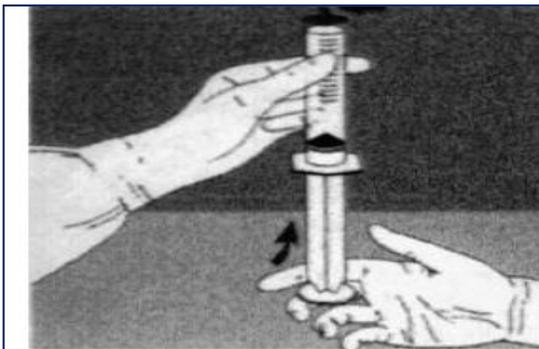
- 3) Extraer el conector del Luer lock del tubo de conexión para abrir el sistema.



- 4) Preparar la medicación en una jeringa de 50 ml con conector Luer lock rosca.



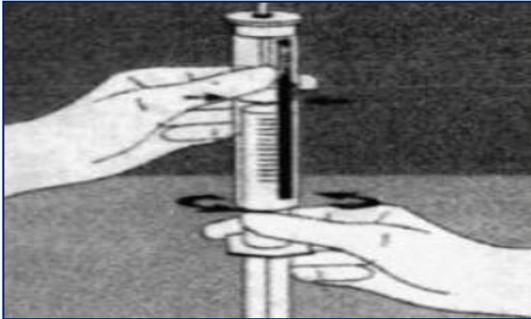
- 5) Eliminar las burbujas de la jeringa



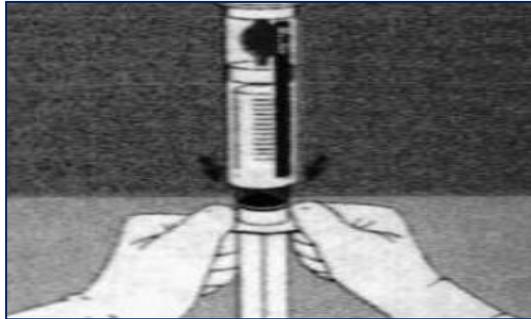
- 6) Proceder a la conexión de la jeringa en el punto de inyección situado en la parte inferior del infusor.



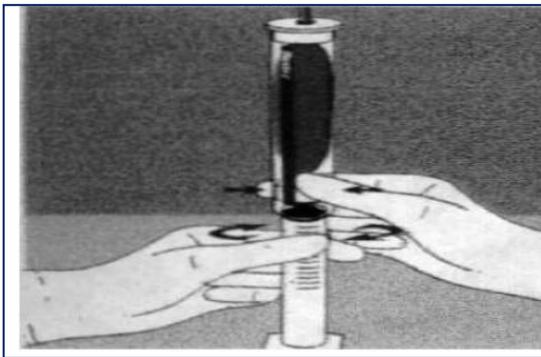
7) Manteniendo el émbolo del infusor, conectar la jeringa en el punto de inyección rotando la jeringa hasta enroscarla.



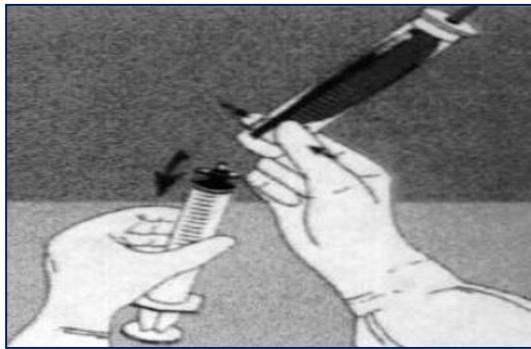
8) Retirar la mano del infusor y lentamente vaciar el contenido de la jeringa en el interior del reservorio del infusor.



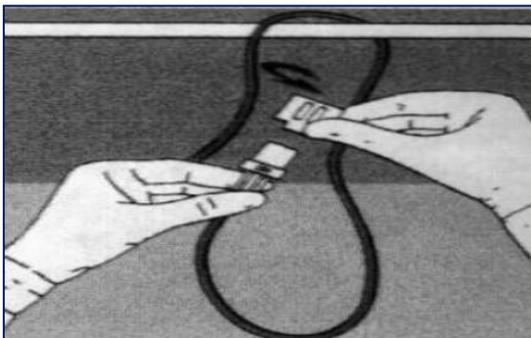
9) Desconectar la jeringa del punto de inyección rotando la jeringa desenroscada.



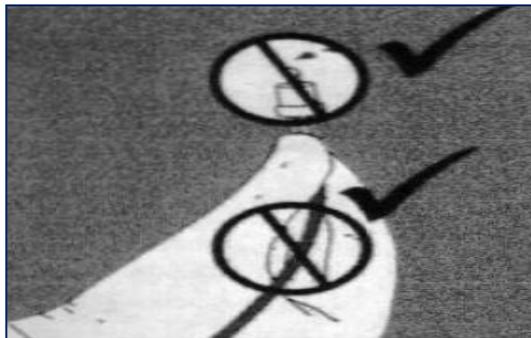
10) Continuar sujetando el émbolo del infusor hasta retirar completamente la jeringa del interior de la carcasa del infusor.



11) Confirmar que el infusor ha empezado a fluir y que no hay burbuja de aire en el tubo de conexión. Si quedan burbujas a lo largo del tubo proceder a cebar el sistema.



12) Insertar el conector Luer lock del sistema del tubo de conexión para cerrar el sistema.⁶⁰

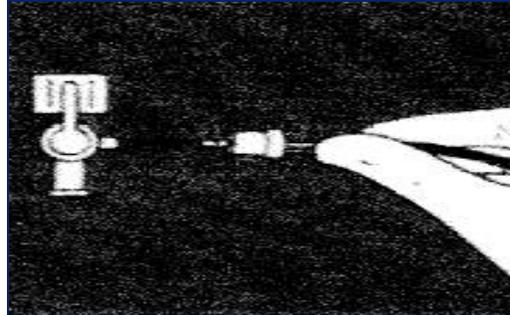


Procedimiento de Cebado del Sistema.

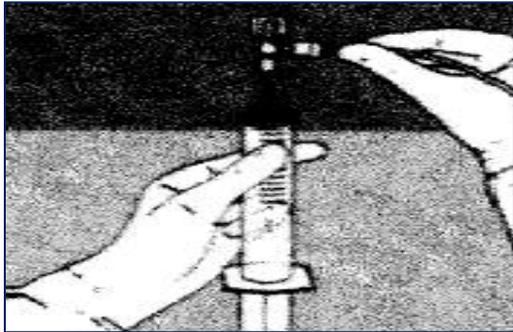
1) Si el infusor no comienza a fluir o comienza a fluir, pero hay burbujas en el tubo de conexión proceder a cebar.



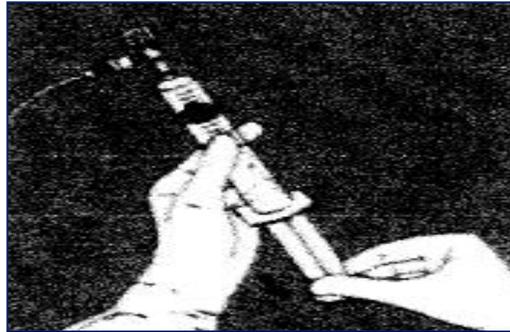
2) Conectar una llave de tres vías al restrictor de flujo.



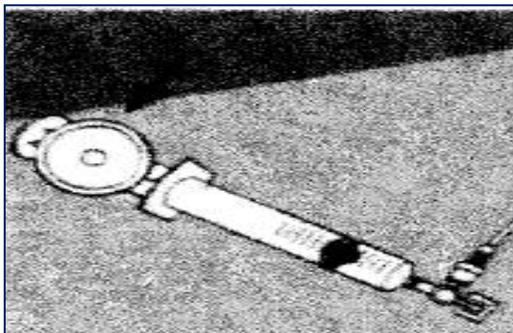
3) Conectar una jeringa de 10 ml con Luer lock a la línea de tres vías.



4) Extraer el émbolo de la jeringa para aplicar presión negativa.



5) Insertar la capa de la carcasa del infusor entre los bordes de la jeringa y del émbolo. Mantener hasta que fluya y todo el aire del tubo se haya eliminado.



6) Confirmar visiblemente que el infusor ha comenzado a fluir y que no queda ninguna burbuja en el tubo de conexión antes de utilizar el infusor.



7.2.7 Contaminación con Agentes Citostáticos.

Los citotóxicos poseen potencial carcinogénico, mutagénico y/o teratogénico. Además el contacto directo con ellos puede producir irritación de la piel, de los ojos o mucosas, o incluso debido a la actividad vesicante de alguno de ellos, ulceración y necrosis de los tejidos. Por lo tanto durante la manipulación deben mantenerse una serie de condiciones para minimizar el riesgo de exposición del personal involucrado. El riesgo de exposición durante la manipulación deriva de la generación de aerosoles, vertidos y dicho personal debe ser formado acerca de los riesgos y precauciones en el manejo de estos medicamentos y recibir adiestramiento en las técnicas de manipulación correctas, así como el material de protección.

El personal debe de conocer los manuales de preparación y manipulación de los citostáticos para realizar su función con responsabilidad y evitar de esta forma accidentes.

Por motivos de seguridad debe evitarse que las personas embarazadas o con lactancia materna intervengan en la manipulación de estos medicamentos.²⁵

7.2.7.1 Contaminación del Personal.

Después de una exposición sin contacto con la piel, se deben quitar los guantes y prendas contaminadas, lavar las manos y colocar guantes nuevos. Si el citostático contacta directamente con la piel del manipulador seguir las recomendaciones de la Tabla 7.6. Si el área afectada está lacerada o irritada conviene examinarla en urgencias.

En el caso de producirse un corte con una aguja o con un cristal hay que aclarar la zona con abundante agua templada, limpiar la zona con jabón y agua templada y pasar a la sala de urgencias para examinar la lesión.

Si el contacto se produce al clavarse el manipulador la aguja de inyección, no quitar la aguja, quitar el émbolo de la jeringa y retirar el citostático. Aspirar el medicamento inyectado. Si la aguja ha sido movida, insertar una nueva en el sitio de inyección y aspirar el medicamento. En la Sala de Urgencias proceder como si se tratara de una extravasación.^{53, 54,55,}

Tabla 7.7 Normas de Actuación en los Citostáticos.

CITOSTÁTICOS	NORMAS DE ACTUACIÓN
Asparaginasa	Lavar con agua
Bleomicina	Lavar con agua
Carboplatino	Lavar con agua y jabón
Carmustina	Lavar con agua. Si aparece irritación local aplicar una solución de bicarbonato sódico.

Cisplatino	Lavar con agua
Ciclofosfamida Citarabina Dacarbacina	Lavar con agua, o agua y jabón
Dactinomicina	Lavar con agua
Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina	Lavar con agua, agua y jabón o solución de bicarbonato sódico.
Etopósido Fluorouracilo Idarubicina Ifosfamida Meldaran	Lavar con agua y jabón
Metotrexato	Lavar con agua
Mitomicina	Lavar con bicarbonato de sodio 1M y después con agua y jabón
Mitoxantrona	Lavar con agua
Mecloretamina	Lavar con a agua neutralizar con bicarbonato de sodio
Tiotepa Vinblastina Vincristina	Lavar con agua

7.2.7.2 Contaminación del Área de Trabajo.

Pueden producirse derrames por accidente, durante la preparación, administración o transporte de los medicamentos citotóxicos. Todo el personal implicado en la limpieza de un derrame ha de llevar material protector (mascarilla, doble guante y bata). El material recogido en el derrame se considerará contaminado y por tanto, se colocará en una bolsa adecuada para su destrucción. Los derrames se pueden dar dentro y fuera de una CFL.

1) *Derrames en el Interior de la Cabina de Flujo Laminar.*

- a. Si se trata de pequeños derrames hay que mantener el flujo de aire vertical, cubrir con gasas húmedas el polvo o cristales esparcidos.
- b. Si el derrame es de un citostático líquido absorber con un papel o gasas seca. Con la ayuda de las gasas hay que introducir los residuos en bolsas de plástico, cerrarlas y echarlas al contenedor. Finalmente debe lavarse la superficie afectada con alcohol de 70°.
- c. Para el caso de grandes derrames hay que seguir los mismos pasos que en el caso anterior pero se debe limpiar también las superficies interiores de la cabina. Se puede proceder a la neutralización química con el correspondiente neutralizante químico si lo hay, siempre y cuando no deteriore la superficie afectada.

2) *Derrames Fuera de la Cabina de Flujo Laminar.*

Se procederá de la misma manera que en los derrames dentro de la cabina de flujo laminar, extremando las precauciones debido a la escasez de protección. El personal deberá llevar también gafas protectoras y calzas. Si existe un neutralizante específico del citostático derramado se procederá a la desactivación química, añadiendo al vertido una cantidad de neutralizante ligeramente superior al volumen de citostático derramado.

NOTA: no usar la cabina de flujo laminar si el derrame afecta al filtro HEPA.

La eficacia de los neutralizantes químicos en los derrames no está totalmente demostrada en todos los casos. No existe uniformidad de criterio en la selección del neutralizante más adecuado. En la tabla 7.7. Se reconocen los más habituales. ^{53, 54,55}

7.2.7.3 Controles de Derrames de Neutralización

Tabla 7.8 Neutralizantes Químicos.

CITOSTÁTICO	NEUTRALIZANTE
Actinomicina D	Hidróxido sódico 1 N
Ametopterina	Hidróxido sódico 1 N
Amsacrina	Hidróxido sódico 1 N
Asparaginasa	Ácido clorhídrico 1 N
Bleomocina	Hidróxido sódico 1 N, permanganato potásico 1 % (24 h)
Carboplatino	Tiosulfato sódico 5 %
Carmustina	Bicarbonato sódico al 5 % (24-48 h)
Ciclofosfamida	Hipoclorito sódico 5 % (24 h)
Cisplatino	Dilución con agua. Tiosulfato sódico
Citarabina	Ácido clorhídrico 1 N (24 h)
Dacarbacina	Ácido sulfúrico 10 % (24h)
Daunorrubicina	Hipoclorito sódico 10 % (24 h)

Doxorrubicina	Hipoclorito sódico 10 % (24 h)
Epirubicina	Hipoclorito sódico 10 % (24 h)
Etopósido	Hipoclorito sódico 5 % (24 h)
Fluorouracilo	Hipoclorito sódico 5 % (24 h)
Fludarabina	Tiosulfato sódico 5 %
Idarrubicina	Hipoclorito sódico 10 % (24 h)
Ifosfamida	Hidróxido sódico 2 N en dimetil formamida (24 h)
Mecloretamina	Tiosulfato sódico 5 % + bicarbonato sódico 5 % (45')
Melfalan	Tiosulfato sódico 5 % + hidróxido sódico 1 N (24 h)
Metotrexato	Hidróxido sódico 1 N. dilución con agua
Mitoxantrone	Hidróxido sódico 1 N (24 h)
Mitramicina	Fosfato trisódico 10 % ; hidróxido sódico 0.1 M
Paclitaxel	Acido clorhídrico 1 N
Tenipósido	Hidróxido sódico 1 N
Tiotepa	Agua hirviendo
Vinblastina	Ácido clorhídrico 1 N ; agua caliente
Vincristina	Hipoclorito sódico 5 % (24 h)
Vindesina	Hipoclorito sódico 5 % (24 h)
Vinorelbina	Hipoclorito sódico 5 % (24 h)

El equipo para derrames estará convenientemente empaquetado e identificado en un lugar fácilmente accesible.

Composición:

- ❖ Protocolo de actuación en caso de derrames
- ❖ Mascarilla para polvo y vapores desechable
- ❖ Gafas protectoras
- ❖ Dos pares de guantes, de polivinilo o neopreno
- ❖ Calzas para zapatos y bata
- ❖ Pala desechable para recoger restos de material y cristales
- ❖ Dos bolsas desechables para restos de citostáticos
- ❖ Paños y gasas absorbentes
- ❖ Escobilla recogedora
- ❖ Kit de neutralizantes químicos.^{53, 54, 55,}

7.2.8 Manejo de Desechos.

Se entiende por manejo de citostáticos el siguiente conjunto de operaciones:
Preparación de una dosis a partir de una presentación comercial.

- 1) Administración al paciente de tal dosis
- 2) Recogida / Eliminación de residuos procedentes de las actuaciones antedichas
- 3) Eliminación de excretas de pacientes en tratamiento con citostáticos
- 4) Cualquier actuación que implique un contacto potencial con el medicamento.

Así, el término manipulador de citostáticos se aplicaría al personal que realice cualquiera de las actividades mencionadas anteriormente, así como el encargado de la recepción, transporte y almacenamiento de este tipo de medicamentos.

La elaboración de mezclas de medicamentos citostáticos en un hospital debe estar centralizada en el servicio de farmacia, el cual debe contar con infraestructura y planta física adecuadas a la peligrosidad que conlleva el manejo de ellos. ^{53, 54, 55,}

Los residuos de estos medicamentos y del material que ha estado en contacto con ellos, se tratarán como material contaminado.

Fuentes de residuos:

- ❖ Medicamentos caducados
- ❖ Soluciones preparadas que no se hayan administrado.
- ❖ Restos que queden en viales o ampollas
- ❖ Derrames accidentales en la campana de seguridad biológica, durante el transporte o la administración
- ❖ Materiales utilizados en la preparación y administración, como agujas, jeringas, ampollas, viales, equipos de administración, batas, guantes, mascarillas, gorros y gafas¹⁶
- ❖ Material muy contaminado
- ❖ Excretas de pacientes

Todo material contaminado se debe:

- ❖ Disponer en bolsas plásticas no perforables o en contenedores.
- ❖ Cerrar herméticamente estas bolsas.
- ❖ Rotular con la frase *citotóxico*.
- ❖ Incinerar en hornos que alcancen 1 000° C, los que deben tener filtros de alta seguridad, para evitar la contaminación del ambiente⁵⁶

Los residuos de citotóxicos, se introducirán directamente en contenedores rígidos (de polietileno o poliestireno), de un solo uso, estancos, dotados de cierre hermético y adecuadamente señalizados. El tamaño de los contenedores estará en función del volumen de los residuos (5 L, 10 L, 15 L). Estos contenedores, para su eliminación, serán introducidos en otros más grandes (30 o 60 L) de sus mismas características.

Todos los materiales punzantes o cortantes empleados en la preparación y administración de medicamentos citotóxicos, deben depositarse en recipientes resistentes, estancos, imperforables, y dotados de tapa que permita cerrarlos herméticamente. Nunca debe separarse la jeringa de la aguja antes de eliminarla, y nunca deben reencapsularse las

agujas. No utilizar nunca sistemas de corte de agujas, puesto que aumentan el riesgo de contaminación.

Las soluciones preparadas que no se hayan administrado, deben ser devueltas al Servicio de Farmacia para su reciclaje o desecho. Se debe realizar, siempre que sea posible, neutralización previa a la eliminación.

La recogida de los contenedores se realizará con una frecuencia que vendrá determinada por el número de los mismos y por el horario de funcionamiento de cada Servicio. Debería intentarse que fuera una vez al día.

La eliminación extrahospitalaria de residuos requiere el transporte, por una empresa autorizada para ello, de los contenedores rígidos adecuadamente identificados y su posterior tratamiento que consiste en la incineración. Este proceso debe realizarse en incineradores especiales que alcancen temperaturas de 1000° C dotados de filtros de alta seguridad que impidan que los vapores que se producen durante la incineración contaminen el medio ambiente.¹⁶

La presencia de medicamentos citostáticos en las excretas puede prolongarse tras su administración por un periodo que oscila entre 48 h. y 7 días.

Por ser potencialmente tóxicas las excretas de estos pacientes deberán ser manipuladas con precaución y se eliminarán diluidas en gran cantidad de agua. Deberán ser consideradas peligrosas al menos 48 h. después de finalizar el tratamiento.^{53, 54,55,}

Tabla 7.9 Medicamentos que requieren alargar el período de precaución para el manejo de excretas tras la quimioterapia (Periodo de precaución una vez finalizada la administración).

CITOSTÁTICO	ORINA	HECES
Ciclofosfamida	3 días	5 días
Daunorubicina	6 días	7 días
Doxorubicina	6 días	7 días
Etopósido	3 días	5 días
Idarubicina	3 días	2 días
Melfalán	2 días	7 días
Mercaptopurina	2 días	5 días
Metotrexate	3 días	7 días
Mitoxantrona	6 días	7 días
Paclitaxel	3 días	3 días
Carmustina	4 días	

Cisplatino	7 días	
Dactinomicina	5 días	
Epirubicina	3 días	
Fludarabina	3 días	
Oxaliplatino	3 días	
Procarbazina	3 días	
Tenipósido	3 días	
Tiotepa	3 días	

UNIDAD 8. MEZCLAS DE NUTRICIÓN PARENTERAL.

OBJETIVO

Reconocer la importancia terapéutica de la Nutrición Parenteral de manera que sea posible preparar este tipo de soluciones intravenosas considerando los aspectos farmacéuticos y terapéuticos que influyen de manera que sea posible la entrega adecuada de una mezcla intravenosa de nutrición parenteral en condiciones de calidad y terapéuticamente adecuada.

Inicios y Evolución Histórica de La Nutrición Parenteral.

Desde los antiguos egipcios, hasta bien entrado el siglo XX se han realizado numerosos intentos para proporcionar alimentos a aquellas personas que no estaban en condiciones de alimentarse por vía oral. En Egipto se usaban enemas como forma de alimentación y de limpieza utilizando vejigas de animales como recipientes y diferentes tubos rígidos o flexibles para su administración y son los primeros datos que se conocen sobre la alimentación artificial a través del aparato digestivo por vía rectal. Los primeros datos de la nutrición parenteral son del año 1628 con Sir Christopher Wren quien logró, con la ayuda de una vejiga de cerdo como recipiente y una pluma de ganso como aguja introducir opio en la vena de un perro. En 1843, George Bernard introduce soluciones de azúcar en animales, y en 1896, Bield y Graus por primera vez en la historia, administra glucosa a un hombre. Es en la última parte del siglo XIX y a lo largo de éste cuando se desarrolla la terapia intravenosa basada ya, en conocimientos amplios de microbiología y asepsia. En 1910, Einhorn diseñó las sondas de goma fina; las cuales eran introducidas en duodeno o en la primera porción de yeyuno y, se administraba a través de ellas una mezcla de leche, lactosa y huevo crudo para alimentar a los pacientes cada 2 o 3 horas. En 1913, Henriques y Andersen incluyeron hidrolizados de proteínas en nutrición intravenosa, sin embargo este trabajo pasa desapercibido hasta que en 1936, Elman, utilizó hidrolizado de caseína al 5 % y glucosa al 5 % en perros y más tarde en, 1939 esta solución se administró en humanos. Durante la segunda guerra mundial esta mezcla de glucosa y aminoácidos se comprobó que era insuficiente para cubrir las necesidades de los soldados traumatizados y aunque la solución de este problema pasaba por aumentar el volumen o la concentración de dicha mezcla, ninguna de estas soluciones era posible porque las venas utilizadas eran de pequeño calibre. A mediados del siglo XX, en 1952, es cuando se extiende la punción de las venas de grueso calibre descritas por Aubaniac tras haberlo probado en heridos de guerra, lo que permitió el uso de concentraciones más elevadas de glucosa y aminoácidos. En 1959, Francis Moore describe el uso de la vena cava superior para la infusión de altas concentraciones de glucosa. En cuanto a la composición de la mezcla, los lípidos fueron la última fuente de energía incorporada para ser utilizada por vía venosa. En 1961 tienen éxito los trabajos de Wretling con el aceite de soya, con lo cual la grasa se incorpora definitivamente como aporte energético por vía parenteral. En 1968 Dudrick y colaboradores describen que la nutrición parenteral total puede mantener el crecimiento y el balance nitrogenado positivo y, en 1970, los médicos, Shills y Scribner, realizan los

primeros intentos en nutrición parenteral domiciliaria, con un paciente afectado de síndrome de intestino corto.¹⁰

“el advenimiento del soporte nutricional intensivo en pacientes en estado de desnutrición preoperatorio o postoperatorio bien puede ser considerado como el cuarto advenimiento en el avance en el cuidado del paciente quirúrgico en los últimos 150 años”.

8.1 Generalidades.

La alimentación humana provee dos tipos principales y seis de nutrientes:

- 1) Macronutrientes: carbohidratos, lípidos y proteínas
- 2) Micronutrientes: minerales y vitaminas

La provisión de energía está a cargo de los carbohidratos y de las grasas, mientras que las proteínas y el agua representan los materiales estructurales principalmente.

Algunos deben ser provistos en la dieta, puesto que el organismo es incapaz de sintetizarlos, a esto se le denomina *alimentos o nutrientes esenciales*.

La alimentación tiene tres propósitos:

- 1) Provisión de energía
- 2) Provisión de materiales estructurales
- 3) Provisión de compuestos para el funcionamiento metabólico celular⁹

La Academia Nacional de Ciencia recomienda el siguiente nivel calórico:

- ❖ 1 600 calorías son adecuadas para la mayoría de las mujeres inactivas y algunos adultos mayores.
- ❖ 2 200 calorías son adecuadas para la mayoría de los niños, las adolescentes, las mujeres activas y muchos hombres inactivos. Las mujeres embarazadas o que están alimentando bebés a pecho pueden necesitar más calorías.
- ❖ 2 800 calorías son adecuadas para los adolescentes, muchos hombres activos y algunas mujeres muy activas.²⁶

Metabolismo.

Conjunto de reacciones que se realizan a diferentes niveles (celular, tisular, cuerpo entero) y cuyo objetivo es proporcionar la energía para los diferentes procesos indispensables para la vida. Estas reacciones se clasifican en: Vías anabólicas y catabólicas.

- 1) ***Vías anabólicas.*** Son las que se ocupan de la síntesis de los compuestos que constituyen la estructura y la máquina corporal (por ejemplo, síntesis proteica).
- 2) ***Vías catabólicas.*** Son las que realizan procesos oxidativos que producen energía libre, por lo general en forma de fosfatos de alta energía o equivalentes reductores (por ejemplo glicólisis).

La generalización de la utilización de la NP se ha producido ante la presencia de complicaciones en los procesos de curación de los pacientes hospitalizados, que en diferentes estudios epidemiológicos han relacionado directamente con estados de mal nutrición. La malnutrición se relaciona con un incremento de las infecciones en heridas quirúrgicas, desequilibrios hidroelectrolíticos, menor respuesta ventilatoria y una disminución de la tolerancia a determinados tratamientos como la radio y quimioterapia. Se ha demostrado que la depresión del sistema inmunológico, cuando los pacientes sufren días de ayuno, unidos a estados carenciales producto de la misma enfermedad base, conduce a un aumento en las estancias hospitalarias aumentando el riesgo de morbi-mortalidad.¹⁰

La semiología metabólica permite por medio de los parámetros clínicos, antropométricos y bioquímicos evaluar el estado metabólico y nutricional del paciente. También permite realizar el seguimiento del soporte metabólico y evaluar la efectividad de este.⁹

El paciente en estado crítico exhibe un incremento en sus demandas energéticas, o sea, un gasto energético en reposo (GER) aumentado. La determinación del GER, que es muy cercano al gasto energético basal (GEB), generalmente se hace por la aplicación de las fórmulas de Harris-Benedict o de otras similares. Se acude, en principio a la nutrición parenteral total (NPT) para pasar a la más fisiológica nutrición enteral tan pronto como sea posible. Las fórmulas para determinar los gastos energéticos son valiosas y sirven en el propósito de la práctica clínica diaria pero no corresponden exactamente con, los valores que se obtienen midiendo el GER mediante calorimetría indirecta.

El soporte metabólico y nutricional por la vía parenteral en el paciente quirúrgico en quien no es posible utilizar el tracto gastrointestinal tiene como propósito la preservación o restauración de la composición corporal, específicamente de la masa celular corporal, mediante el estímulo de los procesos anabólicos para lograr un balance de nitrógeno positivo.

“La nutrición parenteral se refiere a la administración de nutrientes al organismo por ruta distinta del tracto gastrointestinal, a través del sistema circulatorio”.

La recuperación de una enfermedad crónica o aguda, o de un trauma severo, depende en gran parte del estado nutricional y de la oportuna disponibilidad de los sustratos necesarios, en la cantidad y calidad adecuada, para suplir el requerimiento energético, para la homeostasis y el metabolismo intermediario, así como la síntesis de proteínas estructurales y humorales de las enzimas y las hormonas que gobiernan los mecanismos inmunológicos de defensa y para la reparación y cicatrización de los tejidos.

La enfermedad aguda, la sepsis y el trauma son condiciones de estrés que se traducen en demandas energéticas, catabolismo acelerado y graves alteraciones metabólicas, inmunodepresión y alteración de la barrera intestinal, concomitantes con ingesta disminuida, anorexia y disfunción intestinal, lo cual resulta en rápido y progresivo deterioro de la estructura corporal.

A las condiciones que impone el ayuno (total o parcial) que acompaña a la enfermedad y al trauma, se añade la exagerada degradación de los componentes corporales, especialmente de la proteína lo que indica una desintegración de la masa celular corporal y deterioro orgánico progresivo, que de no ser corregidos, llevan indefectiblemente a un grave síndrome de acondicionamiento, a la disfunción orgánica múltiple y, finalmente a la falla multisistémica asociada con tasa de mortalidad.

La mayoría de los pacientes en estado crítico, estado caracterizado por un acentuado catabolismo proteico, requiere algún tipo de intervención nutricional, la cual debe iniciarse tan pronto como se haya logrado la estabilidad hemodinámica: generalmente entre las 24 y 48 horas de la iniciación del episodio agudo que desencadenó el estado agudo.

Se ha acusado a la NPT de ser un “veneno” por las potenciales complicaciones que tiene, como las tienen todos los procedimientos de intervención terapéutica mayor. Pues algunos autores sobreponen una ventaja de la NE.⁹

8.2 Definición de Nutrición Parenteral.

Es importante definir los siguientes términos:

- ❖ Nutrición
- ❖ Desnutrición

Nutrición.

La nutrición puede considerarse como un estado, un proceso o una ciencia. Sin embargo, para nuestro propósito se considera como un estado de los seres vivos, y se define como el estado de equilibrio físico en el cual el gasto energético y plástico de los seres vivos es repuesto con regularidad y en cantidad suficiente para mantener reservas en situaciones donde es necesario un mayor desgaste y permitir seguir cumpliendo sus funciones eficientemente.²⁶

La asimilación deficiente de alimentos por el organismo, conduce a un estado patológico de distinto grado de seriedad, de distintas manifestaciones clínicas que se llama **Desnutrición**. Esta señala toda pérdida anormal de peso del organismo, desde la más ligera hasta la más grave.

Una definición más completa es la de Ramos Galván: “*Un estado patológico, inespecífico, sistémico y potencialmente reversible originado como resultado de la deficiente utilización por las células del organismo, de los nutrientes esenciales y que se acompaña de varias manifestaciones clínicas de acuerdo a factores etiológicos, revistiendo diversos grados de intensidad*”.²⁶

Soporte Nutricional. (SN)

La desnutrición energética nutrimental es un problema presente en los pacientes que se agrava en muchas situaciones por diferentes factores. En las últimas décadas, el soporte nutricional se encuentra en lugar prioritario dentro de las medidas que han permitido una mayor sobrevivencia y mejoría de la calidad de vida.

El *soporte nutricional* denominado también nutrición artificial, es el aporte de nutrientes necesarios para mantener las funciones vitales, ya sea con nutrición parenteral total (NPT) o nutrición enteral (NE) o ambas, y está indicado cuando no es posible o adecuado utilizar la alimentación adecuada de la manera convencional.

La NPT consiste en la administración de soluciones con nutrientes por vía endovenosa, y debe ser utilizada solo cuando la nutrición enteral no es posible, también se emplea cuando la ingestión de nutrientes es inferior a un 80 % de las necesidades estimadas. La NE es el empleo de fórmulas comerciales o artesanales a través del tubo digestivo cuando de manera convencional, no se puede realizar.

El objetivo principal del soporte nutricional es reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la malnutrición, mediante el suministro de nutrientes adecuados y de manera oportuna.

La desnutrición energética es un estado anormal, inespecífico, sistémico y potencialmente reversible, que se origina como resultado de la deficiente utilización de las células del organismo de los nutrientes esenciales.

Las consecuencias de la desnutrición se traducen inicialmente en cambios bioquímicos, posteriormente afectaciones funcionales y orgánicas llegando hasta procesos complejos como disminución de la respuesta inmunitaria, incremento de la sepsis, el retardo en la cicatrización de las heridas, especialmente en los niños, llega retardo en crecimiento y desarrollo.²⁶

La nutrición enteral es la administración de nutrientes al organismo a través de la vía digestiva, utilizando medios distintos a la alimentación oral convencional.

Nutrición Parenteral.

La nutrición Parenteral (NP) se define como la administración de nutrientes al organismo, por vía endovenosa.¹⁰

Otro autor define que la nutrición parenteral (NP) consiste en la administración de nutrientes por vía intravenosa, central o periférica, lo que anteriormente se conoció como “hiperalimentación parenteral”. Se dice que es nutrición parenteral total (NPT) cuando la totalidad del aporte metabólico y nutricional se hace por esta vía de acceso venoso.

El método implica la administración simultánea de un sustrato calórico, usualmente glucosa, para proveer energía, y de un sustrato proteico, en forma de aminoácidos (AA)

esenciales y no esenciales, como fuente de nitrógeno para la síntesis proteica. A la mezcla de glucosa y aminoácidos se añaden los electrolitos y los micronutrientes (minerales y vitaminas) necesarios para suplir la demanda y asegurar la integridad o restauración tisular.

En los regímenes de nutrición prolongados, se hace necesario suministrar ácidos grasos esenciales en forma de emulsiones de grasa, a fin de evitar el desarrollo de los síndromes de deficiencia de ácidos grasos (AG).

El propósito de NP es proveer nutrientes por vía intravenosa para el mantenimiento del anabolismo en los pacientes en quienes no es posible la alimentación oral o enteral.

La NP se puede administrar a través de dos vías:

- 1) Nutrición parenteral periférica
- 2) Nutrición parenteral central

1) Nutrición Parenteral Periférica.

Es el aporte de nutrimentos esenciales por vena periférica, mediante la administración de soluciones diluidas y de baja osmolaridad para conseguir un anabolismo máximo con un mínimo de sobrecarga metabólica y osmótica. Tiene mayor aplicación en el tratamiento a corto plazo de pacientes.

2) Nutrición Parenteral Total.

Es la administración IV central a largo plazo de soluciones de aminoácidos y carbohidratos de alta concentración, para favorecer la síntesis de proteínas. Se utiliza para cubrir los requerimientos nutricionales totales de aquellos pacientes con demandas calóricas elevadas.²⁴

Objetivos de la administración de NP:

- ❖ Mantener y restablecer un adecuado estado nutricional, que se debe hacer por personal idóneo, teniendo en cuenta las condiciones específicas de cada paciente en particular para compensar la pérdida de masa corporal o proteica.
- ❖ Evitar la deficiencia en ácidos grasos esenciales
- ❖ Mantener un balance positivo de fluidos y electrolitos
- ❖ Disminuir las complicaciones quirúrgicas, las infecciones nosocomiales, con menos necesidad de tratamientos antibióticos
- ❖ Reducir las estancias hospitalarias y con ello el costo hospitalario

8.3 Oxidación de los Macroelementos.

La calidad de vida de cualquier individuo depende de sus hábitos alimenticios para su desarrollo, crecimiento y actividad vital. El objetivo de una dieta adecuada es lograr mantener una composición corporal deseable y un potencial alto de trabajo físico y mental. Las necesidades dietéticas diarias en nutrientes esenciales, incluidas fuentes de energía, dependen de la edad, el sexo, la estatura, el peso corporal y la actividad metabólica y física.²⁶

Composición Corporal Normal.

Para la evaluación nutricional, el organismo puede considerarse compuesto por la masa celular corporal o parte viva del organismo que reúne todas las células de este, rodeada de un medio interior líquido, el líquido intersticial, soportada por una estructura de sostén, el esqueleto, el tejido cartilaginoso y el tejido conectivo y con un depósito de reservas energéticas en forma de grasas, el tejido adiposo. Se ha calculado que el ser humano alberga unos cien cuatrillones de células.

Las células se agrupan para agrupar diferentes comunidades funcionales o tejidos. En el cuerpo existen tres tejidos básicos: el epitelial, el muscular y el conjuntivo o conectivo. El 40 % del cuerpo está formado por músculos.

En el aparato locomotor hemos de considerar una parte pasiva (tejido conjuntivo en general, hueso, cartílago y tendones) y otra activa: el tejido muscular, su característica fundamental reside en la capacidad de contracción, permitiendo a este proceso de acortamiento la liberación de una fuerza útil.

El tejido adiposo; debe distinguirse entre la grasa de depósito y la plástica, la primera es almacenada por el tejido adiposo y no juega ningún papel mecánico. Por el contrario, la grasa plástica tiene una función puramente mecánica por lo que no participa en acción metabólica.

El contenido total de agua en el organismo constituye de 50 a 60 % de peso del cuerpo en varones adultos y 45 a 50 % en mujeres adultas. El agua total del organismo se divide en líquido intracelular LIC (66 % total de agua del cuerpo) y extracelular LEC (intersticial e intravascular). El líquido intersticial se encuentra en torno a las células y está separado del líquido intracelular por la membrana celular, mientras que la pared capilar separa el líquido intersticial del compartimento intravascular.²⁶

Determinantes Bioquímicos.

Los marcadores bioquímicos son herramientas de valoración importantes, ya que con frecuencia permiten diagnosticar con alta confiabilidad el estado físico de cualquier individuo, a menudo indican anormalidades antes de que se detecten signos clínicos, por lo que son de uso para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades.

1) Proteínas.

Son polímeros complejos de aminoácidos que producen todas las células vivas.

1 g = 4 Kcal de energía.

2) Lípidos.

Indispensables como combustible metabólico, material para la construcción de membranas celulares y productos bioquímicos. Como fuente de energía, los lípidos proporcionan más del doble de energía con respecto a la que se obtiene de la oxidación de una cantidad equivalente de proteínas o carbohidratos y al mismo tiempo suelen ser más compactos ya que se excluye el agua de hidratación en forma de almacenamiento.

Grandes masas de lípidos se unen en células especializadas para el tejido adiposo, son un aislante de las variaciones del medio externo y sirven como cojín visceral y subcutáneo para protección de los órganos internos.

3) Carbohidratos.

Fuente importante de energía. Un adulto saludable debe recibir de 50 a 60 % del consumo calórico total en esta forma.

1g = 4 Kcal de energía. Un adulto

4) Elementos Traza.

Los minerales son elementos inorgánicos que constituyen una porción muy pequeña del peso del organismo (4 %), pero son esenciales para diversos procesos vitales, con frecuencia forman complejos fuertes con proteínas para dar lugar a unidades funcionales, como hemoglobina, tiroxina y metaloenzimas.

Valoración del Estado Nutricional.

El estado nutricional denota el grado con que se satisfacen las necesidades fisiológicas de nutrimentos, el equilibrio (o balance) entre el ingreso y las necesidades de ellos es influido por varios factores.

Las técnicas adecuadas de evaluación detectan deficiencias nutricionales, en cualquier etapa y la importancia radica en el pronto apoyo nutricional, para evitar el empeoramiento.

La valoración nutricional averigua el estado nutricional por análisis de los antecedentes clínicos, dietéticos y sociales, datos antropométricos y bioquímicos. Las conclusiones se utilizan para diseñar planes de atención nutricional en el medio ambulatorio, intrahospitalario o en el hogar.

Objetivos de la evaluación nutricional:

- ❖ Identificar a personas que necesitan apoyo nutricional intensivo para restaurar o conservar su estado nutricional
- ❖ Nutrioterapias médicas apropiadas
- ❖ Vigilar su eficacia²⁶

Métodos de Evaluación Nutricional.

La evaluación del estado nutricional se puede realizar a partir de diversos métodos, en la actualidad no existe ningún método (como único medio) para valorar en forma adecuada el estado nutricional, pues cada uno tiene alcances y limitaciones específicos.

- 1) Anamnesis
 - a. Encuesta dietética
 - b. Recopilación de consumo durante 24 horas
 - c. Registro directo de consumo
 - d. Registro de pesos y medidas de los alimentos
- 2) Peso corporal
- 3) Talla
- 4) Índice de masa corporal
- 5) Índice peso talla
- 6) Antropometría. Mediciones circunferenciales y de espesor corporal (pliegues cutáneos)
- 7) Evaluación bioquímica

1) Anamnesis.

La información obtenida de personas o poblaciones se utiliza como parte de la evaluación del estado nutricional, pues su estado físico actual depende de gran medida de todos sus antecedentes, ya sea de tipo médico (historia clínica), sociales, dietéticos y de la ingesta.

Los datos de mayor importancia para evaluar el estado nutricional referente a la historia clínica son:

- Datos de identificación
- Antecedentes patológicos personales familiares
- Capacidad de masticación, salivación, deglución
- Tratamientos farmacológicos
- Variaciones de peso (pérdidas de peso en un 10 % en un período de 6 meses)
- Problemas gastrointestinales (cirugías, problemas de absorción, diarrea, etc.)
- Farmacodependencias
- Enfermedades crónicas (neoplasias, cirugías recientes, etc.)

Por otro lado los factores socioeconómicos por sí solos, son un factor que impacta directamente en el estado nutricional de cualquier individuo los ingresos monetarios propician a la incapacidad de adquirir alimentos en cantidad y calidad suficientes, sin embargo, factores como la dependencia, las deficiencias físicas y/o mentales, edad avanzada, toxicomanías, vivir solos, son también factores importantes.

a. Encuesta Dietética.

Su práctica requiere un adecuado programa de capacitación y la utilización de un lenguaje común; es decir las unidades de medida que se van a utilizar (taza, raciones, cucharas, gramos, etc.), es importante definir la temporalidad de la encuesta (prospectiva, transversal

o retrospectiva), el período, el registro de la información y selección de tablas de referencia para calcular el contenido de nutrimentos de los alimentos considerados en la encuesta. Permite tener una orientación sobre el riesgo de presentar alteraciones en su estado fisiológico, y en algunos casos se puede predecir que alteraciones llegarán sino se corrigen las deficiencias.

b. Recopilación de Consumo Durante 24 horas.

Es una encuesta en la que hace que la persona recuerde y señale los alimentos específicos consumidos en las últimas 24 horas. Y tal dato será usado por el profesional que evalúa la información. Se requiere de una descripción detallada de todos los alimentos y bebidas consumidas durante este período de tiempo. Resulta un problema la imprecisión de los tipos y cantidades de los alimentos, además de ubicar a los alimentos chatarra. No es costosa, requiere poco tiempo, se aplica a cualquier individuo pues es solo un interrogatorio.

c. Registro Directo de Consumo.

Es el registro por parte del individuo de la ingestión de los alimentos en el momento de que son consumidos. El registro es entre 1 y 7 días.

Se registran todos los alimentos y bebidas consumidos, expresando en unidades estándar la magnitud de la ración que consume. Tiene mayor precisión que el anterior pues el registro se hace inmediatamente, sin embargo las personas analfabetas o con discapacidad mental y niños pequeños no pueden llevarse a cabo.

d. Registro de Pesos y Medidas de los Alimentos.

Se basa en el registro directo de peso o volumen de los alimentos ingeridos a lo largo de diversos períodos (1 a 7 días). Es necesario pesar y medir todos los alimentos que el individuo se sirve así como los sobrantes. Generalmente lo realiza personal capacitado, lo que es incómodo y poco práctico.

2) Peso Corporal.

El peso corporal es el índice del estado nutricional más ampliamente usado y es un indicador valioso en la desnutrición.

El SN en especial la medición del peso se usa, no solo para estimar inicialmente el estado nutricional.

3) Talla.

De manera aislada no es un indicador como tal del estado nutricional, pero al relacionarla con el peso se puede hallar evidencia de desnutrición. Entre los niños esta varía con la edad. La talla está ligada a los factores genéticos y por supuesto de la raza.

4) Índice de Masa Corporal (IMC).

El Quetelet, también conocido como MIC, que fue descrito y publicado por L. Adolph Quetelet en 1871. Explica las diferencias en la composición corporal al definir el nivel de adiposidad, con base en la relación entre el peso y la talla y así elimina la necesidad de depender en el tamaño de complejidad corporal.

El peso corporal de individuos de uno y otro sexo es proporcional al valor de la estatura elevada al cuadrado:

$$IMC = \text{Peso Kg} / \text{Talla } m^2$$

Esta relación peso/altura ha emergido de muchos estudios epidemiológicos como índice más útil de la masa corporal. Una de las principales del IMC es que no requiere el uso de tablas de referencia.

Tabla 8.1 Criterios para identificar obesidad y desnutrición a partir del IMC.

CRITERIO	IMC	CRITERIO	IMC
OBESIDAD		DESNUTRICIÓN	
Tercer grado	> 40	Primer grado	17.0 - 18.4
Segundo grado	30 - 40	Segundo grado	16.0 - 16.9
Primer grado	25 - 29.9	Tercer grado	< 16.0
Peso normal ≥ 18.5 - < 25			

5) Índice Peso Talla (IPT).

Es un buen indicador del estado nutricional actual y no requiere un conocimiento preciso de la edad. Es útil para el diagnóstico, tanto de desnutrición como sobrepeso y obesidad. Puede no diagnosticar como desnutridos a algunos niños que efectivamente lo son, por ello se recomienda el uso combinado de los índices peso/talla y talla/edad, lo que permite una evaluación más precisa. Cuando no se dispone de tablas peso/talla, este índice puede calcularse de la siguiente manera:

$$IPT(\%) = \text{Peso actual} * 100 / \text{Peso aceptable}^*$$

* Se considera como peso aceptable el peso esperado (p 50) para la talla observada.

Tabla 8.2 Criterios de IPT para identificar desnutrición.

IPT	%
Normal	90 - 110
Desnutrición	90 <
Desnutrición grave	70 <
Sobrepeso	110 >
Obesidad	120 >

6) *Antropometría.*

La antropometría es un método de evaluación del estado nutricional que se basa en las dimensiones corporales, fundamentándose en la relación estrecha que existe entre el crecimiento y desarrollo con el estado de salud. Es la técnica más usada en la evaluación nutricional, ya que proporciona información fundamentalmente acerca de la suficiencia del aporte de macronutrientes. Las determinaciones del perímetro braquial y del grosor de pliegues cutáneos permiten estimar la composición corporal, y pueden ser de utilidad cuando se usan en conjunto con el peso talla, pero no tienen ventajas si se efectúan en forma aislada, salvo cuando los valores son extremos.

Tabla 8.3 Ventajas y desventajas de las técnicas antropométricas.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Relativamente baratas	Solo evalúan crecimiento, bajo peso, sobrepeso u obesidad
Rápidas	No generan puntos de corte universales (variaciones genéticas)
Generan patrones de referencia	Requieren capacitación, experiencia y control de calidad
Susceptibles de expresión numérica absoluta o en escalas continuas	Equipo portátil
No invasivas	

a. Pliegues Cutáneos.

Es una medición circunferencial y de espesor corporal. Este método se basa en dos aseveraciones:

- Primero el grosor del tejido adiposo subcutáneo refleja una proporción constante de la grasa corporal total.
- En segundo lugar el sitio seleccionado para la medición representa el promedio del grosor del tejido adiposo subcutáneo.

Estas ecuaciones solo se usan en el lugar donde fueron derivadas. La medición es hecha tomando la piel y tejido subcutáneo adyacente entre el pulgar y el dedo índice, presionando suavemente para excluir el músculo, utilizando un aparato llamado calíper, que consta básicamente de dos pinzas (calibradas para ejercer una presión constante de 10 g/mm^2), que miden la separación determinada por la piel en una escala graduada en mm, por la forma en la que se tracciona la piel y el tejido subyacente, la medida obtenida equivale al espesor de dos veces la piel más tejido adiposo periférico.

7) *Evaluación Bioquímica.*

La valoración propiamente dicha puede detectar cambios bioquímicos específicos antes de que se manifiesten síntomas o daños en los tejidos.

Marcadores Bioquímicos del estado de Proteínas.

Las proteínas en forma de aminoácidos son necesarias para la síntesis de todas las proteínas del organismo y compuestos nitrogenados. Esta determinación tiene importancia fundamental en la estimación del estado nutricional.²⁶

Tabla 8.4 Marcadores bioquímicos del estado de proteínas.

PROTEÍNA	DESCRIPCIÓN
ALBÚMINA	Es sintetizada en el hígado Marcador bioquímico en desnutrición Vida media de 20 días Aumenta en casos de deshidratación y varían en enfermedades hepáticas, renales, infecciones graves y enfermedades sistémicas Valor normal: 3.5 – 4.5 mg/dl Valores menores de 2.1 indican agotamiento grave
PREALBÚMINA	Transtiretina o enlazante de tiroxina Vida media de 2 días Se reduce en casos de Kwashiorkor y desnutrición calórico proteico Se incrementa en afecciones renales por reducción en depuración y aumenta en pacientes quemados, y no se afecta por deshidratación Valor normal: 20 a 40 mg/dl Valores menores de 10 mg/100 ml indica agotamiento grave
TRANSFERRINA	Transporta el ión férrico en la sangre Vida media de 8 días Se reduce en desnutrición pero se limita, y los niveles responden antes que la albúmina, enfermedad hepática, síndrome nefrótico y afecciones neoplásica Valor normal: 200 – 400 mg/dl
PROTEÍNA ENLAZANTE DE RETINOL	Proteína visceral con vida media de 12 horas Responde con rapidez al agotamiento de energía y proteínas Aumenta en enfermedad renal Se reduce en hipertiroidismo, enfermedad hepática y deficiencia de zinc Valor normas: 3 – 6 mg/100 ml
RECuento DE LINFOCITOS	Índice de inmunocompetencia deprimida en desnutrición Valor normal: 2000 a 3500 células/mm ³ Menor a 1 800 cél/mm ³ indica desnutrición e inferior a 1 800 cél/mm ³ indica desnutrición grave

ÍNDICE DE CREATININA	Indica el estado de las reservas musculares o la masa magra del organismo y es indicador sensible al agotamiento proteico. Es una relación entre la creatinina real y la ideal en orina * 100. Valor normal: > 90%, en caso de desnutrición es < 60%.
INDICE CREATININA/TALLA	Hay buena correlación entre la masa muscular y la excreción de creatinina. $IC = \frac{\text{mg creatinina}/24 \text{ H} + 100}{\text{mg creatinina; ideal para esta talla}/24 \text{ H}}$
HIDROXIPROLINA	Aminoácido que se forma durante la síntesis de colágena. La excreción aumenta como síntesis proteica durante periodos de crecimiento activo, dependen de la edad Se reduce en desnutrición por agotamiento proteico o calórico Valor normal: 15 – 50 mg/día H total y < 1.3 mg/día H libre (menos del 5 %)
3-METIL HISTIDINA	Aminoácido que refleja el estado de proteínas, está en tejido muscular. Es un subproducto de la proteína muscular que se ingiere Valor normal: 3 – 9 mg/día
IGF-I	Factor de crecimiento I tipo insulina, podría ser un índice sensible en cambios a corto plazo del estado nutricional (antes somatomedina C)

Marcadores Bioquímicos del estado de Carbohidratos.

Principal fuente de energía que se obtiene por vía exógena, es necesario monitorear la concentración de estos en el paciente que recibe la nutrición. Por tanto más que predecir una deficiencia es establecer la reposición de calorías después de la nutrición artificial.

Tabla 8.5 Marcadores bioquímicos del estado de Carbohidratos.

CARBOHIDRATO	DESCRIPCIÓN
GLUCOSA	Sirven como indicador de la eficiencia de la insulina, que con frecuencia se administra con las fórmulas suplementarias para la nutrición. Su estado se vigila mediante una glucosa sanguínea. Valor normal en ayunas: 70 – 105 mg/dl
HB GLUCOSILADA	A largo plazo, se vigila el control de la glucosa. La cantidad de Hb glucosilada en los eritrocitos refleja el control de la Glucosa los últimos 2 a 3 meses. (Se mide por cromatografía en columna o por afinidad). Valor normal: 5.3 – 7.5% de Hb total
FRUCTOSAMINA	A largo plazo, la glucosa se controla mediante este análisis. Como la albúmina tiene una vida media de dos semanas, la fructosamina refleja el control de la glucosa en ese período en comparación con dos o tres meses para la Hb glucosilada. Valor normal: 2.68 mmol/L

Marcadores Bioquímicos del estado de Lípidos.

Al igual que los carbohidratos, también son fuentes de energía y de la misma forma, se monitorean después de su administración en la nutrición.

Tabla 8.6 Marcadores Bioquímicos del estado de Lípidos.

LÍPIDO	DESCRIPCIÓN
TRIGLICÉRIDOS	<p>La cantidad de triglicéridos que se encuentra en la sangre refleja el consumo de grasa de la dieta y el estado dinámico del metabolismo de los lípidos. Se administran en una emulsión constituida por aceites vegetales y el nivel en sangre se emplea para vigilar el metabolismo después de la ingestión.</p> <p>Valor normal: 40-320 mg/110 ml. De 4 a 6 horas tras la ingestión < 700 mg/100 ml</p>
ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES (AGE)	<p>Se corre el riesgo de sufrir deficiencia de AGE por desnutrición, este síndrome se manifiesta clínicamente por la caída del cabello, dermatitis escamosa y trombocitopenia. Reconfirma en el laboratorio midiendo los AGE, que son oleico, palmítico, esteárico, linoleico y araquidónico.</p> <p>Estos valores se disminuyen también en acrodermatitis enteropática, que con frecuencia se asocia a deficiencia de zinc.</p> <p>Valor normal:</p> <p>Oleico: 26 a 46 % Palmítico: 23 a 25 % Esteárico: 10 a 14 % Linoleico: 8 a 16 % Araquidónico: > 6 %</p>
ÁCIDOS GRASOS NO ESENCIALES (AGNE)	<p>Surgen como resultado de la acción de la lipasa en los triglicéridos. Se incrementan en desnutrición o ayuno prolongado, en diabetes sin control, alcoholismo, hipertiroidismo y después de ejercicio vigoroso.</p> <p>Produce en los capilares pulmonares durante los episodios de insuficiencia respiratoria, desplazan a otras moléculas de albúmina como la bilirrubina y diversos fármacos.</p> <p>Valor normal: 8 a 25 mg/100 ml</p>

Marcadores Bioquímicos del estado de Vitaminas.

Las vitaminas son compuestos orgánicos que se encuentran en diversos alimentos y son necesarios para las funciones metabólicas normales del organismo. Las pruebas bioquímicas reflejan su consumo en la dieta o los cambios metabólicos debido a alguna deficiencia o toxicidad. Las pruebas bioquímicas para determinar la concentración simplemente refleja su consumo reciente en la dieta o indican el paso de un nutriente de un órgano a otro.

Tabla 8.7. Marcadores Bioquímicos del estado de Vitaminas.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES	DESCRIPCIÓN
ACIDO ASCÓRBICO (Vitamina C)	Participa en la transferencia del ión hidrógeno y en la regulación de los potenciales intracelulares de óxido-reducción, es necesario para el metabolismo normal de los aminoácidos, síntesis de colágena, funcionamiento de leucocitos y de hormonas suprarrenales y metabolismo de ciertos fármacos. Su deficiencia causa escorbuto (afecciones hemorrágicas) Valor normal: 0.4 – 0.6 mg/100 ml.
TIAMINA (Vitamina B₁)	Funciona como coenzima para el metabolismo energético, especialmente el de los carbohidratos. La afección clínica relacionada con deficiencia crónica se llama beriberi, caracterizada por síntomas que afectan sistema nervioso y cardiovascular. Se mide por fluorometría de tiocromo o HPLC Valor normal: 0.21 – 0.43 µg/100 ml. En orina > 100 µg/24 hrs.
RIBOFLAVINA (Vitamina B₂)	Funciona principalmente como componente de dos coenzimas, el mononucleótido de flavina, y el dinucleótido de flavinadenina, estas dos catalizan reacciones redox. Su deficiencia se acompaña generalmente con deficiencia de otros nutrientes. Se determina mediante HPLC. Valor normal: 4 – 24 µg/100 ml. En orina > 120 µg/día
PIRIDOXINA (Vitamina B₆)	Compuestos que se transforman en hígado, actúan como enzimas de transaminación, participan en el metabolismo de aminoácidos y lípidos. Desempeña un papel esencial para preservar la integridad funcional del cerebro. También se requiere para formación de un ácido aminolevulínico delta, un intermediario de síntesis de porfirinas y preservación de la respuesta inmunitaria y del metabolismo endocrino. Afecciones hepáticas, Síndrome de mala absorción (SMA), urémicos, alcohólicos tienen riesgo de presentar deficiencia. La deficiencia provoca convulsiones, dermatitis y anemia sideroblástica. Valor normal: 5 a 30 ng/ml en plasma.

<p>COBALAMINA (Vitamina B₁₂)</p>	<p>Participa como coenzima en reacciones enzimáticas en hematopoyesis y el metabolismo de AG. El defecto es en la secreción de factor intrínseco (anemia perniciosa). La deficiencia también ocurre por vegetarianos estrictos. El método para su detección es ensayo microbiológico con <i>Lactobacillus leichmannii</i> o Ensayo RI. Valor normal: 100 800 pg/ml.</p>
<p>FOLATO</p>	<p>Funcionan metabólicamente como coenzima en reacciones de transferencia de un carbono, síntesis de purina, interconversiones de aminoácidos. Su deficiencia produce afecciones de la división celular y alteración de la síntesis proteica. Se presenta en SMA alcoholismo, enfermedad hepática, carcinomas, hemodiálisis crónica, anemia hemolítica y sideroblástica. Se detecta por ensayo microbiológico <i>L. casei</i> o radioensayo. Valor normal: en suero 3 a 630 ng/ml. Deficiencias de reservas < 140 ng/ml.</p>
<p>NIACINA</p>	<p>Funciona como componente de coenzimas NAD y NADP, necesarias para procesos metabólicos entre ellos la respiración de los tejidos, metabolismo de AG y glucólisis. Su deficiencia provoca pelagra, la cual se asocia a dietas bajas en niacina y triptófano. También se presenta en alcoholismo, carcinomas y enfermedad de Hartunup. Los valores son útiles para determinar el estado de desnutrición.</p>
<p>BIOTINA (Vitamina H)</p>	<p>Es una coenzima para diversas enzimas que transportan unidades carboxílicas en tejidos y desempeña una función importante en la gluconeogénesis, lipogénesis y síntesis de AG. Su deficiencia se presenta en lactantes con defecto genético en enzimas carboxilasa y biotinsinasa. Su determinación es solo para investigación.</p>

Tabla 8.8 Marcadores Bioquímicos del estado de Vitaminas.

VITAMINAS LIPOSOLUBLES	DESCRIPCIÓN
RETINOL (Vitamina A)	<p>Compuesto esencial para la visión, la diferenciación celular, el desarrollo, la reproducción y el funcionamiento inmunitario. La deficiencia ocasiona ceguera nocturna o total. Se presenta en personas con afecciones en intestino delgado e hígado. Se determina por fluorometría o HPLC Valor normal: 300 a 800 µg/L.</p>
VITAMINA D	<p>Es esencial para la formación correcta del esqueleto y la homeostasis de minerales. La exposición de la piel a la luz UV cataliza la síntesis de colecalciferol a partir de 7-deshidrocolesterol. La hidroxilación se da en hígado para formar 25-hidroxicolecalciferol (25(OH) D3). En riñón se efectúa la hidroxilación 1, 25- dihidroxicolecalciferol. Este el metabolito más activo de vitamina D estimula la absorción intestinal de calcio y fosfatos para el desarrollo de huesos y para el metabolismo y junto con la PTH estimula los huesos para incrementar la movilización de calcio y fosfatos. La deficiencia provoca una deformación de los huesos (raquitismo). Se presenta en enfermedades del intestino delgado, insuficiencia renal y hepática, afecciones hepatobiliares, hipoparatiroidismo y el uso de fármacos anticonvulsivos. Valor normal: 25(OH) D3 es 22 a 42 ng/ml y 30 a 53 pg/ml para (1, 25 (OH) 2D3).</p>
TOCOFEROL (Vitamina E)	<p>Es un antioxidante poderoso. Evita la oxidación de AG no saturados atrapando los radicales libres. Es importante para la integridad de membrana celular del metabolismo de fármacos, biosíntesis de hem, transporte de electrones en la mitocondria y funcionamiento neuromuscular. La deficiencia se presenta en lactantes prematuros y pacientes que no absorben las grasas en forma normal. Su deficiencia se asocia con incremento en plaquetas y aumento en la fragilidad de los eritrocitos, que puede provocar anemia hemolítica y degeneración neurológica. Se cuantifica por HPLC Valor normal: 5 a 18 mg/L.</p>
VITAMINA K	<p>Incluye un grupo de compuestos esenciales para la formación de protrombina y por lo menos otras cinco proteínas de coagulación incluyendo los factores VII, IX y X y las proteínas C y S. El signo principal de deficiencia es la coagulación defectuosa de la sangre. Se produce en individuos con SMA y enfermedades hepáticas, así como antibióticos. Para su detección se emplea el TP que va de 11 a 15 segundos.</p>

Valoración Nutricional de Elementos Traza.

Los elementos traza son los minerales presentes en cantidades inferiores a 5g en el organismo. Son de gran importancia para preservar la vida.

Tabla 8.9. Valoración Nutricional de Elementos Traza.²⁶

ELEMENTO	DESCRIPCIÓN
HIERRO	<p>Es un constituyente de hemoglobina, mioglobina y otras enzimas, aporta oxígeno a los tejidos. Cerca del 70 % se encuentra en los eritrocitos, 5 % está en forma de mioglobina en los músculos y cerca del 20 % se almacena como ferritina en hígado, bazo y médula ósea, el restante se encuentra como componente de las enzimas oxidativas.</p> <p>La deficiencia provoca anemia.</p> <p>El hierro en circulación se valora mejor calculando la saturación de transferrina la cual es sensible al consumo reciente.</p> <p>Valor normal: en varones 20 a 250 ng/ml y en mujeres de 10 a 120 ng/ml de ferritina. La saturación de ferritina en varones es de 20 a 50 % y en mujeres de 15 a 50 %.</p>
YODO	<p>Proporciona sustrato para la síntesis de hormonas tiroideas, estas contienen el 80 % de la reserva de yodo.</p> <p>La deficiencia de yodo aparece cuando la ingesta de yoduro es < 20 mg/día, produce bocio coloide y un mixedema endémico por hipotiroidismo.</p> <p>La valoración del estado nutricional se realiza por la prueba de funcionamiento de la glándula tiroidea, T₃.</p>
FLÚOR	<p>Los huesos y los dientes contienen la mayor parte de flúor del organismo. La deficiencia de fluoruro en el ser humano provoca un aumento de la susceptibilidad a la caries dental.</p> <p>Valor normal: 0.2 a 3.2 mg/l.</p>
CINC	<p>Se encuentra en dientes, cabello, piel, hígado, músculo., leucocitos y testículos, el organismo contiene de 2 a 3 g. Se encuentra unido débilmente a la albúmina y 2 tercios a las globulinas. Existen más de 100 metaloenzimas que contienen cinc, entre ellas deshidrogenasas con (NADH), ADN y ARN, fosfatasa alcalina, superóxido dismutasa y anhidrasa carbónica.</p> <p>Participa en la duplicación y desarrollo de células, maduración sexual, fertilidad y reproducción, visión nocturna, defensas inmunitarias, agudeza del sentido del gusto, cicatrización de heridas, formación de colágena.</p> <p>Valor normal: en suero/plasma de 70 a 150 µg/100 ml. Orina 150 a 1 200 µg/día.</p>

MANGANESO	<p>Componente de varios sistemas enzimáticos, (glucosiltransferasas y fosfoenolpiruvato). Es esencial para la estructura del hueso normal. Participa bioquímicamente en la fosforilación oxidativa, el metabolismo de AG y la síntesis de proteínas, colesterol y mucopolisacáridos.</p> <p>Los signos de deficiencia incluyen mal funcionamiento reproductivo, retraso del desarrollo, formación anormal del hueso y afecciones de la tolerancia a la glucosa e hígado pues este mantiene la homeostasis de Mn.</p>
MOLIBDENO	<p>Metal de transición que forma óxidos y es un componente de una enzima pterina, esencial para la actividad de la xantina oxidasa, la sulfito y aldehído oxidasa. La deficiencia de xantina provoca convulsiones con retraso mental. La toxicidad por el sulfito desarrollando taquicardia, cefalea, náuseas, vómitos y coma.</p> <p>Ingesta suficiente de 75 a 250 mg/día en adultos y de 25 a 75 mg/día en niños de hasta 6 años.</p>
COBRE	<p>Funciona en la formación de colágena y en la preservación del recubrimiento de mielina de las fibras nerviosas. Participa en el desarrollo del esqueleto, sistema inmunitario, formación de melanina o cimentación y como componente de la enzima dismutasa de superóxido.</p> <p>Valor normal: varones 71–140 µg/100 ml. Mujeres 80–155 µg/100 ml.</p>
SELENIO	<p>Forma parte de la enzima glutatión peroxidasa, la cual metaboliza los hidroperóxidos formados a partir de los AG poliinsaturados. Forma parte de las enzimas que desyodan las hormonas tiroideas.</p> <p>Funciona como un antioxidante que actúa en conjunción con la vitamina E.</p> <p>Su deficiencia provoca miocardiopatía (Keshan).</p> <p>Valor normal: 8 a 25 µg/dl.</p>

8.4 Complicaciones de la Nutrición parenteral.

Las complicaciones de la NP pueden ser convenientemente clasificadas en: metabólicas, no metabólicas y sépticas o infecciosas.

1) *Complicaciones Metabólicas.*

Usualmente se relacionan con el metabolismo de la glucosa, y se manifiestan por hiperglucemia, hipoglucemia y alteraciones de la osmolaridad. En casos extremos de hiperglucemia y diuresis osmótica, se puede llegar al síndrome de cómo hiperglucémico hiperosmolar no cetónico, el cual en los años iniciales de la NP se caracterizaba por alta mortalidad. El conocimiento de los aspectos metabólicos involucrados, el suministro de cargas racionales de glucosa y el debido seguimiento mediante determinaciones frecuentes de glucosuria, glucometría y glucemia han disminuido estas alteraciones extremas.

La acidosis metabólica también fue una complicación cuando las preparaciones comerciales eran a base aminoácidos provenientes de degradación proteica (proteína hidrolizada); disponibilidad de las soluciones de aminoácidos cristalinos han llevado a la virtual desaparición de esta complicación.

Complicaciones metabólicas:

- a. Hipercapnia
- b. Deficiencia de ácidos grasos
- c. Hipofosfatemia
- d. Alteraciones de magnesio
- e. Alteraciones de Cromo
- f. Alteraciones de Yodo
- g. Alteraciones Cobalto
- h. Alteraciones hepáticas

a. Hipercapnia.

La retención de dióxido de carbono resulta de una excesiva administración de glucosa, con el consiguiente aumento de CO₂. Este fenómeno tiene especial importancia en los pacientes en los que se planea deshijar del ventilador mecánico.

b. Deficiencia de Ácidos Grasos.

Se presenta en pacientes que son sometidos a regímenes prolongados de NP a base de glucosa y aminoácidos solamente, Esta deficiencia se manifiesta por un síndrome clínico todavía no bien definido, el cual se caracteriza por sequedad y descamación de la piel, dermatitis, caída del cabello, alteraciones hepáticas y óseas. Por eso se recomienda la administración periódica de emulsiones de grasa, con una frecuencia no menor de una vez por semana.

c. Hipofosfatemia.

Es una complicación relativamente frecuente que ocurre como consecuencia de la elevada demanda de fosfato para suplir el alto consumo intracelular que es necesario para el metabolismo de la glucosa, la síntesis proteica y la síntesis del trifosfato de adenosina (ATP), ADN, y fosfolípidos de la membrana celular. Se calcula que se requieren entre 1 y 2 Mm de fosfato por cada gramo de nitrógeno sintetizado. La sintomatología es variada y consiste en letargia progresiva, anorexia, debilidad muscular, parestesia y dolores óseos.

d. Alteraciones de Magnesio.

También juega un papel de importancia en el metabolismo celular, el de la fosforilación oxidativa, el recambio de ATP y la integridad estructural del ADN y ARN. Los requerimientos de magnesio se ven incrementados en los pacientes sometidos a regímenes de NP que promueven la síntesis proteica y la reparación tisular. Se manifiestan signos de Trousseau, temblores y fasciculaciones musculares, hiporreflexia, ataxia y vértigo; en los casos graves, se presentan convulsiones y coma. Se previene la deficiencia con 0.35-0.45 mEq/Kg/día en forma de suplemento en la NP.

e. Cromo.

La deficiencia resulta en un síndrome tipo diabético, en tanto que la de cobre se manifiesta por leucopenia y anemia.

f. Yodo.

Son raras las deficiencias pues es suficiente la absorción cutánea de las soluciones antisépticas para desinfectar la piel.

g. Cobalto

Es provisto a través de la administración de la vitamina B12.

h. Alteraciones de la Función Hepática.

Muy altas provisiones calóricas en forma de glucosa resultan en cuadros de disfunción hepática caracterizados por progresivo deterioro de las pruebas de función hepato celular, sobretudo en enzimas SGOT y SGPT, y de la fosfatasa alcalina. También se presentan hiperbilirrubinemias y elevación de deshidrogenasa láctica. La histología hepática de estos pacientes desarrollan un cuadro de grasa en el parénquima (esteatosis), acumulación de glucógeno, colestasis, proliferación de canalículos biliares.

2) Complicaciones no Metabólicas.

También denominadas complicaciones técnicas, generalmente son de tipo mecánico, y se relacionan con la introducción del catéter, su posición o comportamiento, o sea que se derivan básicamente de los procedimientos y equipos que se utilizan para el acceso venoso central. Este se hace generalmente bajo guía ecográfica, lo cual da un mayor margen de seguridad.⁹

En el caso de las vías periféricas la complicación más frecuente es la flebitis, debido a la irritación que provoca el material del catéter sobre la pared vascular.

En los catéteres venosos centrales puede producirse neumotórax inmediato al momento de la inserción, embolia gaseosa por la entrada de aire con dolor torácico, cianosis,

disminución de presión arterial y aumento de pulso y de la respiración, desplazamiento y migración del catéter y otros síntomas como, sensibilidad en el cuello hombro y brazo del lado de la cateterización.¹⁰

Las complicaciones derivadas de la colocación del catéter pueden ser de dos tipos:

- a. Complicaciones ocasionadas por la inserción defectuosa del catéter:
 - Neumotórax, acumulación de aire en la cavidad torácica
 - Hemotórax, acumulación de sangre en la cavidad torácica
 - Punción arterial
 - Daño al plexo branquial, red de nervios del que salen ramas inervando todos los miembros superiores y se extienden a los lados de la columna vertebral hasta el hueso axilar.
- b. Complicaciones que se relacionan con la permanencia del catéter en la vena subclavia:
 - Trombosis en la vena subclavia
 - Embolo de aire, burbujas de aire en el torrente sanguíneo.²⁴

3) *Complicaciones Sépticas.*

El paciente está en alto riesgo de desarrollar infecciones y en ellos la sepsis por catéter es la más común. La sepsis por catéter se define como la infección clínica que no tiene un origen diferente del catéter venoso, y se requiere su retiro para controlarla.⁹

Los microorganismos pueden penetrar en el catéter a través de la superficie cutánea, o a través del sistema de perfusión, o bien desde las conexiones, migrando por el catéter hacia la vía venosa y de ahí al torrente sanguíneo.

La presencia de gérmenes en el catéter no implica necesariamente la existencia de sepsis, ya que se requiere cierta cantidad de microorganismos para provocarse este cuadro clínico.

Los síntomas más sugestivos de sepsis en un paciente con vía central son:

- ❖ Síndrome febril
- ❖ Punto de inserción inflamado, enrojecido y/o doloroso
- ❖ Supuración evidente en el punto de inserción del catéter.

Las causas más comunes de bacteremia son la contaminación intraluminal y extraluminal.

1) *Contaminación Intraluminal.*

a. *Por infusión contaminada.*

Puede producirse durante el proceso de elaboración de la mezcla de nutrientes, sueros, medicación, etc.; dando lugar a la contaminación intrínseca, o bien, puede suceder durante la manipulación posterior dando lugar a la contaminación extrínseca.

b. Contaminación de las conexiones.

Se produce al manipular las conexiones, sino se protege o se toman las medidas de asepsia imprescindibles, los microorganismos penetran en el interior de la luz del catéter, se adhieren y se multiplica hasta producir bacteriemia.

2) Contaminación Extraluminal.

a. Contaminación que se origina en la piel.

Se produce cuando no se toman suficientes medidas de asepsia en la colocación del catéter o durante su mantenimiento posterior. Los microorganismos presentes en el orificio cutáneo de entrada del catéter, penetran con mucha facilidad y emigran hacia la punta de este por su superficie externa, por un efecto de capilaridad entre ésta y los tejidos circundantes.

b. Contaminación hematológica.

La contaminación de la superficie externa de la punta del catéter puede suceder en el curso de bacteriemias de otros orígenes: urinaria, intraabdominal, etc. Aunque el paciente esté en terapia antibiótica contra el microorganismo causante, una vez que el catéter es colonizado se mantiene protegido contra los mecanismos de defensa.⁹

Tabla 8.10 Complicaciones de la NP¹⁰

COMPLICACIONES MECÁNICAS	COMPLICACIONES INFECCIOSAS	COMPLICACIONES METABÓLICAS
Embolia gaseosa	Sepsis	Alteraciones electrolíticas
Desplazamiento del catéter	Bacteriemia	Hiperglucemia hipoglucemia
Migración del catéter	Contaminación: intraluminal extraluminal	
Oclusión del catéter		Déficit de micronutrientes
Neumotórax		

8.5 Nutrición Parenteral con Base Glucosada como Fuente Calórica. Mezclas 2 en 1.

Sistema 2 en 1.

Consiste en la mezcla de soluciones de glucosa (10 % - 20 % -50 %), aminoácidos (5 %, 8.5 %, 10 %), electrolitos, oligoelementos, vitaminas e insulina cristalina en una bolsa de EVA; la cual puede ser administrada según su osmolaridad a través de una vena periférica o una vena central. La infusión de los lípidos se realiza por separado de la bolsa, a través de una vena periférica o central conectado a una llave doble vía.¹²

8.5.1 Ventajas y Desventajas del Sistema 2 en 1.

Las mezclas binarias presentan la posibilidad de administrar las emulsiones lipídicas a una velocidad más rápida que la deseada, lo que puede ser asociado con efectos adversos, ya que los efectos secundarios de las emulsiones lipídicas se deben a infusiones excesivamente rápidas, y el modo idóneo de infusión es a lo largo de 12-24 horas juntamente con el resto de los nutrientes. De este modo el aclaramiento lipídico aumenta por la estimulación de la actividad periférica de la lipoproteinlipasa. Al administrarse en perfusión lenta actúa como un efecto antiinflamatorio, pero infundidas de forma IV rápida presentan un efecto proinflamatorio.

También disminuye el riesgo de hipotensión arterial por administración rápida de lípidos y se minimizan las alteraciones en intercambio gaseoso que se producen si se administra en un período de infusión rápido (8 horas) por incrementar las demandas ventilatorias y retrasar la desconexión del ventilador. Además, la infusión de emulsiones grasas que contienen LCT pueden alterar la función de los neutrófilos, el aclaramiento de las endotoxinas y la síntesis del Complemento si se administran a dosis altas en forma IV rápida (10 horas), pero no cuando la emulsión de LCT se administra a lo largo del día o con emulsiones en las que predominan MCT. Sin embargo, las mezclas binarias tienen mayor facilidad de inspección para partículas materiales, con mayor estabilidad y duración de la mezcla una vez preparada.

Pueden filtrarse a través de un filtro de retención bacteriana de 0.22 micras, mientras que las mezclas ternarias solo pueden filtrarse con un filtro de 1.2 micras, que sería efectivo para prevenir oclusión del catéter debido a agregados lipídicos o precipitados. Retiene a *Candida* pero no *Staphylococcus* o *E. coli*. A su vez las mezclas ternarias tienen mayor facilidad de contaminación que las binarias y no puede utilizarse el sistema de filtración por membrana para asegurar el control de su esterilidad.

En una mezcla binaria el principal problema es la compatibilidad de calcio y fosfato. Mientras que en las mezclas ternarias, los lípidos añaden restricciones a la preparación de la NPT porque las emulsiones grasas IV pueden romperse por alteraciones en el pH, temperatura o potencial Z de la emulsión produciendo un mayor tamaño de partícula con posibilidad de embolismo graso pulmonar si se generan partículas mayores a 6 micras.¹³

Tabla 8.11 Factores que predicen la Estabilidad.

DESESTABILIZA	ESTABILIZA
Mayor radio de AA de naturaleza ácida vs básica	Mayor radio de AA de naturaleza básica vs ácida
pH bajo (ácido)	pH alto (básico)
Sales inorgánicas	Sales orgánicas
Concentración alta de calcio y magnesio	Adición al final de la emulsión lipídica
Poco volumen de la emulsión lipídica	Concentración elevada de glucosa (2:1)

8.6 Nutrición Parenteral con Lípidos. MIV 3 en 1, todo en 1 o TNA

Sistema 3 en 1.

Las mezclas tres en uno se están utilizando desde 1970 en Francia por Joyeux y Solassol. Consiste en una mezcla de glucosa, aminoácidos, lípidos, electrolitos, oligoelementos, vitaminas e insulina cristalina en una bolsa de EVA, que puede ser administrado según su osmolaridad por una vena periférica o central.

La preparación del Sistema 3:1, requiere de un conocimiento de las incompatibilidades de los productos a mezclar, y debe ser realizado por un Químico Farmacéutico miembro de la Unidad de Terapia Nutricional.¹²

8.6.1 Ventajas y Desventajas del Sistema 3 en 1.

Ventajas.

- ❖ Conveniencia de manejo
- ❖ Menor manipulación
- ❖ Ahorro de tiempo y equipo
- ❖ Todos los nutrientes simultáneamente.

Las mezclas ternarias presentan ventajas metabólicas, garantizando el equilibrio de los procesos homeostáticos corporales y ofrecen mayor facilidad de administración, con disminución del tiempo de enfermería debido a la simplificación de su administración, requieren menos tiempo para la monitorización de la infusión, menos equipos y mayor comodidad para el paciente, reduciendo los costes de la terapia.

Disminuyen el riesgo de infección por manipulación de la vía y tienen un crecimiento de microorganismos menor que el de la emulsión grasa administrada en forma aislada.

Facilitan la NPT domiciliaria y además la incorporación de lípidos a la mezcla nutriente disminuye la osmolaridad inicial en un cuarto o medio, permitiendo su administración por vía periférica, ya que favorece la tolerancia venosa de las mezclas debido a su isotonicidad con el plasma de la emulsión lipídica y por su efecto protector del sistema venoso.¹³

En mezclas ternarias utilizar bolsas EVA que no contienen plastificantes, ya que en las bolsas de PVC en NPT con lípidos hay emigración de plastificantes, por ejemplo, DEHP dietil-exil-thalato. El oxígeno inestabiliza la mezcla por lo que se debe eliminar el oxígeno remanente en la bolsa. Las bolsas EVA son permeables al oxígeno, por lo que en mezclas que contienen vitaminas y oligoelementos se deben utilizar bolsas de doble capa.

8.7 Preparación de las Nutriciones Parenterales.

Para preparar las mezclas de NP se deben cumplir requisitos especiales cuyo objetivo es minimizar los riesgos de contaminación y errores en la prescripción. Es indispensable contar con las instalaciones del laboratorio, recurso humano, equipos, normas y procedimientos escritos.

Las áreas e instalaciones deben ser adecuadas y suficientes para el desarrollo de las actividades, disponiendo de todos los equipos y materiales de forma organizada y racional.

Algunos sectores son:

- ❖ Área de limpieza e higienización de los productos farmacéuticos y material biomédico
- ❖ Vestuarios y preárea
- ❖ Área de elaboración
- ❖ Sector de liberación y acondicionamiento
- ❖ Sector de almacenamiento
- ❖ Depósito de medicamentos y materiales

Procedimiento para la Elaboración de NP:

Todos los procedimientos deben estar escritos y validados, responder a las buenas prácticas de preparación.

- 1) *Adquisición y Recepción de Materias Primas (productos y materiales).*** Especificación técnica de las materias primas necesarias para garantizar que se cumpla con los parámetros de calidad establecidos.
- 2) *Evaluación de Prescripción Médica.*** Toda prescripción médica debe ser evaluada por el Farmacéutico en cuanto a la viabilidad técnica de su preparación y compatibilidad de los componentes entre sí, sus concentraciones máximas antes de su manipulación. Basados en la prescripción médica realizar los cálculos necesarios para la manipulación de la formulación (peso, parámetros de los componentes, etc.)

Los componentes de la preparación deben ser predeterminados para tener como resultado un producto final que cumpla las normas fisiológicas de osmolalidad y pH de la solución para poder ser administrada.

Evaluación teórica:

- Evaluar frente a los rangos y límites de las mezclas.
- Información de los fabricantes de los insumos y/o consumibles.
- Estudios de estabilidad.
- Condiciones de almacenaje.
- Rangos de estabilidad de almacenaje (Una vez mezclados).

3) *Preparación (Técnica aséptica).*

- a. Evitar la contaminación de contacto, la utilización de agujas estériles, evitar tocar las partes críticas de la jeringa (embolo, borde la jeringa) y otros elementos.
- b. Todos los productos farmacéuticos y recipientes se deben limpiar y desinfectar con etanol al 70% o alcohol isopropílico al 70 % antes de su entrada en el área de manipulación.
- c. El transporte de los materiales limpios y desinfectados se efectúa en bandejas de acero inoxidable a través de la cámara de doble puerta.
- d. El personal debe utilizar calzado, mascarillas, guantes y vestidos que no liberen partículas o fibras y sirvan como barrera protectora de partícula, como respiración, tos, sudor, cabello y piel.
- e. Todo el procedimiento aséptico debe realizarse por lo menos a 17 cm de la porción delantera del equipo de flujo laminar, en una vía libre de flujo de aire unidireccional entre el filtro HEPA y los materiales de trabajo.
- f. Realizar controles del producto final para verificar la precisión de sus componentes, estas incluyen peso e inspección visual
- g. Filtrar las soluciones de las ampollas para remover partículas
- h. Pesar la NP una vez finalizada su preparación con el fin de comprobar si es el peso esperado y el peso real está dentro de lo preestablecido
- i. El transporte de los materiales limpios y desinfectados a la sala de manipulación se debe efectuar en bandejas de acero inoxidable.

Todo el personal involucrado en el proceso debe lavarse manos, uñas y antebrazos con el antiséptico apropiado, antes de iniciar cualquier actividad en el área de preparación.

Antes, durante y después de la preparación, el farmacéutico debe comprobar, cuidadosamente, la identificación del paciente y su correspondencia con la formulación prescrita.

Secuencia:

El orden de adición es de suma importancia en la elaboración de la nutrición parenteral, esto debido a estabilidad e incompatibilidad. Algunos autores sugieren la manera de llevar a cabo esta operación, sin embargo en la práctica y en un reconocido CM se adicionan de la siguiente forma:

- 1) Fosfato de potasio
- 2) Aminoácidos
- 3) Dextrosa
- 4) Agua
- 5) Sales (cloruro de sodio al, cloruro de potasio, sulfato de magnesio)
- 6) Multivitamínico (pediátrico o adulto)
- 7) Vitamina C
- 8) Oligoelementos
- 9) Gluconato de calcio
- 10) Lípidos
- 11) Otros aditivos (insulina, heparina, vitaminas, ranitidina, carnitina, etc.,)
- 12) Glutamina y albúmina antes de las sales

4) Rotulación y Envasado.

Sigue una directriz establecida y estandarizada. Tiene la siguiente información:

- ❖ Nombre del paciente
- ❖ Número de habitación
- ❖ Historial clínico
- ❖ Composición cuantitativa y cualitativa de todos los componentes
- ❖ Osmolaridad
- ❖ Volumen total
- ❖ Velocidad de infusión
- ❖ Vía de acceso
- ❖ Fecha y hora de la preparación
- ❖ Plazo de validez
- ❖ Número secuencial de control
- ❖ Condiciones de temperatura
- ❖ Transporte
- ❖ Nombre del Farmacéutico

5) Conservación y Distribución.

- ❖ Conserva en el refrigerador a temperatura de 2-8° C
- ❖ Proteger de la luz solar directa y de la temperatura ambiente

6) *Controles de Calidad.*

- ❖ Durante toda la preparación se hace una inspección visual, para asegurar la ausencia de partículas, cambio de color, separación de fases o precipitado y la integridad del empaque.
- ❖ El cultivo microbiológico (control de esterilidad) realizado a la NP, siguiendo un programa de muestra aleatoria, asegura la calidad del producto final.
- ❖ Establecer un programa de monitoreo del control ambiental para garantizar la calidad microbiológica del área de preparación y del producto final.

7) *Validación de Procesos.*

- ❖ Los procedimientos deben estar escritos y documentados. Su objetivo es proveer que sea reproducible, y que el resultado son nutriciones de excelente calidad.
- ❖ Validación de la técnica aséptica, conocimientos acerca de la técnica de preparar productos estériles
- ❖ Validación de la técnica del vestido: cultivo de los puntos críticos de contaminación (punta de los dedos, palma y dorso de las manos y codos)
- ❖ Validación del ambiente: carga microbiológica del aire y la superficie del trabajo
- ❖ Validación de la preparación: una simulación del proceso permite evaluar las posibilidades de contaminación microbiana durante los pasos de la preparación del producto estéril.⁶⁴

8.7.1 Orden de Mezclado Manual y Automatizado.

El orden en el cual los nutrientes se combinan es definitivo en la estabilidad del producto final.

Tabla 8.12 Orden de mezclado propuesto.

ORDEN DE MEZCLA
Mezcla base Dextrosa Aminoácidos cristalinos Agua estéril para inyección
Electrolitos Fosfato de sodio* Fosfato de potasio* Cloruro de sodio Cloruro de potasio Sulfato de magnesio Gluconato de calcio
Vitaminas, Oligoelementos o ambos Multioligoelementos Oligoelementos individuales Multivitaminas** Vitaminas individuales**
* Los fosfatos deben adicionarse primero, luego el calcio ** Antes de mezclar las vitaminas y los lípidos, debe de hacerse una inspección visual de la mezcla buscando la presencia de partículas o algún precipitado

Es necesario que después de la adición de cada uno de los componentes, se haga una agitación de la mezcla con el objeto de homogeneizarla. Para ello se recomienda considerar el número de nutriciones.

Tipos de mezclado:

- 1) Sistema automatizado. Máquinas + software (más de 10)
- 2) Sistema semiautomatizado. Máquinas y/o cámaras de vacío (de 5-10)
- 3) Sistema manual. Gravedad (menos de 5)

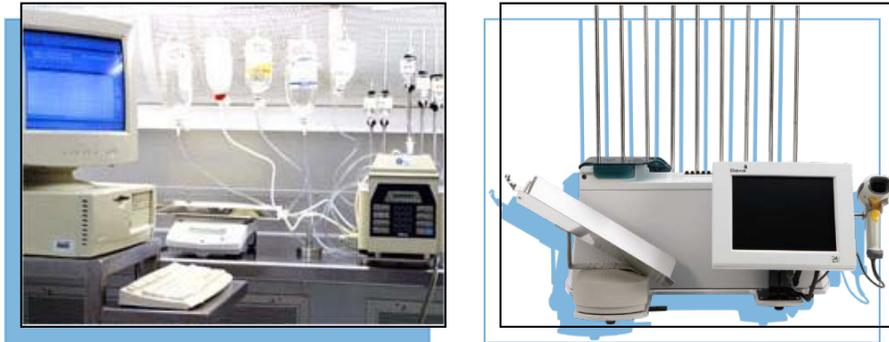


Fig. 8.1 Sistema de mezclado automatizado.



Fig. 8.2 Sistema de mezclado semiautomatizado.



Fig. 8.3 Sistema de mezclado manual.

8.7.2 Compatibilidad de Aditivos.

La estabilidad y compatibilidad son factores críticos en la administración segura y adecuada de NP, siendo responsabilidad del Farmacéutico toda vez que son determinantes de la viabilidad clínica y terapéutica de las mezclas de macro y micronutrientes.

La integridad de las emulsiones de lípidos es afectada por el pH de la emulsión y la influencia iónica de los electrolitos, las vitaminas y los minerales. Conforme disminuye el pH las sustancias emulsificantes pierden el efecto y permiten la agregación y la fusión de las partículas de grasa. También los electrolitos, especialmente los cationes divalentes (calcio y magnesio), son muy desestabilizadores cuando se agregan directamente a los lípidos.

Composición de la NP y Aspectos Fisicoquímicos.

Tabla 8.13 Soluciones para NPT.

SOLUCIÓN BÁSICA DE NPT
<i>1. Agua</i>
<i>2. Sustrato calórico (energético) en forma de dextrosa</i>
<i>3. Sustrato proteico en forma de AA cristalinos (sintéticos) esenciales y no esenciales, que proveen el nitrógeno para la síntesis proteica</i>
<i>4. Electrolitos</i>
<i>5. Vitaminas</i>
<i>6. Elementos traza</i>

Aporte Energético.

- 1) Hidratos de carbono
- 2) Lípidos

1) Hidratos de Carbono (HC).

La glucosa es universalmente el hidrato de carbono más recomendado y el mejor tolerado, es el combustible por excelencia; el único carbohidrato que utiliza el cerebro. En solución acuosa al 50 % es el sustrato calórico primordial. El aporte calórico varía desde las 200 Kcal que aporta 1 L de glucosa al 5%, hasta las 2800 Kcal que aporta el 70 %.

Al mezclar 500 ml de dextrosa con 500 ml de aminoácidos, se obtienen 1000 ml que representan 250 gramos de dextrosa (esta queda al 25 %), los cuales proveen cerca de 1000 Kcal no proteicas de origen exclusivo, carbohidratos. Esta dextrosa posee una osmolaridad muy alta, 2500 mOsm/litro, lo cual hace obligatorio su uso por vía central.

La solución de dextrosa es ácida y puede disminuir en forma significativa el pH de las emulsiones de lípidos, y como consecuencia, reducir el potencial de superficie y su estabilidad, se presenta la reacción de Maillard.

Todas las soluciones de dextrosa en agua destilada son soluciones ácidas ($\text{pH} < 4$) y esta propiedad debe considerarse en la estabilidad de la mezcla final.

2) Lípidos.

Aportan un alto contenido calórico en un escaso volumen, su osmolaridad es reducida (300 mOsm/L), lo que permite la administración por vía periférica; no irritan la pared vascular, aportan ácidos grasos esenciales, son vehículo de vitaminas liposolubles y disminuyen los efectos secundarios del uso exclusivo de los hidratos de carbono.

Los lípidos se dividen en ácidos grasos de cadena larga (LCT) que se dividen en saturados e insaturados y en estos últimos se encuentran los ácidos esenciales, también se han incorporado los de cadena media (MCT). Lo más utilizado es una mezcla entre LCT y MCT al 50 %, estos se encuentran en presentación de 10 y 20 %.

En la concentración del 10 % proveen 101 Kcal/ml, y el doble, 2.2 Kcal/ml en la concentración del 20 %. Los *lípidos de tercera generación* son oxidados con gran celeridad, tienen una mínima tendencia a depositarse en tejido adiposo, son cetogénicos más que hiperlipidémicos y son donantes de iones de hidrógeno y precursores de acetil-CoA.

Recientemente aparece una emulsión con *aceite de oliva*, el emulsificante utilizado es la lecitina de huevo, este es un fosfolípido donde parte de su estructura es compatible con los lípidos y otra (grupo fosfato) con el agua, de tal forma que en la interfase agua/aceite se forma una barrera monomolecular de lecitina que fortalece la interfase; por otro lado, el grupo fosfato expuesto frente a la fase acuosa se ioniza con carga negativa (PO_4)⁻³ lo que contribuye a la estabilidad de la emulsión mediante un mecanismo eléctrico que se traduce en potencial Zeta (45m V), es decir, cada gota de aceite posee una carga negativa lo que hace que entre ellas se repelan; por lo tanto, no se tocan, y si no se tocan, no crecen. Por ello la importancia de mantener homogéneo el tamaño de las pequeñas gotas de aceite, menor de 1 micra (0.1 a 0.5 micras).

Los emulsificadores fosfolípidos tienen una parte no-polar (Lipofílica o Hidrofóbica) que son los ácidos grasos y una parte polar (Hidrofílica o Lipofóbica) la cual está cargada negativamente. La parte polar se orienta hacia el interior del glóbulo graso y la parte hidrofílica hacia la parte externa ó superficie del glóbulo.^{9, 14}



Fig. 8.4 Emulsificador lipídico.

Los diámetros de glóbulos lipídicos para NP oscilan entre 0.4 a 1µm y se sitúan dentro del tamaño fisiológico de los quilomicrones. A mayor tamaño de la partícula mayor tendencia a desplazarse a la superficie de la emulsión y mayor probabilidad de fusión. En el rango de pH de máxima estabilidad (pH 5-10), los fosfolípidos están cargados negativamente y, a medida que disminuye el pH, la carga eléctrica del emulsificante se neutraliza y desaparecen las fuerzas repulsivas. Así, a un pH próximo a 3, el potencial Z es cero y la repulsión electrostática mínima.

El potencial de cargas negativas que se presentan en la superficie del glóbulo, generan una repulsión entre los glóbulos y de esta forma se puede mantener por largo tiempo la estabilidad de la emulsión.

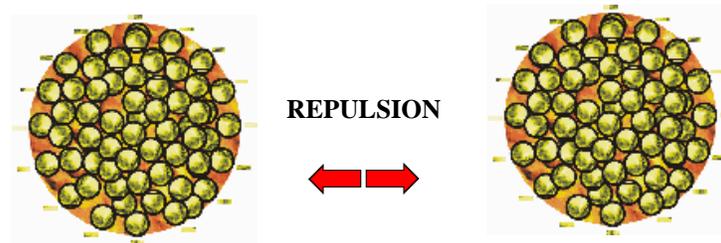


Fig. 8.5 Repulsión de glóbulos lipídicos.

Entre los factores que afectan la repulsión se encuentran:

- 1) Concentración de iones positivos
- 2) pH
- 3) Solubilizantes

1) Concentración de Iones Positivos.

- a. Na^+ y K^+ : Generalmente no hay problema a las concentraciones clínicas.
- b. Ca^{++} y Mg^{++} : Son los que más frecuentemente pueden neutralizar la carga negativa de los glóbulos.
- c. Al^{+++} : Tienen un fuerte poder neutralizante y genera alto riesgo de inestabilidad en la emulsión.

2) pH.

- a. El pH estándar de las mezclas debe estar alrededor de 6,0. Un pH bajo disminuye la estabilidad, por bajar el potencial superficial del glóbulo. Un pH alto no se considera crucial para la estabilidad.
- b. Altas concentraciones de glucosa son peligrosas para la estabilidad de la emulsión por cuanto su acidez puede neutralizar el potencial superficial del glóbulo graso.

3) Solubilizantes.

Una emulsión es la mezcla de dos líquidos inmiscibles. En el caso específico de las emulsiones para NPT, se trata de emulsiones de aceite en agua. Las principales

causas de inestabilidad en las emulsiones lipídicas son las interacciones iónicas y los cambios de pH que modifican el potencial Z.¹⁴

Emulsiones Lipídicas.

- 1) Floculación o agregación de glóbulos
- 2) Coalescencia
- 3) Cremado o creaming
- 4) Cracking

1) Floculación o Agregación de Glóbulos.

Las partículas están juntas pero no fusionadas porque todavía existe la película de emulsificante alrededor de los glóbulos. El proceso es reversible por agitación. Se presenta reducción del potencial negativo del glóbulo, baja la repulsión y se forman pequeños coágulos de glóbulos grasos.

2) Cremado o Creaming.

Se presenta cuando los agregados son de mayor tamaño y se desplazan rápidamente hacia la superficie de la emulsión formando una crema sobrenadante.

Se forma una pequeña nata blanca debida a la menor densidad de los lípidos frente al agua, pero que desaparece con la agitación (reversible).



Fig. 8.6 Cremado.

3) Coalescencia.

Ocurre fusión de agregados por rotura de la película interfacial del emulsificante y se forman glóbulos de diámetro mayor. Finalmente puede darse la rotura de la emulsión y aparecen gotas de aceite libre flotando en la superficie.

4) *Cracking.*

Se presenta al neutralizarse definitivamente el potencial superficial del glóbulo graso. Es un estado irreversible en el cual se presenta una nata amarilla que no desaparece con la agitación (*No administrar a los pacientes*).^{9, 14}

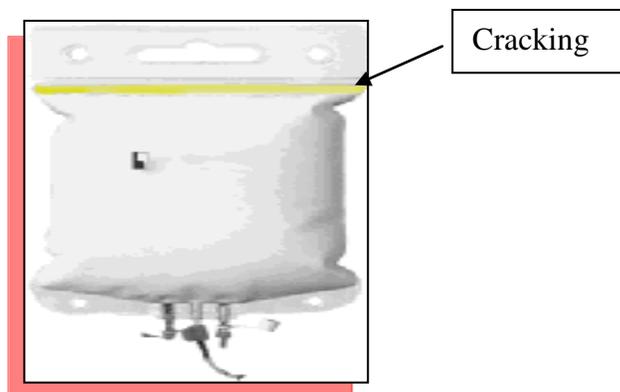


Fig. 8.7 Cracking.

Aporte Proteico.

1) *Aminoácidos Cristalinos.*

Se trata de soluciones de aminoácidos sintéticos, esenciales y no esenciales, en mezclas que son similares a la composición de la proteína corporal. Cuando se mezclan con lípidos forman una capa protectora contra otros aditivos. La mayoría de los sistemas *tres en uno* recomienda un pH de 5.4 a 6.5. Contiene aproximadamente 20 aminoácidos caracterizados por su punto isoelectrónico (PI) y su pKa que, en función del pH de la mezcla final, determinan el porcentaje de su forma iónica y su capacidad tampón.

Previenen la inestabilidad de las emulsiones lipídicas y la precipitación de calcio. Tienen la capacidad de ser hidrófilos por lo que se absorben sobre la superficie del glóbulo lipídico y los aminoácidos básicos (arginina, histidina, lisina), al presentar un PI superior al habitual, se cargan positivamente e interactúan con la negativa de los fosfolípidos; ambos potencian el efecto de barrera mecánica del emulsificante.

Compiten con los cationes divalentes y trivalentes por la unión a fosfolípidos, a la vez que actúan como quelantes de estos. Presentan problemas de degradación o incompatibilidad al mezclarlos con otros nutrientes.

- a. **Exposición a la luz.** Provoca reacciones de fotólisis; la riboflavina puede acelerar la degradación de la metionina, prolina, el triptófano y la tiroxina.
- b. **Oxidación.** Los envases EVA y PVC son permeables al oxígeno; por tanto el tiempo de almacenamiento influye negativamente en las reacciones de óxido-reducción.

- c. **Bisulfito sódico.** Es un antioxidante que se utiliza y puede reaccionar con el triptófano produciendo degradación.
- d. **Reacción de Maillard.** Es la reacción que ocurre entre el grupo amino del aminoácido y el grupo aldehído de la glucosa. Depende del tiempo; después de unos días de la mezcla, se origina una mezcla de productos poliméricos de coloración ámbar (marrón oscuro), se acelera con la temperatura.
- e. **pH.** Con valores de pH inferiores a 4, se produce hidrólisis de la prolina y la histidina.
- f. **Oligoelementos.** La presencia de cobre en la mezcla da lugar a un precipitado de sulfuro de cobre (CuS), al reaccionar con el grupo sulfhidrilo de la cisteína.

2) **Glutamina**

La glutamina es el principal aminoácido liberado en trauma múltiple, quemaduras y sepsis. La respuesta hormonal produce una movilización de aminoácidos desde el músculo esquelético para proveer energía y apoyo a la inflamación, a la respuesta inmune, al reparto tisular y a las diversas funciones del organismo.

Es el combustible principal para el enterocito aunque también para tumores de rápida proliferación y es necesario para el mantenimiento de la estructura del intestino, previene la atrofia de las vellosidades y la traslocación bacteriana. También juega un papel de importancia en el metabolismo del glutatión.

Existe un mejor balance nitrogenado, una menor tasa de infección y estancia hospitalaria con la adición de este en la NP.⁶⁴

El uso de la glutamina se recomienda en:

- 1) Enfermedades intestinales.
 - a. Síndrome del intestino corto/mal absorción
 - b. Enfermedad de Crohn
 - c. Enteritis inducida por radiación o quimioterapia
 - d. Enfermedad infecciosa
 - e. Nutrición parenteral estándar
- 2) Inmunodeficiencias
 - a. Virus de inmunodeficiencia humana
- 3) Enfermedades críticas
 - a. Quemados
 - b. Traumas múltiples
 - c. Shock séptico
 - d. Trasplante de médula ósea

Agua.

Es utilizada como vehículo de aporte de los nutrientes, se requiere 1 ml de agua/Kcal de la NP. Se suele aportar de 35 a 40 ml/Kg de peso y día.

Vitaminas.

Las vitaminas son nutrientes esenciales para los seres humanos. Químicamente se clasifican en:

- 1) **Hidrosolubles.** Ácido ascórbico o vitamina C, vitamina B1 o tiamina; vitamina B2 o riboflavina; vitamina B3 o niacina, vitamina B6 o piridoxina, ácido fólico, cianocobalamina o vitamina B12, ácido pantoténico y biotina.
- 2) **Liposolubles.** Vitamina A o retinol, vitamina D, vitamina E y vitamina K o fitoquinona.

Las vitaminas se encuentran entre los componentes menos estables, ya que se degradan completamente en las primeras 24 horas después de su adición. Los principales procesos de degradación son la fotólisis, la adsorción del plástico PVC y las reacciones redox. Cuando la degradación ocurre por exposición a la luz o adsorción hay que considerar el tiempo y el grado de exposición

Fotólisis. La luz ultravioleta (UV) es la responsable de la fotólisis química, por tanto, la luz solar produce fotodegradación en mayor medida que la artificial. El retinol (vitamina A) es la vitamina más fotosensible, con pérdidas del 100 %. Le sigue la vitamina B₂ y la vitamina K y en menor proporción la piridoxina.

Los oligoelementos se comportan como fotocatalizadores de las vitaminas hidrosolubles. Los lípidos actúan como protectores por su opacidad.

Las vitaminas sufren los procesos siguientes:

- a. **Adsorción al PVC.** La adsorción de la vitamina A depende del éster. Mientras el acetato de retinol se adsorbe.
- b. **Oxido-reducción.** La principal causa es la oxidación del ácido ascórbico y la reducción de la tiamina (vitamina B₁).
- c. **Oxidación.** El ácido ascórbico se degrada por reacción directa con el oxígeno disuelto en la mezcla. El primer paso es reversible, se forma ácido dehidroascórbico; el paso final es el ácido oxálico, altamente reactivo con el calcio, que forma un precipitado insoluble de oxalato de calcio. La velocidad de esta reacción depende de temperatura y la presencia de oligoelementos (Cu), cuya acción catalítica se minimiza por el efecto de formar complejos de la cisteína.

- d. Reducción.** La tiamina se degrada por reducción en presencia de bisulfito sódico, antioxidante utilizado en soluciones de aminoácidos. La vitamina A se degrada también. Al aumentar el pH por encima de 6.5, se produce la hidrólisis de la tiamina y se incrementa la pérdida de vitamina C.

Minerales.

Los electrolitos y el agua son nutrientes importantes en NP.

Los requerimientos son particulares para cada paciente y dependen de factores como el estado nutricional, la presencia de fístulas y, en general, de la patología y la situación clínica de cada paciente. Los electrolitos que usualmente se administran en la NP son calcio, magnesio, fósforo, cloruro, potasio y sodio.

Oligoelementos.

Se encuentran en pequeña proporción en el cuerpo humano. En este grupo se incluyen: zinc, cobre, cromo, manganeso, selenio, molibdeno, hierro y flúor.

1) Cobre.

Es un componente de metaloenzimas. Las deficiencias clínicas se presentan en: leucopenia, neutropenia, anemia que no responde a terapia con hierro, lesiones óseas en niños y disminución de los niveles de ceruloplasmina. La dosis recomendada en prematuros, neonatos y niños es de 20 µg/kg/día.

2) Cromo.

Es un oligoelemento esencial que mejora la utilización de glucosa, las manifestaciones clínicas son la intolerancia a la glucosa y neuropatía periférica.

3) Manganeso.

Es el componente de dos metaloenzimas y es cofactor en ciertas reacciones metabólicas. No se debe administrar a pacientes con colestasis debido a que se excreta por vía hepática.

4) Selenio.

Es el componente de la enzima glutatión peroxidasa. Las deficiencias clínicas son severa cardiomiopatía, miopatía musculoesquelética, aumento de la concentración de transaminasas y de creatinina y se asocia con manchas blancas en uñas. La administración con dosis elevadas se manifiesta con dermatitis, fatiga, náusea, dolor de cabeza, pérdida de pelo y uñas.

5) Molibdeno.

Es el componente de tres metaloenzimas. Su manifestación clínica incluye intolerancia a aminoácidos, taquicardia, taquipnea, dolor de cabeza severo, náuseas, vómito y ceguera nocturna. Se debe restringir en pacientes con disfunción renal.

6) Hierro.

Forma parte de la hemoglobina, de varias enzimas y proteínas. Se recomienda solo en deficiencia de hierro o bien una intolerancia.

7) Zinc.

Es el componente esencial de más de 100 enzimas. Su deficiencia se incluye en disminución en crecimiento inmadurez celular, mala cicatrización, dermatitis, anorexia, dificultad en la adaptación a la oscuridad.¹¹

Tabla 8.14 Necesidades de oligoelementos.

OLIGOELEMENTO	PACIENTE	RECOMENDACIÓN
Cobre	Prematuros, neonatos y niños Pediátricos con yeyunostomía Adulto Diarrea fístulas	20 µg/Hg/día ↑ 10-15 µg 0.3 mg 0.4-0.5 mg
Cromo	Lactantes y niños Adultos Restricción renal	0.2 µg/Kg/día 10-20 µg/Kg/día
Manganeso	Lactantes y niños	1 µg/Kg/día
Selenio	Adulto Pediatria Restricción renal	50-200 µg/día 2-3 µg/Kg/día
Molibdeno		0.25 µg/Kg/día
Zinc	Prematuros Niños a termino y lactante Adulto	400 µg/Kg/día 250 µg/Kg/día 2.5-4 mg

Son susceptibles de participar en una amplio grupo de procesos de inestabilidad, entre ellos, la floculación con lípidos por tratarse de cationes di y trivalentes, la canalización de las reacciones redox de degradación de vitaminas y la formación de complejos con aminoácidos

El zinc, el cobre y el manganeso se encuentran en un 100 % en forma de complejos, con histidina o glicina, lo que minimiza el riesgo de precipitación. Las fórmulas con cisterna, baja concentración de glucosa y carga salina elevada presentan riesgo de formación de sulfuros metálicos insolubles por precipitado del cobre y zinc.

Los oligoelementos manganeso, cobre, zinc, cromo, hierro y cobre pueden precipitarse como hidróxidos, carbonatos, sulfuros y fosfatos. En dosis excesivas de calcio y fosfato, se obtienen precipitado de fosfato cálcico, fosfato de hierro en grandes cantidades y fosfato de zinc, cobre y manganeso. La precipitación como hidróxidos depende de valores de pH superiores a 5.5.

Las sales de selenio pueden reducirse a selenio elemental insoluble cuando se añade ácido ascórbico que disminuye el pH.

Electrolitos.

Estas necesidades dependen de las pérdidas y de los niveles plasmáticos. El sodio presenta variaciones en su aporte en la desnutrición severa, y en estados de post-agresión debe restringirse ya que provocan a retener agua (edema) y en fase de estrés, la respuesta hormonal la favorece.

Tabla 8.15 Necesidades de electrolitos.

NECESIDADES DE ELECTROLITOS	
Fosfato	20-40 mmol/día
Sodio	> 60 mEq/día
Potasio	60 mEq/día
Calcio	10-15 mEq/día
Magnesio	8-20 mEq/día

Los emulsificadores de fosfolípidos mantienen una estabilidad de la dispersión de partículas, separando una carga de superficie negativa de una partícula de grasa. Los cationes en especial los divalentes, tienden a neutralizar esas cargas y permiten que ocurra la agregación y la fusión. Los requerimientos de electrolitos son variables en función de las necesidades individuales y, generalmente, no están limitados por problemas de compatibilidad para sodio y potasio.

Calcio-Fosfato.

Por el contrario, los cationes divalentes como el magnesio y el calcio pueden causar problemas de precipitado. El problema de adición de calcio y fosfato en las mezclas de NP tiene consecuencias clínicas para el paciente.

El ión fosfato es poliprótico, presenta varias constantes de disociación en solución acuosa y las distintas sales que forma con el calcio tienen diferente solubilidad. La sal monobásica (fosfato dihidrógeno) es 60 veces más soluble que la dibásica (fosfato monohidrógeno) y ésta es más soluble que el ión fosfato.

Estos precipitados pueden formarse durante el proceso de elaboración y almacenamiento, se pueden presentar dos situaciones:

1) Precipitación Inmediata.

Es visible durante el proceso de la mezcla; se forma un precipitado blanco, floculante y amorfo correspondiente al fosfato de calcio $[Ca_3 (PO_4)_2]$.

2) *Precipitación en el Tiempo.*

Ocurre por cristalización del fosfato dibásico cálcico [CaHPO₄]; aparecen cristales semitransparentes, bien definidos, pero también pueden formarse en la línea de de perfusión o en el catéter.

Este precipitado raramente es inmediato y se presenta por factores directos como son el pH, la concentración.

Tabla 8.16 Precipitación calcio-fosfato en función del pH.

pH	
5.4	Favorece forma monobásica, con menor riesgo de precipitado (96 %)
7.4	Forma dibásica
Aumentar el pH	Disminuye la solubilidad

La concentración final de calcio iónico libre depende fundamentalmente de la disociación de la sal de calcio empleada. Las sales inorgánicas (CaCl₂) están más disociadas que las sales orgánicas (gluconato de calcio). Lo mismo ocurre con las sales de fosfato; el fosfato monobásico es la elección. El glicerofosfato sódico no disociable ha demostrado estar disponible y ser compatible en un amplio rango de pH que resuelve el problema de los pacientes con alto requerimientos de calcio y fósforo.

Los factores indirectos modifican en mayor o menor grado factores directos. El magnesio ejerce un efecto positivo al formar complejos más solubles y estables con los iones fosfato, cuantitativamente más importantes que los de calcio. Este efecto se favorece al aumentar el pH y cuando la relación molar Mg/Ca es menor de 2. La incorporación de Mg después del fosfato disminuye el riesgo de precipitado de las sales fosfatocálcicas.

La temperatura elevada produce un desplazamiento de los valores de pKa del ácido fosfórico que favorecen la sal dibásica y aumentan el grado de disociación de las sales de calcio, aumentando al formación de un precipitado.

Calcio-Magnesio-Bicarbonato.

El calcio y el magnesio reaccionan con el ion bicarbonato, precipitándolo como carbonato cálcico y magnesio insoluble. Además, la incorporación de bicarbonato a la mezcla de nutrición forma dióxido de carbono que no es aconsejable.

Otros Aditivos.

1) Heparina.

Es compatible y estable en la NPT, en concentraciones limitadas, en un estudio se estableció que 2.300 UI/L son estables en NPT, aunque se recomienda utilizar una concentración máxima de 1.000 UI/L. Se reporta inestabilidad de lípidos con altas concentraciones.

2) Insulina.

Es una hormona que facilita que la glucosa se movilice de la sangre a las células del cuerpo para obtener energía.

Es compatible en NP sin lípidos. Se adsorbe a la superficie de los recipientes, ya sea vidrio o plástico. Es compatible hasta 68 UI de insulina regular por litro de mezcla, sin afectar la estabilidad del sistema.

Un litro de solución de NPT resulta de la mezcla de la solución de dextrosa y de la solución de aminoácidos.⁹

8.8 Cálculo Energético mediante Harris-Benedict (HB).^{9,10}

Toda persona requiere una provisión calórica (energética) para el debido cumplimiento de las funciones metabólicas, el mantenimiento de la temperatura corporal y la realización de su actividad física. Una adecuada nutrición es necesaria, por lo tanto, para el mantenimiento de la masa celular corporal y de más componentes estructurales, incluso los compartimientos líquidos del organismo.

El gasto metabólico, o gasto energético o calórico, se expresa en kilocalorías, que se denominan calorías (cal).

Toda persona exhibe disminución progresiva de su gasto metabólico en reposos y en su grado de actividad física con el avance de la edad, a una tasa estimada de 2 % por cada 10 años de vida adulta, con disminuciones de orden de 200 kcal/día entre los 45 y 75 años de edad y 500 kcal después de 75 años. La lactancia presupone un gasto superior a las 750 kcal/día, el embarazo de 150 a 350 kcal/día. El paciente quirúrgico exhibe un gasto bajo por su limitada actividad física, representa apenas el 15 – 20 % por encima del gasto energético basal, es decir que el paciente hospitalizado y libre de complicaciones tiene un requerimiento similar al gasto metabólico en reposo.

El hombre adulto consume entre 2300 y 2900 kilocalorías diarias y la mujer entre 1900 y 2200.

Los requerimientos calóricos de un individuo se expresan como gasto metabólico total (GMT), el cual está compuesto por el gasto correspondiente:

- 1) El metabolismo basal,
- 2) El efecto calórico específico, o acción dinámica de los alimentos,
- 3) El gasto metabólico en reposo, y

4) El gasto metabólico de la actividad física.

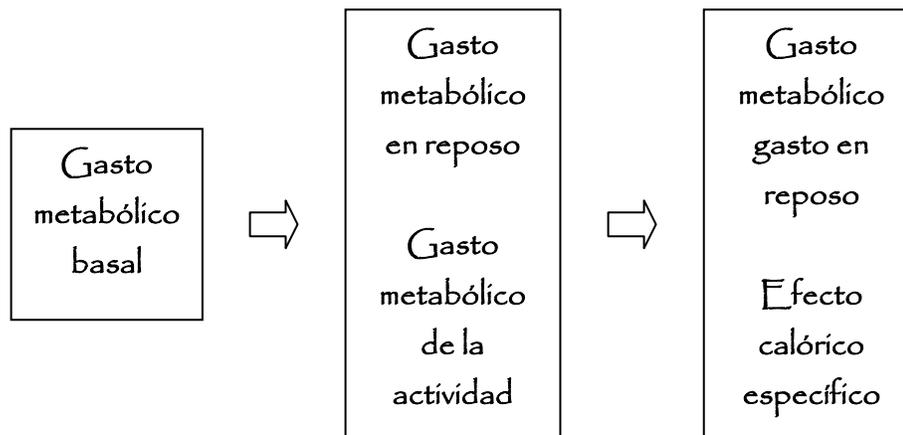


Figura 8.8 La suma del GMB y el efecto calórico específico de los alimentos que determinan el GMR. La suma del GMR y el gasto de la actividad física determinan el GMT.

Gasto Energético en Reposo. (GER)

Se denomina gasto energético en reposo al consumo calórico necesario para la realización de los procesos biológicos esenciales de una persona en estado de reposo, físico y emocional, y en condiciones de normalidad térmica ambiental y orgánica. Es el componente principal, constituye el 60 % a 75 % del gasto energético total., y esta relacionado con la composición corporal, más específicamente con la masa celular corporal.

Anteriormente se utilizó la determinación del gasto metabólico basal (GMB) o tasa de metabolismo basal (TMB), el cual corresponde al gasto energético, medido según el consumo de oxígeno. Actualmente se relacionaron el peso corporal. El metabolismo basal está directamente relacionado con la magnitud de la masa celular corporal.

El GER no se mide en condiciones basales. En la práctica, el GER y el GMB apenas difieren en menos del 10 % y, por ello, se usan indistintamente para significar lo mismo.

Actividad Física.

Es la energía utilizada durante el ejercicio. Representa el segundo componente más variable e importante. Representa el 15 – 30 % del GMT. Esta relacionado con las actividades ocupacionales y discretionales. Estas últimas se dividen en: tareas familiares, actividades sociales y aquellas que tienen que ver con ejercicio y deporte.

Efecto Calórico de los Alimentos.

Se refiere al termogénico que parece corresponder al trabajo biológico necesario para la digestión, absorción y degradación de los nutrientes. Representa el 10 % del GET del día.

Tabla 8.17 Soluciones para NPT.

SOLUCION BÁSICA DE NPT
1. Agua
2. Sustrato calórico (energético) en forma de dextrosa
3. Sustrato proteico en forma de aminoácidos cristalinos (sintéticos) esenciales y no esenciales, que proveen el nitrógeno para la síntesis proteica
4. Electrolitos
5. Vitaminas
6. Elementos traza

Gasto Metabólico en Estrés.

En general se ha considerado que el estado de estrés por trauma, sepsis o enfermedad quirúrgica aguda se acompaña de *hipermetabolismo* grave, o sea, un excesivo consumo de oxígeno y un alto gasto energético.

Determinación del Gasto Energético.

En la práctica clínica se usan diferentes métodos para estimar o predecir el GMR o para su Determinación o medición. La elección de un método específico depende de la disponibilidad de equipos, de la experiencia clínica y del estado clínico de los pacientes.⁹

Para calcular las necesidades energéticas en personas enfermas es preciso corregir el gasto metabólico basal (GMB). Uno dependiendo de la actividad física (FEf) que realice el enfermo, y otro que estará determinado por el grado de agresión (FAG) a que está sometido el paciente y que asocia a las características de la enfermedad. La ecuación de Long et al, tiene en cuenta un amplio número de situaciones de agresión y es una de las más utilizadas en la determinación de las necesidades energéticas.¹⁰

Tabla 8.18 Cálculo de las necesidades energéticas en personas enfermas (modificado de Long).

$$\text{Necesidades energéticas diarias} = \text{GMB} * \text{FAc} * \text{FAg}$$

FACTOR DE AGRESIÓN	FACTOR DE CORRECCION
Cirugía programada	1.2
Infección	1.2
Sepsis	1.6
Politraumatismo	1.4 – 1.5
Quemaduras	1.5 – 2
Cáncer	0.9 – 1.3

FACTOR DE ACTIVIDAD	FACTOR DE CORRECCIÓN
Reposo en cama	1.2
Reposo relativo	1.3
Deambulante	1.5

En el caso de que el sujeto no esté en el peso deseado el resultado se multiplica por un factor de repleción (0.8 – 1.2) positivo o negativo, dependiendo si el individuo tiene que ganar o perder peso.⁹

En 1919 Harris y Benedict publicaron un estudio que consistió en el desarrollo de la ecuación a través del análisis de regresión de mediciones de calorimetría indirecta realizadas mediante el índice de masa corporal (IMC) a 239 sujetos sanos, 136 hombres y 103 mujeres, entre los 27 y 31 años, y los 21 y 22 años respectivamente. Encontraron una correlación entre el gasto energético predicho y el gasto medido de 0.75 para hombres y 0.53 para mujeres. Esta ecuación permite estimar el GMB o GEB, el cual en la práctica clínica realmente corresponde al GER, a partir de la talla, el peso, la edad y el sexo:

Tabla 8.19 Ecuación de Harris - Benedict.

<i>GMB (hombres): $66.4730 + (13.7516 * P) + (5.0033 * T) - (67550 * E)$</i>
<i>GMB (mujeres): $655.0950 + (9.563 * P) + (1.8496 * T) - (4.6756 * E)$</i>

P = peso en Kg; A = altura en cm.; E = edad en años.

En esta ecuación, el peso representa el 80 % de la variabilidad en el valor del GMB. La estrecha correlación entre el valor que se obtiene por HB y medir realmente el intercambio gaseoso por el método de calorimetría indirecta, ha sido bien demostrada, pero tiende a sobreestimar el gasto calórico en 10 – 15 % y a ser menos exacta en desnutridos y especialmente en pacientes en estado crítico y bajo ventilación mecánica.⁹

Ejemplo:

- Peso = 49 Kg
- Estatura (A) = 145 cm
- Edad (E) = 26 años

❖ *Hombre:*

$$\text{GMB} = 66 + (13.8 * 49) + (5 * 145) - (6.8 * 26)$$

$$\text{GMB} = 1290.4 \text{ Kcal}$$

❖ *Mujer:*

$$\text{GMB} = 655 + (9.6 * 49) + (1.8 * 145) - (4.7 * 26)$$

$$\text{GMB} = 1264.2 \text{ Kcal}$$

Tabla 8.20 Necesidades energéticas.

FÓRMULA DE CÁLCULO APROXIMADO
<i>Mujeres : 1 Kcal*hora*Kg de peso teórico*0.9</i>
<i>Hombres: 1 Kcal*hora*Kg de peso teórico</i>

P = peso en Kg; A = altura en cm.; E = edad en años.

8.9 Determinación del Balance Nitrógeno (BN).

El estrés y la enfermedad, incrementan las necesidades proteicas, las recomendaciones nutricionales (RDA) de 0.8 g/kg peso/día son generalmente insuficientes en los enfermos. Los requerimientos proteicos están elevados a 1.5 e incluso 2 g de proteínas/Kg peso /día. Las necesidades de proteínas se cubren por vía parenteral en forma de soluciones de nitrógeno.¹⁰

El balance de nitrógeno (BN) es un concepto simple, el cual evalúa la diferencia entre el aporte de nitrógeno y las pérdidas. De forma general, en período de ganancia proteica el balance será positivo mientras que en situación de carencia o agresión el balance será negativo. El cálculo de balance de nitrógeno (ingesta – excreción, expresado en g de N en 24 horas) puede ser simple o complejo según el tipo de alimentación que recibe el paciente y el grado deseado de precisión de medidas.⁹

$$\text{Balance de N (g/24 horas)} = \text{nitrógeno ingerido} - \text{nitrógeno eliminado} + 4^*$$

(*) Pérdidas insensibles

Los aportes son fácilmente calculados, como en el caso de NPT (cuando se conoce el contenido proteico). En el segundo caso se aplica la fórmula $N = \text{proteínas} / 6.25$. Las proteínas tienen el 16 % de N ($100:16 = 6.25$), lo que equivale a decir que por cada 6.25 g de proteínas se consigue 1 g de N, lo cual es realidad en el caso de las proteínas de origen animal. Las pérdidas son principalmente urinarias. La FAO/OMS propuso en 1981 el valor de 500 mg/día de pérdidas insensibles, estas se corrigen en caso de aumento de pérdidas cutáneas como en el paciente quemado.

El nitrógeno urinario puede ser medido como N total en orina de 24 horas, como para un niño, sin embargo no siempre es posible y se aceptan períodos de 6 horas. Existen dos técnicas, el método de Kjeldahl y la piroquimioluminiscencia, con la ventaja de ser automatizada. El cálculo de urea urinaria representa el 80 – 90 % de N urinario total y no se tiene en cuenta el amoníaco (3 %), la creatinina (3 %) ni el ácido úrico (1 %), por lo que se puede calcular el nitrógeno ureico sobre orina de 24 horas cuando no se tiene esta tecnología.

Se cuentan con dos fórmulas para realizar tal cálculo:

1) Fórmula de Lee y Hartley (1975):

Perdida de N = urea urinaria g/24h + 1.20 / 2.14

2) Fórmula de McKenzie (1985):

Pérdida de N = urea urinaria g/24h + 4 / 2.14

Estas fórmulas son adecuadas si se aplican a adultos o al niño sano y los valores obtenidos se corrigen en caso de proteinuria así como el paciente quemado.⁹

Para traducir gramos de proteínas en gramos de N y viceversa, se tiene la siguiente fórmula:

$$\text{Gramos de proteínas} = \text{g de N} * 6.25$$

(*) Pérdidas insensibles.

Tabla 8.21 Estimación del balance nitrogenado.¹⁰

<i>BN = Nitrógeno aportado (NA) g/24h -Nitrógeno eliminado (NE) g/24h</i>
NA = N ingerido en dieta
NE = N en heces, orina y piel
N excretado por heces y piel = 2 g/24 h, eliminado N urinario no ureico = 2 g/24 h
N urinario ureico = urea urinaria (g/l) * volumen de orina (l/24 h) = urea (g/24 h) * 0.6
0.46 = factor de transformación de urea a N ureico
BN = proteína (g) 6.25 – (urea orina * 0.46 + 4)

Para que este nitrógeno no sea utilizado como sustrato energético, debe priorizarse el aporte energético (hidratos de carbono y lípidos).

Tabla 8.22 Cálculo de necesidades proteicas, según patologías¹⁰

PATOLOGÍAS	G DE NITRÓGENO /KG PESO/DIA	KCAL NO PROTEÍCAS/G DE NITRÓGENO
AGRESIÓN LEVE Buen estado nutricional, quemaduras esofágicas, cirugía traqueoesofágica	0.15	180
AGRESIÓN LEVE Desnutrición moderada, anorexia nerviosa, fístulas, s. de malabsorción	0.20	150
AGRESION MODERADA Desnutrición moderada, postoperatorio cirugía mayor, enfermedad inflamatoria intestinal, fístulas en neoplasias	0.20 – 0.25	120 - 150
AGRESIÓN SEVERA PoliItraumatizados, traumatismo cráneo encefálico, sepsis, quemados	0.25 - 0.30	80 - 120

En conclusión, el balance de nitrógeno a pesar de los límites mencionados es sin lugar a duda un parámetro indispensable en la semiología metabólica. Su principal utilidad es evaluar la eficacia del soporte nutricional y la adaptación de los aportes. El BN no permite evaluar el estado nutricional, indica solamente la pérdida o la retención global de nitrógeno sin precisar ni la modalidad ni el lugar. Sólo el estudio de recambio proteico corporal total, por medio de isótopos estables, es capaz de evaluar el flujo de síntesis y degradación de proteínas.⁹

Calorimetría Directa.

Mide la producción de calor en términos del cambio de temperatura que se produce en un medio. Cuantifica la cantidad de calor disipado por el cuerpo y requiere poca cooperación del sujeto. Sin embargo, el equipo es costoso, grande e inmóvil. Se coloca al paciente en una cámara.²⁶

Calorimetría Indirecta.

La calorimetría indirecta es el método mediante el cual se miden el tipo y la velocidad de oxidación de los sustratos y la producción de calor *in vivo* a partir de la determinación del intercambio gaseoso (consumo de oxígeno y producción de anhídrido carbónico). Esta metodología se basa en la fisiología de la oxidación de los macronutrientes.

Por cada sustrato o carburante, se requiere una cantidad conocida de oxígeno para su oxidación al tiempo que se genera una cantidad conocida de calor en forma de oxígeno y dióxido de carbono.

La calorimetría indirecta está indicada en:

- 1) Pacientes con alteración de la composición corporal:
 - a. Bajo peso
 - b. Obesidad
 - c. Amputación de miembros inferiores
 - d. Edema periférico
 - e. Ascitis
 - f. Hipoalbuminemia grave
- 2) Pacientes con dificultad para retirar el ventilador
- 3) Pacientes pre o postrasplantes de órganos
- 4) Pacientes sépticos o en estado hiperdinámico
- 5) Estados hipercatabólicos
 - ✓ Pancreatitis
- 6) Trauma
- 7) Quemaduras
- 8) S. de dificultad respiratoria aguda
- 9) Complicaciones postoperatorias
 - ✓ Respuesta deficiente al soporte nutricional

Cociente Respiratorio (RQ).

Definido como la relación entre la producción de dióxido de carbono VCO_2 /consumo de oxígeno (VO_2), es afectado por los sustratos que el cuerpo utiliza. El coeficiente respiratorio no proteico (RQnp) permite conocer las proporciones de oxidación de grasas y carbohidratos, se obtiene de la cantidad de proteína oxidada estimada a partir del nitrógeno ureico urinario y de sustraer el VO_2 de la oxidación proteica del VO_2 total.

El RQ tiene un valor de 0.71 para la oxidación de grasa, de 1.0 para la oxidación de carbohidratos y de 0.81 para la oxidación de proteína. Valores superiores a 1.0 son indicativos de lipogénesis a partir de carbohidratos.

La CI respiratoria, considerada como el patrón de oro, permite la evaluación más confiable del gasto energético total de los pacientes críticamente enfermos. Emplea el consumo de oxígeno y el equivalente calórico de este gas para determinar el GER, este se puede determinar aplicando la siguiente ecuación:

$GER = VO_2 * 4.83 \text{ kcal/L } O_2$	
VO_2	Consumo de oxígeno en litros/día
4.83	Equivalente calórico del oxígeno cuando está oxidando una combinación de carbohidratos y de grasa, a un cociente respiratorio (RQ) de 0.85

Tabla 8.23 Valores del cociente respiratorio (RQ) según el sustrato y la condición del paciente.

SUSTRATO	COCIENTE RESPIRATORIO	CONDICIÓN FISIOLÓGICA DEL PACIENTE	COCIENTE RESPIRATORIO
Carbohidratos	1.0	Lipogénesis,	1.0 - 1.2
Proteínas	0.8 - 0.82	Hiperventilación, sobrealimentación, acidosis	> 1.0
Grasas	0.7	Hipoventilación, subalimentación, alcalosis y cetosis	< 1.0
Sustrato mixto	0.85		

Se recomienda que el examen se realice una hora después de actividades de enfermería rutinaria, 30 – 60 minutos después de la administración de sedantes o analgésicos y 90 minutos antes de cambiar los parámetros ventilatorios. Múltiples factores pueden influir en la validez de la CI, tal es el caso de los pacientes con una fracción de oxígeno mayor de 60

%, situación que contraindica la prueba. Otras condiciones, como escapes en el sistema ventilatorio, en el tubo endotraqueal, presencia de tubo de tórax o fístula endotraqueal, alteran la validez de la CI. Los pacientes en programa de hemodiálisis que por la pérdida de CO₂ y acidosis metabólica por el incremento de VCO₂, se altera el cociente respiratorio.⁹

8.10 Recomendación de Nutrición Parenteral en Diversas Enfermedades en las que Comúnmente se Emplea.

Las entidades clínicas en las cuales la NP representa una modalidad terapéutica primaria, incluyen:

- ❖ Fístulas intestinales externas internas
- ❖ Fístulas pancreáticas
- ❖ Síndrome de intestino corto
- ❖ Síndrome de mala absorción
- ❖ Diarreas persistentes vómito psicogénico o hiperemesis gravidarum
- ❖ Anorexia grave
- ❖ Anorexia grave secundaria e insuficiencia respiratoria, cardíaca o renal
- ❖ Coma o depresión sensorial por lesiones neurológicas
- ❖ Trauma, sepsis, quemaduras graves y otras entidades catabólicas mayores
- ❖ Ileo paralítico

En otras condiciones clínicas, la NPT ofrece notorios beneficios, pero su uso como terapia primaria no ha sido aceptado universalmente. Entre las entidades se incluyen:

- ❖ Enfermedades inflamatoria del intestino (colitis granulomatosa de Crohn, colitis ulcerativa, enteritis tuberculosa), en las que se pueden lograr remisiones espontáneas al dejar al intestino enredoso
- ❖ Enteritis por irradiación
- ❖ Pancreatitis
- ❖ Toxicidad gastrointestinal aguda secundaria a agentes quimioterapéuticos
- ❖ Insuficiencia respiratoria bajo ventilación mecánica prolongada
- ❖ Desnutrición y úlceras de decúbito en pacientes con enfermedad debilitante crónica, paraplejia o ambas

La NP se debe contemplar también en ciertas condiciones clínicas en las que su uso puede tener todavía algunos aspectos no bien definidos:

- ❖ Neoplasias malignas
- ❖ Cáncer
- ❖ Estados de depresión de la competencia inmunológica y de los mecanismos de defensa, y
- ❖ Coma hepático, en el cual el uso de mezclas especiales basadas en aminoácidos de cadena ramificada son beneficiosas
- ❖ Soporte postoperatorio en cirugía mayor

Contraindicaciones:

- ❖ Capacidad de alimentación por vía enteral
- ❖ Enfermedad Terminal con mal pronóstico
- ❖ Estado nutricional adecuado
- ❖ Debe hacerse énfasis en que la NP no debe ser utilizada en forma rutinaria en pacientes terminales cuando no exista esperanza de mejorar la calidad de vida.⁹

Situaciones clínicas donde la NPT debe ser por lo menos, parte del manejo rutinario.

- ❖ Pacientes incapaces de absorber nutrientes por el tracto gastrointestinal
 - Resección intestinal masiva
 - Enfermedades del intestino delgado
 - Enteritis de irradiación
 - Diarrea grave
 - Vómito intratable
- ❖ Pacientes sometidos a quimioterapia de altas dosis, irradiación y trasplante de médula ósea
- ❖ Pancreatitis moderada a grave
- ❖ Desnutrición importante en presencia de un tracto GI no funcionante
- ❖ Pacientes gravemente catabólicos con mal nutrición o sin ella, cuando el tracto GI no es utilizable por 5-7 días.

Situaciones clínicas donde la NPT podría ser de utilidad.

- ❖ Cirugía mayor
- ❖ Estrés moderado
- ❖ Fístula entero cutáneas
- ❖ Enfermedad inflamatoria intestinal
- ❖ Hiperémesis gravidarum
- ❖ Pacientes moderadamente mal nutridos que requieran intervención intensiva médica o quirúrgica
- ❖ Pacientes en quienes no es posible establecer NE adecuada en los primeros 7 – 10 días de la hospitalización
- ❖ Pacientes con adherencia inflamatoria que causan obstrucción intestinal
- ❖ Pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica intensiva

Situaciones clínicas donde la NPT es de valor limitado.

- ❖ Pacientes que poseen tracto GI funcional y utilizable capaz de absorber nutrientes en forma adecuada
- ❖ Cuando la dependencia de la NPT se pueda predecir que habrá de ser menor de 5 días
- ❖ Los pacientes requieran una operación urgente no deben ser diferidos sólo a favor de la NPT
- ❖ Cuando la NPT agresiva no es aceptada por el paciente o por el responsable legal, y cuando tal acción es acorde con las políticas del hospital y con las normas legales existentes
- ❖ Pacientes cuyo pronóstico no permite asegurar un soporte nutricional agresivo
- ❖ Cuando los riesgos de la NPT parezcan exceder sus beneficios potenciales.⁹

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente trabajo de investigación recopiló ocho unidades que en conjunto cubren totalmente todo un programa adaptado en contenido para apoyar al nuevo plan de estudios de la nueva Licenciatura en Farmacia.

La información se distribuyó y organizó de acuerdo a las necesidades del programa propuesto para mejorar la comprensión en cada tema y a su vez en cada unidad que integran a la asignatura de Mezclas Intravenosas que se imparte actualmente en la FESC.

La primera unidad se destinó para mencionar generalidades de las mezclas intravenosas, incluyendo definición, clasificación e importancia, efectos adversos y contaminantes. Posteriormente se describen las características que conforman a una central de mezclas intravenosas; incluyendo para esto espacio físico, equipamiento y funcionamiento, personal necesario capacitado y la documentación mínima requerida para funcionamiento del establecimiento.

El personal farmacéutico es sin lugar a duda la parte fundamental para el correcto funcionamiento de una central de mezclas intravenosas y esto se muestra en la unidad tres. Es una de las unidades más importantes ya que incluye prácticamente toda la aplicación de las unidades restantes pues describe puntualmente cada una de las etapas del proceso que integran el ciclo completo de preparación de mezclas intravenosas (orden médica, revisión farmacéutica, apertura del perfil intravenoso, preparación, control de calidad, acondicionado y dispensación). Es aquí donde se encuentra una aportación importante por parte del Químico Farmacéutico Biólogo o bien del Licenciado en Farmacia pues se realiza la revisión farmacéutica de la previa prescripción médica y es aquí donde se pueden interceptar cuestiones de inestabilidad, incompatibilidad, excesos o insuficiencias de los requerimientos nutritivos en la nutrición parenteral o bien en las dosificaciones de antibióticos o citostáticos. También esta es la etapa donde se aplican los controles de calidad que definen si el producto es apto para cumplir su función o bien se reubica en un proceso de devolución incluyendo el almacenamiento de medicamentos o mezclas intravenosas en todo el proceso de preparación.

Se menciona y describe la técnica aséptica, técnica de lavado de manos y técnica de vestido para ingreso al área de preparación y el comportamiento que debe aplicar el personal responsable de la preparación, el cual debe de realizarse de acuerdo a los procedimientos normalizados de operación o instructivos que son los que describen cada actividad a realizar de forma reproducible y que son validados por personal calificado para constatar que se cumple con lo establecido en dichos documentos. Finalmente describe la forma en la que el personal debe de emplear el equipo de trabajo (CFL), acción de limpieza, mantenimiento y el tratamiento correcto de los residuos biológico-infecciosos.

Para dar seguimiento a la siguiente unidad se nombran los dos tipos de vías de administración intravenosa, periférica o central determinada por las necesidades del paciente; los materiales utilizados para tal fin como los catéteres o filtros que acompañan a

las bombas de infusión que trabajan a una velocidad de infusión específica mejorando el control de la misma. Los sistemas de administración que existen son macro y microgotero definidos por el número y velocidad de gotas. El tipo de infusión está determinada por las necesidades y características del paciente y puede ser perfusión intermitente, continua o bolo directo.

En la unidad cinco se exponen los controles de calidad físicos, químicos y microbiológicos aplicados y aceptados a las mezclas intravenosas, al personal, a instalaciones, medio ambiente. La calidad es aplicable a un producto o servicio y para constatar que efectivamente es apto, existen controles y programas de calidad para estar en una mejora constante.

La estabilidad y la incompatibilidad (física o química) son términos de importancia en la unidad seis y deben de ser comprendidos, pues describe los factores (luz, pH, concentración, concentración, tipo de envase, etc.) que pueden modificar a las mezclas intravenosas interviniendo con la estabilidad que al menos debe de mantenerse en un 90 %. Estos procesos se presentan durante la preparación de citostáticos o de nutrición parenteral las cuales, se describen en las últimas dos unidades que integran este programa. Estas mezclas intravenosas se utilizan para tratamiento preventivo o rehabilitatorio en pacientes afectados por patologías o accidentes que comprometen la integridad y salud de los pacientes.

Los citostáticos son medicamentos empleados en el cáncer definido como un proceso maligno celular por la pérdida en los mecanismos de control normales, aparte de la terapia intravenosa como tratamiento se incluyen radioterapia y cirugía. Existe una lista de medicamentos con un mecanismo de acción específico y que son empleados específicamente, sin embargo como medicamento que es presenta también efectos adversos o secundarios como el efecto vesicante. La preparación de estos medicamentos requiere de equipamiento y capacitación especial en el personal como los que se mencionan en la unidad tres pero es aquí donde se describe de forma específica. Estos requerimientos son indispensables también en la preparación de nutrición parenteral pero aquí es importante el orden de adición de los componentes y aditivos que conforman la fórmula básica de la nutrición parenteral, además se incluye información para calcular los requerimientos energéticos que permiten visualizar sobre los límites clínicos o químicos para evitar desestabilizar la fórmula. La adición de la fórmula se realiza de forma manual o automatizada, sin olvidar que el Farmacéutico está al frente de cada uno de estos procesos por tanto es el responsable directo de todas las actividades a realizar.

CONCLUSIONES

- ❖ Se elaboró y presentó el material de apoyo para la asignatura de mezclas intravenosas de la nueva Licenciatura en Farmacia tras la revisión hemerográfica, bibliográfica y electrónica, la información contenida en el trabajo de investigación se integró y agrupó en ocho unidades de forma lógica y secuencial para mejorar la comprensión de los temas que componen a cada unidad. La información está descrita de forma sencilla, básica y específica para optimizar los tiempos de búsqueda.
- ❖ Cumpliendo con la objetividad del trabajo de investigación también se describieron las etapas del ciclo correcto del proceso completo de preparación de mezclas intravenosas, describiendo la secuencia e importancia que existe en cada una de ellas.
- ❖ Finalmente se hace mención sobre la importantísima intervención y participación profesional del Químico Farmacéutico Biólogo y a futuro del Licenciado en Farmacia con el equipo médico en atención y cuidado del paciente en el área de la Farmacia Hospitalaria, para mejora constante del sector salud.

GLOSARIO

- ❖ **Área.** Al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.
- ❖ **Área Aséptica.** Al área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.
- ❖ **Área Crítica.** Cualquier área dentro del área controlada donde el producto estéril está expuesto al ambiente.
- ❖ **Área Limpia.** Espacio en el cual la concentración de partículas en el aire es tal que cumple con los requerimientos especificados en la clasificación de área limpia.
- ❖ **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 especificado.
- ❖ **Bacteriemia.** presencia de bacterias viables en la sangre.
- ❖ **Buenas Prácticas de Fabricación,** al 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.
- ❖ **Calibración,** al 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.
- ❖ **Carcinógeno.** Sustancias y preparados que por inhalación, ingestión o penetración cutánea, pueden producir cáncer o aumentar su frecuencia
- ❖ **Condiciones de Almacenamiento Normales.** La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65 % de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15° C y 30° C), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación.⁶⁹
- ❖ **Condiciones de Almacenamiento Particulares.** Las condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se indican en el marbete del medicamento.
- ❖ **Cuarto Limpio.** Cuarto en el cual la cantidad de partículas en el aire está controlada y hay una o más áreas limpias.
- ❖ **Dosis.** Cantidad de medicamento que se administra a un paciente para producir un efecto determinado
- ❖ **Embolia gaseosa.** La prevención depende de la habilidad para eliminar el aire del equipo intravenoso.
- ❖ **Envase Primario.** Recipiente o material que está en contacto con el medicamento.
- ❖ **Envase secundario.** Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.
- ❖ **Espasmo venoso.** Causado por un dolor que sube por el brazo, es provocado por la administración de soluciones irritantes frías, viscosas, o con un ritmo rápido de perfusión.²³
- ❖ **Especificidad.** Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

- ❖ **Esterilidad.** Ausencia de microorganismos capaces de reproducirse.
- ❖ **Estudios de Estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.
- ❖ **Exactitud.** La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia.
- ❖ **Fecha de Caducidad.** Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta el periodo de caducidad.
- ❖ **Genotóxico.** Perjudicial para el DNA, pertenecen los agentes como radiaciones o sustancias químicas que rompen el DNA, pudiendo causar mutaciones o cáncer.
- ❖ **Identidad,** a la presencia del ingrediente activo correcto en un producto medicamentoso.
- ❖ **Linealidad.** La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.
- ❖ **Lote.** Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.
- ❖ **Material de Acondicionamiento,** a los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y que no están en contacto directo con él.
- ❖ **Material Impreso (Etiqueta),** a 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.
- ❖ **Mezclas de Riesgo Bajo.** Los medicamentos mezclados bajo todas las condiciones siguientes: los medicamentos que se mezclan dentro de un aire clase 100, utilizando solo ingredientes, productos, componentes y accesorios estériles. Se involucran manipulaciones de transferencia, medición y con sistema cerrado y sellado. Se limita a ampullas, viales, transferir líquidos en jeringas a los instrumentos de administración y empaque de otros productos estériles.
- ❖ **Mezclas de Riesgo Medio.** Cuando los medicamentos se mezclan asépticamente en condiciones de riesgo bajo, pero existe una o más de las condiciones para riesgo medio, tal mezcla tiene un riesgo medio de contaminación. Múltiples dosis pequeñas de productos estériles se combinan para preparar una mezcla que se administra a múltiples pacientes, o a un paciente en múltiples ocasiones. Se administran en un período de varios días.
- ❖ **Mutación.** Cambio permanente en la cantidad o en la estructura de material genético de un organismo que produce un cambio de las características del fenotipo de dicho organismo. Las alteraciones pueden afectar a un solo gen, a un conjunto de genes o a un cromosoma entero.
- ❖ **Mutágeno.** Agente físico o químico que induce o incrementa mutaciones genéticas.

- ❖ **Peor Caso**, a la condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores e inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el producto o en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.
- ❖ **Periodo de Caducidad**. Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normal o particular. Este periodo no debe exceder de 5 años.
- ❖ **Política**. Conjunto de lineamientos, directrices y objetivos generales establecidos para conducir trabajos, decisiones, acciones y comportamientos de los que laboramos en la empresa.
- ❖ **Periodo de Caducidad Tentativo**. Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza en base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto.
- ❖ **Preparación Aséptica**. Técnica que involucra procedimientos diseñados para excluir la posibilidad de contaminación por microorganismos (de materia prima, material de empaque) durante el proceso de fabricación.
- ❖ **Precisión**. La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o del Coeficiente de Variación.
- ❖ **Protocolo de Estabilidad**. Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperaturas, humedad, luz, frecuencia de los análisis).
- ❖ **Repetibilidad**. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio).
- ❖ **Reproducibilidad**. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos).
- ❖ **Retrabajo**, a someter un lote total o parcial a una etapa adicional al proceso de producción debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.
- ❖ **Sepsis grave**. Sepsis asociada con disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión, pero no están limitadas a acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas del estado mental.
- ❖ **Síndrome de disfunción múltiple de órganos**. Presencia de una función alterada en un paciente enfermo agudo, de manera que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención.
- ❖ **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)**. Conjunto de acciones con los que el organismo responde a una variedad de procesos clínicos y se manifiestan por temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto, leucocitos $> 12.000\text{cel}/\text{mm}^3$, $\text{PaCO}_2 < 32$ Torricelli.
- ❖ **Shock séptico**. Sepsis con hipotensión a pesar de una adecuada reanimación con fluidos, junto con anormalidades de la perfusión.

❖ *Sistemas Críticos*, a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos.^{9, 66, 69}

BIBLIOGRAFÍA

- 1) POSADA, Ma. Eugenia. Apuntes de Farmacia Hospitalaria. 1999. UNAM FESC.
- 2) JIMENEZ, NV. Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial. 1983. 2ª ed. Valencia.
- 3) HERNANDEZ, Silvia. Manual de la Operación de la Central de Mezclas Intravenosas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo-1. 2005. UNAM FESC. Cuautitlán Izcalli. Estado de México. Pp 128.
- 4) BENITEZ, Juana Ramírez. Implementación de un Protocolo para Dispensación de Medicamentos y Mezclas Intravenosas en una Institución Privada "Hospital Ángeles". 1998. FESC UNAM. Tesis 006/98. Pp 13 – 24.
- 5) REMINGTON, Farmacia Tomo I y II. 2003. 20ª ed. Editorial Médica Panamericana. Pp 2596.
- 6) Material de Enseñanza Sobre Suministro, Prescripción y Dispensación de Medicamentos. OMS. 1995. Pp 18.
- 7) STOKLEY, Interacciones Farmacológicas. 2004. 1ª ed. Ed. Pharma Editores. España. Pp 831.
- 8) POSADA, Ma. Eugenia. Prácticas de Temas Especiales de Farmacología.
- 9) PATIÑO J.F. Metabolismo Nutrición y Shock. 2006. 4ª. ed. Editorial Médica Panamericana. Pp 779.
- 10) MARTÍNEZ, Montero Pilar. Nutrición y dietética. Enfermería Siglo 21. 1ª. ed. Ed. DAE. Pp 221-239.
- 11) HERNANDEZ, Gago Leticia. Oligoelementos en Nutrición parenteral. Servicio Canario de la Salud. Hospital Universitario Materno Infantil. 2000.
- 12) Documento disponible en línea en:
http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/Medicina/cirugia/Tomo_I/Cap_05_Nutricion%20en%20Cirugia.htm. [Fecha de consulta septiembre 2009]
- 13) Editorial Técnica. Farm Hosp. Estabilidad y Preparación de Mezclas Totales para Nutrición Parenteral. 1995; 19 (4): 229-232
- 14) EMILSSON, Hakan. Del CD-ROM "ABC OF PARENTERAL NUTRICION"
- 15) Documento disponible en línea en:
<http://proton.uctin.udg.mx./expodec/oct2003/ice13/>. [Fecha de consulta septiembre 2009]
- 16) Documento disponible en línea en:
<http://geosalud.com/Salud%20Ocupacional/citostaticos.htm>. [Fecha de consulta octubre 2009]
- 17) MICEK, Mary J. Farmacología. 2004. 1a. ed. Ed. McGrawHill Interamericana. México. Pp 594
- 18) SANTOS, Bernardo. Administración de Medicamentos Teoría y Práctica. 1994. Ed. Ediciones Díaz de Santos, S.A. España. Pp 406.
- 19) RONDA, Beltrán. V Curso sobre Administración de Medicamentos. Ed. Grupo E. Entheos.
- 20) Documento disponible en línea en:
http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-7-2.pdf. [Fecha de consulta octubre 2009]

- 21) Documento disponible en línea en:
http://www.pisa.com.mx/safeph/Centro_Mezclas_Parenterales.pdf. [Fecha de consulta noviembre 2009]
- 22) Documento disponible en línea en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2007/cc075a.pdf>. [Fecha de consulta noviembre 2009]
- 23) Documento disponible en línea en:
http://distancia.fcq.unc.edu.ar/file.php/51/Administracion_IV.pdf. [Fecha de consulta noviembre 2009]
- 24) ANDRADE, de Jesús Teresa. Revisión Bibliográfica sobre Nutrición Parenteral en la Farmacia Hospitalaria. 1993. UNAM. FESC. Cuautitlán Izcalli. P 165.
- 25) MT Naranja. Formas Farmacéuticas Estériles: Mezclas Intravenosas, Citostáticos, Nutrición Parenteral. Farmacia Hospitalaria. PP. 487-507.
- 26) POZOS, Víctor Hugo. Métodos de Evaluación Nutricional: Revisión Bibliográfica. 2006. FESC. Cuautitlán Izcalli. Pp 137.
- 27) Documento disponible en línea en: <http://www.ehu.es/biomoleculas/AN/an4-1.htm>. [Fecha de consulta noviembre 2009]
- 28) Documento disponible en línea en:
<http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ingenieria/2001832/lecciones/autocatalitica.html>. [Fecha de consulta enero 2010]
- 29) Documento disponible en línea en:
<http://www.educa.aragob.es/iescarin/depart/biogeo/varios/BiologiaCurtis/Seccion%203/3%20-%20Capitulo%2014.htm>. [Fecha de consulta enero 2010]
- 30) Documento en línea en: <http://www.cienciaybiologia.com/bggeneral/mutacion-reparacion-adn.htm>. [Fecha de consulta enero 2010]
- 31) Documento disponible en:
http://es.wikipedia.org/wiki/Reparaci%C3%B3n_del_ADN. [Fecha de consulta enero 2010]
- 32) T. STRACHAN. Genética Humana. 3ª. edición. Mc. Graw Hill. Pp 344 – 347
- 33) J ETIENNE. Bioquímica Genética Biología Molecular. 2001. España. Masson. Pp 489.
- 34) Documento disponible en línea en:
http://es.wikipedia.org/wiki/Medicamento_citost%C3%A1tico. [Fecha de consulta enero 2010]
- 35) Documento disponible en línea en:
<http://www.geocities.com/HotSprings/Resort/2567/extravas.html>. [Fecha de consulta enero 2010]
- 36) Documento disponible en línea en: http://es.wikipedia.org/wiki/Agente_vesicante. [Fecha de consulta febrero 2010]
- 37) Documento disponible en línea en:
http://www.chemocare.com/es/managing_es/reacciones_en_el_lugar_de_la_inyeccion_cuten_ES.asp. [Fecha de consulta febrero 2010]
- 38) Remington. Farmacia. 19ª ed. Editorial Panamericana. 1999.
- 39) Guidance for Industry. Stability Testing of New Drug Substances and Products. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). June 1998.

- 40) Ley Nacional del Medicamento 16463/64 con su Decreto Reglamentario 9763/64 y sus modificatorias.
- 41) Decreto 150/92. Medicamentos Genéricos y otros temas y Decretos modificatorios 1890/92 y 177/93.
- 42) Fontana D. Boletín Informativo: Fecha de Vencimiento de Medicamentos. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Junio de 2000. Organización Panamericana de la Salud. OMS.
- 43) REMINGTON. Farmacia Tomo I y II. 20^a ed. Ed. Médica Panamericana. Pp 2506.
- 44) HERNADEZ, Yadira. Manual de Incompatibilidades de los Medicamentos Intravenosos. 1997. UNAM FESC.
- 45) ALBARRAN, Renata. Farmacia Hospitalaria y Comunitaria. Factores que Afectan la Estabilidad de las Emulsiones Lipídicas para MIV.
- 46) RUDOLF, Voigt. Tratado de Tecnología farmacéutica. 1979. Ed. Acribia. España.
- 47) Documento disponible en línea en:
<http://www.geocities.com/HotSprings/Resort/2567/extravas.html>. [Fecha de consulta abril 2010]
- 48) Farmacia Hospitalaria. Vol. 28. No. 4. Pp 243-250. Madrid. 2004. "Evaluación Económica de un Dispositivo de Mezclas Intravenosas en Farmacia Hospitalaria".
- 49) Thermo Electron Corporation. Controlled Environment Equipment Solutions for the Lab. Forma Class II Biological Safety Cabinets. Forma laminar Airflow Workstations.
- 50) Documento disponible en línea en:
http://fluidos.eia.edu.co/hidraulica/laminar_turbulento.htm. [Fecha de consulta abril 2010]
- 51) Documento disponible en línea en: http://es.wikipedia.org/wiki/Flujo_laminar. [Fecha de consulta mayo 2010]
- 52) Documento disponible en línea en:
<http://images.google.com.mx/imgres?imgurl>. [Fecha de consulta mayo 2010]
- 53) Manual de Recomendaciones para la Manipulación de Medicamentos Citostáticos. Servicio de Farmacia Hospital Universitario Son Dureta 2002.
- 54) Prevención de riesgos Laborales. Departamento de salud, consumo y servicios sociales. Diputación general de Aragón.
- 55) Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica Agentes Citostáticos Comisión de Salud Pública, Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
- 56) Documento disponible en línea en:
http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_nucleico. [Fecha de consulta junio 2010]
- 57) Documento disponible en línea en:
http://es.wikipedia.org/wiki/Replicaci%C3%B3n_de_ADN#Proceso_general. [Fecha de consulta junio 2010]

- 58) Documento disponible en línea en:
<http://aportes.educ.ar/biologia/nucleo-teorico/estado-del-arte/como-se-encienden-y-apagan-los-genes-el-dogma-central-de-la-biologia-paso-a-paso/traduccion.php>.
 [Fecha de consulta enero 2010]
- 59) ZABALEGUI, Adelaida. Administración de Medicamentos y Cálculo de Dosis. Elsevier Masson. 2007. España.
- 60) Documento disponible en línea en: <http://images.google.com.mx/imgres?imgurl>.
 [Fecha de consulta agosto 2010]
- 61) MORENO, Villares José Manuel. Nutrición Parenteral. Pp 343-350.
- 62) Farmacopea de los Estados Unidos de América.USP. Mezclado Farmacéutico Preparaciones Estériles.
- 63) GARZON, Cejudo. Control Biológico para Productos Farmacéuticos. 1993. UAM Xochimilco. México.
- 64) Nutrición Parenteral, Preparación, Estabilidad, Incompatibilidades e Interacciones. Curso interdisciplinario de nutrición clínica. FELANPE.
- 65) RODRÍGUEZ, Torné Gonzálo. Glutamina en Nutrición Parenteral. 2000.
- 66) Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.
- 67) Documento disponible en línea en:
http://es.wikipedia.org/wiki/Organizaci%C3%B3n_Internacional_para_la_Estandarizaci%C3%B3n_de_producto_y_seguridad_para_las_empresas_u_organizaciones_a_nivel_internacional. [Fecha de consulta agosto 2010]
- 68) Documento disponible en línea en:
<http://eenfermeriauv.blogspot.com/2009/05/lavado-de-manos-quirurgico.html>.
 [Fecha de consulta agosto 2010]
- 69) Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA-1993, Estabilidad de Medicamentos.
- 70) DOMEQ, Catalina. Farmacia clínica. 1993. Ed. PIADE. Santiago de Chile.
- 71) Material de Enseñanza Sobre Suministro, Prescripción y Dispensación de Medicamentos. OMS. 1995. Pp 18
- 72) MARTINEZ, Chávez Rosa María. Material Bibliográfico de Apoyo para la Asignatura de Farmacia Hospitalaria y Comunitaria del Séptimo Semestre del Nuevo Plan de Estudios de Licenciatura en Farmacia. 2006. UNAM. Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
- 73) Roberto Oliveira Daniela, "Influence of the calcium concentration in the presence of organic phosphorus on the physicochemical compatibility and stability of all-in-one admixtures for neonatal use", Brazil, Nutrition Journal, 2009, 8:51.
- 74) Chaieb Driss Sonia, "Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures", European Journal of Hospital Pharmacy Science, 2006, Vol. 12: 2, pp 35-40.
- 75) Aspectos Farmacéuticos de la Nutrición", Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, Mayo 1996
- 76) TRISSEL, Lawrence. Handbook of Injectable Drugs. ASHSP. 2007. Pp 1713
- 77) Documento disponible en línea en:
<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/11/2/Nutricion-parenteral>.
 [Fecha de consulta agosto 2010]

- 78) Documento disponible en línea en:
<http://74.125.47.132/search?q=cache:zLDjkq9nf9oJ:www.odontochile.cl/archivos/tercero/cariologia/cariologia8bioquimicaprimera+parte.doc+constante+complejacion+calcio+fosfato&cd=4&hl=es&ct=clnk&gl=mx>. [Fecha de consulta agosto 2010]
- 79) Documento disponible en línea en:
<http://www.economia.gob.mx/pics/p/p2832/PresentacionSeminario.pdf>. [Fecha de consulta enero 2010]
- 80) MENÉNDEZ, Ana María. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Preparación de Mezclas de Uso Intravenoso. 1997. Argentina.