



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

# MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS INTRAVENOSOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

MARÍA LUISA RAMÍREZ RAMOS

ASESORA: M EN F.C. CECILIA HERNÁNDEZ BARBA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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





**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**  
Jefa del Departamento de Exámenes  
Profesionales Cuautitlán

DEPARTAMENTO DE  
EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**

**Manual de procedimientos para la preparación de medicamentos citostáticos intravenosos**

Que presenta la pasante: **María Luisa Ramírez Ramos**

Con número de cuenta: **40209253-5** 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 ESPÍRITU”**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de febrero de 2012.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	MFC. María Eugenia R. Posada Galarza	
<b>VOCAL</b>	QFB. Amparo Ramos Aguilar	
<b>SECRETARIO</b>	MFC. Cecilia Hernández Barba	
<b>1er SUPLENTE</b>	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
<b>2do SUPLENTE</b>	QFB. Jazmín Flores Monroy	



---

## **AGRADECIMIENTO**

*Gracias a la UNAM-FES CUAUTITLAN C-1, que me ha permitido permanecer a esta gradiosa cada de estudios, que me dio sus herramientas para formarme como un profesional y que me brindo un espacio para conocer estupendas personas que me marcarón para el resto de mi vida.*

### **A MI ASESORA**

*M EN F.C. Cecilia Hernández Barba, que más que una profesora la concideró una gran amiga, gracias por su paciencia, su inmensa espera, apoyo y los buenos consejos.*

### **A MIS SINODALES**

*Por tomarse el tiempo para revisar este trabajo, gracias por sus recomendaciones acertadas.*

### **A MIS PROFESORES**

*Por compartirme sus conocimientos y dejar huella en mi formación académica, que me ayudaron a formarme como un profesionista.*

### **A MIS PADRES**

*Clara Ramos y Hermenegildo Ramírez por darme la vida, por el apoyo infinito en la trayectoria estudiantil y personal, por los consejos precisos en mis momentos más difíciles, y por impulsarme a terminar la carrera de QFB.*

### **A MIS HERMANOS**

*Por que siempre estuvieron ahí en la buenas y las malas, por que cuando mas los necesite de sus consejos y apoyo siempre me lo dierón.*

### **A MI TIA INOMBRABLE JUANA E.T. RAMIREZ.T Y FAM.**

*Por su gran aporte económico al inicio de la carrera, sus criticas hacia mi persona y por impulsarme a terminar mi carrera.*

### **A TI ESPOSO**

*Pedro Décaro por tu apoyo comprensión y cariño, porque gracias a tus palabras continué con mis sueños y siempre confiaste en que lograría mis metas. TE AMO*

### **A MI HERMOSO HIJO**

*A ti Eduardo por se el motor de mi vida, por darme la fuerzas para seguir adelante, por que una sonrisa tuya, me dan fuerzas para continuar cada dia para darte lo mejor de mi.*

### **A MIS COMPAÑEROS**

*Agradezco a mis compañeros de la generación 29 y 30, que me brindaron su amistad, asi como a todas las personas que de una u otra manera contribuyeron a que esta etapa final terminara.*

### **A MIS COMPAÑEROS DE TRABAJO**

*Agradezco a mis compañeros de trabajo Ceci, Paty, Sandra, Lupita, Tadeo, Norma, Neri, Blanca, por todos y cada uno de los momentos que hemos pasado juntos y por los que he aprendido de ustedes en el Instituto Nacional de Cancerología.*

---

---

## Índice General

<b>Resumen</b> .....	1
<b>Justificación</b> .....	2
<b>Introducción</b> .....	3
<b>Objetivos</b> .....	5
<b>Generalidades</b> .....	6
<b>1. Historia del Cáncer.</b> .....	6
<b>2. La importancia del problema del cáncer</b> .....	11
2.1 Epidemiología.....	11
2.2 Raza y Etnia .....	11
2.3 Morbilidad.....	12
2.4 Mortalidad.....	13
<b>3. El cáncer “definición de cáncer”</b> .....	15
<b>4. Desarrollo del cáncer</b> .....	16
<b>5. Características de las células normales y de las células malignas</b> .....	17
5.1 Características de las células normales.....	17
5.2 Características de las células cancerosas .....	18
5.2.1 Propiedades microscópicas.....	18
5.2.2 Propiedades cinéticas.....	18
<b>6. Morfología de la célula cancerosa</b> .....	19
<b>7. Ciclo celular</b> .....	19
<b>8. Crecimiento tumoral</b> .....	23
<b>9. Curva de Crecimiento</b> .....	26
<b>10. Carcinogénesis</b> .....	27
10.1 Fases del Cáncer.....	27
<b>11. ¿Cómo ocurre el cáncer?</b> .....	28
<b>12. Tipos de Cáncer</b> .....	29
<b>13. Vías de propagación de los tumores</b> .....	29
13.1 Propagación Directa .....	30
13.2 Propagación metastásica .....	30
<b>14. Causas del cáncer</b> .....	32

---

14.1	Causas Exógenas .....	32
14.1.1	Carcinógenos ambientales y químicos industriales .....	33
14.1.2	Tabaco .....	37
14.1.3	El consumo de alcohol.....	38
14.1.4	Cáncer inducido por medicamentos .....	38
14.1.5	Los agentes físicos como causa de cáncer .....	39
14.1.6	Otras radiaciones .....	41
14.1.7	Agentes biológicos .....	42
14.2	Factores endógenos .....	44
14.2.1	Herencia .....	45
14.2.2	Inmunidad .....	45
14.2.3	Hormonas.....	45
14.2.4	Nutrición.....	46
<b>15.</b>	<b>Detección y diagnóstico.....</b>	<b>47</b>
<b>16.</b>	<b>Tratamientos contra el cáncer .....</b>	<b>48</b>
16.1	Cirugía.....	49
16.2	Radiación.....	49
16.3	Quimioterapia .....	50
16.4	Terapia Hormonal.....	50
16.5	Fármacos de tipo de la progesterona .....	51
	<b>Materiales y Metodología de investigación .....</b>	<b>52</b>
	<b>Manual de procedimientos para la preparación de Medicamentos Citostaticos Intravenosos....</b>	<b>53</b>
	<b>Introducción.....</b>	<b>53</b>
<b>1.</b>	<b>Quimioterapia.....</b>	<b>54</b>
1.1	Principios de la quimioterapia del cáncer .....	54
<b>2.</b>	<b>Estrategias de tratamiento.....</b>	<b>57</b>
2.1	Objetivo del tratamiento.....	57
2.2	Indicaciones para el tratamiento .....	58
2.3	Susceptibilidad y ciclo de crecimiento .....	58
<b>3.</b>	<b>Regímenes de tratamiento y programación.....</b>	<b>59</b>
<b>4.</b>	<b>Antineoplasicos y modificadores de la respuesta biologica: clasificación, uso y toxicidad de los farmacos terapeuticamente utiles. ....</b>	<b>62</b>

---

4.1	Agentes alquilantes .....	62
4.1.1	Descripción General. ....	62
4.1.2	Tipos de agentes alquilantes.....	62
4.2	Antimetabolitos.....	63
4.2.1	Descripción General .....	63
4.2.2	Tipos de antimetabolitos.....	63
4.3	Tipos de productos naturales.....	65
4.4	Hormonas y antagonistas de hormonas .....	65
4.4.1	Descripción general.....	65
4.4.2	Tipos de hormonas.....	66
4.5	Agentes diversos .....	66
4.6	Agentes biológicos .....	66
4.6.1	Mecanismos de acción .....	68
<b>5.</b>	<b>Fármacos antineoplásicos, en función del punto de acción en la célula .....</b>	<b>69</b>
5.1	Antineoplásicos que actúan sobre el ADN. ....	69
5.2	Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular. ....	70
5.3	Antineoplásicos hormonales.....	71
5.4	Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario. ....	72
<b>6.</b>	<b>Administración de citostáticos.....</b>	<b>73</b>
6.1	Vías de administración de quimioterapia .....	73
<b>7.</b>	<b>Accesos Venosos.....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Tipos de accesos venosos.....</b>	<b>74</b>
8.1	Catéteres venosos periféricos.....	74
8.2	Catéter venosos centrales (CVC):.....	75
<b>9.</b>	<b>Sistemas de administración de la quimioterapia .....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Centralización en la preparación de mezclas intravenosas .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Centralización en la preparación y dispensación de citostáticos intravenosos .....</b>	<b>80</b>
11.1	Central de Mezclas de citostáticos.....	80
11.2	Area de preparación.....	80
<b>12.</b>	<b>Cabina de seguridad biológica .....</b>	<b>82</b>
12.1	Propósitos del equipo .....	82
12.2	Principios de operación.....	83

---

<b>13.</b>	<b>Normas de trabajo en la CSB</b> .....	85
<b>14.</b>	<b>Procesos de limpieza</b> .....	86
14.1	Limpieza de la CSB.....	86
14.2	Limpieza de superficies de la unidad .....	86
14.3	Normas para una correcta manipulación.....	87
<b>15.</b>	<b>Control médico del personal manipulador</b> .....	87
<b>16.</b>	<b>Protección del manipulador</b> .....	88
16.1	Equipamientos de protección personal .....	89
<b>17.</b>	<b>Validación de prescripción médica</b> .....	91
<b>18.</b>	<b>Personal: formación e información</b> .....	91
<b>19.</b>	<b>Técnica de preparación</b> .....	92
19.1	Técnicas de manipulación .....	92
<b>20.</b>	<b>Estabilidad de los preparados citostáticos</b> .....	95
<b>21.</b>	<b>Incompatibilidad entre medicamentos</b> .....	96
21.1	Incompatibilidades físicas .....	97
21.2	Incompatibilidad química.....	97
<b>22.</b>	<b>Almacenamiento, reconstitución y estabilidad de los medicamentos oncológicos empleados en los tratamientos de las quimioterapias.</b> .....	99
<b>23.</b>	<b>Control de calidad después del proceso de elaboración</b> .....	125
23.1	Controles físicos .....	125
23.2	Controles físico-químicos .....	126
23.3	Controles biológicos.....	126
<b>24.</b>	<b>Etiquetado y dispensación</b> .....	127
<b>25.</b>	<b>Dispensación y distribución de mezclas con agentes citostáticos</b> .....	128
<b>26.</b>	<b>Medidas en caso de exposición o derrame</b> .....	128
<b>27.</b>	<b>Procedimiento en caso de extravasación de agentes citostáticos</b> .....	130
<b>28.</b>	<b>Manejo de desechos</b> .....	135
28.1	Clasificación de desechos generados en la manipulación de citostáticos .....	136
28.2	Manejo de residuos biológicos –infecciosos.....	137
	<b>Análisis</b> .....	139
	<b>Conclusiones</b> .....	141
	<b>Bibliografía</b> .....	142



---

<b>Anexos</b> .....	145
Anexo 1.....	146
Anexo 2.....	180
Anexo 3.....	184

---

---

## Índice de Figuras

Figura 1. Porcentaje de defunciones por tumores malignos para cada sexo en 2008. ....	15
Figura 2. Desarrollo del cáncer.....	16
Figura 3. Diferencia entre la célula normal y la célula cancerígena.....	19
Figura 4. Ciclos de generación celular.....	20
Figura 5 .Ciclo Celular.....	21
Figura 6. El ciclo celular.....	22
Figura 7. Crecimiento Tumoral.....	24
Figura 8. Crecimiento mutaciones tumorales.....	25
Figura 9. La curva de crecimiento muestra la función de Gompertz.....	26
Figura 10. Fases del cáncer.....	27
Figura 11. Propagación linfohematógena.....	30
Figura 12. Agentes quimioterápicos que afectan la disponibilidad de precursores de RNA Y ADN. 56	
Figura 13. Efectos de diversos tratamientos sobre la carga de células cancerosas en un paciente. 58	
Figura 14. Efectos de los agentes quimioterápicos.....	59
Figura 15. Anticuerpos Monoclonales.....	67
Figura 16. Cateter Venoso Periferico.....	74
Figura 17. Catéter venosos centrales.....	75
Figura 18. Equipos de infusión convencionales.....	76
Figura 19. Bombas de infusión y infusores.....	77
Figura 20. Representación esquemática de las 3 zonas del área de preparación con las presiones diferenciales.....	82
Figura 21. Cabina de seguridad biológica.....	83
Figura 22. Gabinete de Seguridad Biológica (GSB).....	84
Figura 23. Cabina seguridad biológica material imprescindible para preparar un tratamiento.....	85
Figura 24. Limpieza de superficie de la unidad.....	86
Figura 25. Indumentaria necesaria para trabajar CSB.....	90
Figura 26. Validación de prescripción por parte de un farmacéutico.....	91
Figura 27. Figura de ampolleta.....	93
Figura 28. Etiquetado de la preparación.....	94
Figura 29. Figura de vial.....	94
Figura 30. La extracción del vial de un medicamento citostático.....	95
Figura 31. Control físico de la mezcla Intravenosa.....	125
Figura 32. Elaboración de Etiqueta.....	127
Figura 33. Pegado de la Etiqueta.....	127
Figura 34. Extravasación de agentes citostáticos.....	130
Figura 35. Identificación y envasado de desechos citostáticos.....	137

---

---

## Índice de tablas

Tabla 1. Distribución porcentual de egresos hospitalarios por tipo de tumor maligno para cada sexo en el año 2008.....	13
Tabla 2. Tasa observada de mortalidad por tumores según tipo de tumor maligno y grandes grupos de edad 2008.....	14
Tabla 3. Diferentes tipos de Cáncer .....	29
Tabla 4. Causas ambientales del cáncer en los humanos .....	34
Tabla 5 Agentes ocupacionales carcinógenos para el ser humano.....	36
Tabla 6. Medicamentos carcinógenos para el ser humano .....	39
Tabla 7. Agentes víricos e inmunológicos implicados en la carcinogénesis humana .....	42
Tabla 8. Clase y tipos de Antineoplásicos.....	64
Tabla 9. Anticuerpos Monoclonales.....	68
Tabla 10. Fármacos antineoplásicos que actúan sobre el ADN .....	70
Tabla 11. Fármacos antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular. ....	71
Tabla 12. Fármacos antineoplásicos hormonales. ....	72
Tabla 13. Fármacos antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario. ....	73
Tabla 14. Capacidad de agresión tisular de los citostáticos.....	131
Tabla 15. Kit de extravasación.....	133
Tabla 16. Antídotos. ....	134
Tabla 17. Separación de desechos generados en la preparación de citostáticos.....	138

## Índice de gráficos

Gráfico 1. Tasa observada de defunciones por tumores malignos por sexo según año de ocurrencia 1998-2008 .....	14
--	----

---

## Resumen

El cáncer es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales causas de muerte en el mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, pues afecta a las personas sin distinción de edad, sexo y nivel socioeconómico.<sup>1</sup> Esta situación se debe en parte, a la exposición creciente al humo de tabaco y carcinógenos ocupacionales y ambientales producidos por las industrias de asbesto, químicas mineras, refinadoras y maquiladoras, donde hay una serie de sustancias (alrededor de 350, entre las que se destaca asbesto, cromo, arsénico, benceno, sílice, etc.), que pueden provocar cáncer en los trabajadores a largo plazo. En México, el cáncer es la segunda causa de mortalidad general después de las enfermedades cardiovasculares y es de alta morbilidad.

El cáncer se considera, como el crecimiento incontrolado y la propagación de células anormales. Su causa tiene factores tanto exógenos y endógenos.<sup>5</sup> Por otro lado, se han encontrado diferencias epidemiológicas entre los países, las cuales pueden deberse a carcinógenos ambientales, estilos de vida, hábitos, genética y alimentación. En la actualidad, es posible curar y prevenir el cáncer con las estrategias multidisciplinarias de tratamientos disponibles.

El tratamiento del cáncer se fundamenta en 4 pilares básicos: cirugía, quimioterapia, radioterapia y trasplante de médula ósea, cada tipo de tratamiento tiene beneficios y desventajas.

Las quimioterapias se basan en la utilización de fármacos citostáticos que pueden administrarse por vía oral y vía parenteral principalmente. Los citostáticos son sustancias capaces de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de las células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división. Este mecanismo hace que a su vez, sean por sí mismos carcinogénicos, mutagénicos y/o teratogénicos.

La exposición que tiene el profesional ante estos medicamentos depende no solo del número de preparaciones que se realicen por día, si no sobre todo de el buen funcionamiento del área, el sistema de extracción del área, del gabinete de seguridad biológico clase II tipo B, de la técnica personal de trabajo, del uso adecuado del equipo de protección individual y de las precauciones necesarias que se tomen durante la manipulación de los medicamentos citostáticos.

Durante la manipulación de fármacos antineoplásicos se requiere observar una serie de medidas, a fin de reducir las complicaciones para el paciente, asegurar el máximo beneficio del tratamiento y proteger al personal sanitario de los riesgos potenciales que poseen estas sustancias.

Para contribuir al manejo adecuado de los citostáticos es importante contar con un manual de manipulación el cual proporcione información necesaria para la validación de prescripción médica, preparación, estabilidad, forma de administración y desecho de residuos de los medicamentos citostáticos, con el fin de garantizar mayor calidad en el tratamiento del paciente, y seguridad para el personal encargado de la terapia oncológica y del medio ambiente.

El siguiente manual pretende ser una herramienta de consulta y guía en la preparación y manejo de medicamentos citostáticos para el personal encargado de la terapia oncológica, considerando referencias bibliográficas como: artículos científicos, normas vigentes, revistas y páginas electrónicas.

---

## Justificación

La mayoría de los medicamentos citostáticos se administran por vía parenteral, es por ello que el farmacéutico debe preparar y manipular en forma segura estos medicamentos, existen datos que indican que la exposición continua y prolongada puede tener efectos mutagénicos, embriotóxicos, teratogénicos y carcinogénicos sobre el personal responsable.

La exposición profesional de estos medicamentos depende no solo del número de preparaciones por día, si no sobre todo de la técnica personal de trabajo y de las precauciones necesarias que se tomen durante su manipulación.

Durante la manipulación de fármacos antineoplásicos se requiere observar una serie de medidas, a fin de reducir las complicaciones para el paciente, asegurar el máximo beneficio del tratamiento y proteger al personal sanitario de los riesgos potenciales que poseen estas sustancias.

Para contribuir al manejo adecuado de los citostáticos es importante contar con un manual de manipulación el cual proporcione información sobre estos medicamentos.

El farmacéutico debe estar consciente de la responsabilidad que le corresponde como elemento importante del equipo profesional de la salud, que contribuye a que el tratamiento oncológico tenga un resultado terapéutico óptimo.

Este manual informativo y formativo sobre los medicamentos citostáticos se diseñó para satisfacer las necesidades de grupo profesional de salud que participa en el tratamiento Oncológico dentro del Instituto Nacional de Cancerología.



---

## Introducción

El cáncer es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales causas de muerte en el mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, pues afecta a las personas sin distinción de edad, sexo y nivel socioeconómico.<sup>1</sup> Esta situación se debe en parte, a la exposición creciente al humo de tabaco y carcinógenos ocupacionales y ambientales producidos por industria de asbesto, químicas mineras, refinadoras y maquiladoras, donde hay una serie de sustancias (alrededor de 350, entre las que se destaca asbesto, cromo, arsénico, benceno, sílice, etc.), que pueden provocar cáncer en los trabajadores a largo plazo. En México, el cáncer es la segunda causa de mortalidad general después de las enfermedades cardiovasculares y es de alta morbilidad.<sup>2, 3</sup> Mundialmente, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad.

El cáncer se considera frecuentemente como el crecimiento incontrolado y la propagación de células anormales. Su causa tiene factores tanto exógenos (tabaco, organismos infecciosos, alimentación deficiente, sustancias químicas y radiaciones) como endógenos (mutaciones heredadas, problemas inmunológicos, etc).

Por otro lado, se han encontrado diferencias epidemiológicas entre los países, las cuales pueden deberse a factores ambientales, estilos de vida, hábitos, genética y alimentación. En la actualidad, es posible curar y prevenir el cáncer con las estrategias multidisciplinarias de tratamiento disponibles. El tratamiento del cáncer se fundamenta en 4 pilares básicos: cirugía, quimioterapia, radioterapia y trasplante de médula ósea, cada tipo de tratamiento tiene beneficios y desventajas.<sup>4</sup> Las quimioterapias se basan en la administración de fármacos citostáticos (oncológicos, antineoplásicos) pueden administrarse por vía oral y vía parenteral principalmente.<sup>5</sup>

Se puede definir a los citostáticos como aquellas sustancias capaces de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división. Este mecanismo hace que a su vez, sean por sí mismas carcinogénicas, mutágenas y/o teratógenas.<sup>6</sup>

Los citostáticos, generalmente son muy costosos, la mayoría se administran por vía intravenosa, es por ello que el farmacéutico debe preparar y manipular de forma segura los citostáticos, existen datos que indican que la exposición continua y prolongada puede tener efectos mutagénicos, embriotóxicos, teratógenos y carcinogénicos sobre el personal responsable.

La exposición profesional de estos medicamentos depende no solo del número de preparaciones por día que se realicen si no, sobre todo, de la técnica personal del trabajo y de las precauciones necesarias que se tomen durante su manipulación.

Durante la manipulación de fármacos antineoplásicos se requiere observar una serie de medidas, a fin de reducir las complicaciones para el paciente, asegurar el máximo beneficio del tratamiento y proteger al personal sanitario de los riesgos potenciales que poseen estas sustancias.

Para contribuir al manejo adecuado de los citostáticos es importante contar con un manual de manipulación el cual proporcione información sobre estos medicamentos de gran importancia, con el fin de garantizar mayor seguridad para el personal encargado de la terapia oncológica y el medio ambiente, así como mejorar la calidad y seguridad tanto en la preparación del producto como para el paciente.

---

El farmacéutico es un profesional de la salud, a quien le corresponde liderar todo lo relacionado con los medicamentos, y es responsabilidad del farmacéutico, profesionalista que "más conoce del medicamento y sus efectos" y debe estar consciente de la responsabilidad que le corresponde como elemento importante que contribuye a que el paciente obtenga un resultado terapéutico óptimo.<sup>7,8</sup>

El siguiente manual pretende ser una herramienta de consulta y guía en la preparación y manejo de medicamentos citostáticos para el personal encargado de la terapia oncológica, considerando referencias bibliográficas, norma vigente, de libros, revistas e internet, así como la experiencia propia en el manejo de estos medicamentos.

---

## Objetivos

### Objetivo General

Elaborar un manual de procedimientos para la preparación y manipulación de medicamentos citostáticos intravenosos que sirva como herramienta de consulta para el personal del departamento de hematológica del Instituto Nacional de Cancerología.

### Objetivo Particular

Proponer lineamientos de preparación, manipulación y reconstitución de medicamentos citostáticos intravenosos dentro del Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología con el fin de elaborar una herramienta de consulta que cubra con las necesidades de este departamento.

- Realizar una revisión bibliográfica de los medicamentos citostáticos parenterales para evaluar su compatibilidad, estabilidad, manejo y reconstitución de estos así como el manejo de desecho, para la elaboración de tablas de consulta.

---

## Generalidades.

### 1. Historia del Cáncer.

El cáncer ha acompañado siempre al hombre, parece tan antiguo como éste, algunos la califican como la enfermedad de la civilización, por su creciente presencia en el último siglo. Se han encontrado lesiones tumorales en huesos del *Pithecanthropus erectus* y mucho antes de la aparición del *Homo Sapiens* fue comprobada la existencia de estas lesiones en los huesos de los dinosaurios. Los tumores malignos son conocidos a través de escritos y pinturas desde muy remotas civilizaciones, pero ha sido en últimas décadas cuando se ha comenzado a comprender la naturaleza de estos procesos y cuando se ha podido ofrecer un tratamiento eficaz a un mayor número de pacientes.

Señales de cáncer (3400 a.C.): Se encuentran señales de cáncer en los huesos de momias del antiguo Egipto y del Perú. En Egipto, se hallaron tumores malignos en momias que datan del año 3400 a.C. clasificados como osteosarcomas.<sup>1,2</sup>

El Papiro de Edwin Smith, es la descripción del cáncer más antigua que existe, escritos entre los años 2500 y 3000 a.C., traducidos en 1930, se describe entre otras enfermedades ocho casos de «tumores o úlceras de la mama», tratados con cauterización. Sin embargo, el documento también indica que no existía tratamiento contra el cáncer.

En los papiros de Ebers, que fueron escritos alrededor de 1552 a.C., se refiere un caso de un tumor maligno de una extremidad y se advierte que puede ser fatal.

Hipócrates (460-370 a.C.): Propuso la Teoría Humoral de la Medicina. Esta teoría indica que el cuerpo está compuesto de cuatro fluidos: la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra. Se pensaba que cualquier desequilibrio de estos fluidos causaba enfermedades. Hipócrates atribuyó el exceso de bilis negra al cáncer, se da la paternidad de este término a Hipócrates (460 a.C.), quien bautizo esta enfermedad como cáncer en alusión al aspecto como se propagaba, a la apariencia de los vasos sanguíneos que se parecen a las pinzas de un cangrejo. También creó los términos “carcinosis” y “carcinoma” para describir los tumores, metástasis y nombro el cáncer de matriz.

Celsus (25 a.C.): Afirma que esta enfermedad es más frecuente en la parte superior del cuerpo: cara, nariz, orejas, labios y mama femenina. Clasificó al cáncer en estadios clínicos evolutivos con fines terapéuticos.

Pablo de Egina (657 d.C.): Uno de los más prominentes médicos bizantinos, opino que el cáncer de mama y de la matriz eran los más comunes. En su libro Epítome que trataba exclusivamente sobre cirugía, el declara que la cirugía para tratar el cáncer de la matriz era ineficaz. Para el cáncer de mama, el recomendaba su extirpación en vez de cauterización.<sup>3</sup>

Galeno (130-200 d.C.): Creía en la Teoría Humoral de la Medicina, pensaba que era posible curar el cáncer en sus etapas tempranas, y que los tumores avanzados deberían de ser operados o cortados alrededor del área afectada, o por medio de la cauterización. Galeno pensaba que una dieta poco saludable y un mal clima estaba directamente relacionado con el cáncer. Describió el cáncer gástrico y el de esófago.

---

En el año 311 de nuestra era falleció el Emperador de Constantinopla Galerio Valerio Máximo de un tumor maligno ano-rectal que fue descrito de un modo magistral por Gallecio, un profesor de retórica que posiblemente era médico o tenía grandes conocimientos de medicina.<sup>4</sup>

La importante contribución del mundo árabe a la cultura también trascendió al saber médico sobre el cáncer, y quedó personalizada en Avicena (980-1037 d.C) en Bagdad, que describió cómo un cáncer aumenta de tamaño progresivamente, invade y destruye los tejidos contiguos y, finalmente, los mata y elimina la sensibilidad en la parte afectada; y Albucasis, que trabajaba como cirujano en Córdoba, recomendaba tratar los cánceres accesibles, mama o caderas, por escisión completa de los mismos así como no tratar los cánceres avanzados.

Avenzoar (1070-1162 d.C), quien describió los rasgos clínicos de los cánceres de esófago y estómago y recomendaba usar sondas de dilatación para tratar el primero, con este procedimiento también confirmaba el diagnóstico.

Falopio (1523-1562): Profesor de anatomía que describió valiosas observaciones anatómicas de diferentes variedades de cáncer y trataba los casos avanzados con pasta a partir de arsénico, que hoy se sabe es carcinógeno para el hombre.

Gaspare Aselli (1581-1625): El descubrimiento del sistema linfático, a través del cual se diseminan los diferentes tipos de cáncer.

La eficacia terapéutica del cáncer radica, en buena parte, en localizar, aislar y extirpar los ganglios de drenaje de la zona tumoral.

Henri François Le Dran (1685-1770): Hizo una descripción novedosa del cáncer: creía que comienza por una lesión local, posteriormente se disemina por los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales y luego alcanza la circulación general. Esto explicaría la diseminación del cáncer de mama al pulmón y la utilidad de acompañar la mastectomía de una disección axilar.<sup>5</sup>

Ramazzi (1713): Hizo la observación epidemiológica de que el cáncer de mama es mucho más frecuente en las monjas que en las mujeres restantes y sugirió que el celibato influía en el desarrollo del tumor.

Percivall Pott (1775): Cirujano inglés, describió el primer tumor ocupacional, identificó el hollín como la causa del cáncer escrotal en deshollinadores de chimeneas de la ciudad de Londres. Demostró otras causas laborales de cáncer, como el arsénico, el benceno, el cadmio, el cromo, el níquel y el cloruro de vinilo.<sup>6,7</sup>

El siguiente es un cronograma de algunos de los eventos más importantes en el desarrollo de técnicas de detección del cáncer:

W. H. Washe (1851): Hizo la primera descripción de células malignas en el esputo. Ahora las pruebas del esputo se hacen para detectar el cáncer del pulmón.

Jan Mikulicz-Radecki (1881): Elaboró el primer gastroscopio, un instrumento que se introduce al esófago y se utiliza para visualizar y detectar el cáncer en el esófago bajo y el estómago.



---

Maximiliano Carl Friedrich Nitze (1894): Desarrollo el primer cistoscopio, un instrumento que se introduce a través de la uretra y se utiliza para detectar el cáncer de la vejiga.

Gustavo Killian (1897): La primera broncoscopia cuando extirpó un pedazo de hueso de cerdo del bronquio de un agricultor. Poco después, inspirado por este reporte, Chevalier Jackson construyó el primer broncoscopio.

Willem Einthoven (1902): La primera lectura de un electrocardiograma (ECG) usando un galvanómetro de cuerda diseñado por él mismo. El ECG se puede utilizar en el diagnóstico del cáncer renal.

Fritz Voelcker y Alexander von Lichtenberg (1905): Desarrolló una forma primitiva de la urografía intravenosa/excretora. La urografía se utiliza para visualizar el tracto urinario superior y diagnosticar el cáncer de la vejiga a través de la inyección de material de contraste.

Hans Peter Hinselmann (1924): Creó el primer colposcopio. El mismo consiste de un instrumento introducido a la vagina, utilizado para visualizar, detectar el cáncer de la vagina y del cuello de la matriz (cervicouterino).

Egaz Moniz (1927): Realizó el primer arteriograma humano. Moniz desarrolló la arteriografía, en parte, para localizar los tumores cerebrales.

Stafford Warren (1930): Presentó el uso de rayos-X para el examen diagnóstico de la mama (del seno). Su técnica consistía en poner a la paciente de lado, con su brazo elevado y entonces tomar la foto de lado.

George Papanicolaou (1941): Presentó al Papanicolau como un método de diagnosticar carcinomas del tracto genital femenino.

Karl y Friederich Dussik (1942): Utilizaron por primera vez a las imágenes de ultrasonido para diagnósticos médicos, específicamente para identificar a los tumores intracraneales.

George N. Papanicolaou y Víctor F. Marshall (1945): Utilizaron la citología urinaria, o examen de las células y otros materiales en la orina, para diagnosticar el cáncer de la vejiga.

Raúl Leborgne (1951): Desarrolló una versión temprana del mamograma. La misma consistía de un cono y un instrumento con dispositivos de compresión para tomar una radiografía de la mama.

Gynning y col. (1960): Utilizaron la cartografía ósea o el escaneo óseo con un isótopo radioactivo, utilizando el Sr85, como examen diagnóstico para la detección de metástasis espinales.

Dr. David Greigor (1967): Elaboró la prueba de sangre oculta en las heces, utilizada para detectar el cáncer de colon y de recto.

Dr. William McCune (1968): Llevo a cabo la primera Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica-CPRE, utilizada para diagnosticar el cáncer en los conductos biliares y el páncreas.

---

Ruoslahti and Seppala (1971): Creó un radio inmunoensayo, elaborado para detectar la alfafetoproteína (AFP), es un marcador tumoral que comúnmente se encuentra a niveles elevados en personas con cáncer del hígado y del testículo.

Godfrey Hounsfield (1972): Elaboró la tomografía Computarizada o TC, la TC utiliza a los rayos-X y un análisis ayudado por computadora u ordenador, para generar imágenes que representan “cortes” o secciones transversales a través de los órganos de interés. La TC se utiliza para diagnosticar varios tipos de cáncer.

Paul Lauterbur y Peter Mansfield (1973). Creo las Imágenes por Resonancia Magnética, la cual producen imágenes computarizadas del cuerpo y son utilizadas para diagnosticar varios tipos de cáncer. Las imágenes se basan en diferentes señales obtenidas de diferentes tipos de tejidos sujetos a un potente campo magnético.

Michael Phelps y Ed Hoffman (1974): Crearon La primera máquina de Tomografía por Emisión de Positrones o TEP. Esta máquina crea una imagen computarizada de alta resolución, la cual puede ser utilizada para diagnosticar el cáncer. Las imágenes de TEP están basadas en la detección de radiación emitida por ciertos químicos introducidos al cuerpo. Aunque la tomografía computarizada y las imágenes por resonancia magnética proveen buenas imágenes de las estructuras anatómicas, no proveen información sobre la actividad biológica (p.ej., el crecimiento celular) en el área de interés. La TEP tiene la capacidad de proveer información sobre la actividad bioquímica. Esto permite distinguir entre objetos no-vivientes (como un tejido cicatrizado) y un grupo de células crecientes (como las de un tumor).

Kuriyama y col. (1980): Elaboraron un inmunoensayo enzimático muy sensitivo, para detectar el antígeno específico de próstata. El marcador tumoral PSA se puede encontrar a niveles elevados en la sangre de personas con cáncer de próstata, por lo tanto este inmunoensayo sirve como posible método diagnóstico.

Robert Bast (1983): Desarrollan un inmunoensayo para detectar el marcador tumoral CA-125, el cual es una glicoproteína puede ser detectada en el suero de la sangre humana. La prueba asiste en el diagnóstico de algunos tipos de cáncer del ovario y también se utiliza para darle seguimiento a los mismos.

Ritter y col. (1988), lanzan una prueba para la detección del Virus Papiloma Humano (VPH) en las células de la cervix o cuello uterino.

Parsons y Lense (1993): Desarrollan la sonohisterografía para diagnosticar el cáncer del endometrio uterino. En la misma se expande el útero con líquido y se obtienen las imágenes a través de una sonda de ultrasonido introducida a la vagina (estudio ultrasonográfico transvaginal).<sup>8,9</sup>

En el año 1995: Las primeras micromatrices o chips de ADN, fueron construidas y utilizadas para medir los niveles de expresión genética en plantas. Esta tecnología ha avanzado y está siendo estudiada por su habilidad de detectar el cáncer en los seres humanos y como una posible manera de dirigir el diseño de tratamientos individuales para pacientes.

---

Los comportamientos anormales demostrados por las células cancerosas son el resultado de una serie de mutaciones en genes regulatorios claves. Las células se vuelven progresivamente más anormales mientras más genes son dañados. Muchas veces, los genes que controlan el reparo del ADN también se deterioran, dejando a las células aún más susceptibles al desorden genético.

Se piensa que la mayoría de los cánceres surgen de una sola célula mutante. Mientras las células se dividen, las células “hijas” que resultan también pueden adquirir diferentes mutaciones y diferentes comportamientos durante un cierto plazo de tiempo. Aquellas células que se ganan una ventaja en la división o resistencia a la muerte celular usualmente reemplazarán la población mayor de las células.

De esta manera, las células tumorales son capaces de adquirir una gran variedad de habilidades que no son normalmente vistas en una versión sana del tipo de célula representada.

Actualmente se considera el cáncer como una enfermedad genética, que se produce por alteraciones de la expresión de genes celulares, lo que se genera de forma acumulativa y secuencial, hasta la aparición de neoplasias malignas.

Niels K . Jerne, Georges Kohler y Cesar Milstein escribieron la técnica que permitía el cultivo de hibridomas o células híbridas de linfocitos B con células plasmáticas tumorales de mieloma múltiple. Con esta fusión de dos células, una programada para producir un anticuerpo específico pero que no se multiplica indefinidamente (linfocito) y otra inmortal con gran capacidad de crecimiento pero que no produce inmunoglobulina (célula de mieloma), se combina la información genética necesaria para la síntesis del anticuerpo deseado y una capacidad de síntesis proteica, permitiendo su multiplicación indefinida tanto in vitro como in vivo. Por esta aportación a la ciencia Jerne, Köhler y Milstein recibieron el premio Nobel de Medicina en 1984.<sup>10,11</sup>

En el año 2005, los anticuerpos monoclonales han cumplido 30 años desde su invención dejando de ser una curiosidad biológica para ser una forma de tratamiento y diagnóstico muy importante en diversas enfermedades. Existen más de 17 anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA, pero el número de anticuerpos monoclonales en fase de ensayo clínico es elevado y representan un 30 por ciento de todos los compuestos en investigación en el 2005.<sup>12,13</sup>

Los anticuerpos monoclonales son de gran importancia para el tratamiento de distintas enfermedades como artritis reumatoide, distintos tipos de cáncer, enfermedad de Crohn, etc.<sup>14,15</sup>

---

## 2. La importancia del problema del cáncer

La causa de mortalidad en el mundo varía de acuerdo con las diferentes circunstancias de cada nación; no obstante, el cáncer es una de las más importantes, especialmente en las naciones tecnológicamente desarrolladas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que esta enfermedad produce anualmente 6 millones de muertes en el mundo; la incidencia del cáncer en las distintas áreas geográficas está sumamente relacionada con la presencia de los principales factores endógenos y exógenos. Actualmente México presenta aproximadamente 110,000 casos de cáncer al año, con una tasa anual de crecimiento del 5% lo cual significa que para el 2019 tendremos 170,000 casos anuales.

En México la mortalidad por cáncer es 60,000 personas al año y es la segunda causa de mortalidad general después de las enfermedades cardiovasculares, y es de alta morbilidad (sufrimiento e incapacidad funcional).<sup>16,17</sup>

### 2.1 Epidemiología

La epidemiología del cáncer es una disciplina dinámica que evalúa en todo momento las estadísticas de incidencia y mortalidad, evalúa los cambios en cuanto las tendencias temporales y geográficas e identifica factores de riesgo tanto personales, como ambientales asociados al cáncer.<sup>3</sup> El cáncer representa uno de los mayores problemas no sólo para la salud pública y la medicina preventiva, sino para la ciencia en general.<sup>18</sup>

Adquiere su mayor relevancia sanitaria en los países económicamente desarrollados, mientras que en los que se encuentran en vías de desarrollo va incrementando sus cifras a medida que se controlan los problemas de nutrición y las enfermedades transmisibles.

En México, la mortalidad por cáncer en países menos desarrollados evidencia un claro patrón ascendente, tal tendencia no es la excepción: en el 2001 se observaron cuatro veces más defunciones por neoplasia malignas (56 defunciones por cada 10 000 habitantes) que en 1992 (14.2 por cada 10 000 habitantes). Como consecuencia, los tumores malignos ocupan el segundo lugar como causa de defunción.

La incidencia del cáncer varía de acuerdo con la edad, género grupo étnico, país y región y tiempo. Un factor de gran importancia en el desarrollo del cáncer es el envejecimiento de la población, en virtud del proceso de transición demográfica; según este factor, las enfermedades crónicas y degenerativas han remplazado a las afecciones transmisibles, lo que conlleva a notables consecuencias en materia de salud dado que se trata de un grupo de edad con gran vulnerabilidad a ciertos padecimientos. Estos se deben al desgaste acumulado a través de los años o la evolución natural de los trastornos crónicos y degenerativos. Para el año 2030, se estima que 27 millones de personas en todo el mundo padecerán algún tipo de cáncer y el número de muertes podría ascender a 17 millones.<sup>19</sup>

### 2.2 Raza y Etnia

A raíz de los datos estadísticos del cáncer, la raza y la etnia han adquirido peso, sobre todo al observar que los varones negros fallecen con más frecuencia que los blancos. Un informe de Patrones raciales/étnicos del cáncer en EE.UU., 1998-1992, fue analizado por Parker y Col. que llegaron a las siguientes conclusiones:

---

En los varones, las tasas de incidencia del cáncer eran mayores, tanto en blancos como en negro, comparados con los asiáticos y menores que entre los indios americanos y los hispanos de México.

Tanto los hombres como las mujeres de raza negra, esquimales o blancos, la tasa de mortalidad era menos un 40% mayores que los asiáticos o las de otros grupos. Los varones de raza negra tenían la mayor tasa de incidencia de cáncer de colon y recto, pulmón y bronquial y prostático; tenían un 34% más de probabilidades de fallecer por cáncer que los blancos, y el doble que los asiáticos, hispanos e indios americanos. Las mujeres asiáticas tenían menos tasa de pruebas de Papanicolaou (Pap), mamografías y exploración clínica mamaria que las de cualquier grupo racial o étnico.

Los varones y las mujeres hispanas tienen 2.5 veces menos probabilidades de seguir un plan de asistencia sanitaria lo que podría influir con el número de detecciones selectivas en las que participan y en la adecuación del tratamiento diagnóstico.

En cada grupo racial y étnico, las tasas de incidencia globales de cáncer y las tasas de mortalidad eran menores en las mujeres que en los hombres.<sup>20</sup>

El cáncer constituye un grupo de enfermedades crónicas degenerativas (son más de 100 tipos), provocadas por factores genéticos heredados o externos. La OMS señala que el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, así como el sobrepeso u obesidad, una dieta baja en frutas y hortalizas, el sedentarismo, el consumo de alcohol, la presencia del Virus del Papiloma Humano (VPH), la contaminación del aire urbano y la presencia de humo por la utilización doméstica de combustibles sólidos como la leña.<sup>19</sup>

### **2.3 Morbilidad**

Algunos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer son el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad, las infecciones de transmisión sexual como el VPH y la inactividad física, entre muchos otros.

De acuerdo con la OMS, el cáncer podría disminuir casi en una tercera parte del total de casos, si la detección y el tratamiento fueran oportunos.

De acuerdo al estudio realizado por la OMS en 2005, es posible prevenir el 30% de los casos de cáncer a través de la disminución de factores de riesgo. Por ello, como resultado de las recomendaciones internacionales, en México se llevan a cabo programas encaminados a prevenir los principales tipos de cáncer, a través de estrategias de prevención y detección oportuna, dos ejes fundamentales para disminuir la morbilidad y mortalidad por dicho padecimiento.

La Secretaría de Salud (SSA) reporta que del egreso hospitalario por cáncer en 2008 (tabla 1), la leucemia tuvo mayor presencia (8.7%), seguida del cáncer de mama (5.8%), de cuello de útero (3.3%) y ovario (2.1%). La leucemia afecta principalmente a los hombres (15.1%), mientras que el cáncer de mama a las mujeres (8.4 por ciento).<sup>12,13</sup>



**Tabla 1. Distribución porcentual de egresos hospitalarios por tipo de tumor maligno para cada sexo en el año 2008.**  
Fuente: SSA (2008) Egresos hospitalarios 2008. Procesó INEGI.

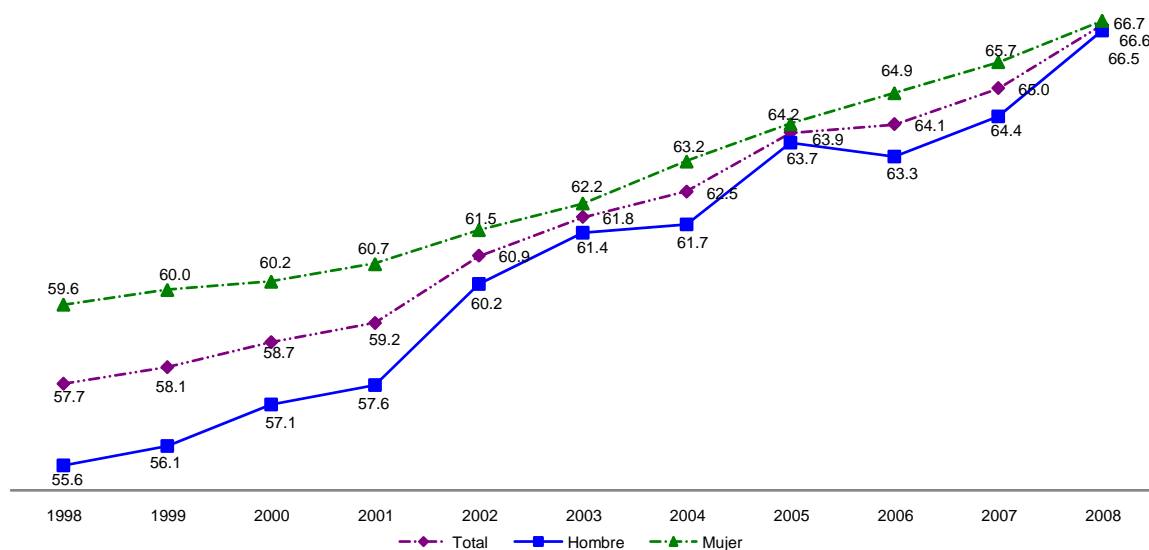
Tumor maligno	Total	Hombres	Mujeres
<b>TOTAL</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>
Leucemias	8.7	15.2	5.6
<b>Mama</b>	<b>5.8</b>	<b>0.4</b>	<b>8.3</b>
Cuello de útero	3.3	0.0	4.8
Ovario	2.1	0.0	3.1
Tráquea, bronquios y pulmón	2.0	4.1	1.0
<b>Próstata</b>	<b>1.9</b>	<b>6.0</b>	<b>0.0</b>
De Estomago	1.8	3.1	1.1
De colón	1.8	3.2	1.2
Higado	1.2	1.9	0.8
De rectosigmoides, recto y ano	1.1	2.0	0.7
Vejiga	1.0	2.2	0.4
Labio, cavidad bucal y faringe	0.9	1.9	0.5
Páncreas	0.9	1.5	0.7
Cuerpo del Utero	0.8	0.0	1.1
Melonoma y otros tumores de piel	0.5	0.6	0.3
Esófago	0.4	1.1	0.1
Otros	65.8	56.8	70.3

## 2.4 Mortalidad

La OMS estima que el cáncer podría cobrar la vida de 10.3 millones de personas en el mundo para 2020, afectando a 6.7 millones de personas cada año. En nuestro país, la tasa de defunción por tumores tiende a aumentar. De 1998 a 2008, la tasa de mortalidad por cáncer se incrementó, pasando de 57.7 a 66.6 por cada 100 mil habitantes; entre las mujeres, el crecimiento fue de 59.6 a 66.7 por cada 100 mil habitantes, mientras que entre los hombres, de 55.6 a 66.5 cada 100 mil habitantes.

El incremento en dicha tasa es aproximadamente de diez puntos; sin embargo, esta tendencia resulta preocupante por sus implicaciones sobre los años de vida perdidos en el proceso de la enfermedad, así como por la capacidad de las instituciones para dar atención adecuada y oportuna, y por el impacto que tiene dicha enfermedad en la familia.<sup>13</sup>

**Gráfico 1. Tasa observada de defunciones por tumores malignos por sexo según año de ocurrencia 1998-2008**



En 2008, según la tasa de mortalidad observada de tumores malignos para la población de 60 años y más, los tumores en tráquea, bronquios y pulmón presentan la tasa más alta (60.19 por cada 100 mil habitantes), seguidos por los tumores de hígado y de las vías biliares intrahepáticas, y los de estómago (44.11 y 42.30 por cada 100 mil habitantes, respectivamente). Resulta preocupante que la población masculina presente la tasa de defunciones por tumores más alta, por la elevada mortalidad por tumor de próstata (121.57 por cada 100 mil hombres). Mientras que en las mujeres, el cáncer del cuello del útero tiene una tasa de 41.82 por cada 100 mil mujeres, siendo también la tasa más alta en la población femenina de 30 a 59 años (10.24 por cada 100 mil mujeres) (tabla 2).

**Tabla 2. Tasa observada de mortalidad por tumores según tipo de tumor maligno y grandes grupos de edad 2008.**  
Por cada 100 mil habitantes

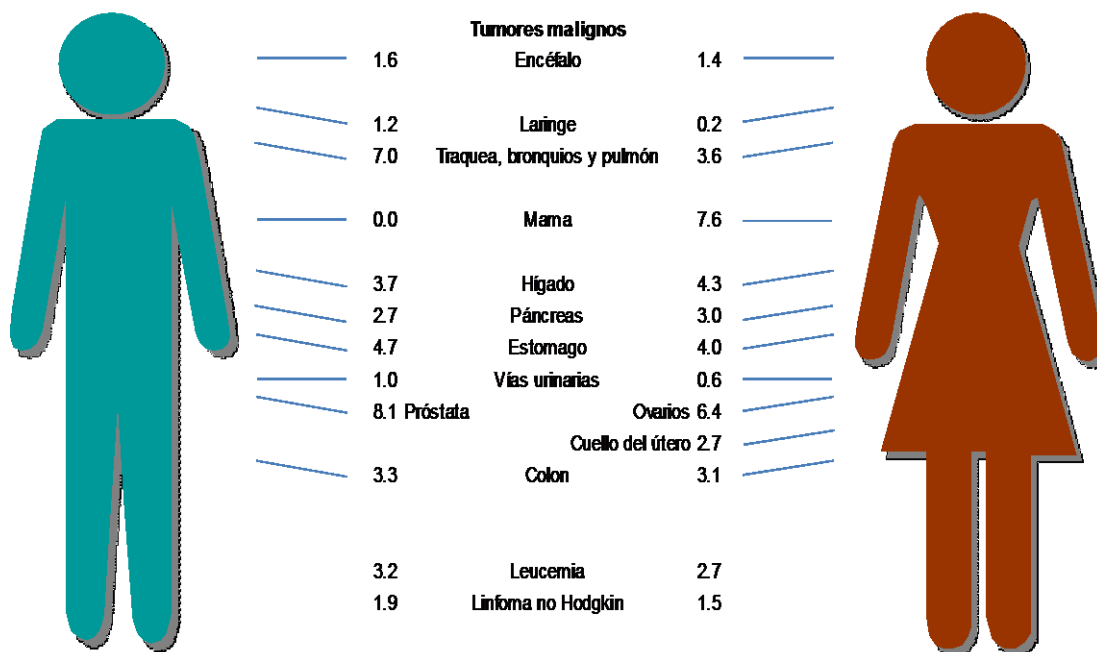
Tipo de tumor maligno	Grandes grupos de edad			
	0 - 14	15 - 29	30 - 59	60 años y más
Cavidad bucal y de la faringe	0.02	0.05	0.78	7.02
Esófago	0.00	0.02	0.59	7.79
Estómago	0.01	0.29	4.56	42.3
Colon, del recto y del ano	0.01	0.29	3.44	30.08
Hígado y de las vías biliares intrahepáticas	0.14	0.14	2.87	44.11
Páncreas	0.00	0.08	2.44	30.47
Laringe	0.00	0.01	0.5	7.59
Tráquea, de los bronquios y del pulmón	0.01	0.19	3.58	60.19
Vejiga urinaria	0.01	0.01	0.54	9.42
Meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	0.72	0.53	1.92	8.72
Leucemia	2.55	2.49	2.93	13.23
Linfoma no Hodgkin	0.29	0.58	1.92	13.31
Mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas	0.00	0.01	0.72	6.31
Melanoma	0.01	0.03	0.49	3.32
Mama	0.01	0.18	7.24	23.61
Cuello del útero <sup>1</sup>	0.00	0.35	10.24	41.82
Útero <sup>1</sup>	0.00	0.06	1.23	7.95
Ovario <sup>1</sup>	0.05	0.31	4.03	17.98
Próstata <sup>2</sup>	0.00	0.01	1.47	121.57

<sup>1</sup> Por cada 100 mil mujeres.

<sup>2</sup> Por cada 100 mil hombres.

De acuerdo con las defunciones por tumores malignos en 2008, entre los hombres (figura 1), el mayor porcentaje de lesiones malignas fue en la próstata (8.1%), seguido por los tumores de tráquea, bronquios y pulmón (7.0%), enfermedad asociada al consumo de tabaco; y entre las mujeres, el cáncer de mama (7.6%), seguido por los tumores malignos de ovarios (6.4 por ciento).<sup>13</sup>

Figura 1. Porcentaje de defunciones por tumores malignos para cada sexo en 2008.



### 3. El cáncer “definición de cáncer”

La palabra cáncer deriva del latín, y como la derivada del griego *carcinoma*, significa “cangrejo”. El cáncer es el resultado de la pérdida de control del intrincado sistema de crecimiento normal de la célula. El cáncer se caracteriza por la proliferación de células anormales, y es un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos.<sup>15</sup>

El cáncer, puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, no es una enfermedad única sino un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y célula de origen. Existen varios cientos de formas distintas, siendo tres principales subtipos: los sarcomas proceden del tejido conectivo como huesos, cartílagos, nervios, vasos sanguíneos, músculos y tejido adiposo.

Los carcinomas proceden de tejidos epiteliales como la piel o los epitelios que tapizan las cavidades y órganos corporales, y de los tejidos glandulares de mama y próstata. Los carcinomas de estructura similar a la piel se denominan carcinomas de células escamosas. Los que tienen una estructura glandular se denominan adenocarcinomas. En el tercer subtipo se encuentran las leucemias y los linfomas, que incluyen en los tejidos formadores de las células sanguíneas. Producen inflamación de los ganglios linfático, invasión del bazo y médula ósea, y sobreproducción de células blancas inmaduras.<sup>16</sup>

#### 4. Desarrollo del cáncer

El cáncer se caracteriza por la proliferación de células anormales, un proceso de pasos múltiples denominado carcinogénesis. Con el tiempo, las células anormales se acumulan y formando una masa, llamada crecimiento normal y diseminarse (figura 2).<sup>6</sup>

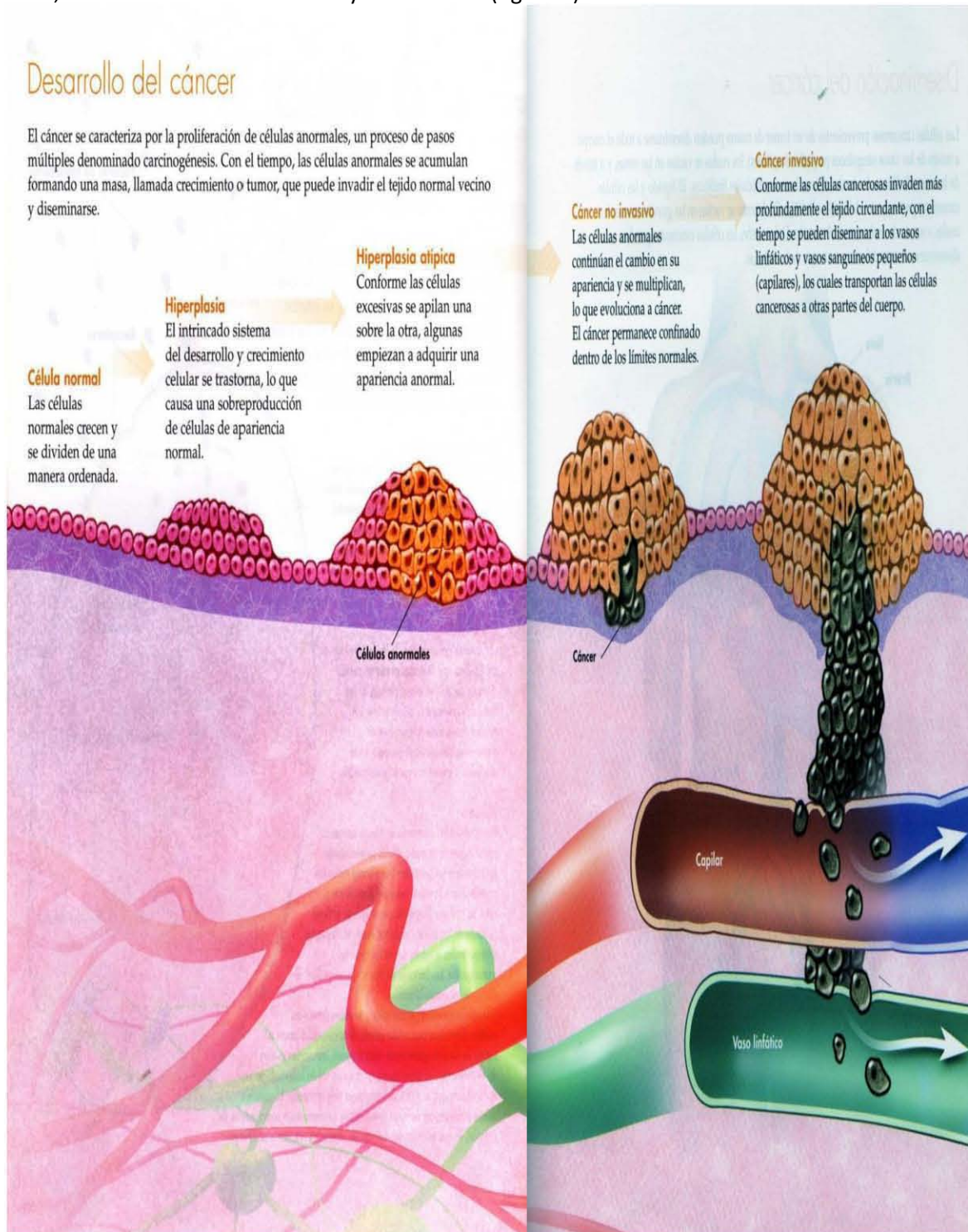


Figura 2. Desarrollo del cáncer.

Lynn C. Hartman, M.D. "Clínicas Mayo Guías del Cáncer en la mujer". México: Sistema inter editores, 2005.

---

## 5. Características de las células normales y de las células malignas

### 5.1 Características de las células normales

Normalmente las células crecen y se dividen para producir más células, sólo cuando el cuerpo lo necesita. Este proceso se lleva a cabo de acuerdo a un programa genético e instrucciones que son únicas para cada tipo de célula. Conforme crece la célula, toma su lugar entre las demás células. Cuando la célula madura, realiza la tarea para la que este programada genéticamente. Con el tiempo, la célula muere y es remplazada por una célula nueva.

Este proceso ordenado mantiene al cuerpo sano y en funcionamiento. Las células también están equipadas para mecanismos de control, diseñados para prevenir que se realicen demasiadas copias de sí mismas, o de que se hagan copias defectuosas.

Por ejemplo, las células están programadas para morir después de cierto número de divisiones, un proceso conocido como muerte celular programada (apoptosis).

Las células se organizan en tejidos. Los tejidos en seres con un determinado nivel de desarrollo se estructuran en órganos, los cuales finalmente se agrupan constituyendo la anatomía del individuo.<sup>8</sup>

Las células que integran a un tejido normal se caracterizan por tener rasgos como los siguientes:

- ❖ Respetan una “división de funciones dentro del tejido”: unas células son las encargadas de dividirse, mientras que otras son las encargadas de diferenciarse para ejercer las funciones biológicas propias del tejido al que pertenecen.
- ❖ Las células de cada tejido tienen funciones específicas que son la consecuencia de la puesta en marcha y de la expresión de un programa de diferenciación determinado, exclusivo de ese tejido.
- ❖ Tienen un tiempo de vida limitado después del cual su muerte se efectúa programadamente.
- ❖ Presentan inhibición al contacto. Es decir, las células continúan proliferándose mientras que no entren en contacto con otras células vecinas. Al ocurrir este contacto, se inhibe el proceso de división entre ellas.
- ❖ Su proliferación es controlada. Es decir existen mecanismos regulatorios que indican a una célula de un tejido cuando al dividirse y cuando no.
- ❖ La célula que se encuentra constituyendo a un tejido no tiene posibilidad de moverse, y necesita un soporte sólido sobre el cual fijarse y proliferar, lo que se conoce como “dependencia a anclaje”.
- ❖ Las células normales tienen un citoesqueleto con una organización determinada que les confiere formas características. Este citoesqueleto puede estar constituido por fibras elongadas y aplastadas típicamente de los fibroblastos, o puede estar organizado a modo de conferir a la célula la forma poliédrica propia de los epitelios.

En contraste con las células normales, las células malignas han perdido estas características.<sup>8,11,14</sup>



---

## 5.2 Características de las células cancerosas

La célula cancerosa tiene muchas diferencias genéticas con las células normales estas células se lesionan o envejecen, mueren por apoptosis pero las células cancerosas evitan la apoptosis. Los genes reguladores importantes dentro de las células cancerosas mutan o se pierden. Los genes que retardan el crecimiento en una célula normal se apagan en las células cancerosas. Otros genes que en la célula normal estimulan el crecimiento, se duplican muchas veces en las células cancerosas. Los genes de cáncer a menudo se tornan inestables, lo que significa que pueden cambiar rápidamente y adquirir características letales adicionales conforme se multiplican<sup>3</sup>.

Al estudiar la conformación molecular de las células, los investigadores han identificado características específicas que adquieren las células cancerosas conforme se desarrollan:

- ❖ *Proporcionan sus propias señales de crecimiento.*
- ❖ *Dejan de responder a las señales anticrecimiento provenientes de las células circundantes.*
- ❖ *Desarrollan sus propios aporte sanguíneo.*
- ❖ *No se autodestruyen.*

### 5.2.1 Propiedades microscópicas

El examen microscópico de las células cancerosas revela ciertos cambios estructurales:

- ❖ Pleomorfismo.
- ❖ Hiperchromatismo.
- ❖ Polimorfismo.
- ❖ Organizaciones cromosómicas anormales.
- ❖ Son inmortales.
- ❖ La proliferación celular es descontrolada.

### 5.2.2 Propiedades cinéticas

Las células cancerosas poseen las siguientes características cinéticas:

- ❖ Pérdida del control de la proliferación.
- ❖ La producción celular se detiene cuando desaparece el estímulo lo que da lugar a un equilibrio entre la producción y la pérdida celular.
- ❖ Pérdida de la capacidad de diferenciación.
- ❖ Alteración de las propiedades bioquímicas.
- ❖ Inestabilidad cromosómica.
- ❖ Capacidad para hacer metástasis.<sup>8,12</sup>

---

## 6. Morfología de la célula cancerosa

Las células malignas muestran características entre un aumento de proporción entre el volumen del núcleo y el citoplasma, un fino patrón de cromatina y una maduración citoplasma anormal. Las células malignas pueden expresar antígenos de superficie, que normalmente son producidos por las células fetales y no por la madura (figura 3).<sup>15,16</sup>

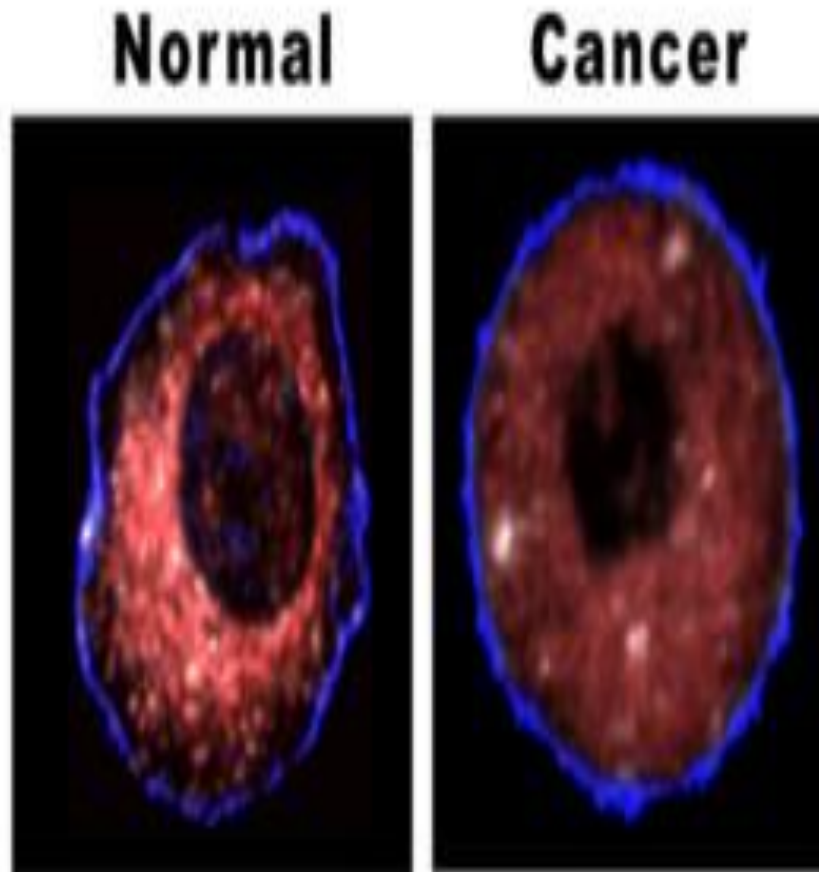


Figura 3. Diferencia entre la célula normal y la célula cancerígena.  
(Wikipedia, enciclopedia libre, [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com)).

## 7. Ciclo celular

El ciclo celular se divide en distintas fase que fueron definidas inicialmente por criterios morfológicos y después de criterios bioquímicos. El concepto de fases apareció cuando se descubrió que la división nuclear y la replicación o síntesis de ácido desoxirribonucleico (DNA) ocurre en distintos momentos. El conocimiento del ciclo celular permite relacionar los eventos básicos que se presentan en las cuatro fases principales del ciclo celular con la forma en que afecta a los tumores las diferentes clases de citostáticos. También permite establecer una relación con los mecanismos farmacológicos específicos de la acción del fármaco y finalmente puede servir para diseñara un uso relacionado de los fármacos en el tratamiento de los tumores.

El ciclo celular es la secuenciación de eventos implicados en la replicación y distribución del DNA a las células hijas producidas por la división celular. Todas las células, tanto no malignas como malignas, pasan por cinco fases del ciclo celular:  $G_0$ ,  $G_1$ , S,  $G_2$  y M (figura 4).<sup>17</sup>

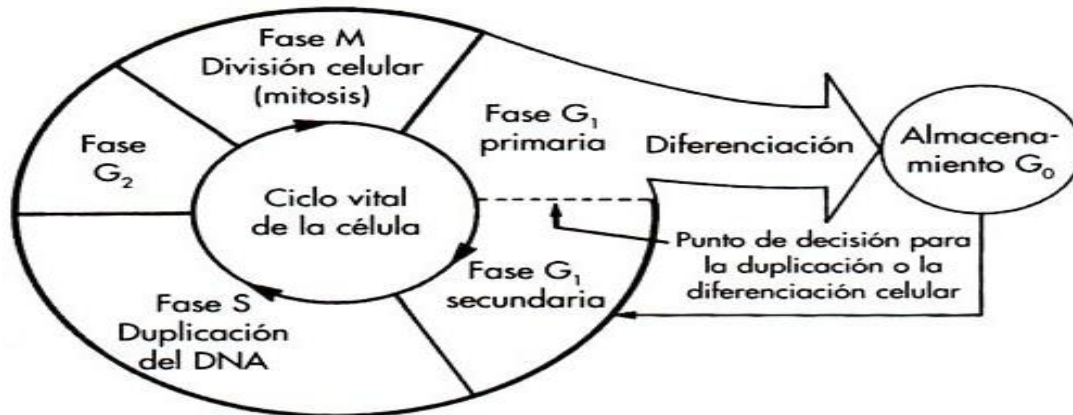


Figura 4. Ciclos de generación celular.  
(Laboratories, Columbus, Sherirley Otto).

*La fase  $G_0$  (fase de reposo posmitótica).*

La fase  $G_0$  comprende el periodo del ciclo celular en el que no hay proliferación activa del tejido normal renovable. Durante esta fase las células desempeñan todas las funciones, excepto las relacionadas con la multiplicación. En esta categoría se incluyen las células que no se dividen y las que están en reposo. Las células normales en fase  $G_0$  solo se activan por ciertos estímulos para reiniciar el ciclo reproductor (por ejemplo, la muerte de la célula del mismo tipo).

*La fase  $G_1$  (período de crecimiento, posmitótica o presintético).*

La fase  $G_1$  que dura entre doce y catorce horas, va desde el final de la etapa anterior de la división celular hasta el comienzo de la duplicación cromosómica. En este período disminuye la actividad metabólica. Las células cumplen con sus funciones fisiológicas propias sintetizando las proteínas necesarias para la formación del Acido Ribonucleico (RNA). Es esencial, las células que se encuentran en la fase  $G_1$  se representaran en la fase S.

*La fase S (Síntesis).*

La fase dura de 7 a 20 horas aproximadamente; en ellas se sintetizan el RNA, proceso esencial para la síntesis del DNA esta última solo se produce durante la fase S. Aquí también se sintetizan las histonas, o proteínas básicas de la cromatina. En esta fase las células son más vulnerables.

*La fase  $G_2$  (fase postsintética o premitótica).*

La fase  $G_2$  dura de una a cuatro horas; representa una hipoactividad relativa, mientras las células esperan entrar en la fase mitótica.

Esta fase comprende el intervalo desde la culminación de la síntesis de DNA hasta el comienzo de la división celular; durante ella se produce un alto grado de síntesis adicional de proteínas (aunque se trata más de proteínas estructurales que de enzimas) y de RNA.

*La fase M (mitosis).*

La fase M, que dura entre cuarenta minutos y dos horas, tiene lugar la mitosis y la división celular. La síntesis de proteínas continúa, aunque muy reducida. La duplicación del DNA debe completarse antes de que las células comience el ciclo mitótico.

---

En esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado, a través de la segregación de los cromosomas. La fase M, para su estudio se divide en:

*Profase:* En esta etapa los cromosomas (constituidos de dos cromátidas hermanas) se condensan en el núcleo, mientras en el citoplasma se comienza a ensamblar el huso mitótico entre los centrosomas.

*Metafase:* Comienza con el rompimiento de la membrana nuclear, de esta manera los cromosomas se pueden unir al huso mitótico (mediante los cinetocoros). Una vez unidos los cromosomas estos se alinean en el ecuador de la célula.

*Anafase:* Se produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos, los cuales migran hacia polos opuestos de la célula.

*Telofase:* Aquí ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al finalizar esta fase, la división del citoplasma y sus contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil.

*Citocinesis:* Finalmente se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas (figura 5).

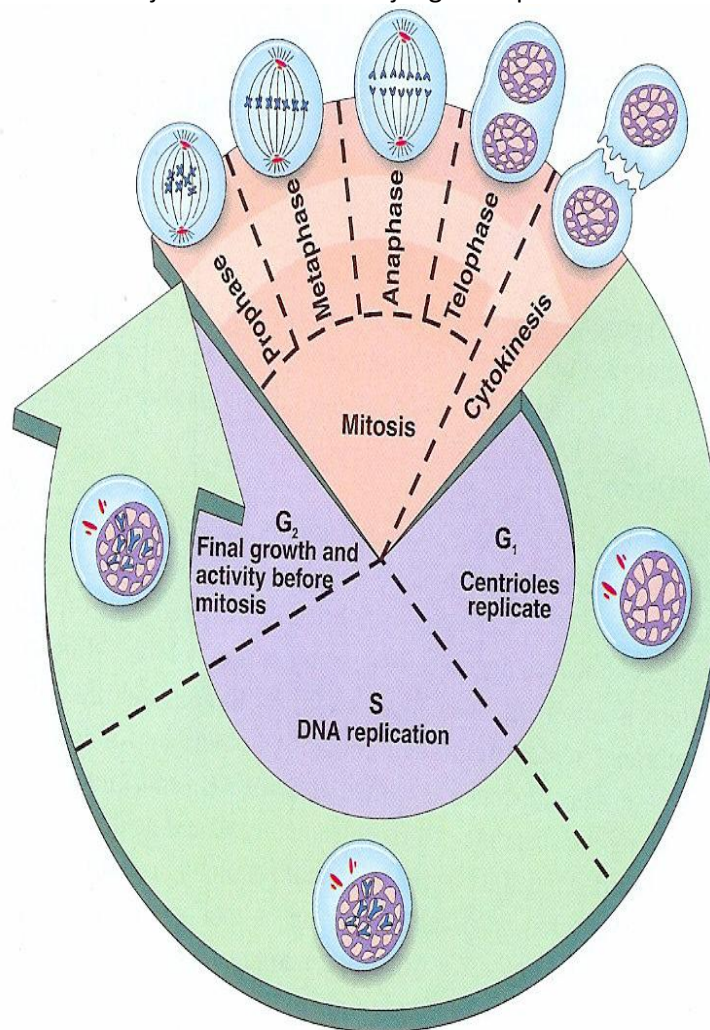


Figura 5 . Ciclo Celular.  
(Wikipedia enciclopedia libre, [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com))

Cuando ya no se requieren más células, estas entran en un estado denominado  $G_0$ , en el cual abandonan el ciclo celular y entran en un periodo de latencia, lo cual no significa que entren en reposo ya que éstas células presentan un metabolismo activo, pues si estas células reciben el estímulo adecuado abandonan el estado  $G_0$  y entran al  $G_1$ . Algunas poblaciones celulares altamente especializadas como las fibras musculares o neuronas al entrar en estado  $G_0$  abandonan indefinidamente el ciclo celular (figura 6).

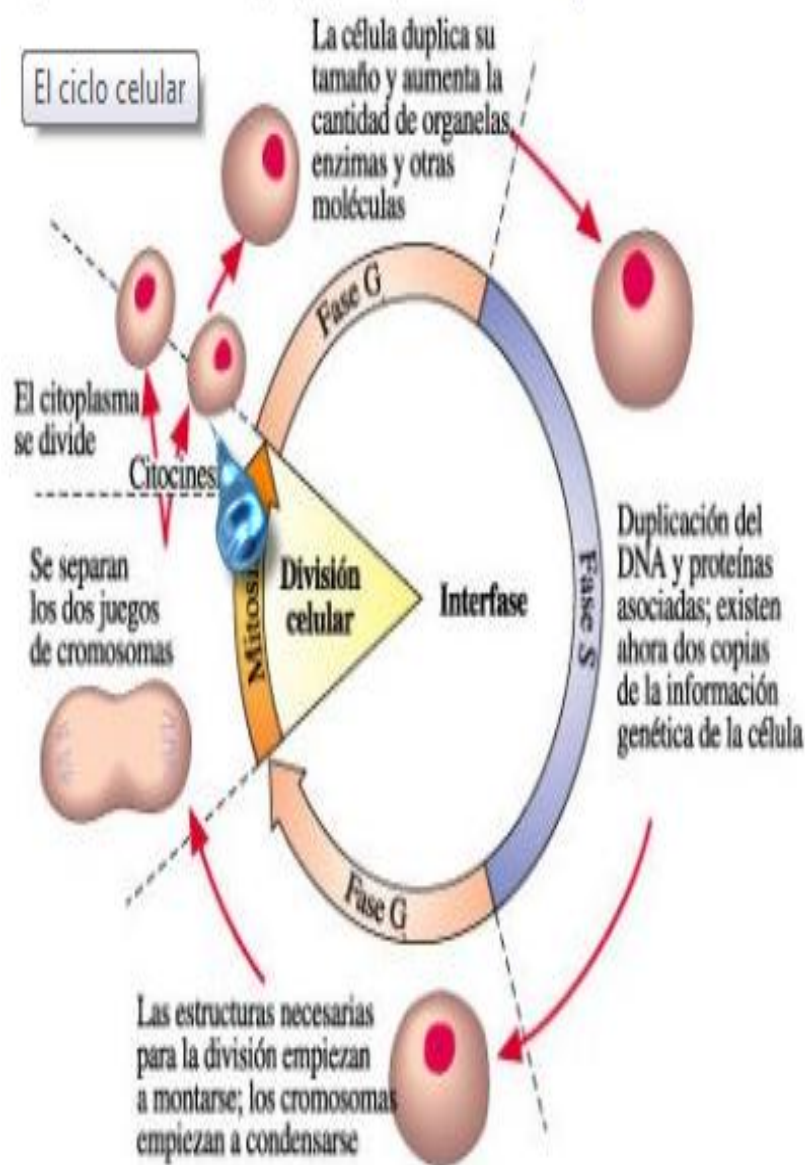


Figura 6. El ciclo celular.

La división celular, constituida por la mitosis (división del núcleo) y la citocinesis (división del citoplasma), ocurre después de completarse las tres fases preparatorias que constituyen la interfase. (www.fisicanet.com, 19 de Enero de 2011)

Se cree que muchos tumores son el resultado de una multitud de pasos, de los que una alteración mutagénica no reparada del ADN podría ser el primer paso. Las alteraciones resultantes hacen que las células inicien un proceso de proliferación descontrolada e invadan tejidos normales. El desarrollo de un tumor maligno requiere de muchas transformaciones genéticas.



---

La alteración genética progresa, reduciendo cada vez más la capacidad de respuesta de las células al mecanismo normal regulador del ciclo. Después de la mitosis, las células hijas regresan a la fase  $G_0$  y se detienen su división celular, entran en la fase  $G_1$  y comienzan de nueva el ciclo de reproducción celular.

Las células cancerosas pueden terminar el ciclo celular con más rapidez mediante la reducción del tiempo que pasan en la  $G_1$ . A diferencia de las células normales, hay menos probabilidades de que entren o permanezcan en la fase  $G_0$  del ciclo celular, por consiguiente, las células cancerosas se dividen de forma continua. El número de célula que se encuentra “en ciclo” en el organismo representa sólo una pequeña fracción de la cantidad total de células; igual sucede con la cancerosas.

La duración de la fase M,  $G_2$  y S es relativamente constante, mientras que el tiempo que pasa una célula en la fase  $G_1$  oscila entre unas pocas horas y varios días.<sup>20</sup>

## 8. Crecimiento tumoral

El crecimiento tumoral depende de la proliferación incontrolada de la población celular neoplásica. Sin embargo, la mayoría de los tumores poseen algún tipo de diferenciación de acuerdo con su tejido de origen, lo que indica que el crecimiento tumoral rara vez es completamente incontrolado. En la proliferación celular normal, el número de nacimientos celulares es casi igual al de muertes. La necesidad que tiene el organismo de aumentar y reemplazar el número de células se inicia cuando se pierden células del mismo tipo o cuando hay exigencias adicionales de los tejidos para su funcionamiento. Todos los elementos relacionados con el crecimiento tisular normal se encuentran en el crecimiento y la reproducción de las células cancerosas. En el modelo más sencillo de crecimiento celular, una célula se divide para producir dos células hijas, que a su vez se divide para producir cuatro, después ocho, y así sucesivamente de esta manera, el número de células aumenta en potencias de dos (crecimiento exponencial). La velocidad del crecimiento de los tumores se expresa como su tiempo de duplicación. El tiempo de duplicación del volumen del tumor (DT) es el tiempo necesario para que una masa tumoral duplique su volumen. Las células cancerosas experimentan una serie de duplicaciones a medida que el tumor crece.

El DT promedio de la mayoría de los tumores sólidos primarios oscila entre dos y tres meses, con un rango de 11 a 90 semanas. Por lo general, un tumor debe duplicarse unas 30 veces antes de que se pueda palpar. La carga tumoral mínima que puede detectarse clínicamente es de 1g. Las masas tumorales por lo general tienen 10 g, al momento de su detección. La muerte del huésped casi siempre se produce cuando la carga tumoral corporal iguala o excede un billón de células o 1kg de masa tumoral.<sup>19</sup>

El crecimiento de un tumor depende de varios factores que están interrelacionados como son:

- *La duración del ciclo celular*
- *La fracción de crecimiento*
- *El número total de células que componen la población*
- *Disminución de la adhesividad.*
- *Pérdida del punto de control restrictivo (figura 7).*

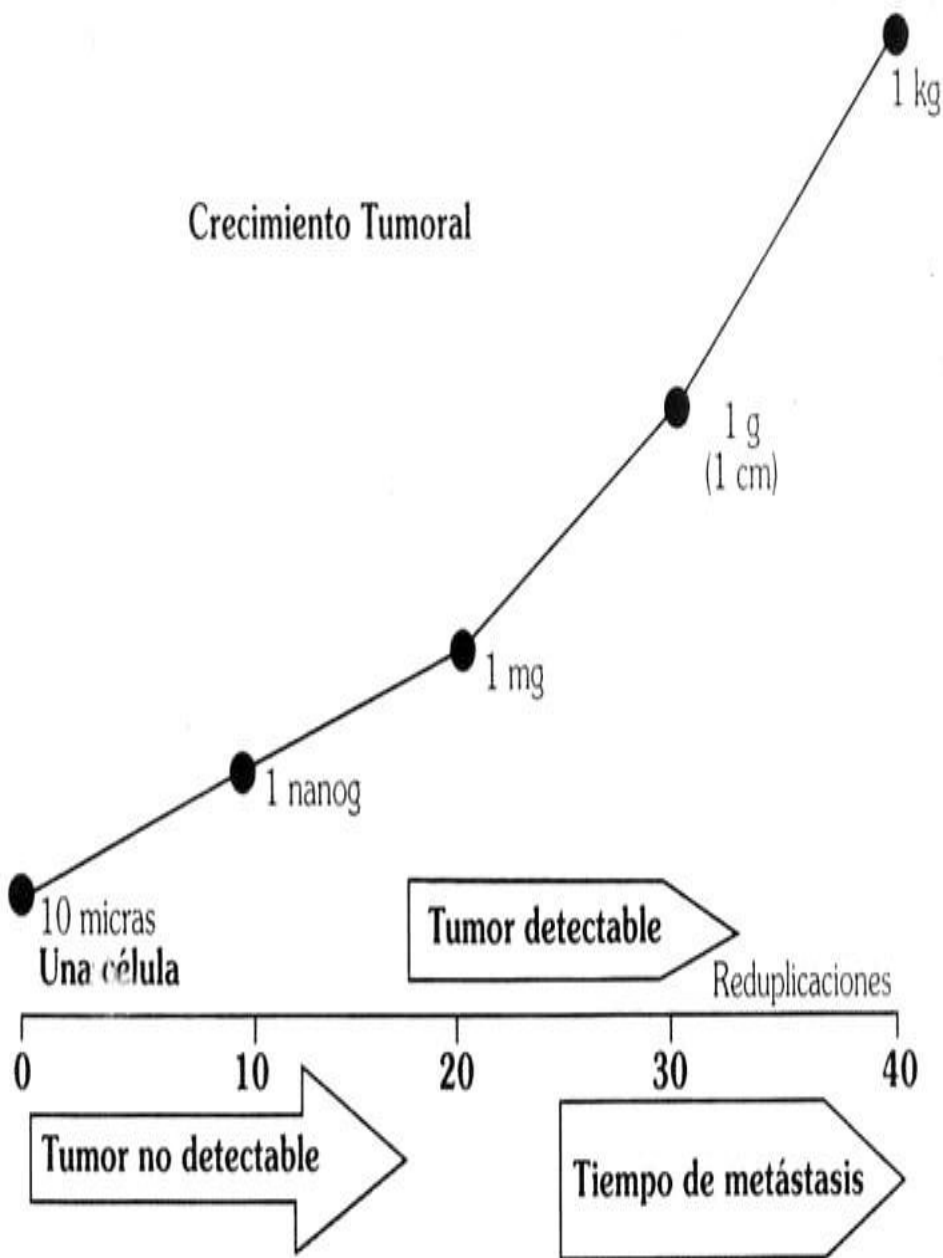


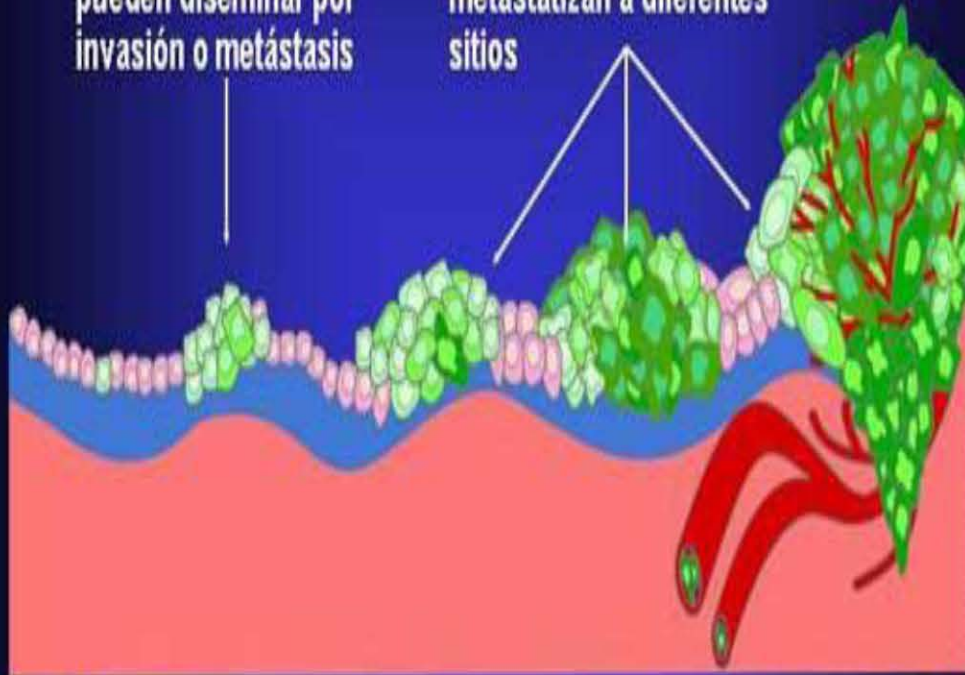
Figura 7. Crecimiento Tumoral.  
 (M. Gonzales B. "Oncología Clínica" pág. 24).

Cinéticamente el tumor representa una población celular en expansión, caracterizada por una ausencia permanente de la sensibilidad al control de la multiplicación o una pérdida de sensibilidad a las órdenes de apoptosis (figura 8).<sup>17</sup>

# El Cáncer Tiende a Involucrar Mutaciones Múltiples

Las células de tumores benignos crecen sólo localmente y no se pueden diseminar por invasión o metástasis

Las células malignas invaden a tejidos vecinos, entran a los vasos sanguíneos y se metastatizan a diferentes sitios



Tiempo →

La mutación inactiva al gen supresor

Células proliferan

Las mutaciones inactivan los genes de reparación de ADN

Los protooncogenes mutan a oncogenes

Más mutaciones, más inestabilidad genética, enfermedad metastásica

NATIONAL CANCER INSTITUTE

Figura 8. Crecimiento mutaciones tumorales. (www.wikikearnin.com, 18 de junio de 2011).



---

## 9. Curva de Crecimiento

En lo que se refiere a la capacidad de crecimiento de un tumor, ésta se puede considerar como resultado de tres factores:

- Velocidad de división de las células.
- Fracción de células en compartimiento A.
- Cantidad de células perdidas o muertas.

En los primeros estadios, el crecimiento de las células es exponencial. La velocidad de crecimiento de las células en división se mide en tiempo de duplicación, que es el tiempo que tarda un tumor en adquirir el doble de su volumen. El tumor a lo largo de su existencia va aumentando el tiempo de duplicación. Es llamado crecimiento gompertziano, esto se atribuye a cuatro causas: Alargamiento del ciclo celular, disminución de la fracción de crecimiento, aumento de pérdida celular en relación directa a la edad y a que mayor tamaño mayor dificultad de nutrición. La proliferación rápida de células tumorales seguida por esta multiplicación continua pero más lenta, se le conoce como función de Gompertz y puede expresarse por la curva de crecimiento de Gompertz (figura 9). Esta curva muestra el crecimiento exponencial inicial de las células cancerosas, seguido de una reducción constante y progresiva en la fracción de las células proliferantes y un aumento en la velocidad de muerte celular.<sup>21</sup>

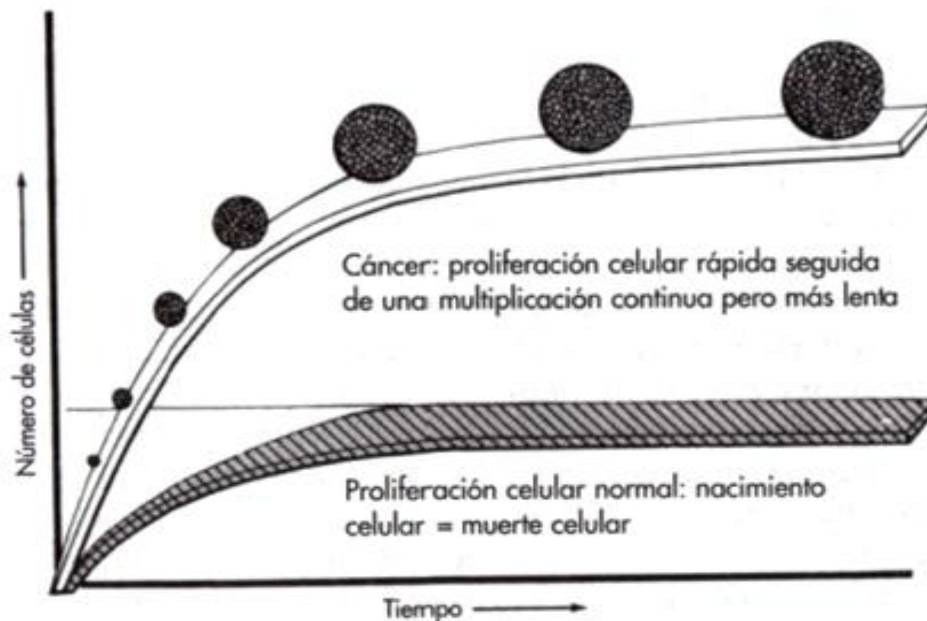


Figura 9. La curva de crecimiento muestra la función de Gompertz.  
(Sheriley E. Otto).

Se calcula que una célula tiene 10 micras de diámetro para llegar a un milímetro de diámetro tumoral se necesitan 20 duplicaciones y tienen un millón de células. Las 20 duplicaciones siguientes llegan a un peso de un kilo, con un billón de células. En esta fase el equilibrio entre el tumor y el huésped es inestable, pero sólo con 5 duplicaciones más serían 35 kg de tumor que es absolutamente incompatible con la vida. Pues bien más de la mitad del tiempo de vida de un tumor es indetectable. Estos hechos son claves a la hora de diseñar un diagnóstico y una terapéutica.<sup>22</sup>

---

## 10. Carcinogénesis

La carcinogénesis es el proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas. Aunque se ha propuesto numerosas teorías para explicarla, no se ha sugerido ni aceptado ninguna hipótesis individual que las unifique. La causa exacta de la mayoría de los tipos de cáncer en los seres humanos aún se desconoce.<sup>23</sup>

### 10.1 Fases del Cáncer

La primera fase comienza cuando estos agentes actúan sobre la célula alterando su material genético (mutación). Una primera mutación no es suficiente para que se genere un cáncer, pero es el inicio del proceso. La condición indispensable es que la célula alterada sea capaz de dividirse. Como resultado, las células dañadas comienzan a multiplicarse a una velocidad ligeramente superior a la normal, transmitiendo a sus descendientes la mutación. A esto se le llama fase de iniciación tumoral y las células involucradas en esta fase se llaman células iniciadas. La alteración producida es irreversible, pero insuficiente para desarrollar el cáncer (figura 10).<sup>24</sup>

Si sobre las células iniciadas actúan de nuevo y de forma repetida, los agentes carcinógenos, la multiplicación celular comienza a ser más rápida y la probabilidad de que se produzcan nuevas mutaciones aumenta. A esto se le llama fase de promoción y las células involucradas en esta fase se denominan células promocionadas. Por último, las células iniciadas y promocionadas sufren nuevas mutaciones. Cada vez se hacen más anómalas en su crecimiento y comportamiento. Adquieren la capacidad de invasión, tanto a nivel local infiltrando los tejidos de alrededor, como a distancia, originando las metástasis: es la fase de progresión.<sup>25</sup>

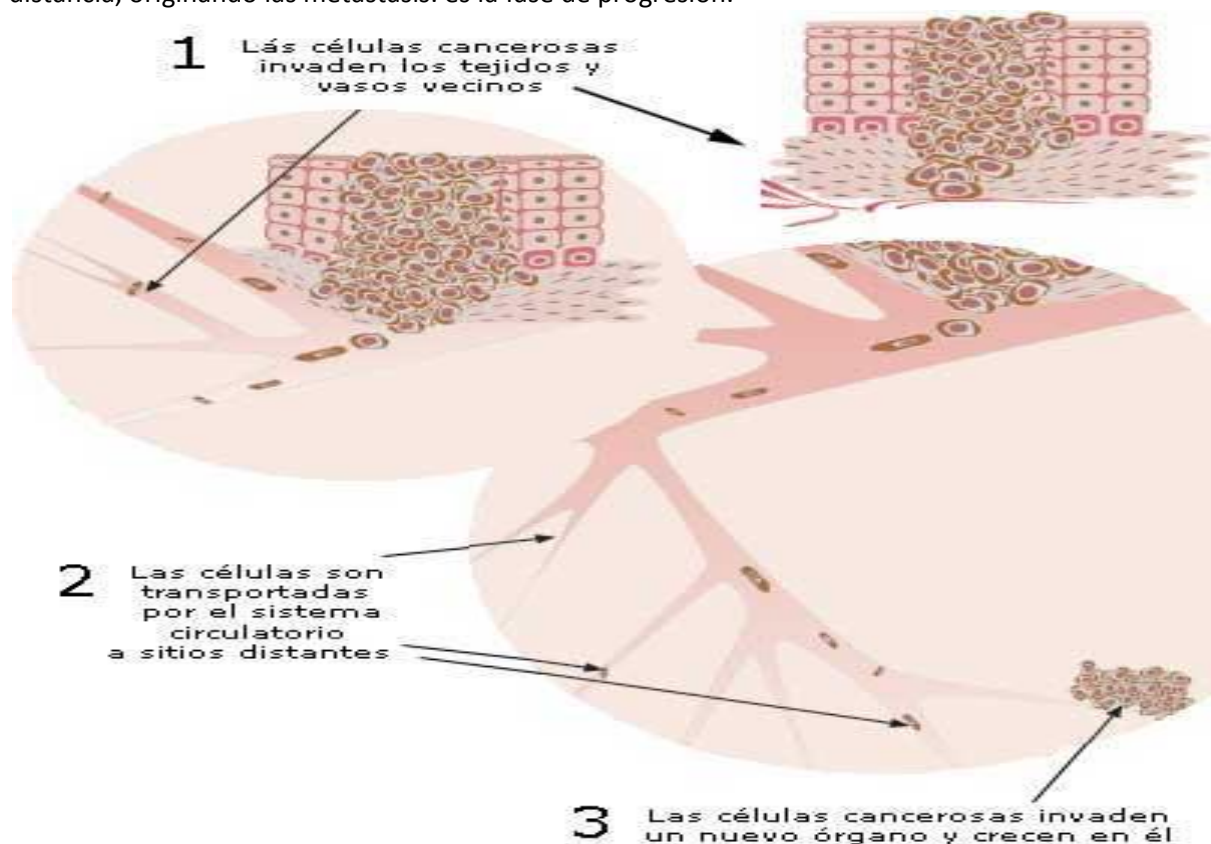


Figura 10. Fases del cáncer.  
([www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com)).

---

Para que se produzca un cáncer es necesario que de forma acumulativa y continuada se produzcan alteraciones celulares durante un largo periodo de tiempo, generalmente años.

Como resultado las células están aumentadas en su número, presentan alteraciones de forma, tamaño y función y poseen la capacidad de invadir otras partes del organismo.<sup>1</sup>

### 11. ¿Cómo ocurre el cáncer?

Una pregunta clave para los científicos que estudian el cáncer es comprender lo que causa la transformación de una célula normal en una célula anormal.

Todos los cánceres implican un mal funcionamiento de genes que controlan el crecimiento y la división celular. El orden (la secuencia) de las moléculas en cada uno de los genes lee las instrucciones para que se produzcan proteínas que realizan las actividades de la célula. Cuando la secuencia química de este gen se alteran, es como un error de ortografía que puede producir problemas. Estos errores (mutaciones) pueden provocar que se pierdan funciones reguladoras importantes, o que se obtengan funciones anormales en una célula. Con el tiempo, conforme se presentan más divisiones celulares, la probabilidad de mutaciones aumenta. Aunque existen genes que controlan la división ordenada de las células (replicación) y otras que revisan en busca de errores, estos dos procesos pueden dañarse, lo que permite que en las células ocurran las mutaciones. De hecho, el cambio de una célula normal a una cancerosa requiere de varias alteraciones genéticas separadas y diferentes.

Las alteraciones en los siguientes genes importantes para el crecimiento celular juegan un papel muy importante para el crecimiento en el desarrollo del cáncer.

- Genes supresores de tumores. Estos genes son los responsables de restringir el crecimiento celular. Pueden retardar la división celular, al aumentar la muerte celular programada y reparar el ADN. Los defectos (mutaciones) en estos genes pueden desactivar su funcionamiento, lo que permite que una célula y sus descendientes pueden dividirse rápidamente y crecer sin control. Estos defectos pueden pasarse de una generación a otra (heredarse), o pueden desarrollarse durante la vida de una persona.
- Oncogenes. Son genes que normalmente estimulan la división celular, pero en una forma reguladora adecuadamente. Cuando estos genes se alteran, permiten el crecimiento celular excesivo.
- Genes reparadores del mal apareamiento. Pueden ocurrir errores cuando el ADN se duplica, una parte del proceso normal de la división celular. Existe un aparato complejo, conocido como el sistema de reparación de mal apareamiento del ADN, que está diseñado para detectar y reparar estos errores. Las personas que heredan defectos en este sistema de reparación del apareamiento tienen una mayor probabilidad de desarrollar ciertos cánceres, como el del colon, uterino o de ovario.<sup>2,3</sup>



---

## 12. Tipos de Cáncer

Se sabe que existe un gran grupo de cánceres con muy diversas diferencias biológicas. Desde ese ángulo cabe señalar que existen 100 tipos de cáncer diferentes y, como la causa exacta de la mayoría no se conoce, la identificación de los factores de riesgo se ha convertido en un aspecto importante para su prevención. Muchos factores de riesgo como la edad o factores hereditarios son inevitables. Sin embargo, algunos de los factores exógenos más dañinos se pueden evitar (tabla 3).<sup>8</sup>

Tabla 3. Diferentes tipos de Cáncer.  
([www.incan.com](http://www.incan.com))

<i>Cáncer colorrectal</i>	<i>Cáncer de colon</i>
<i>Cáncer de esófago</i>	<i>Cáncer de estómago</i>
<i>Cáncer de hígado</i>	<i>Cáncer de laringe</i>
<i>Cáncer de lengua</i>	<i>Cáncer de mama</i>
<i>Cáncer de ovario</i>	<i>Cáncer epitelial del ovario</i>
<i>Cáncer de páncreas</i>	<i>Cáncer de piel</i>
<i>Cáncer de próstata</i>	<i>Cáncer de pulmón</i>
<i>Cáncer de riñón</i>	<i>Cáncer de testículo</i>
<i>Cáncer de tiroides</i>	<i>Cáncer de útero</i>
<i>Cáncer de cuello de útero (o cáncer del cervix)</i>	<i>Cáncer de vejiga</i>
<i>Cáncer de vesícula</i>	<i>Cáncer óseo</i>
<i>Cáncer rinofaríngeo</i>	<i>Carcinoma microcítico pulmonar</i>
<i>Leucemia</i>	<i>Linfoma</i>
<i>Mieloma múltiple</i>	<i>Tumor cerebral</i>
<i>Cáncer de corazón</i>	<i>Diferentes tipos de leucemias</i>

---

## 13. Vías de propagación de los tumores

El cáncer puede permanecer como un proceso de invasión localizada o puede propagarse a lugares distantes a través de vías hematógenas o linfáticas. Algunos tumores muestran un patrón ordenado de avance. Al comienzo, crece localmente y, a medida que el crecimiento continúa, las células tumorales se diseminan a los ganglios regionales y los colonizan. Por último, se produce la metástasis a distancia.

Otros tumores envían metástasis a órganos distantes junto con la propagación a los ganglios regionales o incluso antes de que esta suceda. Como existen diversos patrones de propagación tumoral, es importante determinar el grado de enfermedad en el paciente con cáncer.

La propagación del cáncer depende de una serie de acontecimientos que se sucede en la superficie de la célula tumoral y en el lecho vascular de las personas afectada.

La propagación de las células cancerosas desde un tumor primario se produce por dos procesos principales: *propagación directa a áreas adyacentes* o *propagación metastásica* a tejidos distantes. La diseminación de las células cancerosas puede no estar limitada a un solo proceso, ya que es posible que la propagación por una vía permita la entrada a otra.<sup>1,4,7</sup>

### 13.1 Propagación Directa

La invasión directa es la capacidad de un tumor para penetrar y destruir los tejidos vecinos. Se cree que algunos factores que intensifican este proceso incluyen los siguientes.

- Factor tumoral de angiogénesis.
- Presión mecánica y velocidad de crecimiento tumoral.
- Motilidad celular y pérdida de la adhesividad.
- Enzimas secretadas por los tumores.
- La propagación directa de las células

### 13.2 Propagación metastásica

La palabra metástasis proviene del prefijo griego meta que indica el cambio. Este proceso permite la liberación de células desde un lugar primario así como su posterior propagación y adherencia a estructuras distante (figura 11). La capacidad de la célula cancerosa para invadir tejidos vecinos y producir metástasis a distancia en su propiedad más virulenta. También constituye una característica importante del cáncer, ya que los tumores benignos no hacen metástasis. Cerca del 30% de los pacientes con tumores sólidos tienen metástasis clínicamente detectables en el momento del diagnóstico inicial. Además entre un 20 y un 30 % de los pacientes tienen micrometástasis ocultas cuando se inicia el tratamiento del tumor primario. Hasta un 75% de los enfermos que mueren de cáncer tienen lesiones metastásicas en el hígado, y se estima que el fallo de este órgano es la causa directa de muerte de 40% de las personas.<sup>2,8</sup>

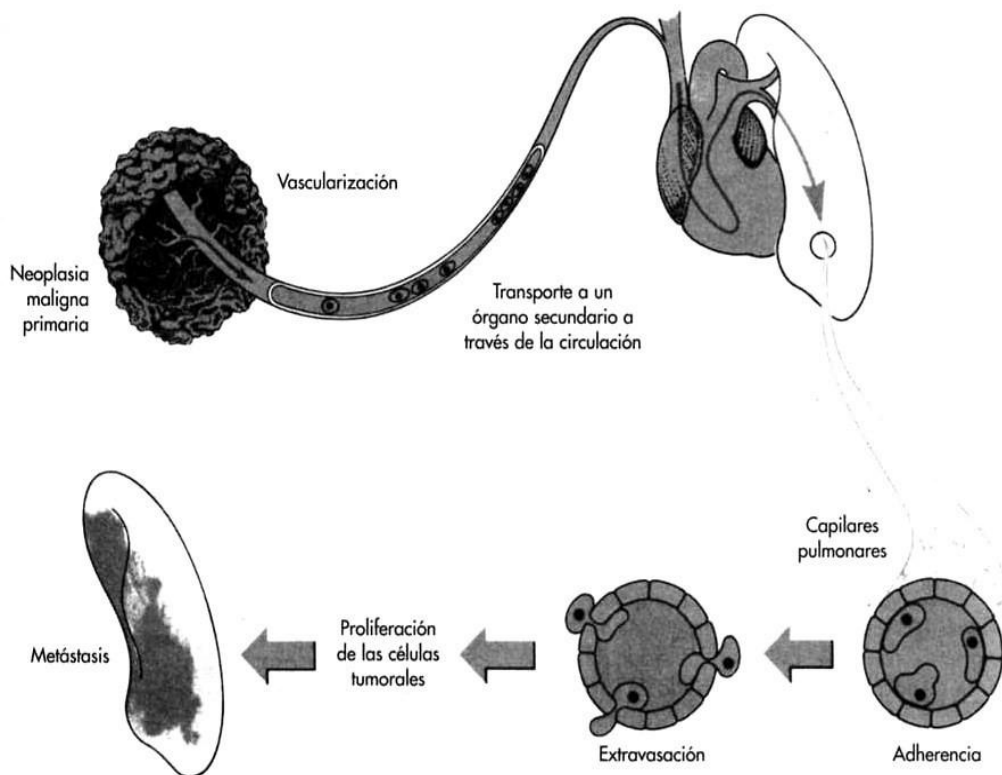


Figura 11. Propagación linfohematogénica, Mosby. (Sherirley E. Otto).

---

La secuencia de acontecimientos en el proceso metastásico a través de las vías hematógenas (diseminación de las células tumorales a través de las venas o las arterias) es como sigue:

- *Crecimiento y avance del tumor primario.*
- *Angiogenesis en el lugar primario.* Al igual que la invasión directa que en la invasión directa, la liberación del factor de angiogenesis tumoral estimula la formación de nuevos capilares. Un tumor no vascularizado muy pocas veces produce metástasis.
- *Desprendimiento.* Las células cancerosas son más móviles que las normales. El periodo de mayor adhesión celular se da durante la mitosis; un tumor con un alto índice mitótico puede desprender más células que un tejido normal. En los extremos de los vasos capilares de un tumor existen grandes espacios entre las células endoteliales y ausencia de membrana basal en la región más distal de los capilares.
- *Circulación de las células tumorales.* Cuando más tiempo circulen las células tumorales en el torrente sanguíneo, mayor es su tasa de mortalidad. Los factores que inhiben la coagulación también mantiene las células tumorales en circulación y reducen el número de émbolos tumorales que se adhieren al lecho vascular. Se ha propuesto otras causas de muerte celular, como la destrucción inmunológica de las células tumorales circundantes.
- *Detención de las células tumorales en el endotelio vascular.* Después de entrar en el torrente sanguíneo, las células tumorales se agrupan con los linfocitos, las plaquetas u otras células cancerosas, formando un coágulo de plaquetas y fibrina. Esto las protege del entorno hostil y promueve la metástasis ya que se intensifica su capacidad de adherirse a las paredes de los capilares del órgano afectado.
- *Predilección por un lugar.* La predilección por un cierto lugar no depende de la anatomía de la circulación como se creía. Las células tumorales fluyen a través del sistema circulatorio de acuerdo con el drenaje venoso del tumor primario. Sin embargo, el lugar y la supervivencia de las células tumorales diseminada depende de las cualidades y propiedades particulares de las célula tumoral como tal. Ciertas células cancerosas poseen la afinidad por algunos órganos específicos, lo que implica que el proceso metastásico no es aleatorio.
- *Escape de circulación.* Una vez implantada en las paredes vasculares del órgano elegido, las células tumorales deben salir de la circulación del órgano y penetrar sus tejidos para que puedan multiplicarse (extravasación). Este proceso es complejo. Al parecer las células tumorales inmóviles dañan el endotelio intacto de los vasos sanguíneos por compresión. Una vez perforados éste, las células tumorales escapan por la pared vascular e invaden el tejido del órgano.
- *Angiogenesis del implante metastasico.* Una vez que las células tumorales llegan al tejido extravascular, continúa creciendo en forma de racimo pequeño hasta de unos diez millones de células. Sin un abastecimiento adecuado de sangre, las células tumorales permanecen en estado de latencia y no causan daños, pero su viabilidad se mantiene ya que recibe la nutrición suficiente de manera difusa.
- *La propagación linfática tiene lugar cuando las células cancerosas penetran los canales linfáticos que drenan el lugar afectado.* La primera evidencia de propagación de la enfermedad es una masa en los ganglios linfáticos que drenan el área o la región corporal en donde se encuentra el tumor. Antes se pensaba que la acción de filtro de los ganglios linfáticos era responsable de la metástasis nodular, pero la investigación reciente muestra que dicha función es un factor poco relevante.



---

Los cambios fisicoquímicos producidos por la interacción entre la superficie de la célula cancerosa y el ganglio linfático también puede ser importante para determinar si dichas células se alojan en los ganglios linfáticos. Las células cancerosas se quedan alojadas en los ganglios linfáticos tienen diversos destinos. Pueden morir como resultado de una inflamación local o por el ambiente que se encuentra; puede crecer formando un tumor, o permanecer en estado de latencia por razones desconocidas. Una característica importante del sistema linfático es que su tronco principal entra en el sistema venoso justo antes de que las venas penetren en el corazón. Por consiguiente, el sistema linfático y circulatorio está interconectado, y las células cancerosas que entran en el primero pueden hacerlo al torrente sanguíneo.<sup>22,23</sup>

#### **14. Causas del cáncer**

El hombre como ser biosicosocial se mantiene en estrecha relación con el ambiente que lo rodea y este influye de varias formas en su salud. La mayoría de los cánceres no tienen una sola causa, sino que son el resultado de un proceso complejo y prolongado. Aun no se conoce las causas exacta del cáncer. En general, las causas de la mayoría de los cánceres se pueden dividir en: factores exógenos cuyo efecto carcinógeno para el hombre y factores endógenos que contribuyen al desarrollo del cáncer.

Los factores exógenos podemos clasificarlos como en: químicos, físicos y biológicos pueden impedir el desarrollo del cáncer (prevención primaria). Los factores endógenos son las herencias, inmunidad, nutrición, hormonas, y son menos modificables.

Los agentes cancerígenos tienen un período de latencia o incubación prolongado, variable según el factor casual implicado. Un aspecto importante es la edad de comienzo de la exposición al carcinógeno. Se plantean de forma muy general dos grandes causas fundamentales: las exógenas, responsables del 80-90 % de todas las neoplasias, y las endógenas responsables del 10-20 % restante.<sup>4,8,24</sup>

##### **14.1 Causas Exógenas**

Éstos son influencias externas del cuerpo, entre las que se atribuyen el estilo de vida (el tabaquismo, el alcoholismo), un estilo de vida sedentario, radiaciones, exposición a ciertos químicos, medicamentos, algunos virus que atacan al cuerpo humano y factores ambientales. Algunos tipos de cáncer son causados por infecciones. Por ejemplo: el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus del herpes tipo2 (VHS-2) y los virus del papiloma. Una serie de interesantes observaciones históricas han documentado la carcinogénesis química de un modo indudable: el siglo XVI, Agrícola describió la elevada mortalidad por tumores pulmonares entre los mineros de Schneeberg (Checoslovaquia) que trabajaban en las minas de plomo, que hoy se sabe que tiene grandes cantidades de radón; y Harting y Hesse (1987) identificaron la relación entre el cáncer de pulmón y el trabajo de dichas minas. Dos trabajos importantes son hitos en la carcinogénesis de origen profesional: Sir Percival Pott, Profesor de Cirugía de Londres, describió en 1775 el cáncer de escroto en los deshollinadores de chimeneas.<sup>25</sup>

El urólogo alemán Rehn describió en 1875 la relación entre el cáncer de vejiga y la manipulación de anilinas en una fábrica. La International Agency for Research on Cancer, el National Institute Protection Agency y el U.S. National Toxicology Program, ya identificando numerosos agentes ambientales y ocupacionales. En International Agency for Research on Cancer, se revisan algunos de los factores y agentes relacionados con determinados cánceres.

---

Hasta el momento, los agentes químicos carcinogénicos desempeñan un papel menos importante en los países desarrollados, por ejemplo los hidrocarburos aromáticos policíclicos se han detectado en un estudio intensivo con animales como inductores de neoplasias; también han demostrado ser un factor en el cáncer de piel entre los trabajadores de la industria de productos petrolíferos.<sup>26</sup>

#### 14.1.1 Carcinógenos ambientales y químicos industriales

Las sustancias químicas ambientales pueden ser carcinógenas y su potencial se conoce desde la clásica descripción del cáncer escrotal en los deshollinadores ingleses de la época de Dickens. Desde que 1775, Sir Percival Pott describió el cáncer de escroto de los deshollinadores de Londres, ha sido muy numerosas las sustancias implicadas. Este eminente médico y cirujano inglés describió la existencia del cáncer de escroto en pacientes varones, relacionándola con su profesión de deshollinadores. Hubo que esperar 140 años para obtener la primera prueba experimental de la carcinogénesis química. En 1915, Yamagiwa e Ichikawa comunicaron la aparición de tumores cutáneos en la oreja del ratón mediante aplicaciones reiteradas de alquitrán.

Desde entonces, se ha identificado una gran variedad de compuestos químicos carcinógenos. En la actualidad, se le considera responsables del 5% de los tumores en la población general, del 30 % entre los trabajadores que los manipulan.<sup>8,27</sup>

Los tumores inducidos por sustancias químicas representan unas características comunes:

- Tienen a aparecer a edades más tempranas.
- Presentan especificidad de órgano.
- Aparecen tras exposiciones prolongadas y repetidas
- Sus periodos de latencia es largo, en ocasiones superior a 20 años
- Existe una mayor incidencia en los varones (1/7), derivadas de la mayor actividad masculina en estas áreas laborales.

La Agencia Internacional para Investigación de Cáncer (IARC) de Lyon publica periódicamente una lista de sustancias cancerígenas, entre las que destacan el amianto, las aminas aromáticas, los derivados del benceno, el cloruro de vinilo y el arsénico. Podríamos clasificar las más destacadas en:

- Hidrocarburos policíclicos: fueron los primeros que se describieron y entre ellas destaca el 3,4-benzopireno, por su implicación en el carcinoma de pulmón.
- Colorantes azoicos: a excepción del o-aminoazotolueno, requiere un radical metilo, en el grupo amino, para ser activados.
- Aminas aromáticas: entre ellas destacadas la 2-naftilamina, por su aplicación en las neoplasias vesicales.
- Nitrosaminas: pueden estar implicadas en la génesis de los tumores gastrointestinales cuando ingieren, alimentos con un elevado contenido en nitratos, que son metabolizados por la flora endógena.
- Aflatoxina B: deriva del hongo *Aspergillus Flavus* y está implicada en la génesis del hepatocarcinoma.
- Compuestos inorgánicos: algunos metales: como el níquel, el cromo, el cobalto y el arsénico, han demostrado ser carcinógenos para los seres humanos (tabla 4).<sup>28</sup>



**Tabla 4. Causas ambientales del cáncer en los humanos.**

Agente	Tipo de Exposición	Localización del Cáncer
Aflatoxina	Alimentos Contaminados	Hígado
Bebidas Alcohólicas	Alcoholismo	Boca, faringe, esófago, laringe, hígado
Agentes Alquilantes (melfalán, ciclofosfamida, clorambucil, semustina)	Medicamentos	Leucemia
Esteroides anabólicos-andrógenos	Medicamento	Hígado
Aminoácidos Aromáticos (bencidina, 2-naftilamina, 4-aminobifenil)	Producción de tintes y otros químicos	Vejiga
Arsénico (inorgánico)	Minería y fundición de ciertos minerales; producción y empleo de pesticidas, medicamentos y agua potable	Pulmones, piel, hígado (angiosarcoma)
Asbesto	Fabricación y empleo	Pulmones, pleura, peritoneo
Benceno	Industrias del cuero, del petróleo y otras	Leucemias
Bi (clorometil)éter	Producción	Pulmones
Clornafacine	Medicamentos	Vejiga
Compuestos de cromo	Producción	Pulmones
Estrógenos Sintéticos (dietilestilbestrol) Conjugados (Premarin) Anticonceptivos esteroideos	Medicamentos	Vagina, cuello uterino (adenocarcinoma) Endometrio Hígado, cuello uterino
Inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina)	Medicamentos	Linfoma no hodkiniano, piel (carcinoma escamocelular y melanoma), tumores de tejidos blandos (incluidos el sarcoma de kaposi)
Radiación ionizante	Explosiones de bombas atómicas, tratamiento y diagnóstico, empleo de pintura de radio, minería de uranio y metales.	Casi todos los lugares
Producción de alcohol isopropílico	Empleo de ácidos fuertes en los procesos de producción	Senos paranasales
Marroquinería	Fabricación y reparación (botas y zapatos)	Senos paranasales, vejiga,
Gas Mostaza	Producción	Pulmones, laringe, senos paranasales
Polvo de Níquel	Refinería	Pulmones, senos paranasales
Parásitosis Shistosoma haematobium Clonorchis Sinensis	Infección	Vejiga Hígado
Pesticidas	Aplicación	Linfoma no hodgkiano, pulmones
Analgésico con contenido de fenacetina	Medicamentos	Pelvis Renal
Hidrocarburos Policíclicos	Productos y residuos derivados de la carbonización y algunos aceites minerales	Pulmones, piel
Tabaco para mascar, incluida la nuez de betel	Inhalación de tabaco en polvo: empleo de tabaco, nuez de betel y cal para mascar	Boca
Tabaquismo	Tabaquismo, en especial los cigarrillos	Boca, Pulmones, laringe, faringe, esófago, vejiga, páncreas, riñones.
Radiación ultravioleta	Luz solar	Piel, labios
Virus Virus de Epstein-Barr Virus de la hepatitis B y C Virus de la inmunodeficiencia humana Virus del papiloma humano Virus tipo 1 de leucemia/linfoma de células T humanas	Infección	Linfoma de Burkitt, nasofaríngeo Carcinoma hepatocelular Sarcoma de Kaposi Cuello Uterino Leucemia o linfoma de linfocitos T
Cloruro de vinilo	Producción de cloruro de polivinilo	Hígado
Serrín	Fabricación de muebles (carpintería)	Senos paranasales (adenocarcinoma)

Tomado de Fraumeni JF et al: Epidemiology of cancer. En De Vita VT, Helman S. Rosenberg SA, editores: Cancer principles and: principles and practice of oncology, 4 ed., Filadelfia, 1993. (Shirley E. Otto)

---

El óxido de etileno, es un agente muy utilizado para esterilizar las jaulas de los animales, se ha demostrado que se asocia con la leucemia. Los carcinógenos químicos conocidos incluyen un amplio espectro de estructuras. Su único carácter común, quizá, es que sus últimas formas químicas, directamente inductoras de cáncer, son reactivos electrofílicos, capaces de combinarse químicamente, con enlaces covalentes, a “dianas” nucleofílicas de la célula, entre las que se incluyen, precisamente. Las macromoléculas portadoras de información genética (ADN, ARN), así como otras diversas proteínas. Los carcinógenos también pueden alterar la metilación del ADN por diversos mecanismos, lo cual contribuye a la iniciación carcinogénica. Un carcinógeno químico puede ser activo como tal. Pero en la mayoría de los casos, requiere ser metabolizado en vivo, para dar lugar a formas químicas más activa, y ya carcinogénicas; es el proceso de activación metabólica, que origina el carcinógeno final.

Algunos agentes químicos son iniciadores; otros actúan exclusivamente como promotores; y por último, le hay con carácter de carcinógenos complejos, que muestran actividad iniciadora o promotora, según las circunstancias. Una pequeña muestra, de entre la gran variedad de agentes químicos carcinógenos, incluyendo algunos de los más famosos en este campo, puede ser la siguiente:

*Agentes ALQUILANTES:*

- Mostazas.
- Etionina.
- Uretano.
- Compuestos N-nitroso-: nitrosaminas (dimetilnitrosamina) y nitrosamidas.

Los haloéteres (en especial los éteres clorados y en particular el bis [clorometil]éter) son muy carcinógenos y son agentes casuales del cáncer de pulmón. También la exposición al arsénico y al amianto, conocidos como agentes casuales del cáncer de pulmón respectivamente, se ha reducido como consecuencia de la concienciación y de la retirada de estos productos de los lugares de trabajo.<sup>29,30</sup>

*Agentes ARILANTES:*

- Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), como el Benzopireno (BP) y Benzantraceno (BA).
- Aminas aromáticas: Acetil-aminofluoreno (AAF), Benzidina, Naftalina.
- Colorantes aminoazo-aromáticos: Metilaminobenceno (MAB) y Dimetilaminoazobenceno (DMAB).

El cáncer de vejiga, producido por tintes utilizados en peluquería y en la industria del caucho (2-naftilamina, bencidina y 4-aminopiprenilo), ha disminuido su incidencia gracias a la adecuada manipulación de los agentes.

Siguiendo la corriente de preocupación por los factores ambientales, se está presentando especial atención a la contaminación del aire urbano, los contaminantes del agua, el proceso de los alimentos (incluido el empleo de nitritos y nitrosaminas para el proceso de curado de la carne) y la sacarina, como factores potencialmente cancerígeno (tabla 5).<sup>31</sup>

*Carcinógenos naturales:*

- Aflatoxinas.
- Ciclamato.

**Tabla 5. Agentes ocupacionales carcinógenos para el ser humano.**

Sustancia o proceso	Localización del cáncer
Acrilonita	Pulmón
4-aminobifenilo	Vejiga
Arsénico y algunos compuestos arsenicales	Pulmón, piel
Amianto	Pleura, peritoneo, pulmón
Benceno	Tejido Linfoide
Bencidina	Vejiga
Berilio y sus compuestos	Pulmón
Bis (clorometil)éter y clorometileter	Pulmón y vías respiratorias
Industria del Calzado	Cavidad nasal
1,3-butadieno	Sistema hematopoyético
Cadmio y sus compuestos	Pulmón
Cromo y alguno de sus compuestos	Pulmón
Alquitrán y brea de hulla	Piel
Producción de carbón de coque	Pulmón
Óxido de etileno	Sistema hematopoyético
Formaldehído	Cavidad nasal y nasofaringe
Peluquería	Vejiga
Aceites minerales tratados, total o parcialmente	Piel
Gas mostaza	Faringe, pulmón
2-naftilamina	Vejiga
Níquel y sus compuestos	Pulmón, cavidad y senos nasales
Pesticidas no arsenicales en aerosol	Pulmón
Refinamiento del petróleo	Piel y Sistema hematopoyético
Binfenilos policlorados	Hígado, piel
Radón	Pulmón
Aceites de pizarra	Piel
Sílice	Pulmón
Hollines	Piel
Acido sulfhídrico en aerosoles	Cavidad nasal, laringe, pulmón
Cloruro de vinilo	Mesénquima hepático
Polvo de madera	Cavidad Nasal

Datos de Trichopoulos, IARC, Y Miller, Modificaca de Trichopoulos D, Lipworth L, Petridou E y cols: Epidemiology of cancer en: DeVitaVT Jr. Hellman S, Rosenberg SA: Cancer: principles & Practice of Oncology 5ta ed., pag 231. Fidlefia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, con autorización. (Shirley E. Otto).

---

## Mecanismo de acción de los carcinogénicos químicos

Según su nivel de actuación, podemos clasificar el mecanismo de acción de los carcinógenos en: genotóxicos, que actúan interactuando con el ADN, y epigenéticos, que facilitan el crecimiento de las células neoplásicas e intervienen en la promoción tumoral.

Un principio básico de la carcinogénesis química es que algunos de los carcinógenos conocidos no son activos en su forma nativa. Necesitan metabolizarse, en diversos tejidos, transformándose en sustancias electrofílicas muy reactivas. Estas sustancias pueden, posteriormente, reaccionar con los ácidos nucleicos o las proteínas, formando enlaces covalentes. Este metabolismo se realiza, generalmente, en el retículo endoplásmico con la participación de las enzimas del sistema del citocromo P-450, si bien algunas otras enzimas pueden intervenir también en dicho metabolismo, como las llamadas enzimas de fase II.

Esta teoría explica el hecho de que agentes con estructuras química tan dispersa tenga un efecto común. Así, la forma última del carcinógeno es la que interactúa con el ADN, produciendo la transformación neoplásica. Sin embargo, algunos carcinógenos, como los alquilantes, no necesitan ser metabolizados para ejercer su efecto carcinogénico.<sup>32</sup>

Hay que recordar que diferentes procesos metabólicos endógenos también pueden producir sustancias que reaccionan con el ADN; entre ellos se encuentra: la generación de formas activadas de oxígeno, en el metabolismo normal: la depuración espontánea del ADN: y la desaminación de la 5-metilcitosina para producir timidina. Este estrés oxidativo endógeno puede, además, verse potenciado por otros carcinógenos exógenos o por factores dietéticos.

### 14.1.2 Tabaco

Un grupo de investigadores ingleses (Doll y Hill) y otro americano (Hammond y Horn), en la década de los 50, han demostrado de un modo indudable que el consumo de tabaco produce cáncer de pulmón, esófago, vejiga, cavidad oral, laringe, faringe, etc. Se considera que el 30% de todos los cánceres son producidos por el consumo del tabaco y más del 80% de los cánceres de pulmón. Se acepta que, aproximadamente, el tabaco es responsable de una tercera parte de todos los tumores en varones y del 10-15 % de los que aparecen en las mujeres; representa, en definitiva, alrededor del 30 %, al considerar toda la población sin distinción de sexos. El efecto del tabaco también se ve modificado por la presencia de otros factores. Así, para los cánceres de cabeza y cuello, su efecto se potencia con el consumo de alcohol. Lo mismo sucede con la exposición al asbesto en el cáncer de pulmón y con la dieta grasa en el cáncer de páncreas. El riesgo es diferente según diversas variables. Se considera que la forma de consumo “menos” peligrosa es fumar en pipa, mientras que fumar cigarrillos es la “más” peligrosa. Fumar puros representaría un riesgo intermedio. Estas diferencias tienen poca importancia al considerar los cánceres de boca, faringe, laringe y esófago. Para las demás localizaciones, relacionadas con el tabaco, la escala conserva todo su valor, excepto para el cáncer de labio, que es mucho más frecuente entre los fumadores de pipa, el fumar un solo cigarrillo representa un exceso de riesgo para la aparición del cáncer. El efecto carcinógeno del tabaco se debe fundamentalmente a los alquitranes que contiene; éstos no son carcinógenos directos, pero se convierten en carcinógenos por una biotransformación hepática de epoxidación que los combina con un grupo -OH, por lo que se convierte en un benzol o un polibenzo, que si es carcinógeno para el hombre.

Pero no todos los seres humanos tienen los sistemas enzimáticos capaces de realizar este proceso de epoxidación intrahepático y esto explica por qué algunos individuos fuman desde niños grandes cantidades de cigarrillos y nunca desarrollan cáncer de pulmón ni de otro órgano susceptible al tabaco.<sup>8,33</sup>

---

### 14.1.3 El consumo de alcohol

Se tarda mucho tiempo en conocer bien el efecto carcinógeno del alcohol, por dos razones: a) no produce tumores b) el abuso del alcohol suele acompañarse del abuso del tabaco y es difícil deslindar el efecto de ambos tóxicos. Jensen (1979) fué quien demostró el efecto carcinógeno del alcohol entre los empleados de una famosa fábrica de cerveza de Copenhague, que aumenta especialmente la incidencia del cáncer de esófago, laringe, pulmón e hígado.

Se ha estimado que el alcohol contribuye, de forma global, a un 3 % de todas las muertes por neoplasias malignas, un 4 % en varones y un 2 % en mujeres. Estos porcentajes pueden cambiar según sea la extensión del consumo de alcohol en la población.

En el momento presente se sugiere que el consumo de alcohol tiene un efecto como carcinógeno del tabaco en el cáncer de boca, faringe, laringe y esófago. El alcohol no induce estos tumores, pero sí potencia y multiplica el efecto del tabaco. El riesgo de carcinoma hepatocélular, sobre todo en los sujetos con cirrosis, se aumenta con el consumo de alcohol. Algunos estudios sugieren que el efecto carcinogénico es mayor para el consumo de bebidas espirituosas, particularmente en el caso del cáncer de esófago. Sin embargo, la mayoría de los datos indican que la influencia del alcohol es independiente del tipo de bebida.

El consumo excesivo de alcohol etílico puede producir cáncer en la cabeza y el cuello, la laringe y, quizá, en el hígado y el páncreas. Los efectos sinérgicos del alcohol y el tabaco pueden producir una combinación letal. Los efectos letales del alcohol y el tabaco pueden incluir la acción directa del alcohol sobre los tejidos epiteliales, o su capacidad como solvente para aumentar el suministro de químicos derivados del humo (formaldehído, arsénico, alquitrán entre otros) que pueden producir cáncer.<sup>11,12</sup>

### 14.1.4 Cáncer inducido por medicamentos

El cáncer de origen medicamentoso son motivo especial preocupación por el oncólogo, ya que la inducción de una segunda neoplasia, secundaria al tratamiento que se administra para curar la primera es muy frustrante.

El empleo de algunos fármacos sistémicos para los trastornos no relacionados o secundarios ha demostrado ejercer efectos carcinógenos. Por ejemplo, los fármacos hormonales, como los compuestos que contienen estrógenos (p. ej., « la píldora » en el caso de mujeres jóvenes), el caso de dosis altas de Dietilestilboestrol en útero, que conllevan una incidencia aumentada de cáncer. Se han visto implicados en adenocarcinomas vaginales, cáncer de endometrio, y se han cuestionado en el cáncer de mama y de ovario. Los inmunodepresores, como la azatioprina y la ciclosporina, se han asociado con el linfoma, el cáncer de piel y con los sarcomas de tejidos blandos. Con relación al tratamiento del cáncer, el empleo de fármacos alquilantes, como el melfalán y la ciclofosfamida, se ha demostrado que induce leucemias y cáncer de vejiga (tabla 6).<sup>8</sup>

**Tabla 6. Medicamentos carcinógenos para el ser humano.**

Fármaco	Localización del tumor
Fármacos inmunodepresores (p. eje., azatioprina)	Sistema reticuloendotelial
Hormonas exógenas	
Estrógenos para el tratamiento de la menopausia	Endometrio, mama
Trasplacentarias (diétilstilbestrol)	Vejiga, cérvix uterino
Esteroides anabolizantes	Hígado
Anticonceptivos orales	Hígado
Tamoxifeno	Endometrio
Analgésicos fenacetínicos	Riñón, pelvis
Compuestos arsenicales inorgánicos	Piel
Fármacos quimioterápicos	
Melfalán	Tejido linfoide
Ciclofosfamida	Vejiga
MOPP	Médula ósea
Busulfán	Médula ósea

MOPP= mecloretamina, oncovir (vincristina), procarbazona y prednisona. Datos de Trichopoulos, IARC, Y Miller, Modificados de Trichopoulos D, Lipworth L, Petridou E y cols: Epidemiology of cancer en: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA: Cancer: principles & Practice of Oncology 5ta ed., pag 231. Fidelefa, Lippincott-Raven Publishers, 1997, con autorización. (Shirley E. Otto).

#### 14.1.5 Los agentes físicos como causa de cáncer

##### **Quemaduras**

Las quemaduras de la piel producen un cáncer especial, localmente en la zona de la quemadura. Tiene años, a veces muchos, de incubación y se suele originar en los bordes de la quemadura. No se conoce el mecanismo por el cual se produce este tipo de tumores. Se denomina úlceras de Marjolin y tiene una gran malignidad, con las metástasis regionales y hematógenas. Esta es la razón por la cual es aconsejable realizar cirugía plástica reparadora en todas las quemaduras de piel, incluso en las de apariencia inocua. Hay otros ejemplos de carcinogénesis por quemaduras en el cáncer de suelo de la boca, sublingual, observado en los fumadores panameños que consumen el cigarrillo con el fuego invertido (la parte que arde permanece dentro de la boca) y en los habitantes de algunas zonas asiáticas que transportan a sus espaldas un brasero.<sup>8,9</sup>

##### **Carcinogénesis por radiaciones**

Existe un gran interés por la exposición a las radiaciones, dada su conocida acción carcinogénica; sin embargo, solo una pequeña parte (menos del 1%) de todos los cánceres son atribuibles a estas causas. Las radiaciones solares: son de tres tipos, según la longitud de onda: a) infrarrojas que representan el 40% de las radiaciones solares y tienen una longitud de onda entre 700 y 1000000 nm. Produce calor y puede ocasionar quemaduras de piel, las cuales sí son carcinógenas para el hombre. B) Radiaciones de luz visible, que representan el 50%, tienen una longitud de onda entre 400 y 700 nm. y no tiene efecto carcinógeno; c) Ultravioletas que representan solo el 10% el total de las radiaciones solares y tienen efecto carcinógeno para el hombre, especialmente las de una longitud de onda 230 y 320 nm. Hay varios tipos de radiaciones U.V. según su longitud de onda; las UV-A no son carcinógenas pero producen cataratas (320-400 nm.); las UV-B son carcinógenas (320-390nm.).

---

Las carcinógenas para el hombre (<320nm) son atrapadas por la capa de ozono de la atmósfera en su mayoría, de ahí la importancia de esta última. En las altas montañas se recibe más radiaciones UV debido al menor espesor de la capa de ozono de la atmósfera. Las personas de piel clara son más sensibles al efecto de las radiaciones solares y, de modo especial, las que tienen vitíligo o enfermedad, rara de la piel, es hereditaria, el xeroderma pigmentosum.<sup>15,34</sup>

### ***Radiaciones ionizantes.***

Las radiaciones ionizantes, vulgarmente conocidas como radiaciones atómicas, son evidentemente carcinógenas para el hombre y para los animales que han sido expuestos a ellas. La radiación ionizante proviene de tres fuentes: la radiación cósmica de fondo, la médica (diagnóstica y terapéutica) y la procedente de la industria (militar o de otro tipo, como centrales nucleares). La mayoría de los cánceres parece que son inducibles por las radiaciones ionizantes, aunque el grado de sensibilidad de los tejidos y órganos varía.

El cáncer radioinducibles son: la leucemia y los tumores de mama (en mujeres), de tiroides, de pulmón y gastrointestinales. Estos tumores representan el 75-80 % de todos los cánceres inducidos por una exposición corporal total. La leucemia radioinducida muestra un exceso de riesgo que se manifiesta a los 2-4 años de exposición, alcanza su máximo a los 6-8 años y desaparece a los 25 años. Los tumores sólidos, por el contrario, tienen un período de latencia mínimo de 5 años y una curva de distribución temporal que se parece mucho a la de su incidencia natural, lo que sugiere la existencia de cofactores dependientes de la edad. Aparte de la dosis, la edad en el momento de exposición puede ser el mayor determinante de riesgo. Los niños y jóvenes muestran mayor riesgo de cáncer por unidad de dosis de radiación recibida que los sujetos de mayor edad. Esto se manifiesta especialmente en el cáncer de mama y tiroides, y en la leucemia. Por el contrario, los adultos y ancianos tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón radionducido. El sexo, aunque con menor importancia que la edad, es también un modificador del efecto de las radiaciones. Las mujeres y las niñas tienen un riesgo considerablemente mayor de cánceres radioinducidos de tiroides y de mama. Aparte estos modificadores del efecto, los intentos de búsqueda de otros factores ambientales que potencien o reduzcan el efecto de las radiaciones ionizantes (de considerable utilidad en el conejo médico) han sido negativos en su mayoría. En el cáncer de mama, lo único que se ha encontrado es que las mujeres irradiadas antes de su primer parto tienen un mayor riesgo que las irradiadas después. Se sabe que la radiación ionizante y como electromagnética produce cáncer en los animales y en los humanos.

Algunas fuentes de exposición a la radiación incluyen minerales, los rayos X usados como fines diagnósticos o terapéuticos y los materiales radiactivos sintéticos (como los radioisótopos).

Los factores que aparentemente influyen:

- Características del huésped: incluyen el nivel de oxigenación tisular, la edad y el grado de estrés.
- Fase del ciclo celular: las células en la fase G<sub>2</sub> son más sensibles que las fases S o G<sub>1</sub>.
- Grado de diferenciación: las células inmaduras son las más vulnerables.
- Tasa de proliferación celular: las células con tasas mitóticas son las más vulnerables.
- Tipo tisular los tejidos gastrointestinales y hematopoyéticos son más sensibles en extremo a la radiación.
- Frecuencia de la dosis y dosis total cuando más altas sean las frecuencias y la dosis: cuanto más alto sean las frecuencias y la dosis total, mayor será la probabilidad de que produzca una mutación.

---

Menos del 3% de los tipos de cáncer se ha relacionado con la radiación ionizante. La exposición al radón en los hogares es una preocupación reciente. El radón es un gas noble que se origina en la degradación del uranio al radio. Su degradación se produce por la emisión de partículas alfa en isótopos de plomo, bismuto y polonio, llamados las “hijas del radón”, de una vida media corta.

Las hijas del radón son capaces de emitir radiación alfa y de unirse a partículas en suspensión en el aire, a través del cual pueden depositarse en el aparato respiratorio. La preocupación del radón como carcinógeno a nivel de la población general tiene su origen en dos hechos: es un carcinógeno del pulmón comprobado en la minería y puede encontrarse en la vivienda. El radón se libera del suelo, penetrando en la vivienda a través de los sótanos o a través del agua corriente si se origina en los acuíferos. Las características de las casas que pueden tener niveles por encima de lo normal de radón son: existencia de sótano, paredes y suelo sótano agrietado, poca ventilación, puertas y ventanas cerradas, paredes exteriores de madera y casa situada en un lugar ventoso. El radón interacciona fuertemente con el consumo de tabaco: produce 4 veces más cáncer de pulmón en fumadores que en no fumadores. No sólo se ha relacionado con el cáncer de pulmón.

En un reciente estudio internacional se ha encontrado una relación significativa entre los niveles de radón y las cifras de leucemia mieloide, melanoma, cáncer renal y varios cánceres infantiles (leucemias, cáncer del sistema nervioso, osteosarcoma y melanoma). El radón y su relación con el cáncer necesitan más investigación. Las fuentes de radiación de luz ultravioleta (UUV) incluyen el sol y ciertas fuentes industriales (como arcos de soldadura y las luces germicidas). El riesgo del cáncer cutáneo debido a la luz solar está bien demostrado. La luz solar es responsable de la mayoría de los casos de carcinomas cutáneos. Los rayos UV provenientes del sol tienen poca capacidad de penetrar los tejidos corporales, lo que hace que la piel sea más vulnerable a sus efectos. Cuando más prolongada e intensa sea la exposición al sol, mayor será la probabilidad de que desarrolle un cáncer en la piel. Las personas con mayor son de piel blanca y suave (Irlandeses, Escoceses, Galeses, albinos y quienes sufren de Xeroderma pigmentosum), quienes trabajan al aire libre. Los rayos UV también aumentan el riesgo de melanoma y de epiteloma de las células basales. El largo periodo de latencia entre la exposición y el crecimiento tumoral ha entorpecido la evaluación de la radiación como carcinógeno, aunque en el pasado diversos tipos de cáncer se han asociado con exposiciones a la radiación.

Se ha demostrado que las leucemias, en particular la mieloide aguda (LMA) y la mieloide crónica (LMC), los linfomas, el cáncer cutáneo, el osteosarcoma y los cánceres de pulmón, el tiroides y la mama, se desarrollan en diversos intervalos de tiempo después de la exposición de la radiación.

12,13

#### 14.1.6 Otras radiaciones

Casi cada tipo de radiación ha sido relacionada con el cáncer: las radiaciones emitidas por una televisión, las de los microondas domésticos, teléfonos móviles, redes de conducción eléctrica del alta tensión, etc., pero nadie ha podido demostrar su efecto carcinogénico en los animales ni en el hombre. Actualmente, todos estos aparatos de uso doméstico están fabricados con garantías para evitar que puedan producir algún tipo de radiación secundarias carcinógenas para el hombre; sin embargo, no podemos excluir que puedan tener algún efecto tóxico sobre el sistema nervioso central.



### 14.1.7 Agentes biológicos

Hace más de cien años atrás los investigadores comenzaron a considerar la posibilidad de que los tumores fueran causados por virus u otros agentes infecciosos. Hoy en día ya se sabe que los patógenos más comunes causantes de cáncer son los virus de ADN los cuales se propagan por invasión a la célula de un hospedero usando la síntesis celular y la maquinaria de producción proteica para producir copias virales. Multitud de virus, como el adenovirus, pueden transformar células normales a tumorales a nivel laboratorio, se han relacionado casualmente con el cáncer una serie de bacterias y virus. Los agentes virales no son capaces de producir un cáncer por sí mismos, requieren una segunda infección previa o posterior por otro virus o la actuación de un segundo agente etiológico químico o físico. Aunque en los virus ADN es donde se ha encontrado una mayor y más clara asociación entre diversos virus y tumores en el hombre. Destacan el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus del herpes tipo2 (VHS-2), los virus del papiloma y *Helicobacter Pylori* (tabla 7).<sup>8</sup>

**Tabla 7. Agentes víricos e inmunológicos implicados en la carcinogénesis humana.**

<i>Agente</i>	<i>Localización del tumor</i>
<b>Cepas fúngicas productoras de aflotoxinas</b>	Hígado
<b>Virus de la hepatitis B (VHB)</b>	Hígado (hepatocelular)
<b>Virus de la hepatitis C(VHC)</b>	Hígado (hepatocelular)
<b><i>Helicobacter Pylori</i></b>	Estomago, linfoma gástrico
<b><i>Schistosoma haematobium</i></b>	Vejiga
<b><i>Opisthorchis viverrini</i></b>	Hígado
<b>HTLV-1</b>	Leucemia de células T del adulto o linfoma
<b>VPH-16, 18,33,39</b>	Cérvix uterino, cánceres anogenital, algunos tumores de vías aéreas superiores.
<b>VPH-5, 8,17</b>	Piel
<b>El virus de Epstein-Barr (EB)</b>	Linfoma de Burkitt, nasofaringe, enfermedad de Hodkin,
<b>VHH-8</b>	Linfoma en las cavidades corporales, sarcoma de Kaposi
<b>VS40</b>	Mesotelioma

HTLV-I= Virus de la leucemia de las células T humanas tipo VPH=Virus del papiloma humano; VHH= virus herpes humano; SV=virus simico. Datos de Trichopoulos, IARC, Y Miller, Modificaca de Trichopoulos D, Lipworth L, Petridou E y cols: Epidemiology of cancer en: DeVitaVT Jr. Hellman S, Rosenberg SA: Cancer: principles & Practice of Oncology 5ta ed., pag 231. Fidalefia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, con autorización, (Shirley E.Otto)

#### ***Helicobacter Pylori***

Es una bacteria que produce gastritis antral y se asocia con el cáncer gástrico. Pero el cáncer gástrico es también una enfermedad en tres etapas y posiblemente deba existir previamente infección por *Helicobacter Pylori* una cronicación de la gastritis por ingestión de alimentos duros y envejecidos (jamón, chorizo, bacalao, etc.), que erosionan en la mucosa gástrica y producen gastritis atrófica con hipoclorhidria. La infección por esta bacteria es un eslabón clave en el desarrollo de cáncer gástrico. Facilita la producción local de radicales libres y posibles mutaciones de los genes reguladores, como el gen de la proteína p53, facilitando la entrada en la mitosis a células mutadas que deberían repararse o entrar en apoptosis (muerte programada) con un normal funcionamiento de la p53. Se ha demostrado que en las comarcas altas provincias de Cádiz, como Grazalema, con una mayor mortalidad por cáncer gástrico, hay el doble de individuo que ha padecido una infección por *Helicobacter Pylori* que en la zona de las costas (Barbate). Esto es una prueba de la asociación de la infección por *Helicobacter Pylori* con la mortalidad por cáncer gástrico. Sin embargo, sólo un escaso número de personas infectados por *Helicobacter Pylori* va a padecer cáncer gástrico.<sup>8,10</sup>

---

### **El virus de Epstein-Barr (EB)**

Es un virus herpético que produce una infección aguda en niños y en adultos jóvenes: mononucleosis infecciosa. Un odontólogo inglés, Dennis Burkitt (1958), demostró que guarda relación con un linfoma que lleva su nombre, el linfoma de Burkitt, por los importantes estudios que hizo sobre el mismo.

Es la primera vez que se relaciona un virus con un tumor maligno concreto. Se ha correlacionado de un modo muy firme con el linfoma africano de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo; es endémico en algunas provincias del sur de China (Cantón), así mismo coincide con una elevada tasa de infección por este virus en los mismos lugares. No es bien conocido el papel que juega la infección por este virus en la carcinogénesis.

### ***Virus de la Hepatitis B***

La hepatitis B es un factor importante en la carcinogénesis del cáncer hígado. Se considera que el riesgo que tienen los individuos infectados por el virus de la hepatitis B de desarrollar un cáncer de hígado es 217 veces mayor que el de la población general. Los portadores de esta infección fallecen por cirrosis hepática o por cáncer de hígado en un 51% de los casos, mientras en la misma población no infectada fallecen por esa causa el 2% de los individuos. El intervalo de tiempo que tarda en desarrollar el cáncer de hígado desde que infecta es unos 35 años. Lo mismo se puede decir de la hepatitis C. Esta vinculación es especialmente importante en ciertas regiones de África y Asia.

### ***Virus del herpes tipo2 (VHS-2)***

El virus del herpes tipo2 (VHS-2) el aparece intensamente asociado en el cáncer de cuello uterino, hasta el extremo de considerar este proceso como una enfermedad de transmisión sexual. Los anticuerpos frente a este tipo de virus se incrementan antes del desarrollo del tumor, según han hallado varios investigadores. En este momento se investiga la presencia del material viral en las lesiones cancerosas.

### ***Papilomavirus***

Hay dos tipos de lesiones genitales que son precancerosas: el condiloma acuminado y las verrugas genitales planas, el condiloma acuminado y verrugas genitales planas. Ambas lesiones son precancerosas y se transmiten por vía sexual, como otras enfermedades venéreas. Los papilomavirus (PV), productores de papilomas genitales y orales, están estrechamente unidos al cáncer de cérvix, de que han desplazado los antes incuestionables Herpesvirus tipo II. Los PV se transmiten por vía sexual. Los serotipos más implicados en las lesiones malignas son el 16, 18, 31 y 33, mientras que los serotipos 6 y 11 son más frecuentes en las lesiones benignas, aunque también se encuentran en los tumores.

Dada la similitud histopatológica y epidemiológica (tabaco) entre el cáncer de cérvix y otros tumores, se está investigando en el cáncer de laringe y de pulmón la presencia de PV. Se han encontrado los serotipos 11 y 16 también en el cáncer de laringe. En el momento presente se piensa que los PV no inician el tumor, sino que actúan como promotores, inmortalizando las células transformadas por otros factores de riesgo.<sup>35,36</sup>

---

### **Los virus ARN**

Los virus ARN que tienen poder cancerígeno se incluyen, en su mayoría, entre las Retroviridae. Se les considera responsables de tumores mamarios, linfomas, leucemias y sarcomas en diversas especies animales. Los HTLV-I/II parecen ligados a la producción de leucemias en el hombre.

Se ha conseguido la hibridación del ADN en adenocarcinomas mamarios con el ARN de un retrovirus marino.

Además de los virus, algunos parásitos han sido involucrados etiológicamente en las neoplasias. *Clonorchis sinensis* y *Opistorchis viverrini*, en el sudeste asiático, parecen predisponer al desarrollo del colangiocarcinoma. En ciertas áreas africanas, *Schistosoma haematobium* parece desempeñar un cierto papel etiológico en el cáncer de vejiga.

### **Virus del SIDA**

La infección por los virus HIV-1, probablemente el HIV-2, se acompaña del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en el curso evolutivo de este síndrome aparece un raro tumor de piel, el sarcoma de Kaposi, linfomas malignos de bajo grado, mielomas, carcinomas de cérvix, etc.

### **Contaminación**

1. Contaminación atmosférica. Los estudios existentes indican que la contaminación atmosférica podría contribuir hasta en un 10 % del total de cánceres pulmonares.

2. Contaminación del agua. El papel del agua y sus contaminantes en la epidemiología del cáncer comenzó a ser estudiado en los años 70. Varias han sido las principales exposiciones estudiadas: el cloro, la producción de cloroformo a partir del cloro del agua, el tricloroetileno, el asbesto radiaciones, etc.

Algunos de los estudios han encontrado asociaciones significativas (cloro y cánceres de colon y vejiga en mujeres, cloroformo y cáncer de recto, radiaciones y cáncer de pulmón, etc.), pero las relaciones no han sido consistentes, incluso entre sexos o razas dentro de un mismo estudio, lo que aboga en contra de las asociaciones encontradas.

3. Depósitos de residuos peligrosos. La contaminación ambiental por los depósitos de residuos peligrosos despierta un gran interés en nuestra sociedad, en especial por los miedos despertados ante un aumento de la incidencia del cáncer. Desde el punto de vista científico, sin embargo, se ha realizado una escasa investigación de la valoración de los riesgos sanitarios que tales acumulaciones suponen. Derivado del riesgo no comprobado de los depósitos de residuos peligrosos se encuentra el interés de la sociedad por los posibles riesgos del transporte de esas sustancias. Hasta el momento no hay información científica, ni a favor ni en contra, de que ello aumente la incidencia de cáncer.<sup>12</sup>

## **14.2 Factores endógenos**

Los factores endógenos están relacionados entre sí de un modo claro, y, en algunos casos, son interdependientes. Una mujer que tiene una fuente hereditaria de cáncer de mama, si es obesa eleva el riesgo de padecer un cáncer de mama, si es sometida a un tratamiento inmunosupresor aumenta mucho más el riesgo. Por otra parte, el estado de nutrición es el factor más importante en la precocidad de la edad de la menarquía y el retraso de la menopausia.

---

### 14.2.1 Herencia

Hay una genética, la de Hardy-Weinberg, que dice que los rasgos fenotípicos hereditarios, que no son muy letales para el hombre, mantienen constante su frecuencia a lo largo de las generaciones. Los conocimientos sobre el papel que desempeña la genética en el proceso de la carcinogénesis crecen con rapidez. Se dispone de algunos marcadores genéticos de uso clínico para identificar a quienes tienen susceptibilidad genética al cáncer, aunque mucho de los lugares específicos de los genes defectuosos todavía se desconoce.

La información clínica y la historia familiar con frecuencia son el medio principal empleado para identificar a los individuos y las familias que tienen una posible predisposición hereditaria al cáncer (esta característica se le conoce también como *síndrome del cáncer hereditario, o SCH*).

Las familias afectadas están conformadas por individuos que tienen un alto riesgo de cáncer y por personas que ya lo padecieron y están en alto riesgo de verse afectados por una segunda enfermedad maligna. Se requiere una comprensión básica del SCH para entender en qué se diferencia de los distintos tipos de cáncer esporádico, que son más comunes. Las variaciones en la presentación y la falta de métodos de diagnóstico de laboratorio disponibles, dificultan la identificación del número exacto de casos del síndrome de cáncer hereditario. Alrededor de 5 a 10 por ciento de los cánceres son claramente hereditarios, un gen defectuoso heredado de un padre predispone a sus descendientes a un alto riesgo de un cáncer en particular. El otro 90 o 95 % de los cánceres surgen del daño a los genes de las células, que se presentan a lo largo de la vida de una persona. El cáncer familiar puede deberse a un cáncer ambiental o estilos de vida similares entre los miembros de una familia o a efectos genéticos más sutiles.<sup>37</sup>

### 14.2.2 Inmunidad

Durante algún tiempo se ha puesto en duda el papel de la inmunidad en la carcinogénesis; pero dos hechos han eliminado toda duda respecto al respecto:

- a) Los individuos trasplantados de algún órgano, de tipo alogéneo, debe someterse a un tratamiento inmunosupresor para impedir el rechazo de el órgano injertado y, como consecuencia de ello, al eliminar la respuesta inmune normal, aparecen tumores malignos con una frecuencia 58 veces mayor que en la población no trasplantada; el tumor aparece 6 meses después de efectuado el trasplante.
- b) En los enfermos con SIDA también hay un mayor incidencia de tumores. La rapidez con la cual aparece el tumor maligno sugiere que la inmunidad interviene en la fase de progresión del cáncer.

### 14.2.3 Hormonas

Los factores hormonas son muy importantes y, así, el cáncer de mama casi sólo se produce en las mujeres y el de la laringe en los hombres. El cirujano inglés Beatson consiguió en 1896 curar el cáncer de mama por castración de la mujer que lo padecía; y así surgió el concepto de tumores hormonodependientes. Éstos tienen receptores estrogénicos y de progesterona en el cáncer y del endometrio. Por cierto, la presencia de grandes cantidades de receptores estrogénicos en el cáncer de mama es un signo de muy diferenciado. El efecto hormonal puede ser modificado por la dieta y tanto la edad de la menarquía como la de la menopausia dependen del estado de nutrición de las mujeres de modo que al mejorar la nutrición actual ambas edades se distancian cada vez más, menarquía más precoz y menopausia más tardía.<sup>8</sup>

---

#### 14.2.4 Nutrición

El cáncer es un triste privilegio de los países ricos y bien alimentados y una enfermedad rara en los países con escasez de recursos alimenticios o con dietas más frugales.

El cáncer de estómago es mucho más frecuente en áreas geográficas en donde se abusa del consumo con los alimentos curados por el procedimiento de salazón que incluyen bacalao, jamón salado y pescados salados puede contribuir a la carcinogénesis gástrica, y por lo mismo sucede con las comidas monótonas con pescado salado, frijoles, etc., los alimentos ahumados, las carnes y los pescados asados portan carcinógenos y el bajo consumo de verduras y frutas frescas. La dieta parece que puede influir en la aparición de los tumores por varias vías. Un mecanismo podría ser la contaminación de los alimentos con sustancias cancerígenas preformadas. Por ejemplo, sería el caso de las aflatoxinas, que, sobre todo la producida por el hongo *Aspergillus flavus*, que contamina a los cacahuates, se encuentran asociadas al cáncer de hígado.

Otro mecanismo parece ser la incorporación de sustratos que en el organismo serían transformados en cancerígenos. Este proceso es aducido en el cáncer de colon: los nitratos, nitritos, etc., ingeridos con los alimentos, serían transformados por flora colónica residente en nitrosaminas, carcinógenos reconocidos, que ejercerían su acción a nivel del epitelio intestinal.

Algunos de los componentes de la dieta que han sido implicados en la aparición y desarrollo de una neoplasia son los siguientes:

1.-Fibras. El cáncer de colon es más frecuente en los países con dietas ricas en grasas animales y pobres en fibras. En un reciente análisis se ha sugerido que la fibra de la dieta, por ejemplo, el salvado de harina de trigo, los espárragos, especialmente la de verduras y hortalizas frescas, ejerce un papel protector en el cáncer de colon. Sin embargo Burkitt y Trowell desarrollaron una teoría según la cual la presencia de grandes cantidades de fibra en la dieta diluirían cualquier carcinógeno, ya que el tránsito se encuentra acelerado, reducirían la oportunidad de que éste se pusiera en contacto con la pared intestinal.

2.-Grasas. Las grasas, especialmente las saturadas y de origen animal, se han relacionado con dos tipos de tumores: el cáncer de colon y el de mama. Se sugiere que el efecto pernicioso de las grasas sobre el cáncer de mama vendría mediado por un aumento de las reacciones de peroxidación, con aumento de radicales libres.

3.-Vitaminas. El ácido ascórbico (vitamina C) y los retinoides (vitamina A) se han estudiado como factores relacionados con la aparición de diversos tumores, pero aunque la información epidemiológica es escasa o carece de valor, es de destacar la consistente relación hallada entre cáncer de pulmón y déficit de vitamina A en numerosos estudios. Esta última relación se cumple incluso en fumadores: el efecto del tabaco sobre el desarrollo del cáncer de pulmón es antagonizado por la vitamina A.

5.-Obesidad. La relación del exceso de peso con algunos tumores es consistente, especialmente con los de vesícula biliar, los de colon, tumores posmenopáusicos de mama y el cáncer de endometrio. La relación entre obesidad y cánceres de mama y endometrio vendría mediada, según se cree, por la mayor tasa de transformación de la androstendiona en estrona, que tiene lugar en el tejido adiposo. Esto produciría un exceso de estrógenos endógenos, sin oposición de progestágenos, que claramente están relacionados con el cáncer de endometrio.

---

6.-Selenio. Se ha propuesto que el selenio tiene un efecto anticanceroso debido a sus propiedades antioxidantes. Estudios sobre animales de experimentación y diseño ecológicos sustentan la hipótesis de que una dieta pobre en selenio se asocia con un riesgo aumentado de cáncer, especialmente de pulmón y estómago en varones. La asociación entre selenio y cáncer se modifica en función de otros factores: edad (mayor trascendencia en adultos y ancianos), sexo (mayor importancia en varones), consumo de tabaco (aumenta su papel en los fumadores) y la ingesta de otros antioxidantes.

7.-Hierro. Los depósitos de hierros aumentados en el organismo se asocian con una mayor morbimortalidad de cáncer. El hierro puede catalizar la producción de radicales libres, que pueden actuar como carcinógenos. El exceso de hierro en el organismo puede aumentar la probabilidad de que una célula maligna crezca y sobreviva, al ser un factor limitante del crecimiento y desarrollo de las células neoplásicas. Es tan complejo de la dieta en la carcinogénesis humana que no se puede abordar en un libro tan elemental como éste. Hay otros factores intrínsecos del individuo, como la edad y el sexo, que son importantes en la carcinogénesis humana. Hay determinados tumores, como el de la laringe, que son casi exclusivos del sexo masculino y otros como el de mama del sexo femenino.<sup>8,9</sup>

## **15. Detección y diagnóstico**

La detección temprana de la enfermedad es de vital importancia para el tratamiento y el éxito en el control de esta patología, motivo por el cual es necesario que antes de que aparezcan síntomas, se efectúe un chequeo médico anual y se realicen prácticas de autocuidado (práctica periódica de citología del cuello uterino, autoexamen de mama, piel, testículos, etc.). Cuando los síntomas sugieren la posibilidad de un cáncer, el médico podrá ordenar la realización de cualquiera de los siguientes estudios para ayudar a diagnosticarlo definitivamente:

### **Historia médica detallada (familiar y personal).**

- Examen físico detallado.
- Examen radiológicos o imágenes diagnosticas como rayos X o tomografías axilal computarizada (TAC).
- Escanografías.
- Exámenes con ultrasonidos (ecografías).
- Resonancias magneticas.
- Endoscopias de vías digestivas altas.
- Colonoscopias o rectosigmoidoscopias.
- Exámenes de laboratorio de sangre, orina imágenes radiológicas y biopsias del tejido o del tumor.<sup>8,15</sup>

En la mayoría de los casos, el diagnostico del cáncer se realiza mediante una o varias pruebas de laboratorio, imágenes radiológicas y biopsias del tejido afectado de acuerdo al tipo de cancer en estudio.

Las pruebas de detección precoz en pacientes aparentemente sanos permiten realizar el diagnóstico antes del desarrollo de los síntomas, en una fase en la que el cáncer es más curable. Algunos de los cánceres más mortíferos como los de mama, colon, recto, cuello uterino y próstata pueden ser puestos en evidencia mediante pruebas de detección.<sup>38,39</sup>

---

## 16. Tratamientos contra el cáncer

El tratamiento del cáncer es multidisciplinario, variable y depende en un número de factores incluyendo el tipo, el lugar y la cantidad del cáncer, así como en el estado físico del paciente. Los tratamientos son diseñados para matar o remover directamente a las células cancerosas o para llevarlas a su muerte por medio de la deprivación de señales necesarias para la división celular o para estimular sus defensas propias. Los diferentes tipos de tratamiento son usados constantemente en combinación, ya sea simultáneamente o secuencialmente. Generalmente en el tratamiento del cáncer se siguen protocolos, son un conjunto de normas y pautas (plan de tratamiento) que se establecen, basándose en la experiencia científica, para el tratamiento de una enfermedad. Estos protocolos, que se emplean de forma generalizada en todos los hospitales, recogen las indicaciones o limitaciones del tratamiento en función de una serie de factores:

Relacionados con el tumor:

- El tipo de tumor.
- La localización y el tamaño.
- La afectación de los ganglios o de otros órganos.

Relacionados con el paciente:

- La edad.
- El estado general de salud.
- Otras enfermedades importantes.
- El deseo del propio paciente.

Los avances científicos y tecnológicos de los últimos años han proporcionado nuevos conocimientos sobre la aparición, desarrollo y crecimiento del cáncer, lo que se traduce en una mejora en los tratamientos de la enfermedad y una disminución de los efectos secundarios derivados ellos, con todos los tratamientos se intenta eliminar o destruir las células cancerosas.

En caso de una enfermedad avanzada y progresiva, con el tratamiento se intenta mejorar los síntomas de individuo, darle comodidad bienestar y prolongar su vida. Los tratamientos pueden ser divididos en categorías basadas en su fin y modo de acción.

La respuesta al tratamiento puede ser:

- Completa: Si se ha producido la desaparición de todos los signos y síntomas de la enfermedad.
- Parcial: Si existe una disminución mayor del 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- Objetiva: Es la respuesta completa o parcial.
- Progresión: Si aparece cualquier lesión nueva o existe un aumento mayor del 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- Estable: Si existe crecimiento o reducción del tumor que no cumple ninguno de los criterios anteriores.<sup>4,5</sup>

Las principales modalidades terapéuticas disponibles en el momento actual para tratar el cancer son: cirugía, radioterapia, quimioterapia y la terapia hormonal. Aunque, también puede administrarse otro tipo de terapias específicas para algunos tumores como la hormonoterapia, la inmunoterapia, el tratamiento con láser, etc...<sup>10,13</sup>



---

## 16.1 Cirugía

El método más antiguo, mas establecido y todavía el más eficaz para curar la mayoría de los canceres es la cirugía. Es útil para realizar el estudio histológico definitivo del tumor, la cirugía nos permite extirpar totalmente el tumor primario y las metástasis regionales.

Es el único procedimiento que puede curar los tumores malignos cuando son operables. Muchas veces es el primer tratamiento para varios tumores sólidos. En los casos donde el cáncer es detectado en una etapa temprana, la cirugía puede ser suficiente para curar al paciente al remover todas las células cancerosas.

Los tumores benignos también pueden ser removidos por medio de la cirugía. Se selecciona como tratamiento la cirugía si el cáncer está limitado a una zona concreta y se prevé que podría eliminarse todas las células cancerosas sin poner excesivamente en peligro las estructuras vitales. Si se piensa que el paciente podrá sobrevivir a la operación y llevar una vida que merezca la pena, se recomendará la cirugía. No se recomendará la cirugía si su riesgo es mayor que el del cáncer.

En mayor parte de los casos, la cirugía se reserva para el tratamiento de la neoplasia primaria, aunque a veces puede ser eficaz con fines curativos para eliminar la metástasis aislada (p ej., en pulmón, hígado, cerebro). La cirugía se utiliza también de forma paliativa, como en el caso de descompresión cerebral, en los pacientes con carcinoma de páncreas.<sup>15</sup>

El diagnóstico oportuno y temprano adquiere importancia, de manera que la extirpación quirúrgica de las neoplasias localizadas pueden hacerse antes que envíen metástasis. Si es posible lograr lo anterior si se extirpa todo el tumor y las zonas vecinas, cabe la posibilidad de curación. Cuando hay duda de la extirpación completa, la zona quirúrgica se somete a radiación o quimioterapia. Por supuesto, si habido metástasis, la proliferación continuara en un nuevo ciclo a pesar de que se haya eliminado el tumor primario. En esta etapa puede emplearse medicamentos que son tóxicos para las células cancerosas que actúan en los focos metastáticos o en otras aéreas del cuerpo.<sup>40,41</sup>

## 16.2 Radiación

La radioterapia se utiliza en el tratamiento de la enfermedad local o regional cuando la cirugía no pueda eliminar completamente el cáncer o cuando pudiera desorganizar las estructuras o funciones normales en exceso. En algunos canceres, la radioterapia es tan eficaz como la cirugía en la erradicación del tumor. Puede ser usada en conjunto con cirugía y/o tratamientos fármacos. La radiación es matar directamente a las células cancerosas al dañarlas con rayos de energía alta. La radioterapia se emplea con fines terapéuticos o paliativos en el cáncer. Cuando se utiliza para curación la meta es erradicar todo el tumor, en tanto se evita la lesión estructural o funcional del tejido vecino normal. Por desgracia, esta meta pocas veces se logra, cuando se emplea para paliación, la radioterapia se orienta a aliviar los síntomas que produce la metástasis.

Un ejemplo de ello es la radiación de lesiones metastáticas de hueso, con reducción del dolor de esa zona.

Los factores que rigen la lesión de la radioterapia incluyen sitio del tumor, radiosensibilidad del mismo y estado general del individuo. La radioterapia se hace por medio de fuentes externas e internas. Entre las primeras se encuentra los rayos X y los rayos emitidos por isótopos radiactivos. Puede curar tumores localizados si son radiosensibles, pero su mejor aplicación es como tratamiento locoregional, complementario a la cirugía.

---

Las radiaciones producidas por la bomba de cobalto, el acelerador lineal de electrones y el betatrón, permite radiar cualquier parte del cuerpo por profunda que éste, con la ayuda de los simuladores de imagen, colocar las radiaciones en el punto exacto en que se necesiten, sin dañar los tejidos normales de las proximidades. La radioterapia se emplea con fines terapéuticos o paliativos en el cáncer.

Cuando se utiliza para curación la meta es erradicar todo el tumor, en tanto se evita la lesión estructural o funcional del tejido vecino normal. Por desgracia, esta meta pocas veces se logra, cuando se emplea para paliación, la radioterapia se orienta a aliviar los síntomas que produce la metástasis. Un ejemplo de ello es la radiación de lesiones metastáticas de hueso, con reducción del dolor de esa zona. Los factores que rigen la lesión de la radioterapia incluyen sitio del tumor, radiosensibilidad del mismo y estado general del individuo.

La radioterapia se hace por medio de fuentes externas e internas. Entre las primeras se encuentra los rayos X y los rayos emitidos por isótopos radiactivos. Aunque la radioterapia suele utilizarse como una forma de tratamiento primario o curativo, también es adecuada como tratamiento paliativo de distintos problemas como la metástasis ósea, el síndrome de la vena cava superior y la metástasis ganglionares locales.<sup>19</sup>

### **16.3 Quimioterapia**

La quimioterapia tiene su papel fundamental en el tratamiento de la enfermedad que no ésta muy localizada y se ha diseminado por vía sistémica. Un término utilizado para una gran variedad de medicamentos usados para matar a las células cancerosas. Los fármacos quimioterapéuticos funcionan por medio de daños a las células cancerosas. La quimioterapia también tiene su papel en el tratamiento de la enfermedad regional o localizada.

Ha alcanzado avances sorprendentes por la aparición de fármacos de alta potencia terapéutica, como el Taxol, Carboplatino, Vinorelbine, Gencitabina, etc. Y sobre todo las nuevas combinaciones y estrategias, que ha permitido resultados excelentes en tumores antes invulnerables, como el cáncer de pulmón. La quimioterapia es muy útil sola en el tratamiento de las leucemias, linfomas malignos, tumores de testículos, carcinomas, etc. Y como terapéutica adyuvante complementaria del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y del colon, que ha mejorado las tasas de curación de estos tumores.

También se ha empleado antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor y facilitar la operabilidad, lo que se conoce como quimioterapia neoadyuvante. Hoy disponemos de más de 50 fármacos antineoplásicos activos contra el cáncer.<sup>22</sup>

### **16.4 Terapia Hormonal**

Consiste en la administración de fármacos que bloquean la acción de las hormonas que estimulan el crecimiento de las células cancerosas. Se les da a aquellas pacientes que tienen receptores hormonales positivos, esto viene a ser el 60-70% del total de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. Hace años se realizaba la extirpación ovárica para impedir la acción de las hormonas, en la actualidad esta técnica no se emplea y en su lugar se utiliza la terapia hormonal con fármacos antiestrógenos o moduladores del receptor estrogénico.

Agonistas de la hormona luteinizante, a nivel de la hipófisis, que se encarga de la producción de estrógenos en mujeres premenopáusicas.

Fármacos de la aromatasa, enzima que produce estrógenos en mujeres cuyos ovarios ya no los producen, es decir, en mujeres menopáusicas.

---

## 16.5 Fármacos de tipo de la progesterona

Estos medicamentos tienen varias vías de administración que se elegirán en función de lo que decida el médico y la paciente. Estas vías son la oral, la subcutánea y la intramuscular.

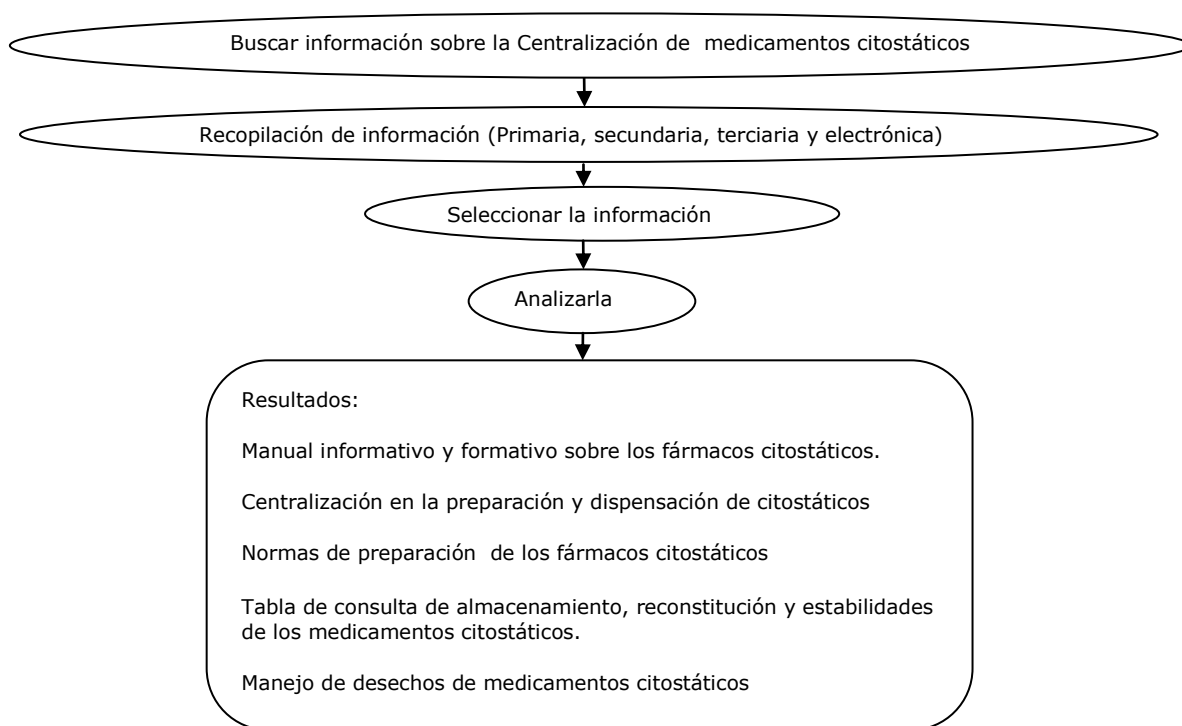
- ❖ Se están empezando a emplear nuevas estrategias, algunas de ellas prometedoras, en el tratamiento del cáncer. Se pueden utilizar agentes biológicos denominados moduladores de la respuesta biológica, para modificar la respuesta del organismo (y en especial del sistema inmunológico) al cáncer. Otro planteamiento es utilizar agentes biológicos para estimular a determinadas células a que ataquen a las células malignas. El mejor ejemplo es la utilización de la interleuquina 2 para estimular a los linfocitos *killers* sensibles a linfoquinas (células LAK).
- ❖ Se ha investigado en profundidad la existencia de antígenos específicos de algunos tumores que permitan la elaboración de anticuerpos antitumorales: éstos atacarían el cáncer de manera directa o constituyendo el vehículo para un fármaco quimioterapéutico. Así, el anticuerpo identificaría la célula maligna a la que se adheriría permitiendo al fármaco ejercer su acción.
- ❖ Incluso en el caso de conseguirse la curación, el cáncer puede haber producido serias secuelas. Se debe intentar ofrecer al paciente la mejor calidad de vida posible, mediante técnicas de rehabilitación que pueden incluir cirugía reconstructiva. Cuando no es posible la curación, el tratamiento paliativo tiene por objetivo brindar al paciente la mejor calidad de vida y función durante los siguientes meses o años. El dolor puede controlarse en la actualidad de manera mucho más eficaz que en otras épocas.<sup>42,43</sup>

---

---

## Materiales y Metodología de investigación

### *Resultados Manual de Procedimientos para la preparación de medicamentos Citostáticos Intravenosos*



---

## Manual de procedimientos para la preparación de Medicamentos Citostaticos Intravenosos

### Introducción

La terapia oncológica es un trabajo en equipo que frecuentemente esta formado por diferentes profesionales de la salud como son el medico, enfermeras, y el farmacéutico (garantizando la correcta preparación de las soluciones estabilidad, compatibilidad, esterilidad, manejo de residuos, extravasaciones y el seguimiento farmacoterapéutico del paciente).

En el Instituto Nacional de Cancerología no hay un procedimiento donde se indique la centralización de medicamentos citostáticos debido a ello existen los siguientes errores: mala preparación de dosis, soluciones incompatibles, medicamentos caducos, mal control de medicamentos, requerimientos de dosis no completas o dosis no utilizadas que una vez preparadas expiran por estabilidad o por no existir un sistema de estabilidad de los de medicamentos citostáticos preparados no utilizados y que caducan sin ser utilizados.

La constante evolución de los protocolos, la utilización de nuevas técnicas y la aparición de nuevos medicamentos ha permitido incrementar el número de pacientes tratables y las expectativas de éxito. La centralización de la preparación de los medicamentos citostáticos en los Servicios de Farmacia garantiza una mayor seguridad para el trabajador y para el medio ambiente, reduciendo al máximo la manipulación en las unidades de enfermería y el riesgo de exposición.

La quimioterapia durante el tratamiento que concierne al paciente oncológico genera como consecuencia la exposición de enfermeras, médicos, químicos farmacéuticos y otros profesionales de la salud a niveles significativos de medicamentos citostaticos en el lugar de trabajo, no se debe olvidar que se trata de fármacos muy activos, con elevada toxicidad potencial. Existen datos que indican que la exposición continúa y prolongada a pequeñas dosis puede tener efectos mutagénicos, embriotóxicos, teratogénicos y carcinogénicos sobre el personal manipulador. En el momento no existen ensayos clínicos controlados que describan la relación directa causa-efecto como riesgo ocupacional en la exposición a la manipulación de agentes citostáticos, la escasa literatura existente obedece a estudios de menor evidencia basada ante todo en observaciones en animales, antecedentes de personal que ha laborado en este campo o aproximaciones teóricas.

Los medicamentos citostaticos actúan directamente sobre el material genético del núcleo celular o intervienen en el proceso de síntesis de proteína, sin hacer la diferenciación alguna entre la célula normal y la célula cancerosa. De este modo el crecimiento y reproducción de las células normales se ve afectado durante el tratamiento antineoplásico dando lugar a numerosos efectos indeseables en el organismo tales como alopecia, anorexia, náuseas, vomito, mucositis, diarrea, estreñimiento y alteraciones en el patrón reproductivo y sexual, entre otros.<sup>44</sup>

El siguiente manual pretende ser una herramienta de consulta y guía en la preparación y manejo de medicamentos citostáticos para el personal encargado de la terapia oncológica, considerando referencias bibliográficas como: artículos científicos, normas vigentes, revistas y páginas electrónicas.

---

## 1. Quimioterapia

### 1.1 Principios de la quimioterapia del cáncer

El término quimioterapia suele reservarse a los fármacos empleados en el tratamiento del cáncer que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas. Dichos fármacos se denominan medicamento: antineoplásico, oncológico, citostáticos y citotóxicos, su mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas. La acción de los diferentes citostáticos varía según la dosis a la que se administre. Debido a su inespecificidad afecta a otras células y tejidos normales del organismo, sobre todo si se encuentran en división activa. Por tanto, la quimioterapia es la utilización de diversos fármacos que tiene la propiedad de interferir con el ciclo celular, ocasionando la destrucción de células cancerosas y normales.

Puesto que los fármacos se distribuyen en el organismo a través del sistema circulatorio, la quimioterapia es útil para aquellos tumores cuya diseminación los hace inaccesibles a la cirugía o a la radioterapia. Existen multitud de fármacos anticancerosos, la mayor parte de los cuales actúan interfiriendo la síntesis o función del ADN. Por tanto las células en división son más sensibles a la quimioterapia.<sup>36</sup>

El tejido canceroso tiene una mayor proporción de células en división que los tejidos normales. Dentro de los tejidos normales, los que tienen una tasa de proliferación más rápida son la médula ósea y las células de recubrimiento del tracto gastrointestinal. Son los dos tejidos más sensibles al efecto de la quimioterapia y del grado de lesión de éstos depende la toxicidad, que limitará la máxima dosis tolerable de los fármacos anticancerosos.

Para que el tratamiento sea efectivo, la sensibilidad del tumor debe ser superior a la del tejido normal más sensible. Mientras algunos tumores son más sensibles, otros sólo son ligeramente sensibles. Las células de la médula ósea pueden dividirse a mayor velocidad que las células malignas y por tanto se recuperan con mayor rapidez. Si se repite un ciclo del fármaco en este momento, el tumor no ha tenido tiempo de crecer demasiado. Los ciclos repetidos reducen de forma paulatina el tumor antes de la aparición de resistencias.

La sensibilidad de ciertos tumores a la quimioterapia es tal que es posible la curación en un alto porcentaje: esto sucede en el cáncer uterino; las leucemias agudas; la enfermedad de Hodgkin y los linfomas difusos de células grandes; el carcinoma de testículo; el carcinoma de ovario; los carcinomas de células pequeñas del pulmón, y gran parte de los cánceres infantiles. Muchas veces estos procesos cancerosos se han diseminado en el momento del diagnóstico y no existe otra opción terapéutica. Otros cánceres avanzados tienen buena respuesta a la quimioterapia y pueden ser controlados durante periodos prolongados, por lo que se utiliza con frecuencia como tratamiento paliativo.

Los dos principales problemas que limitan la utilización de la quimioterapia son la toxicidad y la resistencia. Las técnicas que evitan o controlan la toxicidad y disminuyen el riesgo de resistencias se han ido perfeccionando. Es importante iniciación temprana del tratamiento, la utilización de dosis óptimas del fármaco, la repetición de los ciclos con intervalos cortos si es posible, siempre que se permita la recuperación del paciente de los efectos tóxicos, es eficaz la utilización de múltiples fármacos.

Los protocolos de quimioterapia utilizan diferentes fármacos (a menudo entre 3 y 6 al mismo tiempo), cada uno de los cuales es eficaz de forma aislada. Se combinan fármacos con diferentes mecanismos de acción para evitar la aparición de resistencias cruzadas, y con diferentes tipos de toxicidad para poder emplear la dosis óptima de cada fármaco, sin producir toxicidad aditiva que puede resultar fatal.<sup>21</sup>

---

La quimioterapia es un tratamiento sistémico más que localizado, como la cirugía o la radioterapia, puede utilizarse de cinco maneras:

- **Terapia adyuvante:** se utiliza la quimioterapia combinada con otra modalidad de tratamiento (cirugía, radioterapia o bioterapia) con el objetivo de tratar micrometástasis.
- **Quimioterapia neoadyuvante:** la quimioterapia se administra para reducir un tumor antes de extirparlo en cirugía.
- **Terapia primaria:** se usa en pacientes con cáncer localizado para quienes existe un tratamiento alternativo pero que no es completamente efectivo.
- **Quimioterapia de inducción:** terapia farmacológica que se administra como tratamiento primario en pacientes con cáncer que no son candidatos para un tratamiento alternativo.
- **Quimioterapia combinada:** administración de dos o más agentes quimioterapéuticos para tratar el cáncer, lo que permite cada medicamento intensifique la acción del otro que actué de manera sinérgica.

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 sitios metabólicos esenciales para la multiplicación celular, por ejemplo, los precursores de purina y pirimidina disponibles para la síntesis de DNA o RNA (figura 12). Lo ideal es que estos fármacos solo 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 más bien afectan todas las células que proliferan, tanto para los normales como anormales. Por este motivo casi todos los agentes antitumorales tienen una curva dosis y reacción muy inclinada tanto para los efectos tóxicos como para los terapéuticos; en consecuencia es importante ajustar las posologías de los diversos fármacos al estado físico del paciente. La quimioterapia se emplea para la cura y paliación del cáncer. En la cura se intenta alternar o inhibir algunos mecanismos vitales de las células neoplásicas sin lesionar al huésped. Sería más fácil si existieran algunas diferencias metabólicas fundamentales entre las células cancerosas y las normales. Por desgracia, no las hay, y por esta razón el índice terapéutico es muy bajo.<sup>37</sup>

En los últimos 10 años ha habido una serie de cambios revolucionarios en la quimioterapia del cáncer aunque se ha hecho casi en silencio.

Se ha obtenido paliación importante en diversas neoplasias del humano. En la actualidad las personas con neoplasias que ha sido tratadas con fármacos solos o en combinación con otros métodos, pueden disfrutar de una mayor “expectativa” o esperanza de vida; entre las enfermedades neoplásicas que es posible: la leucemia aguda, el tumor de Wilms, en sarcoma de Ewing y la retinoblastoma en niños, la enfermedad de Hodgkin, el linfosarcoma, el linfoma de Burkitt, la micosis fungoide, carcinoma testicular.

Para obtener los resultados deseados es importante que con los fármacos se logre una “muerte total de las células neoplásicas”, y para este fin se utilizan diversos agentes quimioterápicos combinados en secuencia racional. Estos fármacos citotóxicos actúan en una fase específica del ciclo celular y son activos contra células del ciclo celular y son muy activos contra células de proceso en división. La combinación utiliza diferentes mecanismos de acción de cada fármaco sin una toxicidad sobreañadida o agregada.<sup>38</sup>



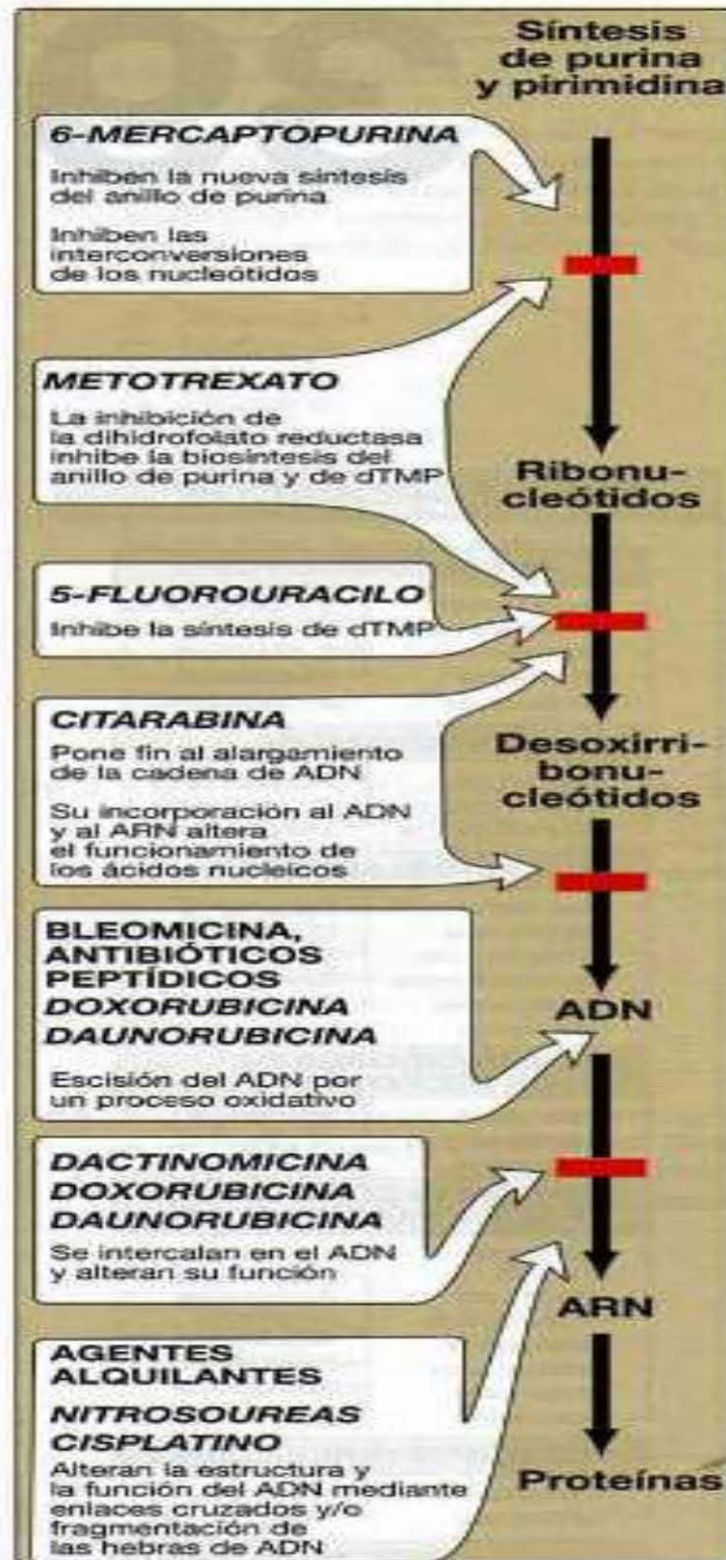


Figura 12. Agentes quimioterápicos que afectan la disponibilidad de precursores de RNA Y ADN.  
(Mary J Mycek, Ph "Farmacología" 2004 pág. 446).

---

Todas las células normales y anormales siguen un patrón similar durante la división y sobre estas bases, algunas células normales que proliferan rápidamente, como las de médula ósea, folículos pilosos y epitelio gastrointestinal suele sufrir daño por estos potentes citotóxicos, inconveniente que por desgracia suele limitar su empleo.<sup>40</sup>

La combinación de varios citotóxicos ha sido eficaz para retardar la aparición de células cancerosas, lo cual ha permitido alargar el período en el cual el paciente está sintomático. Los intervalos de “descanso”, en que no se hace quimioterapia permite la recuperación del tejido normal y las células tumorales siguen muriendo, para este fin se utilizan también ciclos intermitentes del tratamiento en combinación como son:

*Inhibidores específicos:* Esta clase de medicamentos son relativamente nuevos en el tratamiento del cáncer. Ellos trabajan al concentrarse en proteínas específicas y procesos que son casi siempre limitados a las células cancerosas. El impedimento de estos procesos previene el crecimiento y la división de las células cancerosas.

*Anticuerpos:* Este tipo de tratamiento involucra el uso de anticuerpos para combatir las células cancerosas. Mientras anticuerpos son proteínas que ocurren naturalmente en nuestros cuerpos, los anticuerpos usados en el tratamiento del cáncer han sido manufacturados para su uso como fármacos. Estos anticuerpos pueden trabajar por medio de varios mecanismos diferentes, ya sea al deprimir las células cancerosas de sus señales necesarias o al matarlas directamente. Por su especificidad, los anticuerpos pueden ser considerados como un tipo de inhibidores específicos.

*Modificadores de respuestas biológicas:* Estos tratamientos usan las proteínas normales que ocurren naturalmente en nuestros cuerpos para estimular las defensas propias contra el cáncer.

*Vacunas:* El propósito de las vacunas contra el cáncer es estimular las defensas de nuestros cuerpos. Las vacunas normalmente contienen proteínas que se encuentran o que son producidas por las células cancerosas. Al administrar estas proteínas, el tratamiento se enfoca en aumentar la respuesta inmune de nuestros cuerpos contra las células cancerosas.<sup>41</sup>

## **2. Estrategias de tratamiento**

### **2.1 Objetivo del tratamiento**

La finalidad de la quimioterapia es lograr la curación (es decir, la supervivencia a largo plazo, libre de enfermedad). La curación requiere erradicar todas las células neoplásicas. Si no se puede lograr la curación, el objetivo es el control de la enfermedad (impedir que el cáncer aumente de tamaño y se propague) para prolongar la supervivencia y conservar la mejor calidad de vida posible. En cualquier caso la carga de células neoplásicas se reduce de manera inicialmente (reducción del volumen tumoral) mediante resección quirúrgica, radioterapia o ambas, quimioterapia, inmunoterapia o una combinación de estas modalidades terapéuticas.

En los estadios avanzados del cáncer, la probabilidad de controlar el proceso está lejos de la realidad, y el objetivo es paliativo ya que los fármacos quimioterápicos pueden utilizarse para aliviar los síntomas causados por el cáncer y mejorar la calidad de vida, aunque los medicamentos no la prolongan (figura13).<sup>44</sup>

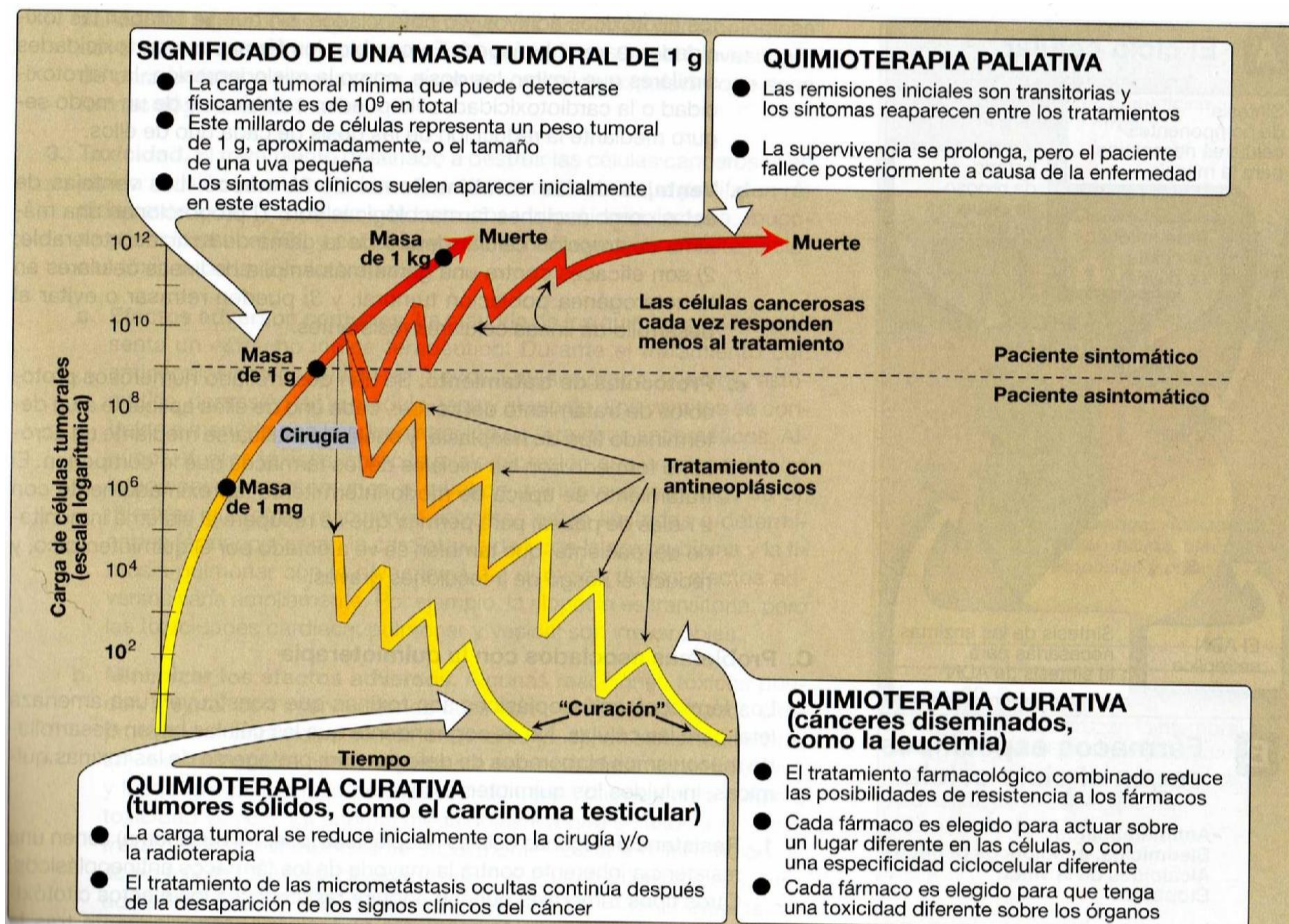


Figura 13. Efectos de diversos tratamientos sobre la carga de células cancerosas en un paciente.

(Mary J. Mycek, Ph. D "Farmacología" 2004 pág. 446)

## 2.2 Indicaciones para el tratamiento

La quimioterapia está indicada cuando las neoplasias están diseminadas y no son accesibles a la extirpación quirúrgica. Además se administra como complemento de la intervención quirúrgica y la radioterapia para atacar la micrometástasis. [Nota: los tumores más susceptibles a la quimioterapia actual son indiferenciados y tienen fracciones elevadas de crecimiento.]

## 2.3 Susceptibilidad y ciclo de crecimiento

La fracción de células tumorales que se encuentran en el ciclo reproductivo ("fracción de crecimiento") influye en susceptibilidad a la mayor parte de los agentes quimioterápicos antineoplásicos. Las células que se dividen con rapidez son más sensibles a los fármacos anticancerosos, por tanto que las que no están en proliferación (las que se hallan en la fase  $G_0$ ) suelen sobrevivir a los efectos tóxicos de muchos de estos fármacos.

**A. Especificidad de los fármacos para el ciclo celular:** tanto las células normales como las tumorales pasan por un ciclo de crecimiento (figura 13). Sin embargo, el tejido normal y en los neoplásicos. Pueden diferir en cuanto a los números de células que se encuentran en las diversas etapas de dichos ciclos. Se dice que son específicos del ciclo celular los agentes quimioterápicos que tienen eficacia sólo en las células que están multiplicándose, es decir, las que se encuentran en el ciclo activo, en tanto que los demás son inespecíficos de este ciclo. Los fármacos inespecíficos como los agentes alquilantes, aunque por lo general más tóxicos para las células que se reproducen, tienen también la utilidad contra los tumores en que los porcentajes de células en división son bajos.<sup>46</sup>



**B. Tasa de crecimiento del tumor:** la tasa inicial de crecimiento de la mayor parte de los tumores in vivo es rápida, pero disminuye conforme el tamaño del tumor aumenta a causa de la falta de disponibilidad de nutrientes y oxígeno como resultado de la vascularización deficiente (figura 14). Reducir la carga tumoral mediante la resección quirúrgica o radioterapia promueve el reclutamiento de las células restantes para la proliferación activa y por lo tanto incrementa su susceptibilidad a los agentes quimioterápicos.

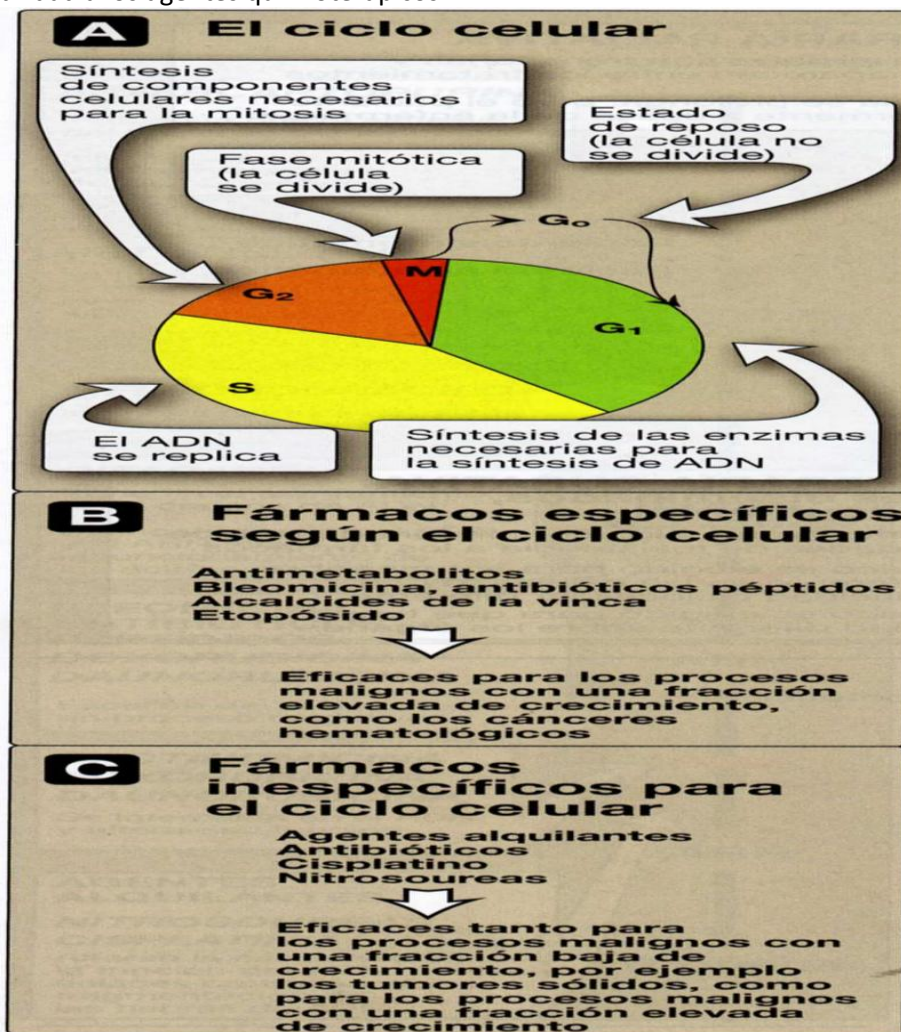


Figura 14. Efectos de los agentes quimioterápicos.  
(Mary, J Mycek, Ph. "Farmacología" 2004 pág. 448).

### 3. Regímenes de tratamiento y programación.

**Muerte logarítmica:** la destrucción de células cancerosas por los agentes quimioterápicos sigue una cinética de primer orden, esto es, una dosis determinada del fármaco destruye una fracción constante de células. El término muerte logarítmica se emplea para describir este fenómeno. Por ejemplo, el diagnóstico de leucemia suele establecerse cuando se encuentra un total de  $10^9$  células leucémicas. Por lo anterior, si el tratamiento mata un 99.999% de estas células, quedará una proporción de 0.001% del total de  $10^9$  (o sea  $10^4$  células); esto equivale a una muerte logarítmica de 5. En este momento el paciente parece asintomático, es decir, se encuentra en remisión (Figura 14). En la mayor parte de las infecciones bacterianas la reducción 5 log (100 000 veces) del número de microorganismos produce la curación por que el sistema inmunitario puede erradicar las bacterias residuales.

---

Las células tumorales no se eliminan con tanta facilidad, por lo que se necesitará tratamiento adicional para erradicar por completo la población de células leucémicas.

**Santuarios Farmacológico:** Las células leucémicas y tumorales de otras clases encuentran santuarios en los tejidos, por ejemplo, el sistema nervioso central (SNC), en que los que resultan imposible que ingresen ciertos agentes quimioterápicos a causa de las limitaciones del transporte. Por lo anterior, es posible que un paciente requiera radioterapia del eje craneoespinal o la administración intratecal de fármacos para eliminar las células leucémicas en ese sitio. Así mismo los fármacos pueden ser incapaces de penetrar en ciertos sitios de los tumores sólidos.

**Protocolos de tratamiento:** La quimioterapia combinada es más eficaz que el tratamiento con un solo fármaco en la mayor parte de los cánceres, en los que esta modalidad terapéutica brinda buenos resultados.

- a) **Combinaciones de fármacos:** los agentes citotóxicos con toxicidades cualitativamente diferentes, sitios moleculares y mecanismos de acción distintos suelen combinarse a dosis completas. Estos productos producen tasas de reacción más elevadas que se deben a los efectos citotóxicos aditivos o potenciados y a las toxicidades no sobrepuestas para el huésped. En contraste los agentes con similares toxicidades limitantes de las dosis, como la mielosupresión, pueden combinarse con seguridad sólo si las dosis de cada uno se reducen.
- b) **Ventajas de las combinaciones de fármacos:** las ventajas de estas combinaciones consiste en que: 1) ofrecen destrucción celular máxima dentro de los límites de la toxicidad tolerada, 2) son eficaces contra límites más amplios de líneas celulares en la población tumoral heterogénea y 3) pueden volver lento o impedir el desarrollo de líneas celulares resistentes.
- c) **Protocolo de tratamiento:** Se cuenta con muchos protocolos de tratamiento del cáncer; cada uno es aplicable a un estado neoplásico en particular. Suele identificarse mediante un acrónimo. Por ejemplo: un régimen frecuente llamado POMP para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) consiste en **P**rednisona, **O**ncovir (vincristina), **M**etotrexato y **P**urinethol (mercaptopurina). El tratamiento se programa de manera intermitente para permitir la recuperación de los tejidos normales, como el sistema inmunitario del huésped, que los fármacos afectan, lo que reduce el riesgo de infección grave.<sup>47</sup>

### **Problemas que acompañan a la quimioterapia**

Los fármacos contra el cáncer son toxinas que planean una amenaza mortal para la célula. Por lo tanto no sorprende que las células desarrollen mecanismos complejos de defensa para protegerse contra las toxinas químicas, entre ellas los agentes quimioterápicos.

**1.-Resistencia:** algunas células neoplásicas, como las del melanoma, son resistentes de modo inherente a la mayor parte de los fármacos anticancerosos. Otros tipos de tumores pueden seleccionarse para ser resistentes o adquirir resistencia a los efectos citotóxicos de la medicación, en particular después de administrarla por tiempo prolongado a dosis bajas. El desarrollo de resistencia a los fármacos se minimiza mediante tratamiento intensivo breve con combinaciones de éstos. Las combinaciones de fármacos también tienen eficacia contra límites más amplios de líneas de células resistentes dentro de la población tumoral. Los mecanismos causantes de la resistencia a las medicaciones son diversos; cada uno del fármaco en particular.<sup>48</sup>

---

**2.-Resistencia a muchos fármacos:** el causante de la resistencia multifarmacológica (RMF) es un gen amplificado que se selecciona en forma escalonada y que codifica una proteína transmembranal (glucoproteína P, o glucoproteína de “permeabilidad”. La resistencia se debe al bombardeo dependiente de ATP del fármaco hacia el exterior de la célula relacionado con la presencia de glucoproteína P. Ocurre resistencia cruzada entre agentes no relacionados desde el punto de vista estructural.

Por ejemplo, las células resistentes a los efectos citotóxicos de los alcaloides de la vinca son también resistentes a la dactinomicina y a los antibióticos del grupo de la antraciclina, así como a la colchicina, y viceversa. Todos estos fármacos son sustancias naturales, tienen un anillo aromático hidrofóbico y portan una carga positiva a pH neutro. [Nota: en condiciones normales la glucoproteína P se expresa a concentraciones bajas en la mayor parte de los tipos de células, pero se encuentran concentraciones más elevadas en las células de riñón, hígado, páncreas, intestino delgado, colon y glándula suprarrenal. Se sugiere que su presencia puede explicar la resistencia intrínseca a la quimioterapia que se observa en los carcinomas de estos órganos.] Ciertos fármacos (p. ej., verapamilo) puede inhibir la bomba mencionada y de esa manera interferir con la salida del agente indeseable a causa de sus acciones adversas.

**3.-Toxicidad:** el tratamiento que intenta matar las células que proliferan con rapidez afecta también las células normales que tienen estas mismas características, como la de las mucosas del tubo digestivo y las células de pelo, lo que contribuye a las manifestaciones tóxicas de la quimioterapia.

- a) Efectos adversos frecuentes: la mayor parte de los agentes quimioterápicos tiene un índice terapéutico estrecho. Durante el tratamiento con todos los fármacos antineoplásicos ocurren, en mayor o menor extensión, vómitos intensos, estomatitis y alopecia. En ocasiones los vómitos se controlan mediante medicaciones antieméticas. Muchos agentes quimioterápicos comparten algunas toxicidades como la 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 en el de la bleomicina.
- b) Duración de los efectos adversos: La duración de los efectos adversos varía con amplitud. Por ejemplo, la alopecia es transitoria, pero las toxicidades cardíaca, pulmonar y vesical son permanentes.
- c) Maneras de minimizar los efectos adversos: algunas reacciones tóxicas pueden aminorarse mediante intervenciones como perfusión local del tumor (p. ej., sarcoma de la extremidad superior), remoción de parte de la médula ósea del paciente antes del tratamiento intensivo y luego reimplantación 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 fólico. Mediante la disponibilidad de factor humano estimulante de colonia de granulocitos puede corregirse en parte la neutropenia que acompaña al tratamiento del cáncer con muchos fármacos.<sup>49</sup>

**4.-Tumores inducidos por el tratamiento:** como casi todos los fármacos antineoplásicos son mutágenos, pueden aparecer neoplasias (p. ej., anemia no linfocítica aguda) después de 10 años o más de haberse curado del cáncer original. Las neoplasias inducidas por el tratamiento son un problema particular luego de la administración de agentes alquilantes.<sup>45</sup>

---

#### 4. Antineoplásicos y modificadores de la respuesta biológica: clasificación, uso y toxicidad de los fármacos terapéuticamente útiles.

Los tipos de fármacos citostáticos se clasifican de acuerdo al mecanismo de acción, estructura química o derivada o acción fisiológica. En algunos casos, estas agrupaciones en clases y tipos son arbitrarias y algunos fármacos encajan en más de una categoría o no encajan bien en ninguna (tabla 8).

##### 4.1 Agentes alquilantes

###### 4.1.1 Descripción General.

Los agentes alquilantes son un grupo de compuestos químicos capaces de formar enlaces moleculares con los ácidos nucleicos, proteínas y muchas moléculas de bajo peso molecular.

Estos compuestos son electrófilos o generan electrófilos in vivo para producir moléculas polarizadas con regiones positivamente cargadas. Estas moléculas polarizadas interactúan con las zonas ricas en electrones de la mayoría de las moléculas de la célula. El efecto citotóxico de los agentes alquilantes parece estar relacionado con la interacción entre los electrófilos y el ADN.

Esta interacción puede producir reacciones de sustitución, reacciones de formación de puentes cruzados o reacciones de rotura de la hebra del ADN. El efecto neto de la interacción de los efectos alquilantes con el ADN es alterar la información que codifica la molécula de ADN. Esta alteración produce inhibición o replicación incorrecta del ADN que termina en mutación o muerte celular. Una consecuencia de la capacidad mutagénica de los agentes alquilantes es la posibilidad de que sean teratogénicas y carcinogénicas. Debido a que interactúan con el ADN, ARN y proteínas preformadas, los agentes alquilantes no son específicos de fase y al menos alguno de ellos son no específicos de la fase del ciclo celular. Los agentes alquilantes ejercen sus efectos citotóxicos al fijarse de manera covalente con grupos nucleófilos en diversos constituyentes celulares. Es probable que la alquilación del DNA sea la reacción citotóxica crucial que resulta letal para la célula maligna. Los agentes alquilantes no distinguen entre las células en ciclo activo y las que se encuentran en reposo, pero son tóxicas al máximo para las que se multipliquen con rapidez. Se emplean para tratar gran variedad de cánceres linfáticos y sólidos en combinación con otros agentes. Además de ser citotóxicos, todos son mutágenos, carcinogénicos y pueden producir una segunda enfermedad maligna como leucemia aguda.

###### 4.1.2 Tipos de agentes alquilantes.

**a. Mostazas Nitrogenadas.** Estos compuestos producen iones carbonio muy reactivos que reaccionan con las zonas ricas en electrones de las moléculas susceptibles. Su reactividad varía desde la mecloretamina (que es muy inestable en forma acuosa) a la ciclofosfamida (que debe ser biológicamente activa en el hígado).

**b. Derivados de etilenimina.** El trietilenetiofosforamida (tiotepa) es el único compuesto de este grupo que se utiliza mucho en clínica. Los derivados de etilenimina dan los mismos tipos de reacciones que las mostazas nitrogenadas.<sup>50</sup>

**c. Alquil Sulfonatos.** El busulfán es el único compuesto clínicamente activo de este grupo. Parece que interactúa más con los grupos tioles celulares que con los ácidos nucleicos.

**d. Triazenos.** En un principio se pensó que la darcabazina, único agente de este tipo, era un antimetabolito debido a su semejanza con el 5-aminoimidazol-4-carboxiamida (AIC). Ahora se sabe que la darcabazina actúa como alquilante una vez que AIC se separa de diazometano activo.



---

**e. Nitrosoureas.** Las Nitrosoureas en solución acuosa experimentan activación espontánea a formas capaces de alquilar y carbamilar. Son únicas entre los agentes alquilantes en lo que respecta a que no dan resistencia cruzada con otros alquilantes, son muy liposolubles y presentan efectos mielodepresores tardíos (6-8 semanas).

Los medicamentos con platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) algunas veces se agrupan con los agentes alquilantes porque destruyen las células de manera similar. Estos medicamentos tienen menos probabilidades de causar leucemia que los agentes alquilantes.

## 4.2 Antimetabolitos

### 4.2.1 Descripción General

Los metabolitos son un grupo de compuesto de bajo peso molecular que ejerce su efecto en virtud de su semejanza estructural o función con los metabolitos naturales implicados en la síntesis de ácidos nucleicos. La célula los confunde con el metabolitos normal, por lo que bien inhiben enzimas críticas implicadas en la síntesis de ácidos nucleicos o bien se incorporan al ácido nucleicos y alteran la información genética. Ambos mecanismos conducen a la inhibición de la síntesis de ADN y en último término a la muerte celular. Debido a su efecto fundamental sobre la síntesis de ADN los antimetabolitos son más activos en las células que están en crecimiento activo y muy específicos de la fase del ciclo celular.

Los antimetabolitos se relacionan 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 de la pirimidina al inhibir su síntesis o competir con ellos en la síntesis de DNA O RNA. Sus efectos citotóxicos máximos son específicos de la fase S-específica (y por tanto, específica en del ciclo celular). Se usan comúnmente para tratar leucemias, tumores del seno, de ovarios y del tracto intestinal, así como otros tipos de cáncer. Los ejemplos de antimetabolitos incluyen el 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (Xeloda®), 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexato, gemcitabina (Gemzar®), citarabina (Ara-C®), fludarabina y pemetrexed (Alimta®).<sup>44</sup>

### 4.2.2 Tipos de antimetabolitos.

**a. Análogos de ácido fólico.** El metotrexato cabeza de grupo y el único que se utiliza mucho en clínica, inhibe la enzima dihidrofolato reductasa.

**b. Análogos de pirimidina** Estos compuestos se inhiben enzimas críticas necesarias para la síntesis de ácidos nucleicos y pueden llegar a incorporarse en el ADN y ARN (ej. Citarabina, 5-azacitidina.)

**c. Análogos de purina** El lugar de acción específico de los análogos de purina este peor definido que para la mayoría de los análogos de pirimidina, aunque está demostrado que interfiere con las interconversiones normales de las purinas y por ello, con la síntesis de ADN y ARN. Algunos de los análogos se incorporan a los ácido nucleicos. La pentostatina, inhibidor de la adenosina desaminasa, aumenta la concentración intracelular de desoxiadenosina trifosfos en las células linfoides e inhibe la síntesis de ADN probablemente bloqueando la ribonucleótido reductasa.

Entre las alteraciones metabólicas se encuentra la depleción de dinucleótido de adenina (NAD), lo que puede producir la muerte celular. La cladribina, que se acumula en las células en forma trifosfos, se incorpora al ADN e inhibe las enzimas de reparación en la síntesis de ADN y ARN. Al igual que la pentostatina, también produce depresión de los niveles de ADN.<sup>19</sup>

**Tabla 8. Clase y tipos de Antineoplásicos.**

<b>Clase y tipo</b>	<b>Fármaco</b>
<b>A) AGENTES ALQUILANTES</b> Mostaza nitrogenada Derivados de etilenimina Aquil sulfanato Nitrosourea Triazeno Sal de metal	Clorambucilo, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, melfalán Tiopental (trierilentiofosforamida) Busulfán Carmustatina, lomustina, semustina Dacarbazina Carboplatino, cisplatino
<b>B) ANTIMETABOLITOS</b> Antagonistas de ácido fólico Análogos de pirimidina Análogos de purina	Metotrexato, raltitrexed (quinazolina antifolato), trimetrexato. Azacitidina, capecitabina, citarabina, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina Mercaptopurina, tioguanin, pentostatina, clabribina, fludarabina.
<b>C) PRODUCTOS NATURALES</b> Inhibidores de la mitosis Estabilizadores de la polimerización de los microtúbulos Inhibidores de la topoisomerasa I Inhibidores de la topoisomerasa II Antibióticos ENZIMAS	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina Docetaxel, paclitaxel (Taxol) Irinotecán, topotecán Etopósido, tenipósido Bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, idarrubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrone Asparraginasa
<b>D) HORMONAS ESTEROIDEAS Y SUS ANTAGONISTAS</b> Andrógenos Corticosteroides Estrógenos Progestágenos Antiestrógenos Inhibidores de la aromataasa Antiandrógenos Análogos de la hormona Liberadora de hormona luteinizante (LHRH) Hormonas Tiroideas	Fluoximesterona y otros Dexametasona, prednisona Dietilestilbestrol Acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona Raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno Bicalutamida, flutamida, nilutamida Leuprolide, goserelin Levotiroxina, liotironina
<b>E) AGENTES DIVERSOS</b> Urea sustituida Derivados de metilhidrazina Depresores adrenocorticales Melanina sustituida Acridina Bifosfonatos Agentes fotosensibilizantes Citoprotectores (antagonistas de especies reactivas) Agentes reductores de plaquetas Análogos de somatostatina	Hidroxiurea Procarbazina Mitotano Altretamina (hexametilmelamina) Amsacrina Pamidronato Porfimer Amifostina, dexrazoxano, Mesna Anagrelide Octreótido
<b>F) AGENTES BIOLÓGICOS</b> Anticuerpos monoclonales Interferones Interleukinas Factores estimulantes de la serie eritroide y mioelode	Trastuzumab (Herceptin), Rituximab, Cetuximab, Bevacizumab Interferón $-\alpha_{2a}$ , Interferón $-\alpha_{2b}$ Aldesleukina (IL-2), Oprelvekin Eritropoyetina, Filgrastim, (factor estimulante de colonias de granulocitos, sargramostim (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos)

Roland T. Skeel "Quimioterapia" 2006 pág. 64

---

### 4.3 Tipos de productos naturales

**a) Antimitóticos.** La vincristina, la vinblastina y sus derivados semisintéticos vindesina y vinorelbina son derivados de la vincapervinca (*Catharanthus roseus*), una especie de la mirtáceas. Parece que principalmente actúa sobre las proteínas microtubulares, lo que produce detención de la metafase e inhibición de la mitosis.

**b) Derivados de podofilotoxina.** El etopósido y el tenipósido, podofilotoxinas semisintéticas derivadas de la raíz del manzano, forma complejos con la topoisomerasa II, enzima necesaria para la replicación completa del ADN. Esta interacción conduce a la rotura de las cadenas y detiene a la célula al final de la fase S y al principio de la fase G<sub>2</sub> del ciclo celular.

**c) Antibióticos.** Los antibióticos antitumorales son un grupo de compuestos relacionados con los antimicrobianos que se obtienen cultivando especies de *Streptomyces*. Su citotoxicidad, que limita su utilización como antimicrobianos, ha sido de gran valor en el tratamiento de algunos cánceres. Los antibióticos antitumorales, o citostáticos, funcionan al unirse con el DNA para evitar la síntesis de RNA. Estos fármacos también impiden el crecimiento celular al imposibilitar la replicación de DNA.

Los antibióticos antitumorales evitan que el DNA se vuelva a fijar a sí mismo, lo que provoca la muerte celular. Esta categoría de medicamentos sirve para tratar una variedad amplia de cánceres incluyendo el testicular y la leucemia. Los antibióticos antitumorales son administrados por la vía intravenosa.

1) La dactinomicina, las antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, e idarrubicina) y el mitoxantrone (antracenodiona) produce ruptura del ADN dependiente de topoisomerasa II y se intercalan en el ADN de doble hélice.

2) La bleomicina causa escisión: de las cadenas de ADN. Se cree que la fragmentación resultante es la razón fundamental de su activación citotóxica.

3) La mitomicina produce puentes cruzados entre las cadenas de ADN complementarias que impiden la replicación.

4) La plicamicina (mitramicina) se compleja con magnesio al ADN y bloquea la síntesis de ARN.

**d. Enzimas.** La asparraginasa, es el único ejemplo de este tipo, cataliza la hidrólisis de asparraginasa a ácido aspártico y amonio, priva selectivamente a las células malignas de un aminoácido esencial para su supervivencia.

### 4.4 Hormonas y antagonistas de hormonas

#### 4.4.1 Descripción general.

Las hormonas y los antagonistas de hormonas que son clínicamente activos contra el cáncer incluyen estrógenos, progestágenos, corticosteroides y sus derivados sintéticos, compuestos sintéticos no esteroideos con actividad esteroide o antagonista esteroide, análogos hipotalámico-hipofisarios y hormonas tiroideas. Cada fármaco tiene efectos distintos, algunos fármacos son medicamentos distintos son mediados directamente a nivel celular por unión del fármaco a receptores citoplasmáticos específicos por inhibición de la estimulación de la producción o de la acción hormonal. También puede actuar estimulando o inhibiendo los factores de crecimiento naturales autocrinos o paracrinos. El papel relativo de las distintas acciones de las hormonas y sus antagonistas se entiende sólo parcialmente y probablemente varíe entre los distintos tumores. Para los antagonistas del receptor de estrógenos como el tamoxifeno (que al unirse al receptor de los estrógenos controla finalmente las regiones promotoras de genes que afectan al crecimiento de las células) existen una multitud de factores moduladores que incluyen 20 receptores que interaccionan con proteínas y 50 factores que activan la transcripción, así como muchos elementos respuesta.

---

Otros efectos son mediados a través de los efectos indirectos sobre el hipotálamo y sus hormonas reguladoras de la hipófisis anterior.<sup>19</sup>

La vía final común en la mayoría de los casos parece conducir a la célula maligna, que conserva alguna sensibilidad al control hormonal directo o indirecto de su crecimiento.

Una excepción a este mecanismo es el efecto de los corticosteroides sobre las leucemias y los linfomas, en los que las células linfoides anómalas, que tienen alto número de receptores para glucocorticoides.

#### 4.4.2 Tipos de hormonas

**a. Andrógenos.** Pueden ejercer su efecto antineoplásico alterando la función hipofisaria o afectando directamente a la célula maligna.

**b. Antiandrógenos.** Inhiben la unión de los andrógenos en el núcleo. Modifican el crecimiento de los cánceres con dependencia hormonal. Provocan un cambio en la forma tridimensional de los receptores en las células, hecho que impide que la célula se fije al requerido elemento de respuesta de estrógeno presente en el DNA. Por lo general, estos medicamentos hormonales se administran por la vía oral y sirven para tratar el cáncer mamario. Algunos ejemplos son: tamoxifeno y flutamida.

**c. Costicosteroides.** Producen lisis de los tumores linfoides que son ricos en receptores citoplasmáticos específicos y también pueden tener otros efectos indirectos.

**d. Estrógenos.** Suprimen la producción de testosterona (a través de hipotálamo) en las mujeres y alteran la respuesta celular del cáncer de mama a la prolactina.

**e. Progestágenos.** Parece actuar directamente sobre los receptores de las células malignas induciendo la diferenciación.

**f. Antagonista de estrógenos.** Compiten con los estrógenos en su unión a los receptores cotosólicos en las células cancerosas. El complejo de hormona-receptor controla al final la región promotora de los genes que afectan al crecimiento celular.

**g. Inhibidores de la aromatasa.** Son inhibidores no esteroides de la aromatización de andrógenos y estrógenos.

#### 4.5 Agentes diversos

##### Los citoprotectores

Los citoprotectores son sustancia empleadas para evitar la toxicidad de la quimioterapia y de la radioterapia sobre las células normales. Además de esta característica fundamental, deben contar con otras dos propiedades: que no protejan a las células tumorales y que produzcan una toxicidad leve.

- La primera el el mercaptoetanol-sulfato sódico (MESNA), que evita la cistitis hemorrágica protegiendo a la vejiga de la ifosfamida, ciclofosfamida.
- En segundo, la amifostina se emplea para prevenir la toxicidad del cisplatino, protegiendo a los riñones.
- La dexrazoxano ayuda a prevenir los daños al corazón.

#### 4.6 Agentes biológicos

##### Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales han supuesto un avance importante en el tratamiento de los tumores, tanto los sólidos como los hematológicos, durante los últimos 30 años. La novedad consistió en ser fármacos es con muy escasos efectos sobre las células sanas, a diferencia de los agentes quimioterápicos clásicos. Por esto han recibido el apodo «balas mágicas».

---

El trabajo de Kohler y Milstein, que en 1975 dio fruto, consiguiendo producir anticuerpos con una especificidad predefinida. Desde entonces el trabajo ha continuado para conseguir una eficacia cada vez mayor con menos efectos secundarios. Hoy día los oncólogos y los hematólogos tienen en su arsenal terapéutico varios anticuerpos monoclonales, cada uno con su diana molecular. Aparte de los anticuerpos ya aprobados para uso clínico hay alrededor de 50 más detrás del telón en distintas fases de investigación clínica. La historia del desarrollo de los anticuerpos monoclonales es la del desarrollo de las técnicas de biología molecular. La esperanza que levantó la primera generación de anticuerpos monoclonales antitumorales, de origen murino, fue truncada por no tener la eficacia deseada y además despertaban una respuesta inmunológica (*human antimouse antibodies* [HAMA]) que imposibilitaba la administración repetida. Acto seguido, en los años ochenta, se aplicó la técnica de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante en la producción de estas moléculas, disminuyendo así la antigenicidad inherente de los anticuerpos originados de otra especie. Lo que al final ha optimizado la especificidad, la toxicidad y la eficacia de los anticuerpos monoclonales ha sido el uso de técnicas transgénicas para producir anticuerpos monoclonales humanos (Tabla 9).

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que hacen parte del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). Los anticuerpos monoclonales son herramientas esenciales en el ámbito clínico y biotecnológico, y han probado ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas, así como también en el estudio de las interacciones patógeno-hospedero y la marcación, detección y cuantificación de diversas moléculas.

Actualmente, la incorporación de las técnicas de biología molecular e ingeniería genética y proteica han permitido ampliar el horizonte de la generación de anticuerpos monoclonales y sus usos, y se han encontrado técnicas como la hibridación, la quimerización, la humanización y la producción de anticuerpos monoclonales totalmente humanos (Figura 15).<sup>47</sup>



Figura 15. Anticuerpos Monoclonales.

(<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf>, revisado 20 septiembre del 2011).

### Anticuerpos Monoclonales antitumorales aprobados para uso terapéutico

Anticuerpo Monoclonal	Antígeno	Mecanismo de Acción	Indicaciones
Abciximab	GpIIb/IIIa	Inhibe la agregación plaquetaria	Antitrombotico en intervenciones coronarias y angioplástica
Adalimumab	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio de TNF-alfa	Enfermedad de Crohn, Artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética
Alemtuzumab	CD52	ADCC, CDC	Leucemia linfocítica crónica B
Basiliximab	CD25	Inhibe la activación de linfocitos T mediada por CD25	Prevención del rechazo agudo en trasplante de riñón
Bevacizumab	VEGF	Inhibe el efecto proangiogénico del VEGF	Cáncer colorrectal
Cetuximab	EGFR	Bloquea la unión del EGF a su receptor en las células tumorales y su proliferación ADCC, CDC	Cáncer colorrectal
Daclizumab	CD25	Inhiben la activación de linfocitos T mediada por CD25	Prevención del rechazo agudo en trasplante de riñón
Denosumab	RANK	Inhibición de los osteoclastos	Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas
Edrecolomab	EpCAM, ADCC, CDC	Inhibe receptores de factores de crecimiento	Cáncer colorrectal
Efalizumab	CD11a	Inhibe la adhesión de linfocitos T al endotelio y su activación	Psoriasis
Getuzumabfsafvs	CD33	Efecto citotóxico por daño al ADN y apoptosis	Leucemia mieloide aguda
Ibritumomab	CD20	Radioterapia, ADCC, CDC, apoptosis	Linfoma no Hodgkin
Infliximab	TNF-alfa	Inhibe el efecto	Enfermedad de Crohn, Artritis reumatoide
Muromomab	CD3	Inmunosupresor, anergia y apoptosis de linfocitos T tras su activación	Tratamiento del rechazo agudo en trasplante de riñón
Ofatumumab	CD20	Produce apoptosis	Leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgkin folicular, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.
Omalizumab	IgE	Disminuye los niveles de IgE en circulación, bloquea la unión a sus receptores	Asma de origen alérgico
Palivizumab	VSR proteína F	Inmunoterapia pasiva	Profilaxis enfermedad virus sincitial respiratorio en niños
Ranibizumab	VEGF	Inhibe el efecto proangiogénico del VEGF	Degeneración muscular asociada a la edad
Rituximab	CD20, ADCC, CDC	Produce apoptosis	Linfoma no Hodgkin, Leucemia linfática crónica
Tositumomab	CD20	ADCC, CDC, apoptosis	Linfoma no Hodgkin
Trastuzumab	ErbB2	Inhibe la proliferación de células tumorales mediada por ErbB2	Cáncer de mama metastásico

Tabla 9. Anticuerpos Monoclonales  
(www.revistainfectio.org)

#### 4.6.1 Mecanismos de acción

Los anticuerpos monoclonales (MOAB) actúan de varias maneras. Los MOAB «desnudos», o no conjugados, actúan a través del sistema inmune del huésped activando la citotoxicidad mediada por células o por la cascada de complemento. También pueden interferir en la transmisión de señales entre ligandos y receptores de la superficie celular o promoviendo la destrucción precoz del receptor. Algunos inducen apoptosis directamente. Los MOAB conjugados son anticuerpos sin efecto citotóxico propio que han sido unidos a sustancias tóxicas como radioisótopos, enzimas o drogas. Estos anticuerpos permiten la administración de citotóxicos de manera dirigida a las células tumorales, evitando de esta forma los efectos adversos de la administración sistémica.<sup>46</sup>

---

## 5. Fármacos antineoplásicos, en función del punto de acción en la célula

Los fármacos antineoplásicos, en función del punto de acción en la célula, se clasifican en:

### 5.1 Antineoplásicos que actúan sobre el ADN.

(Tabla 10). Afectan a la integridad de las cadenas de ácidos nucleicos, fundamentalmente al ADN, impidiendo la replicación celular normal. A este grupo pertenecen la mayoría de los antineoplásicos clásicos; en general, todos tienen como característica común la de producir depresión de la médula ósea. Dentro de este extenso grupo de antineoplásicos existen distintos subgrupos:

#### Agentes alquilantes

Forman enlaces químicos con las bases de los ácidos nucleicos y generalmente se unen a las dos cadenas de ADN impidiendo la separación previa a la división celular.

Algunas de sus indicaciones son: linfomas (*ciclofosfamida*, *carmustina*, *clorambucilo*), leucemias (*busulfan*, *clorambucilo*), cáncer de pulmón (*ifosfamida*, *altretamina*, *lomustina*), cáncer de ovario (*tiotepa*, *melfalan*), cáncer de próstata (*estramustina*) y cáncer de vejiga (*ifosfamida*, *tiotepa*).

Su principal efecto adverso es la mielodepresión; además, producen alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, alopecia y toxicidad pulmonar y hepática. Son fármacos carcinogénicos, teratogénicos y pueden causar amenorrea y azoospermia.

Algunos de estos fármacos, como la *ciclofosfamida*, también pueden producir cistitis hemorrágica.

#### Complejos de platino

El ión platino forma enlaces estables con los componentes del ADN, pudiendo formar incluso puentes entre las dos cadenas, como resultado se producen errores de transcripción y la imposibilidad de separación de las dos cadenas para la replicación. Sus indicaciones generales son cáncer de ovario, pulmón y vejiga. El *cisplatino* también se administra en cáncer testicular.

Los efectos tóxicos son parecidos a los producidos por los antineoplásicos alquilantes.

#### Antimetabolitos

La mayoría de los fármacos de este grupo son análogos de bases púricas (*mercaptopurina*) y pirimidínicas (*fluorouracilo*, *citarabina*), y en teoría sustituyen al sustrato natural interfiriendo así con el proceso de síntesis y duplicación de ADN. No obstante, el mecanismo de acción es complejo y distinto para cada fármaco.

El *metotrexato* actúa inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa, que interviene en la síntesis de bases púricas y pirimidínicas, proceso dependiente del ácido fólico.

Algunas de sus indicaciones son: leucemia (*citarabina*, *fludarabina*, *tioguanina*, *metotrexato*), cáncer de mama (*fluorouracilo*, *tegafur*, *metotrexato*) y cáncer de estómago (*fluorouracilo*, *tegafur*). Como efectos secundarios pueden producir alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), nefrotoxicidad y toxicidad pulmonar; son menos mielodepresores que el grupo de los alquilantes.

#### Antibióticos citostáticos

Los fármacos de este grupo sólo tienen en común su origen natural. Actúan alterando el ADN celular por mecanismos muy variados. Como indicaciones generales se administran en el tratamiento de leucemias y linfomas. Sus efectos tóxicos más comunes son: alteraciones gastrointestinales (vómitos, náuseas), depresión de la médula ósea, alopecia, cardiotoxicidad, alteraciones cutáneas y neurológicas, e hiperuricemia.

La bleomicina puede producir también toxicidad pulmonar. Es importante tener precaución en su administración por vía intravenosa ya que si existe extravasación se pueden comportar como agentes vesicantes.



### Alcaloides del podofilo

Tienen origen natural ya que derivan del rizoma de la planta herbácea del género *Podophyllum*. Actúan formando un triple complejo con el ADN y la topoisomerasa II, enzima encargada de la corrección de errores del ADN mediante el corte de su parte anómala y la restauración a la configuración espacial adecuada; como consecuencia se produce el corte de la parte anómala producida por la unión del fármaco, pero se impide la restauración posterior de la cadena.

En cuanto a sus indicaciones generales, el *etopósido* se administra en linfomas, cáncer de pulmón y testículo; el *tenipósido*, en leucemias y linfomas. Sus efectos adversos más comunes son: mielodepresión, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos) y alopecia.

### Derivados de la camptotecina

Al igual que el grupo anterior, estos fármacos tienen un origen natural ya que la camptotecina es un alcaloide presente en el árbol de origen chino *Camptotheca acuminata*. Actúan inhibiendo la síntesis de ARN y ADN. El topotecan se administra en cáncer de ovario y el irinotecan en cáncer colorrectal. Sus efectos adversos más frecuentes son alopecia, diarrea, náuseas, vómitos, astenia, anemia y neutropenia.

GRUPO DE ANTINEOPLÁSICOS	FÁRMACOS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN		
Activos sobre ADN	<b>Alquilantes</b>	<b>Complejos de platino</b>	<b>Antibióticos citostáticos</b>
	Ciclofosfamida: oral/intravenosa	Carboplatino: intravenosa	Daunorubicina: intravenosa
	Clorambucilo: oral	Cisplatino: intravenosa	Doxorubicina: intravenosa
	Ifosfamida: intravenosa	<b>Antimetabolitos</b>	Epirubicina: intravenosa
	Melfalán: oral/intravenosa	Citarabina: intravenosa	Idarubicina: oral/intravenosa
	Trofosfamida: oral	Tegafur: oral	Mitoxantrona: intravenosa
	Carmustina: intravenosa	Fludarabina: intravenosa	Amsacrina: intravenosa
	Estramustina: oral/intravenosa	Pentostatina: intravenosa	Bleomicina: subcutánea/intramuscular/intravenosa
	Lomustina: oral	Tioguanina: oral	Mitomicina: intravenosa
	Altretamina: oral	Metotrexato: oral/intramuscular/intravenosa	<b>Alcaloides de podofilo</b>
	Tiotepa: intravenosa/intravesical	Mercaptopurina: oral	Etopósido: oral/intravenosa
	Busulfán: oral	Gemcitabina: intravenosa	Tenipósido: intravenosa
	Dacarbazina: intravenosa	Fluorouracilo: oral/intravenosa	<b>Derivados de camptotecina</b>
	Procarbazina: oral		Irinotecan: intravenosa
	Lomustina: oral		Topotecan: intravenosa

Tabla 10. Fármacos antineoplásicos que actúan sobre el ADN  
Via de administración.

### 5.2 Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular.

(Tabla 11). Actúan interfiriendo en el proceso de la mitosis y, por tanto, impiden la reproducción celular. No afectan directamente al ADN y tienen poco efecto sobre las células que no se dividen. Afectan a los microtúbulos, necesarios para formar el huso cromático en la mitosis, impidiendo su formación (alcaloides de la Vinca) o promoviendo la formación de estructuras microtubulares alteradas que no pueden participar en la mitosis (taxoides).

Tanto los alcaloides de la Vinca como los taxoides tienen un origen natural, derivan de distintas especies de plantas de los géneros Vinca y Taxus.

### Alcaloides de la Vinca

Actúan uniéndose a la tubulina e impidiendo su polimerización para formar los microtúbulos; como consecuencia se detiene la mitosis y la división celular. Algunas de sus indicaciones son: linfomas (*vinblastina, vindesina*), leucemia (*vincristina, vindesina*), cáncer de mama (*vinblastina, vinorelbina, vindesina*) y cáncer de pulmón (*vincristina, vinorelbina*).

Además del efecto mielodepresor, pueden producir neurotoxicidad (*hiporreflexia, parestesia, fatiga...*), alopecia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Al igual que con el grupo de antibióticos citostáticos, hay que tener especial precaución en su administración por vía intravenosa ya que se pueden comportar como agentes vesicantes si se produce extravasación.

### Taxoides

Se unen a la  $\beta$ -tubulina promoviendo la formación de microtúbulos estables pero poco funcionales que no pueden formar el huso cromático durante la mitosis deteniendo así la división celular.

El *docetaxel* está indicado en cáncer de mama y el *paclitaxel* en cáncer de ovario, pulmón y mama. Sus efectos adversos más frecuentes son: alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos...), alteraciones sanguíneas (anemia, neutropenia...), alteraciones hepato biliares y alteraciones neurológicas (neuropatía periférica).<sup>17</sup>

GRUPO DE ANTINEOPLÁSICOS	FÁRMACOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	
Inhibidores de la mitosis	Alcaloides de la vinca	Taxoides
	Vinblastina: Intravenosa	Docetaxel: Intravenosa
	Vincristina: Intravenosa	Paclitaxel: Intravenosa
	Vindesina: Intravenosa	
	Vinorelbina: Intravenosa	

Tabla 11. Fármacos antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular. Vías de administración.

### 5.3 Antineoplásicos hormonales

(Tabla 12). Amplio grupo de fármacos que actúan en tumores cuyo crecimiento depende del estímulo hormonal. Se utilizan fundamentalmente en procesos dependientes de hormonas sexuales como cáncer de mama y próstata.

#### Antagonistas de estrógenos

Pueden actuar bloqueando receptores estrogénicos (*tamoxifeno, toremifeno*) o inhibiendo la formación de estrógenos endógenos (*aminoglutetimida, formestrano*).

Como consecuencia se inhiben los efectos promotores del crecimiento celular de los estrógenos en determinados tejidos. Se utilizan fundamentalmente en el cáncer de mama.

Como efectos adversos pueden producir: alteraciones dermatológicas como reacciones exantemáticas, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), alteraciones neurológicas (letargo, somnolencia, cefalea, ataxia, obnubilación) y como consecuencia de su efecto antiestrogénico sofocos, hemorragia vaginal y prurito vulvar.

#### Antagonistas de andrógenos

Actúan bloqueando receptores androgénicos. Se administran en el cáncer de próstata normalmente asociados a agonistas de LH-RH. Como efectos secundarios pueden producir alteraciones gastrointestinales y los derivados de su acción antiandrogénica.

#### Progestágenos

Su efecto terapéutico deriva de la acción antiestrogénica en la mujer (los progestágenos inhiben la secreción de estrógenos) y en el hombre de la acción antiandrogénica (inhiben la secreción de testosterona). Están indicados en cáncer de próstata, mama o endometrio.

#### Análogos de LH-RH

Inicialmente producen un aumento de gonadotropinas (LH y FH), pero a medida que avanza el tratamiento descienden los niveles de éstas y como consecuencia disminuye la producción de estrógenos en la mujer y la de testosterona en el hombre.

Se utilizan en cáncer de próstata y algunos de ellos en cáncer de mama, endometriosis y fibroma uterino. Como efectos adversos inicialmente pueden empeorar la sintomatología de la enfermedad por el aumento de estradiol y testosterona de forma transitoria. Por disminución de los niveles de estrógenos pueden causar: sofocos, sudores, cefalea, alteraciones del humor y sequedad vaginal; por disminución de los niveles de testosterona: impotencia sexual y pérdida de la libido.

GRUPO DE ANTINEOPLÁSICOS	FÁRMACOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN			
Hormonales	<b>Antagonistas de estrógenos</b> Tamoxifeno: oral Toremifeno: oral Aminoglutetimida: oral Formestrano: intramuscular Anastrozol: oral	<b>Antagonistas de andrógenos</b> Fosfestrol: oral/intravenosa	<b>Progestágenos</b> Gestonorona: intramuscular Megestrol: oral	<b>Análogos de LH-RH</b> Buserelina: subcutánea/intranasal Goserelina: subcutánea Leuprorelina: subcutánea/intramuscular Triptorelina: intramuscular

Tabla 12. Fármacos antineoplásicos hormonales.  
Via de administración

#### 5.4 Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario.

(Tabla 13). Los fármacos de este grupo potencian la acción del sistema inmunitario, ya que éste es capaz de reconocer y destruir las células cancerosas. Los dos representantes de este grupo son la *aldesleukina* y la *vacuna BCG*. La *aldesleukina* tiene acción inmunomoduladora y antineoplásica. Químicamente es una glucoproteína cuya acción antitumoral es debida a que induce una respuesta citolítica, mediada por linfocitos T, en las células tumorales. Se administra en carcinoma renal y sus efectos adversos más frecuentes son: hipotensión, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, astralgia, escalofríos, eosinofilia y fiebre.

La vacuna BCG contiene una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* preparada a partir de cultivo del *Bacillus* de Callmette-Guerin (BCG). Su administración intravesical promueve una reacción local y sistémica que puede reducir o eliminar las lesiones cancerosas superficiales de la vejiga.

GRUPO DE ANTINEOPLÁSICOS	FÁRMACOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN
Activos sobre el sistema	Aldesleukina: subcutánea/intravenosa Vacuna BCG: intravesical

Tabla 13. Fármacos antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario.  
Vías de administración.

## 6. Administración de citostáticos

La administración de quimioterapia (QT) forma parte de todo un proceso que va desde la prescripción de la medicación por parte del médico, pasando por la validación por un farmacéutico, la preparación, la dispensación de los citostáticos, la administración y la eliminación de residuos.

### 6.1 Vías de administración de quimioterapia

Para la administración de la quimioterapia existe la posibilidad de diferentes vías de administración en función de las características del citostático a administrar o de la intención de tratamiento. La principal vía de administración es la intravenosa, seguida de la vía oral; le sigue otras vías como la intratecal, intrarterial, intracavitaria e incluso la tópica.

**Quimioterapia oral.** Algunos fármacos pueden administrarse por vía oral, que es la vía de administración menos traumática y más cómoda para el paciente. Será fundamental informar al paciente la posología y asegurarnos de que ha entendido correctamente la pauta de tratamiento: premedicación, dosis, hora, duración del tratamiento. Puede ser la única vía de administración del tratamiento o puede combinarse con otra vía de administración.

**Quimioterapia intrarterial.** Es el que se realiza a través de una arteria mediante una punción de forma percutánea o bien previa instauración de un catéter. El objetivo es realizar un tratamiento regional y la indicación mayoritaria es el tratamiento de la metástasis hepática en el cáncer de colon mediante la administración de 5-FU, como tratamiento de elección.

**Quimioterapia intratecal.** Consiste en la administración de quimioterapia en el espacio intratecal mediante una punción lumbar o bien un catéter reservorio intratecal tipo Omayá. Habitualmente, son tratamientos administrados por vía sistémica son incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Los fármacos más habituales que se administran son el Metotrexato (Mtx), Citarabina (Ara-C), Tiotepa, solos o combinados.

**Quimioterapia intracavitaria.** Consiste en la administración de agentes quimioterápicos en cavidad o espacios como la vejiga urinaria, el peritoneo, pleura o el pericardio.

**Quimioterapia intramuscular.** No todos los fármacos permiten esta vía de administración ya que muchos de ellos son vesicantes o irritantes y, por tanto, susceptibles de lesionar los tejidos. Fármacos que permiten esta vía de administración son Metotrexato (Mtx), Bleomicina (BLEO), Citarabina (Ara-C), Asparaginasa (L-Asp), etc.

**Quimioterapia intravenosa.** Se trata de la principal vía de administración de los tratamientos quimioterápicos y se precisa un acceso seguro para garantizar una correcta administración.<sup>49</sup>

---

## 7. Accesos Venosos

La valoración sistemática y minuciosa inicial para la selección del tipo de acceso venoso y el lugar de infusión es un aspecto esencial y el primer paso en el tratamiento de quimioterapia.

La elección del tipo de acceso venoso es una decisión importante para la calidad de vida del enfermo durante el proceso de administración de la quimioterapia. El equipo de profesionales ha de conocer la indicación y uso adecuado de cada tipo de acceso venoso según el tratamiento para proporcionar una correcta información, recomendaciones al paciente y la familia.

Los factores más importantes que determinan la elección del tipo de catéter son los siguientes:

- **Factores relacionados con el paciente:** la edad, tipo de vías venosas del propio paciente, las drogas que se han de administrar, las limitaciones físicas y el estado mental, las alteraciones de imagen, el diagnóstico, la capacidad del paciente de cuidar el catéter, sus preferencias, etc., la comorbilidad del paciente también se debe de tomar en cuenta: problemas circulatorios, afectación o lesiones locales, otros tratamientos (radioterapia, cirugía).
- **Factores relacionados con el tipo de catéter:** el tipo de cuidados que requiere cada catéter determina si ese tipo es adecuado para un paciente determinado (el tipo de paciente, tratamiento, cuidados en la comunidad, etc.).
- **Factores relacionados con el tratamiento:** valorar si el fármaco es vesicante, la duración del tratamiento, dosis, el volumen de infusión y la concentración son factores esenciales.
- **Factores relacionados con los profesionales:** habilidades y entrenamiento de los profesionales, protocolos de cada institución, disponibilidad de recursos.

## 8. Tipos de accesos venosos

En la actualidad existen numerosos sistemas de accesos venosos preparados para administrar quimioterapia intravenosa.

Los principales tipos de catéteres que existen en la actualidad en el mercado son los siguientes:

### 8.1 Catéteres venosos periféricos

Tipo bránula y palomita que se presentan en diferentes diámetros, longitudes y materiales (méticas poliuretano, vialón, y teflón). El más frecuente utilizado es del tipo palomita de plástico. La integridad de la punta de este tipo de catéter facilita la inserción y reduce las complicaciones de la terapia intravenosa (flebitis mecánica y química). Estos tipos de catéter son menos doloroso y más cómodo para el paciente (Figura16).<sup>17</sup>



Figura 16. Cateter Venoso Periferico.

---

## 8.2 Catéter venosos centrales (CVC):

Básicamente existen dos tipos de cateterismo central:

- Central de inserción periférica: tipo DRUM: Son catéteres que los colocan profesionales de enfermería en venas del brazo, la céfalica o cubital.
- Central directo: tipo Arrow, Hickman (tunelizado) y sistemas implantables con reservorios subcutáneos tipo Port-a-Cath: Son instaurados por profesionales médicos. La técnica de colocación difiere según sea la vena por la cual se accede (vena subclavia, yugular o femoral) y el tipo de catéter.

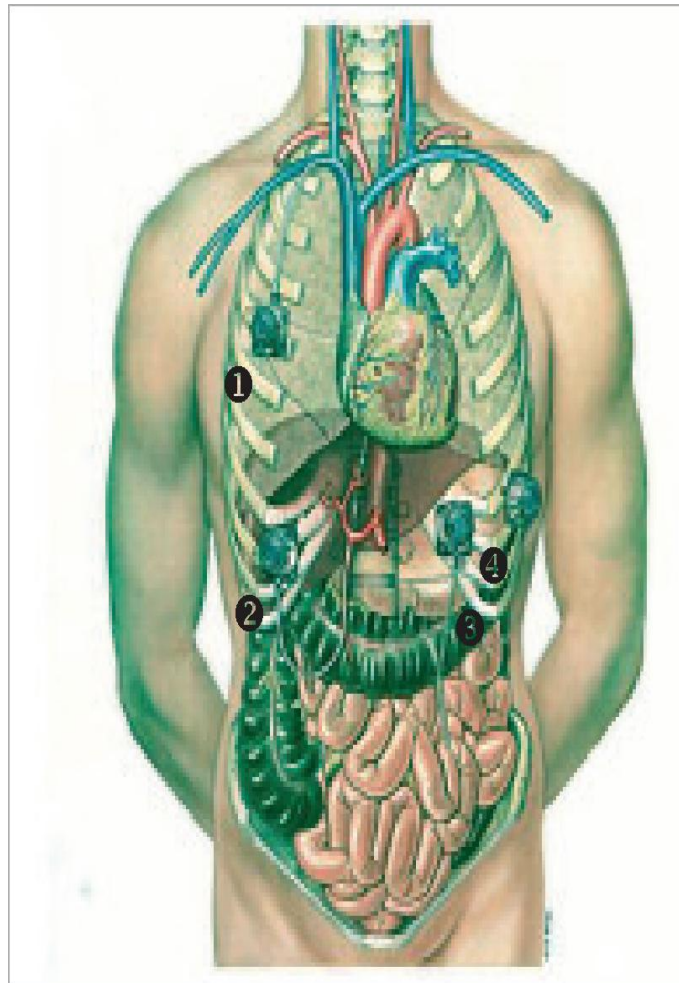


Figura 17. Catéter venosos centrales

1) Port-a-Cath. Sistema intravenoso. 2) Port-a-Cath. Sistema intrarterial. 3) Port-a-Cath. Sistema intraperitoneal. 4) Port-a-Cath. Sistema intraespinal. (Foto: catálogo de Técnicas Médicas de Deltec).

**Las ventajas de los CVC (Catéter Venoso Central):** Permiten la infusión venosa prolongada, la medición de la presión venosa central, la administración intermitente de la terapia intravenosa, la obtención de muestras de sangre, más independencia al paciente, reduce las complicaciones asociadas a la terapia intravenosa y disminuye el número de punciones.

**Posibles complicaciones:** Riesgo de neumotórax, de sangrado, infección, extravasación, dolor, obstrucción, flebitis.<sup>19,49</sup>



---

## 9. Sistemas de administración de la quimioterapia

Existen diferentes sistemas de administración de quimioterapia según sea una infusión en el hospital o en el domicilio. En cuanto a la administración en el medio hospitalario, la utilización de bombas de infusión volumétricas permite la administración de los tratamientos a la velocidad deseada, permitiendo el control de volúmenes que administrar y de los administrados, y con un sistema de alarma que permite detectar fallos durante la infusión.

Hay diferentes tipos de equipos para la administración de quimioterapia que pueden acoplarse a las bombas de infusión, según sea necesario:

- En el caso de fármacos fotosensibles y que precisan ser regulados de la luz; en infusiones largas se deberá utilizar equipos fotosensibles.
- Otros tipos de fármacos, como los taxanos, precisarán equipos de administración de baja absorción o libres de PVC.
- En la administración de fármacos como paclitaxel se deberá colocar filtros (0.22 micras) adicionales durante la infusión.
- Existen en el mercado, aparte de los equipos de infusión convencionales, equipos en forma de árbol para la infusión de citostáticos que permiten administrar los tratamientos con seguridad durante la manipulación de los citostáticos, de forma que es inexistente el contacto del personal con el citostático.

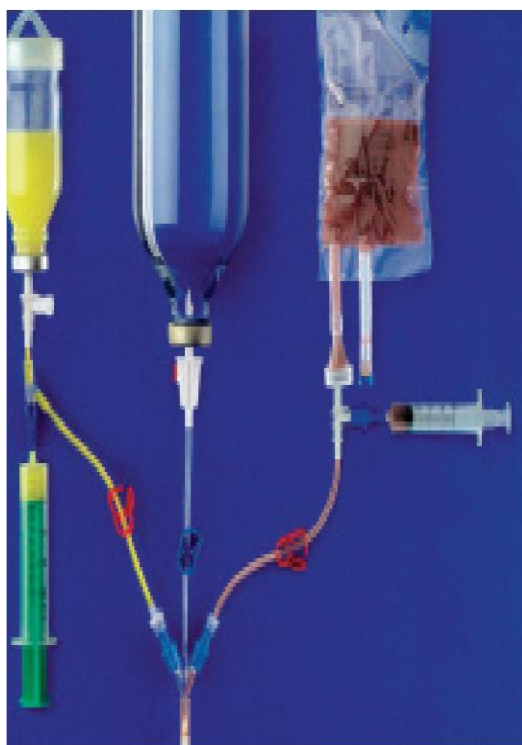


Figura 18. Equipos de infusión convencionales.

Cuando la presentación para la administración es en bolo, se recomienda que la jeringa tenga una conexión Luer-lock para minimizar el riesgo de contaminación durante la administración del citostático.

En la administración de las infusiones continuas, existe la posibilidad de hacerlo en el domicilio, sin ingreso del paciente, ya que existen diferentes sistemas de infusión que permiten y facilitan la administración de los tratamientos, siempre contando con un acceso venoso central.



---

Los sistemas de infusión continua ambulatoria comprenden las bombas de infusión y los infusores (figura 19):

- Bombas de jeringa: es un sistema menos cómodo en general para el paciente y el volumen de infusión es limitado.
- Bombas implantables: su uso es poco habitual y en enfermedades muy concretas.
- Bombas elastoméricas.
- Bombas peristálticas.
- Bombas de infusión ambulatorias.<sup>33</sup>



Figura 19. Bombas de infusión y infusores.

---

## 10. Centralización en la preparación de mezclas intravenosas

El concepto de Unidad Centralizada de Terapia Intravenosa (UTIV) aparece en los años 60, ante la necesidad de garantizar la estabilidad y compatibilidad de las mezclas de medicamentos intravenosos, tras una serie de incidentes clínicos relacionados tanto con su preparación, en las unidades de hospitalización como con la detección de errores de medicación.

Una de las funciones principales de las Unidad Centralizada de Terapia Intravenosa (UTIV) es dispensar mezclas Intravenosas, seguras y eficaces, para ser administradas directamente al paciente, con un mínimo de manipulaciones tanto en su preparación como en su administración.

Las Unidades Centralizadas de Mezclas Intravenosas (UCMIV) se han creado, en los Servicios de Farmacia, como consecuencia de la importancia alcanzada por los fármacos y fluidos intravenosos en el hospital así como por los avances clínicos y técnicos en esta área de la Farmacia. La creación de un lugar específicamente dedicado a la preparación, control y dispensación de mezclas intravenosas (MVI) como son estas unidades con lleva una mejoría en la calidad de las mezclas administradas y una significativa reducción en los errores de la terapia intravenosa.<sup>21</sup>

### Objetivo de las unidades de Terapia Intravenosa

El objetivo principal de las unidades de terapia intravenosa es elevar el nivel medio de la calidad de la terapia intravenosa que reciben los pacientes. Se trata de un proceso continuo que exige dar respuesta inmediata a los problemas sobre la terapia intravenosa, de los diferentes tipos de pacientes atendidos, dentro de cada una de las grandes líneas en las que tiene competencia; es decir, Fluidoterapia Intravenosa, Nutrición Parenteral, Citostáticos y cualquier fármaco intravenoso cuya administración, segura y eficaz, requiera la administración en perfusión intravenosa. Preparar productos (MIV, inyecciones reconstituidas, preparados similares) que sean terapéuticamente y farmacéuticamente apropiados para el paciente. Cuestión que afecta a la dosis, vía de administración, compatibilidad química y estabilidad de cada fármaco.

### Las ventajas obtenidas como consecuencia de estos objetivos:

- Menor riesgo de contaminación del producto.
- Mayor información de la estabilidad y la compatibilidad de medicamentos en solución.
- Mejor identificación de las mezclas e información a las unidades de enfermería.
- Mayor facilidad para el control y educación del personal que las elabora.

En definitiva, la UCMIV supone un incremento de la calidad asistencial y, según ha sido descrito por algunos autores presentar una relación el costo y el beneficio favorable frente a la ausencia de la misma.

Sin, embargo es importante que la dispensación de las mezclas preparadas en esta UCMIV estén integradas en el sistema de dispensación de dosis unitarias del hospital, de esa forma se conseguirá entre otros logros:

- Disminuir el número de desplazamientos de personal de enfermería al servicio de farmacia para retirar las MIV.
- Aumentar el control al dispensar MIV a distintas personas de una unidad.
- Disminuir el intervalo entre la preparación y la dispensación, así como la pérdida por falta de información, anulaciones o cambios de prescripción médicas.<sup>21</sup>

---

La dispensación de las MIV integrada en la dispensación en dosis unitarias lleva implícito que sobre las mismas se realicen una serie de controles similares a los que se realizan con el resto de prescripciones y medicamentos. Sin embargo, debido a sus características, son necesarios también una serie de controles físicos, fisicoquímicos, biológicos y microbiológicos de las mezclas preparadas.

Los controles físicos, están destinados a detectar incompatibilidades físicas como cambios de color, formación de precipitados, etc. Son generalmente de tipo visual y deben realizarse durante y después de cada preparación. Los controles físicos-químicos no se realizan de una forma rutinaria, ya que las mezclas realizadas habitualmente se preparan en soluciones o fluidos estandarizados y con estabilidad conocida y las mezclas de nueva prescripción son documentadas en cuanto a su estabilidad y compatibilidad. Los controles microbiológicos se realizan de forma periódica con cultivos del ambiente de trabajo y campanas de flujo.

Para lograr una preparación de MIV de alta calidad es importante una adhesión inflexible del personal a la sistemática correcta de trabajo. Es por ello por lo que debe darse prioridad a la educación y entrenamiento del personal, particularmente respecto a técnicas de asepsia.

En definitiva se puede resaltar las siguientes entre las aportaciones de la UCTIV al hospital en:

- Facilita la administración de medicamentos por métodos y vía apropiados y a tiempos apropiados.
- Mejora del cumplimiento de la Guía Farmacoterapéutica.
- Facilita la introducción y uso de protocolos.
- Optimizar el control farmacéutico en la terapia intravenosa.
- Permite la obtención de informes económicos por paciente.
- Permite la participación directa del servicio de farmacia terapéutica del paciente, monitorización de los pacientes y validación del uso apropiado de los medicamentos.
- Permite un mejor control sanitario y de seguridad.
- Garantiza la estabilidad y esterilidad de MIV.
- Facilita la estandarización de concentraciones y métodos de administración intravenosos.
- Contribuye a la reducción de errores de medicación.
- Facilita la racionalización del gasto: menor inversión en equipos que si ésta descentralizada la preparación posibilidad de reciclar medicamentos no utilizados, mejor uso de viales multidosis, etc.<sup>4</sup>

---

## 11. Centralización en la preparación y dispensación de citostáticos intravenosos

### 11.1 Central de Mezclas de citostáticos

La Central de Mezcla de Citostáticos (CMC), es el lugar específico donde se realizan los procesos de elaboración y dispensación de Mezclas Intravenosas (MIV), de uso Oncológico.

El Objetivo principal de la CMC es disminuir los riesgos de contaminación asociados al manejo de citostáticos y los posibles errores que puedan presentarse en la prescripción, preparación y administración con el fin de lograr la protección de los pacientes, del personal de la salud y del ambiente. Así mismo vigilar la racionalización de la terapia intravenosa para garantizar la seguridad y eficacia de la fluidoterapia administrada. Por lo anterior esta actividad farmacéutica debe estar centralizada en el Servicio de Farmacia. Existen ciertos medicamentos, que por su potencial toxicidad o por su administración por vía parenteral tras ser diluidos, requieren una manipulación y preparación especial. Se trata de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas que suelen prepararse en unidades centralizadas de mezclas intravenosas (UCMIV). La administración de un agente antineoplásico, la mayoría de las veces, requiere previamente un proceso de reconstitución y posterior dilución a partir de la presentación farmacéutica.<sup>21</sup>

La creación de Unidades Centralizadas de preparación de citostáticos obliga a un mayor conocimiento de las condiciones óptimas de estabilidad de las soluciones preparadas así como sus limitaciones. La toxicidad de los medicamentos citostáticos ha conducido a extremar las medidas de protección para las personas que los manejan durante su preparación, dispensación o administración así como en los pacientes a quienes se administran estos medicamentos. Por ello diversas instituciones y asociaciones profesionales han elaborado normas para una manipulación segura de estos medicamentos (ver anexo 1).

### 11.2 Area de preparación

El área de preparación de citostáticos deberá estar ubicada en el Servicio de farmacia del hospital. La centralización de la preparación de estos productos en los servicios de Farmacia garantiza una mayor seguridad para el trabajador y el medio ambiente, reduciendo en gran medida el riesgo de exposición.<sup>44</sup>

#### Área física y equipamiento

El área física para el Servicio de Reconstitución de Citostáticos debe contrar con sectores definidos: depósito, oficina técnica o despacho de los responsables del servicio y laboratorio de reconstitución de citostáticos con materiales y equipamiento indispensable. Las tres zonas deben tener paredes sin aristas y recubiertas con pintura lisa, compacta, lavable. El piso será de material liso, sin juntas (vinílico o similar con uniones herméticas) para impedir la acumulación de residuos y suciedad, y que permita el lavado con todo tipo de detergentes y desinfectantes.

Debe estar compuesta por 3 zonas (areas):

#### a) La zona de pre-ingreso (“area gris”) (A)

Es el lugar donde se realiza la desinfección externa de los envases de medicamentos y materiales que se utilizara en la preparación. Aquí, el personal procede al lavado de manos “tipo quirúrgico” para lo cual debe disponer de lavabo con grifo “a codo” y se viste con ropa estéril antes de ingresar al sector de elaboración.

La instalación es necesario: lavamanos, grifos de agua fría y caliente, estanterías para materiales y vestimentas estériles dispensadores con desinfectantes, antisépticos y toallas de papel desechables. La ropa esteril estará compuesta por: cubrecalzado, gorro, mascarilla con filtro, bata de materia impermeable y guantes de doble protección.

---

Una zona de paso que sirve de zona transferencia de materiales y personas a la zona de preparación y actúa de barrera frente a la contaminación, tanto microbiológica hacia la zona de preparación, como de productos biopeligrosos hacia el exterior. Es aconsejable la instalación de mecanismos que impidan la apertura simultánea de las 2 puertas de la zona de paso.

#### **b) La zona de elaboración (B).**

En este sector, también denominado área blanca, se encuentra la cabina de seguridad biológica clase II B y es el lugar donde se realizara la reconstitución de los medicamentos citostáticos. En ella se dispondrán el mínimo número de estantes o armarios, y se almacenará la mínima cantidad posible de material (siempre en muebles cerrados). Se recomienda que los anaqueles y encimeras no entren en contacto con la pared, dejando libre un espacio de unos 10-30 cm. Idealmente sólo se almacenará una pequeña cantidad de material cuya finalidad es evitar la salida a la antesala cuando se haya cometido un error en la planificación del material necesario para una preparación concreta. La antesala y la zona de preparación deben disponer de intercomunicadores de voz, ya que las puertas de comunicación no deben ser abiertas durante el proceso de preparación. También se aconseja la utilización de materiales de separación que permitan el contacto visual.

Al menos la zona de paso y la de preparación tendrán la consideración de zonas limpias siendo sus materiales semejantes a los que se utilizan en las áreas quirúrgicas: superficies sin aristas (paredes, suelos, techos, superficies de trabajo), fabricadas con materiales lisos, no porosos y provistos de un revestimiento que permita su lavado con agua abundante (pintura plástica, resina epoxi). El aire de ambas zonas debe ser tratado a través de circuitos independientes que controlan tanto la entrada, previa filtración a través de un filtro HEPA, como la extracción.

La climatización del aire, que preferentemente se toma del exterior, debe realizarse previamente al filtrado. Los requerimientos en cuanto a calidad del aire no están bien establecidos para instalaciones de este tipo. Muchos autores consideran que los requerimientos de las normativas que regulan la manipulación de productos estériles en el ámbito industrial pueden ser excesivos y probablemente no están pensadas para su aplicación en las unidades de citostáticos hospitalarias. Sin embargo, en la medida de lo posible, se recomienda intentar alcanzar el nivel exigido por la Unión Europea, cuya normativa exige la Clase A para el dispositivo de preparación (CBS), lo que implica que exista flujo laminar y que el número de partículas  $> 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$  sea inferior a 3500 (clase 100 de la USP), y la clase B para el área de preparación (máximo número de partículas  $> 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3 = 3.500$  pero sin flujo laminar.<sup>30</sup>

El tratamiento de aire permite aplicar gradientes de presión entre zonas para controlar el flujo de aire entre ellas. Dado que en el área de preparación debe aplicarse presión positiva para mantener la asepsia y presión negativa para evitar la salida de contaminantes biopeligrosos hacia zonas adyacentes, existe cierta controversia sobre cuál de los 2 aspectos debe prevalecer. La zona de preparación debe someterse a presión negativa para minimizar el riesgo de contaminación del entorno. Paralelamente, la zona de paso debe tratarse con presión positiva, de manera que el aire que ingrese a la zona de preparación, al proceder de esta zona que también recibe aire filtrado, sea de calidad suficiente (figura 20).

El tamaño de la zona de preparación es objeto de regulación en algunos países europeos tales como Alemania o Gran Bretaña. Se considera apropiada una estancia de al menos  $10 \text{ m}^2$ .

### c) La zona de apoyo (C).

Consta de un espacio donde acondicionan y conservan en refrigerador las mezclas intravenosas ya elaboradas, si fuera necesario. Esta separado con ventanas divisoras vidriadas y estos se comunicaran por medio de una doble ventana, la que contara con un espacio para depositar las mezclas ya terminadas y transferirlas desde el lugar de elaboración hacia este sector de apoyo sin que exista una comunicación directa. En este sector deberá contar con las siguientes instalaciones: mesa de trabajo, refrigerador, selladora térmica, doble ventana de traspaso de mezclas preparadas.

Las 3<sup>era</sup> zonas deben tener paredes sin arista y recubiertas con pintura lisa, compacta y lavable. El piso será de material liso, sin juntas (vínilico o similar con uniones herméticas) para impedir la acumulación de residuos y suciedad y permita el lavado con todo tipo de detergentes y desinfectantes. En el primero y segundo sector las puertas permanecerán casi siempre cerradas para mantener la asepsia de dicha área.<sup>21,35</sup>

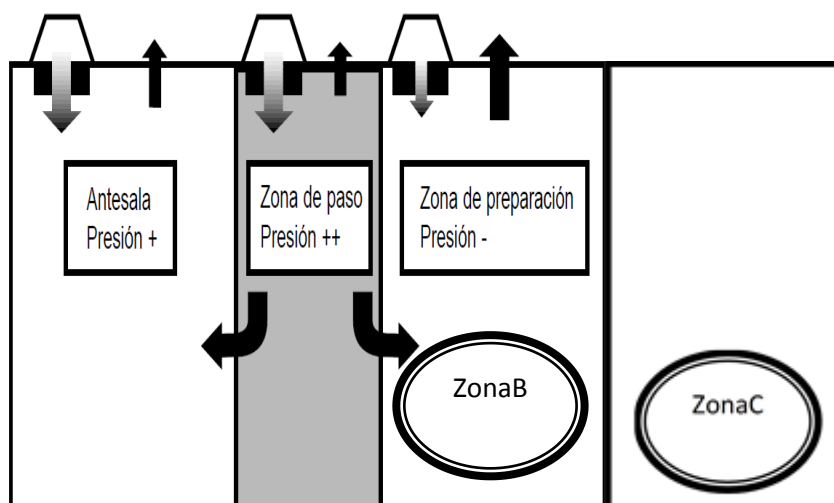


Figura 20. Representación esquemática de las 3 zonas del área de preparación con las presiones diferenciales.

## 12. Cabina de seguridad biológica

Es un equipo diseñado para controlar los aerosoles y micropartículas asociados al manejo del material biológico, potencialmente tóxicos o infecciosos, que se generan en los laboratorios como resultado de actividades como la agitación y centrifugación, el uso y manejo de pipetas, la apertura de recipientes con presiones internas diferentes a la atmosférica, utilizando condiciones apropiadas de ventilación.

Las cabinas se han diseñado para proteger al usuario, al ambiente y la muestra con la que se trabaja. Se las conoce también como *Cabinas de flujo laminar y/o gabinetes de bioseguridad*.

### 12.1 Propósitos del equipo

La cabina de seguridad biológica se utiliza con estos fines:

1. Proteger al trabajador de los riesgos asociados al manejo de material biológico potencialmente infeccioso.
2. Proteger la muestra que se está analizando para que no se contamine.
3. Proteger el medio ambiente.

---

Las cabinas se utilizan para el trabajo rutinario relacionado con patógenos; parásitos, bacterias, virus, hongos, el cultivo de células y bajo condiciones muy precisas, el manejo de los agentes tóxicos (citostáticos).<sup>21</sup>

### 12.2 Principios de operación

La cabina de seguridad biológica es una cámara construida generalmente en acero, que dispone de una ventana frontal en vidrio, de altura variable que posee un sistema de ventilación conformado por un motor eléctrico, un ventilador y un conjunto de ductos que, al estar funcionando, generan una condición de presión negativa en el interior de la cabina, condición que produce que el aire fluya dentro de la cabina a través de la abertura frontal, generando una cortina de aire que protege al operador.

Internamente, el aire es conducido a través de una serie de rejillas y ductos, para finalmente ser tratado mediante filtros HEPA. Dependiendo del diseño de la cabina, el aire es reciclado dentro del laboratorio o extraído y renovado en diversas proporciones. El aire que en las cabinas Clase II fluye desde el filtro hacia la superficie de trabajo es de tipo laminar.

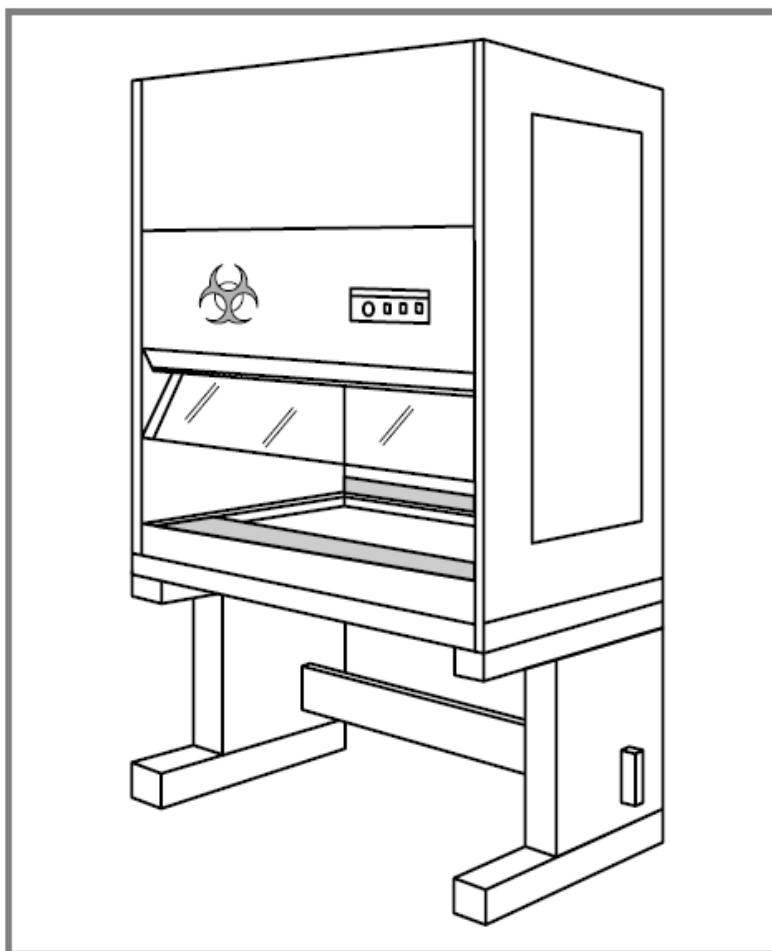


Figura 21. Cabina de seguridad biológica.

**CSB:** Las CSB recomendadas para la manipulación de citostáticos son las de clase II tipo B o III, según indica la norma UNE/ EN/12469 (Biotecnología. Criterios de funcionamiento para las cabinas de seguridad microbiológica en España 2011) (figura 21). La CSB es el elemento básico que permite trabajar en un medio adecuado para la preparación de las mezclas de citostáticos.



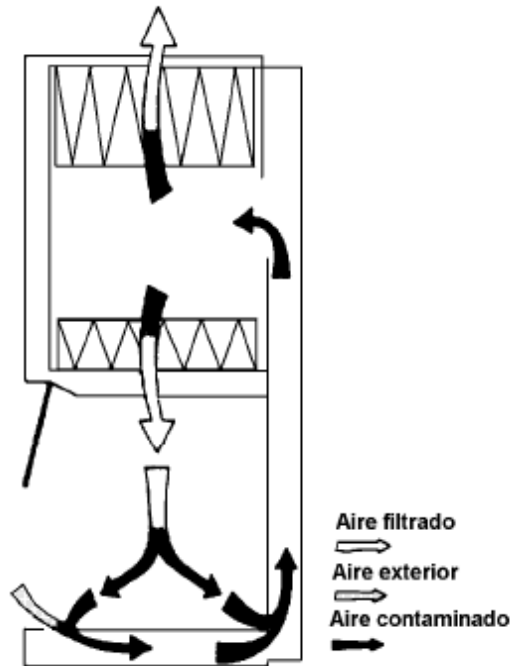


Figura 22. Gabinete de Seguridad Biológica (GSB).

La clase II tipo B se refiere a un tipo de cabina que protege al manipulador, el ambiente y la muestra. La protección del trabajador viene dada por la creación de una barrera de aire formada por la entrada de aire desde la habitación, a través de la abertura frontal, y por el flujo descendente de aire filtrado estéril. Ambos flujos de aire son conducidos a través de unas rejillas situadas en la parte anterior y posterior del área de trabajo a un *plenum* desde el cual el aire es redistribuido. Un porcentaje de éste es extraído mientras que el resto es recirculado sobre el área de trabajo. La porción de aire extraído es la responsable de que en la zona de trabajo se cree una presión negativa, que se compensa con la entrada de aire del ambiente.

Dentro de la clase II existen cuatro tipos principales de CSB y todas ellas disponen de un frontal abierto, un mecanismo de aire descendente y un filtro HEPA; hay que tener en cuenta que los filtros HEPA no son efectivos en el caso de materiales volátiles ya que no capturan vapores ni gases:

-Tipo A. Recircula aproximadamente el 70% del aire a través del filtro HEPA en el interior de la cabina. El 30% restante es descargado previo paso por el filtro HEPA a la zona de preparación. Por esta razón no se recomienda el uso de este tipo de cabinas para la preparación de fármacos peligrosos.

-Tipo B. El aire extraído se expulsa al exterior previo paso por un filtro HEPA y se diluye en la atmósfera.

Tipo B1. Recicla el 30% del aire circulante y expulsa un 70%.

Tipo B2. Expulsa el 100% del aire recirculante.

Tipo B3. Recicla el 70% del aire y expulsa el 30% restante.

Las CSB clase III o aisladores son cabinas totalmente cerradas, impermeables a gases. La manipulación se realiza mediante unos guantes de goma 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 (figura 22).<sup>51</sup>

---

### 13. Normas de trabajo en la CSB

La ASHP y la OSHA recomiendan que la CSB esté en funcionamiento las 24 horas del día los 7 días de la semana. Si esto no fuese posible, tanto al conectarla como al desconectarla debe estar colocada la tapa frontal. En caso de que se desconecte la CSB, ésta debe estar en funcionamiento como mínimo 20 minutos antes de iniciar la sesión de trabajo, con el fin de permitir el arrastre de las partículas en suspensión.

- En el interior de la CSB sólo se debe introducir el material imprescindible para preparar un tratamiento, dicho material se debe distribuir de manera que no obstaculice el flujo de aire (figura 23). También habrá dentro de la CSB un contenedor para desechar agujas.
- La manipulación de los medicamentos se debe realizar en la parte central de la CSB a una distancia de 20 cm o más del extremo exterior de aquélla.
- El material y objetos necesarios para la preparación deben ser colocados en los laterales de forma que queden alejados de la parte central donde se realiza la manipulación de los fármacos y así evitar alteraciones del flujo.
- No se deben introducir papeles, cartones u otros materiales que desprendan partículas de polvo en el interior de la CSB.
- La entrada y salida de los brazos se debe hacer en dirección paralela a la superficie de trabajo, evitando movimientos bruscos en el interior de la CSB a fin de mantener la integridad del flujo.
- La superficie de trabajo se cubrirá con una tela de propileno estéril, con la cara absorbente hacia arriba y la cara plastificada hacia abajo, con la finalidad de recoger cualquier salpicadura o derrame que se produzca. La bata se cambiará después de cada sesión de trabajo o cuando se produzca un derrame.
- Es necesario que una empresa especializada realice controles de mantenimiento de la CSB de manera que se pueda verificar que se cumplen las especificaciones del fabricante.<sup>52</sup>



Figura 23. Cabina seguridad biológica material imprescindible para preparar un tratamiento.

---

## 14. Procesos de limpieza

### 14.1 Limpieza de la CSB

Dentro de los procesos de limpieza de la CSB se pueden distinguir dos tipos de mantenimiento, la limpieza diaria de la CSB que se debe realizar antes de iniciar cada sesión de trabajo y al finalizar ésta, y una limpieza más profunda de forma periódica según el protocolo establecido en cada centro. Como mínimo, antes de iniciar el trabajo y al finalizar éste se realizará diariamente una desinfección con alcohol de 70%; además, al finalizar la sesión y previo al alcohol se limpiará la superficie de la cabina con una solución de jabón alcalino. Se recomienda el uso de detergente ya que no existe un único método aceptado de descontaminación química para todos los citostáticos. Los limpiadores basados en sales de amonio cuaternario deberían evitarse debido a la posibilidad de creación de vapores en el aire recirculado. El alcohol no se considera adecuado para la limpieza de arrastre, siendo las sustancias con pH básico más adecuadas para este propósito. Los limpiadores en *spray* deberían evitarse debido al riesgo de pulverizar sobre el filtro HEPA. Siempre que se tenga que limpiar la CSB se hará siguiendo el sentido del flujo del aire y desde las áreas de menor a mayor contaminación. En primer lugar se deben limpiar los laterales de la CSB de arriba abajo y después la superficie de trabajo desde la parte posterior a la anterior. También se limpiará el vidrio frontal por dentro y por fuera, y de arriba abajo. La persona que realiza esta actividad debe llevar bata, guantes, gorro, mascarilla y calzos. Durante la limpieza no se debe mojar el filtro HEPA ya que se podría deteriorar. La limpieza profunda de la CSB se llevará a cabo del siguiente modo: se levantará el frontal y las partes móviles de la CSB que se deben limpiar por la parte interior. En este caso existe un mayor riesgo de exposición para el manipulador, dado que el frontal de la CSB se debe levantar; por tanto, para realizar este proceso el manipulador se debe proteger. Todo el material utilizado en la limpieza se considera residuo citostático y por tanto se debe depositar en los contenedores específicos.<sup>54</sup>

### 14.2 Limpieza de superficies de la unidad

Habitualmente la limpieza de superficies de las unidades de citostáticos (suelos, paredes, armarios) la realiza la empresa de limpieza contratada por el hospital; por ello, ya que se trata de personal externo al Servicio, y a menudo sometido a cambios, la unidad debe disponer de un protocolo de limpieza de superficies de manera que la persona de limpieza conozca el tipo área y las necesidades específicas que requiere. Dicho protocolo debe contener información acerca de normas sobre cómo realizar el trabajo de limpieza en esa zona (limpieza por arrastre), equipo de protección que debe llevar la persona que entra en la unidad, productos que debe utilizar para realizar la limpieza (solución jabonosa alcalina), uso exclusivo del material de limpieza (fregonas, cubos, etc.) para la unidad de citostáticos (figura 24).



Figura 24. Limpieza de superficie de la unidad.

---

### 14.3 Normas para una correcta manipulación

Entre las medidas preventivas que debe adoptar el personal manipulador para protegerse a sí mismo y el ambiente de posibles exposiciones durante la preparación de citostáticos destacan las siguientes:

- No utilizar maquillaje facial, laca de uñas, laca o gomina en el pelo. Todos estos productos podrían aumentar la exposición a la elaboración.
- No almacenar comida ni bebida en el área de trabajo.
- No masticar chicle.
- No fumar.
- No llevar relojes, anillos, pulseras u otros objetos que puedan romper los guantes durante la manipulación.
- Si se produce un corte de luz o se detecta alguna anomalía en la CSB, colocar inmediatamente la tapa.
- En las operaciones de recepción y almacenamiento de medicamentos citostáticos el personal debería llevar guantes para evitar la exposición.
- Quedan excluidos de la manipulación de citostáticos todas aquellas personas que presenten cualquiera de los siguientes supuestos:

De forma **permanente**:

- Alérgicos a los agentes citostáticos y/o con patología dermatológica importante.
- Mujeres con antecedentes de abortos en edad fértil y con voluntad de reproducción.
- Personas que trabajen con radiaciones ionizantes debido al efecto sinérgico entre ambos agentes.
- Personal que previamente haya recibido tratamientos citostáticos o inmunosupresores.
- Inmunodeprimidos.

Con el fin de minimizar el riesgo de exposición del personal manipulador se deberían establecer turnos de rotación del personal que trabaja en la Central de Mezclas de Citostáticos; la periodicidad de las rotaciones se establecerá en cada centro según la disponibilidad existente en cada servicio.<sup>54</sup>

### 15. Control médico del personal manipulador

Los efectos adversos potenciales de la exposición ocupacional a fármacos citostáticos están basados en la toxicidad inherente de los fármacos y en el grado de exposición del manipulador. La vía de exposición puede ser por inhalación, contacto y absorción a través de la piel, ingestión o inyección. La inhalación y el contacto/absorción a través de la piel son las vías mayoritarias de exposición. En trabajadores expuestos a fármacos peligrosos se han comunicado síntomas agudos, tales como irritación de la piel, dolor de garganta, tos, mareo, dolor de cabeza, reacciones alérgicas, etc. Diferentes autores han reportado la presencia de citostáticos en la orina en varios estudios y lo relacionan con el aumento estimado del riesgo de padecer cáncer.

Así, Bos y Sessink (1997), teniendo en cuenta la excreción urinaria de ciclofosfamida en farmacéuticos y enfermeras, calcularon la exposición sistémica al fármaco, y basándose en un nivel de exposición de 3,6-18 µg/día, proponen un aumento del riesgo de cáncer de 1,4 a 10 casos adicionales por millón de trabajadores por año. Connor Informaron en 1999 que una exposición de 16-80 µg/día, calculada en enfermeras expuestas, podría representar un aumento estimado del riesgo de cáncer de 7-50 casos por millón. Sin embargo, aunque se pueda determinar la presencia del fármaco en la orina, todavía no se conoce la relevancia clínica de la presencia de pequeñas cantidades de citostáticos en ésta.

---

Por ello, los riesgos para la salud se deben reducir con la aplicación de las medidas preventivas y controles médicos adecuados sobre el personal que trabaja con estos fármacos. Se deben establecer programas de vigilancia de la salud del personal sanitario relacionado con la manipulación de citostáticos; por tanto, el centro, junto con el servicio encargado de vigilancia de la salud, debe realizar controles médicos a los trabajadores, así como establecer la periodicidad de éstos.

La realización de los controles debería tener lugar:

- Al inicio, después de la incorporación al lugar de trabajo.
- Periódicamente durante la vida laboral.
- Después de una exposición accidental aguda.
- Después de una ausencia prolongada de trabajo.
- En el momento de dejar el trabajo de manipulación.

Cada trabajador expuesto deberá disponer de un historial de salud laboral, en el que constarán sus antecedentes personales y laborales, las características del lugar de trabajo, el examen médico previo, el tiempo en el lugar de trabajo, las revisiones periódicas, las exposiciones accidentales, etc.

Se deberían realizar revisiones periódicas, como mínimo, una vez al año.

El reconocimiento inicial debe incluir:

- Historia profesional con especial referencia al trabajo en contacto con citostáticos, radiaciones ionizantes o cualquier otro agente genotóxico.
- Antecedentes familiares que incluyan información sobre alteraciones genéticas en la familia o enfermedades genéticas familiares.
- Antecedentes personales con el historial de patologías previas en el que se recoja información sobre tratamientos previos con quimioterapia y radioterapia, la historia obstétrica-ginecológica (menstruación, embarazos, abortos y malformaciones congénitas), presencia de alergias, hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, etc.).
- Datos sobre el lugar de trabajo actual, especificando las labores que se desarrollan.
- Exploración física normal (piel y mucosas, auscultación pulmonar y cardíaca, palpación abdominal y de cadenas ganglionares).
- Examen analítico completo consistente en hemograma, bioquímica y orina.

Los profesionales expuestos a estos fármacos deben valorar la existencia de síntomas relacionados con la exposición a citostáticos. Éstos suelen ser leves e inespecíficos, por lo que será necesaria una interpretación prudente de su presencia. Los síntomas más habituales son los siguientes: náuseas, cefaleas, vómitos, aturdimiento, vértigo, pérdida de pelo, malestar general, hiperpigmentación cutánea, irritación de piel y mucosas, prurito, erupción urticariforme, etc.<sup>54</sup>

## **16. Protección del manipulador**

El uso adecuado de equipos de protección individual (EPI) es una de las mejores formas de prevenir la exposición ocupacional de los trabajadores frente a productos peligrosos. La prevención supone un punto clave en todos los pasos del proceso.

La contaminación no solo depende del número de veces que se exponga el personal sino en que condiciones, como se realiza el trabajo y con que cumplimiento de las medidas de protección se trabaja. Se debe de conocer los equipamientos de protección personal (EEP).

---

## 16.1 Equipamientos de protección personal

El uso adecuado de los EEP es una de las mejores formas de prevenir la exposición ocupacional de los trabajadores frente a productos peligrosos. La prevención supone un punto clave en todos los pasos del proceso que va desde el almacenamiento de citostáticos, su manipulación, distribución, limpieza de derrames, contacto con superficies contaminadas o ambientes de la CBS.

Los equipos de protección individual (EPI) recomendados son los siguientes:

1. **Guantes:** No existe ningún material totalmente impermeable a todos los citostáticos. La permeabilidad del guante depende del tipo de medicamento, del tiempo de contacto, del grosor, del material y de la integridad del guante. Algunos de los materiales que se pueden utilizar son látex, nitrilo, poliuretano y neopreno, entre otros. Cuando se utilizan guantes de látex, éstos deben ser de baja concentración de proteínas, menos de 30 µg/g de guante, a fin de evitar posibles alergias.  
Los guantes siempre serán sin polvo por doble motivo; por un lado, el polvo puede atraer partículas de citostático y aumentar el riesgo de absorción en caso de exposición y, por otro, puede incrementar la cantidad de partículas en el área de preparación. El cambio de guantes se debe hacer aproximadamente cada 30-60 minutos de trabajo continuado en la CSB o siempre que haya salpicaduras o rotura accidental. Se debe trabajar con doble guante obligatoriamente, siempre que se prepare carmustina o tiotepa debido a la elevada penetración que demuestran tener estos citostáticos (Connor TH, 1984). Para el resto de los citostáticos, se debe recomendar utilizar doble guante debido al efecto protector aditivo que representa. En el caso de que se utilicen dos pares de guantes para trabajar, se debe poner el primer par de guantes por debajo de la bata y el segundo par por encima de los puños de ésta. Se deben lavar las manos con agua y jabón antes de ponerse los guantes y después de quitarlos.
2. **Bata:** El personal que trabaja en la unidad llevará bata protectora de un solo uso y cerrada por delante, la bata debe ser lo suficientemente larga (hasta la rodilla), atada al cuello, de manga larga con puños elásticos ajustados e impermeable por delante. Si existe exposición, se debe cambiar inmediatamente.
3. **Mascarilla:** Según la OSHA, no es imprescindible utilizar mascarilla de protección respiratoria (MPR) si se trabaja en CSB, pero sí que se recomienda en caso de derrame y en áreas donde no hay CSB. Se utilizará siempre que haya que levantar el frontal de la cabina y cuando se produzca un derrame. En cualquier caso, se debe utilizar como complemento a las CSB y no como sustitutivo.  
Las MPR se clasifican en tres categorías FFP1, P2, P3, siendo estas últimas las de máxima protección. Las MPR tipo FFP3 protegen frente a partículas sólidas y líquidas no volátiles.  
En lo referente a las mascarillas quirúrgicas, no se consideran EPI y por tanto no ofrecen protección respiratoria frente a aerosoles de citostáticos. No son útiles en caso de exposición al fármaco. Por otro lado, sí se podrían utilizar durante la preparación de estos fármacos, lado que se trata de mezclas intravenosas, con el fin de proteger la preparación de la contaminación bacteriana.
4. **Gafas protectoras:** se utilizarán en los casos de limpieza a fondo de la CSB o en derrames. Las gafas deben tener protección lateral y tienen que poder utilizarse por encima de las gafas normales.
5. **Gorros y calzas**



---

**Gorro:** todo el personal que trabaje en el área de la CSB debe llevar puesto el gorro para minimizar el número de partículas en suspensión. Aquél debe ser de un solo uso y de un material que no desprenda partículas.

**Zapatones:** es necesario su empleo para trabajar en zonas limpias, es decir, en la zona de la unidad donde está ubicada la CSB. También son útiles cuando hay un derrame de citostáticos.<sup>44</sup>

El orden de colocación de la indumentaria necesaria será el siguiente: 1<sup>er</sup> lavado de manos y antebrazos con jabón antiséptico, 2<sup>do</sup> Overol, 3<sup>er</sup> Gorro y mascarilla (opcional), 4<sup>to</sup> primer par de guantes, 5<sup>to</sup> bata de citostáticos, 6<sup>to</sup> segundo par de guantes (figura 25).

La colocación de la indumentaria se debe realizar en el área de vestuario. No se puede salir del área de elaboración con la indumentaria de citostáticos. La retirada de la indumentaria se debe hacer en orden inverso a la colocación. Toda la indumentaria utilizada se considera residuo citostático y, por tanto, se debe tirar en los contenedores adecuados para desechar este tipo de residuos. Esta indumentaria se desechará al final de la jornada de trabajo o siempre que se produzca una contaminación o dependiendo del material algunas veces se esteriliza.<sup>55</sup>



Figura 25. Indumentaria necesaria para trabajar CSB.



---

## 17. Validación de prescripción médica

La validación farmacéutica por parte del farmacéutico tiene objetivo de analizar la problemática de los errores de medicación en la quimioterapia y proponer recomendaciones para su prevención:

- Se debe de tomar en cuenta que la prescripción de los citostáticos suele hacerse teniendo en cuenta la superficie corporal (anexo 3).
- Debe comprobar que la prescripción contiene los datos necesarios para realizar la validación: datos del paciente (nombre y apellidos, número de cama o planta donde se administrará la medicación, peso y altura o superficie corporal); clasificación del protocolo según el diagnóstico y la estadificación; datos de la medicación (fármaco, dosis, frecuencia, vía de administración, tiempo de administración); fecha de la prescripción; periodicidad entre ciclos.
- En el primer ciclo, o siempre que haya una modificación de dosis, hay que recalcular la dosis de los fármacos, según los protocolos vigentes en el centro. En todos los ciclos hay que comprobar que las diluciones y los tiempos de administración son correctos.
- Si no es correcto, se debe contactar con el médico prescriptor y confirmar el tratamiento. Anotar la incidencia en la hoja de tratamiento.
- Comprobar que consta toda la medicación complementaria que corresponde a un protocolo determinado, como hidratación, antiemesis, premedicación, etc.
- Si es correcto, de acuerdo con los protocolos del centro, se valida la prescripción médica (figura 26).<sup>21</sup>



Figura 26. Validación de prescripción por parte de un farmacéutico.

## 18. Personal: formación e información

La formación del personal manipulador representa un aspecto clave. Se debe tener en cuenta que, aunque el nivel de exposición a estos fármacos depende del número de preparaciones que se realizan al día, en ocasiones, el nivel de exposición tiene más relación cómo se realiza el trabajo y con el cumplimiento de las medidas de protección.

El personal que realiza la manipulación debe adquirir una serie de conocimientos imprescindibles para la realización segura del trabajo diario, como son: características y naturaleza de los citostáticos, riesgos de exposición, medidas protectoras, técnicas de manipulación, metodología de trabajo, actuación en caso de exposición a los fármacos, entre otros.

---

Es muy importante realizar periódicamente una labor informativa y formativa a todo el personal implicado a diferentes niveles:

- Conocimiento del protocolo de manipulación que exista en el centro de trabajo y formación en una serie de aspectos básicos.
- Realización de reuniones periódicas con los técnicos, químicos de la Central Mezclas Citostáticos Intravenosos para comentar incidencias, introducción de nuevos fármacos, o todo aquello que represente cualquier cambio en la en esta (ver anexo 1).

## 19. Técnica de preparación

A pesar de las publicaciones y la implementación de medidas para la reconstitución y administración de fármacos antineoplásicos, varios estudios han demostrado niveles medibles de contaminación ambiental en las áreas de trabajo, aunque la reconstitución del fármaco se realizara en CSB. Por ello, es importante adoptar una técnica de preparación adecuada a fin de evitar aumentos de presión durante la manipulación que podrían producir aerosoles en los viales o derrames en el caso de jeringas.

En los últimos años han aparecido en el mercado varios dispositivos para la preparación de citostáticos, destinados a evitar la producción de aerosoles y, por tanto, minimizar la exposición. A continuación se realiza un repaso de los diferentes sistemas disponibles.

La técnica de manipulación será diferente dependiendo de si se trata con viales o con ampollitas.<sup>49</sup>

### 19.1 Técnicas de manipulación

Las diferentes técnicas que se pueden utilizar para evitar la formación de aerosoles cuando se manipulan viales se describen a continuación:

- **Técnica de presión negativa de Wilson y Solimando:** Introducir la aguja en el vial extrayendo una pequeña cantidad de aire, a continuación introducir un volumen de disolvente ligeramente inferior al volumen de aire extraído, repitiendo la operación hasta añadir el volumen deseado. Antes de retirar la aguja es necesario extraer una pequeña cantidad de aire para crear una presión negativa en el interior del vial.
- **Sistemas de liberación de presiones.**

**Hay de varios tipos:**

- Agujas de venteo: constan de una aguja unida a un filtro hidrófobo de 0.22  $\mu\text{m}$  que impide la creación de presión positiva dentro del vial. Actúa reteniendo las partículas de líquido y polvo, y evita la emisión de aerosoles. Se debe trabajar, por tanto, con doble aguja, la de venteo que actúa regulando presiones y la de carga unida a la jeringa para cargar el medicamento.
- Sistemas aguja-filtro-válvula (*spikes*): son igualmente sistemas de venteo en los que no es necesario trabajar con doble aguja; estos sistemas integran el punzón *spike* y el filtro de venteo en un mismo dispositivo, manteniendo las presiones igualadas en todo momento. Durante los procesos de reconstitución y retirada de fármaco, los aerosoles quedan retenidos en un filtro hidrófobo de 0.22  $\mu\text{m}$ , algunos de ellos incorporan también un filtro de 5  $\mu\text{m}$  para la retención de partículas, como las provenientes del caucho o vidrio.

Todos ellos permiten una conexión Luer Lock a las jeringas. Los hay de diferentes tipos según el material, el tamaño de poro del filtro y el tamaño del punzón. Se debe tener precaución con los que contienen plástico ABS (*acrylonitrile butadiene styrene*) que es incompatible con el etopósido.

---

Es importante tener en cuenta el diámetro del punzón en relación con el tipo de vial que se deba utilizar. Por otro lado, también hay que considerar el volumen muerto que queda en el punzón y que debería ser el menor posible. Existe en el mercado una amplia variedad de productos de este tipo. Algunos de ellos son: Codan Chemoprotect® Spike, Baxter Chemo-Aide Pin®, Braun Chemo Mini Spike Plus®, Millipore Millex® Vial Vent, KRZ Citofilter Chemo Pin®.

• **Sistemas cerrados:** son sistemas en los que el citostático nunca queda en contacto con el medio externo, permiten la disolución de sustancias liofilizadas con igualación de presiones y sin riesgo de liberación de aerosoles. Pueden estar formados por un solo componente o por varios. Entre los sistemas cerrados disponibles en el mercado se encuentran los siguientes:

- **Grifols PhaSeal®:** se conectan entre sí mediante la técnica de la doble membrana, la cual proporciona una conexión seca y por tanto evita la contaminación por contacto; la aguja se encuentra protegida en todo momento evitando pinchazos accidentales, la liberación de aerosoles se previene por que éstos quedan retenidos en una cámara de expansión cerrada que evita la contaminación por inhalación.
- **Eurohospital Securmix®:** conecta al mismo tiempo la solución intravenosa (IV), el fármaco y la jeringa, formando un sistema cerrado que permite transferir volúmenes de líquido de la solución intravenosa al fármaco y viceversa sin desconectar la jeringa; la compensación de presiones se realiza a través de un filtro hidrófobo de 0.2 µm. Está disponible en dos versiones, para conexión de frascos de vidrio y para bolsas. Posee conexión Luer para la jeringa y enganche de seguridad al frasco y al punto de inyección de la bolsa.
- **Tevadaptor®:** adaptador de jeringa con conexión Luer a la jeringa, adaptador de viales adaptable a viales de diferente diámetro y provisto de un tapón que permite conservar los viales parcialmente utilizados para su uso posterior. Los dos adaptadores se conectan entre sí sin necesidad de agujas.

### **Manipulación de ampolletas**

- La apertura se realizará tras asegurarse que no quede producto en el cuello ni en la cabeza de la ampolleta, se debe comprobar que toda la solución se encuentra en el cuerpo de la ampolleta (figura 27).
- Envolver el cuello de la ampolla con una gasa estéril humedecida con alcohol de 70%.
- Abrir la ampolla en dirección contraria al manipulador.
- Retirar ligeramente el émbolo de la jeringa para recoger el volumen de citostático que queda en la aguja.
- La eliminación de las burbujas de aire debe realizarse antes de adicionar el citostático al fluido intravenoso.

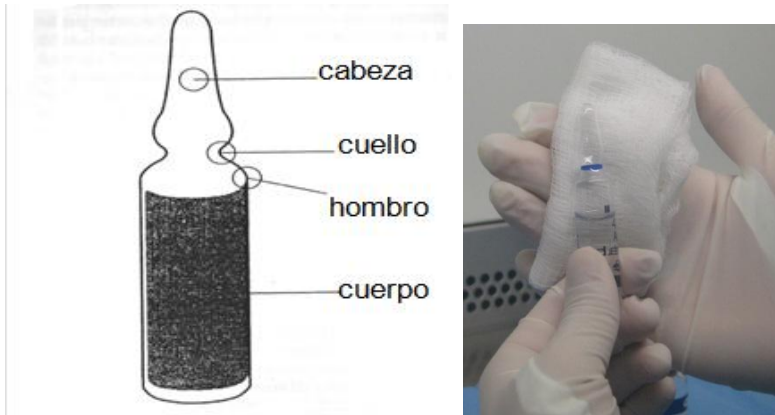


Figura 27. Figura de ampolleta.

---

Luego concluida la preparación, se debe etiquetar inmediatamente para evitar cualquier riesgo de confusión (figura 28).

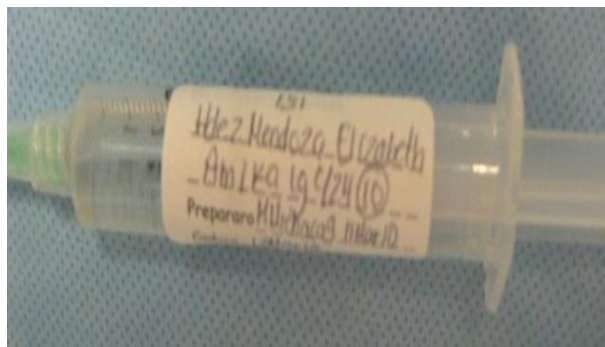


Figura 28. Etiquetado de la preparación.

### **Manipulación de viales**

- Limpiar el tapón del vial con una gasa estéril humedecida con alcohol de 70° y dejar evaporar.
- La extracción del vial de una solución reconstituida se realizará: introduciendo la aguja formando un ángulo de 45° con la superficie del tapón, manteniendo el bisel hacia arriba, cuando haya penetrado la mitad del bisel, la aguja se dispondrá de forma perpendicular al tapón siguiendo una técnica que mantenga siempre una presión negativa en el interior del vial (figura 29).

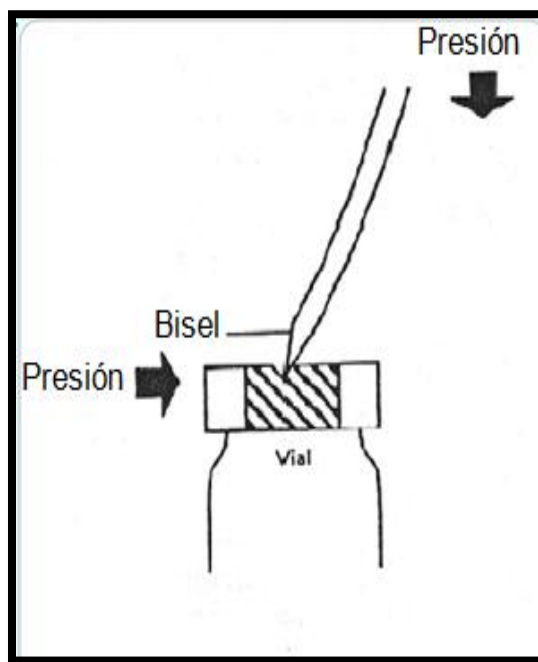


Figura 29. Figura de vial.

- Cargar en jeringa el volumen de disolvente necesario para la reconstitución en caso de viales con medicamento sólido.
- Para la reconstitución en caso de polvo liofilizado, introducir el disolvente lentamente en el vial de citostático dejando que baje por las paredes interiores del vial. Para evitar la formación de aerosoles se debe utilizar una de las técnicas de manipulación mencionadas anteriormente (figura 30).

---

Cuando un citostático tenga una o varias presentaciones y/o de distintos Laboratorios Farmacéuticos, nunca deberán mezclarse.<sup>44</sup>

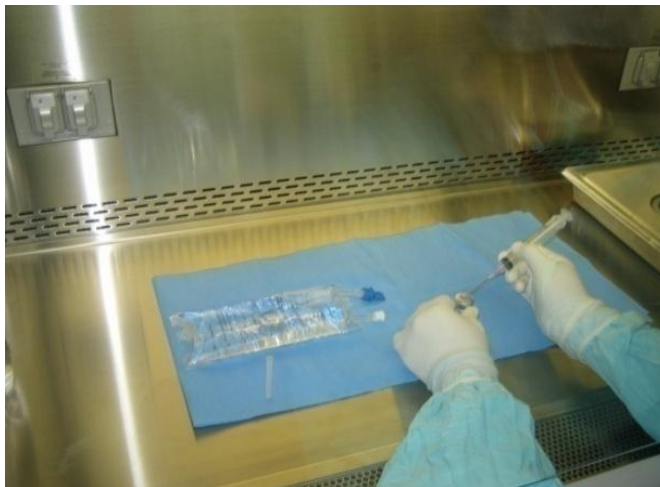


Figura 30. La extracción del vial de un medicamento citostático.

## 20. Estabilidad de los preparados citostáticos

La estabilidad se expresa en unidades de tiempo y representa el periodo de tiempo en que se mantiene como mínimo un 90% de la actividad de la sustancia. Siempre deberán referirse las condiciones del estudio: temperatura, concentración, tipo de recipiente, etc..

La pérdida de potencia puede producirse por cambios químicos como la pérdida de actividad, la generación de productos tóxicos, y la alteración en la presentación farmacéutica; y por cambios físicos como las alteraciones en la solubilidad, fenómenos de adsorción y absorción de fármacos a los recipientes.

Los factores que determinan la estabilidad de los citostáticos son:

- **Naturaleza del agente neoplásico:** algunos tienen una labilidad inherente baja como el fluoracilo, citarabina, etc... Sin embargo, la carmustina se altera con facilidad.
- **Tipo de diluyente empleado:** (SF, SG 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 la disolución.
- **Concentración de la disolución:** 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 la imposibilidad de refrigeración.
- **Tipo de envase:** Cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE), vidrio. Pueden producirse pérdidas por adsorción y absorción. La adsorción es un proceso saturable, formando generalmente 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 retienen fármacos en menor grado.
- **Condiciones ambientales:** La temperatura acelera la velocidad de degradación de muchos fármacos. Aunque la estabilidad química se vea incrementada a temperaturas bajas, se puede producir un aumento en la incompatibilidad física.

---

Las radiaciones luminosas pueden también acelerar la velocidad de degradación. La administración de citostáticos fotosensibles deberá realizarse protegiendo el recipiente y el sistema con material opaco; pero también hay que tener en cuenta que hay autores que piensan que no deben protegerse de la luz pues no pueden valorarse los cambios que pueden ocurrir durante el período de su administración como la aparición de precipitado o cambios de color que denotan degradación.<sup>21</sup>

## **21. Incompatibilidad entre medicamentos**

La compatibilidad y estabilidad de los fármacos se establece como una condición primordial en la administración y seguridad de los medicamentos. El término «inestabilidad» se aplica a aquellas reacciones químicas irreversibles e incontroladas que generan un nuevo producto que, en el mejor de los casos es terapéuticamente inactivo. Como ejemplo de inestabilidad tenemos la oxidación y la hidrólisis de los fármacos.

El término «incompatibilidad» se refiere a fenómenos fisicoquímicos, que pueden ser dependientes de la concentración o bien del equilibrio ácido-base, que produce un cambio en el estado fisicoquímico de la sustancia.

Existen diferentes justificaciones para que la preparación de mezclas intravenosas se realice en una unidad centralizada dependiente del servicio de farmacia. Dentro de las razones más importante está el hecho de que el farmacéutico es el profesional indicado para predecir y establecer la inestabilidad o incompatibilidad de las mezclas intravenosas (MVI).

Cuando se mezcla uno o más medicamentos son las Soluciones Intravenosas (IV), de gran volumen es posible que en el momento o con el tiempo se alteren las características fisicoquímicas de los componentes de la MVI, dando lugar a una incompatibilidad.

Una mezcla intravenosa se considera estable si durante el tiempo que transcurre desde su preparación hasta la completa administración al paciente retiene más de 90% de su actividad inicial.

El fenómeno de incompatibilidad ocurre cuando al mezclar un medicamento IV con otro o con una solución intravenosa de gran volumen se produce por significados fisicoquímicos un producto que no es adecuado (por aumento de toxicidad, degradación o por precipitación) para administrarlo al paciente. La compatibilidad y estabilidad de los fármacos se establece como una condición.

### **Tipos más frecuentes de incompatibilidades**

La mayoría de las incompatibilidades se clasifican como físicas o químicas, a pesar de que todas ellas tienen en el fondo una base química.

Las incompatibilidades son descritas como aquellos fenómenos físicos y químicos que ocurren al mezclar un medicamento con otro (además de otros aditivos), dando lugar a la formación de un nuevo producto inadecuado para su uso, debido a que ha perdido su actividad o es un producto tóxico.

Cuando se mezclan dos o más medicamentos es posible que al instante o transcurrido algún tiempo, las características físicas y químicas específicas de esa mezcla se vean alteradas dando lugar a una incompatibilidad.

Las incompatibilidades intravenosas representan un grupo de interacciones farmacológicas in vitro, es decir, que ocurren antes de que los medicamentos sean administrados al paciente.

Hoy en día las incompatibilidades son clasificadas principalmente en tres grupos: Físicas, químicas y terapéuticas.<sup>49</sup>



---

## 21.1 Incompatibilidades físicas

En general, la incompatibilidad física y química está relacionada con alteraciones en la solubilidad. Un fármaco se mantiene disuelto mientras la concentración existente sea inferior al punto de saturación. Un ejemplo de precipitación de fármacos causada por incompatibilidad física es la que aparece en aquellos fármacos causada por incompatibilidad física es la que aparece en aquellos fármacos con un peso molecular (PM) muy grande, como son los aminoglucósidos o la heparina, al estar reconstituidos por moléculas muy grandes y relativamente poco solubles en agua, cuando la concentración aumenta mínimamente existe precipitación.

Si el fármaco es un ácido y/o una base débil, su solubilidad está directamente relacionada con el pH ya que normalmente la sal es la forma ionizada y es por lo tanto soluble.

Los fármacos que son ácidos débiles, como los barbitúricos, la fenitoína, el metotrexato, la mercaptopurina, etc., necesitan un pH básico para solubilizarse. Si el pH disminuye, es posible que aparezca precipitación. De igual modo, los fármacos que son bases débiles necesitan un pH bastante inferior para solubilizarse.

Cuando la evidencia de una incompatibilidad en una mezcla parenteral es visible a simple vista incompatibilidad se puede considerar como física.

No obstante las reacciones químicas son responsables de muchas incompatibilidades visuales.

Los fenómenos fácilmente observables correspondientes a este tipo de incompatibilidad son:

- Precipitación
- Cambio de color
- Formación de gas
- Formación de espuma
- Turbidez
- Nebulización
- Pérdida de vacío

La precipitación es por mucho la incompatibilidad más llamativa, sobre todo cuando tras la mezcla, se origina de forma inmediata, sin embargo, es necesario recordar que en muchos casos, la precipitación se produce después de un cierto periodo de latencia o enmascaramiento por el color de un aditivo y pasar desapercibido.<sup>47</sup>

## 21.2 Incompatibilidad química

Los procesos de hidrólisis y la oxidación son los principales responsables de la incompatibilidad química. Algunas veces, todos estos fenómenos generan un cambio de color o la formación de gas, lo que permite la visualización de un cambio. En otras ocasiones, a pesar de que hay un cambio químico, éste no se manifiesta visualmente.

La hidrólisis se da cuando el agua ataca a la molécula rompiendo enlaces y provocando cambios moleculares. Los ésteres se convierten en ácidos y alcoholes, y las amidas en ácidos y aminas. Las sales fosfatadas pasan a ser ácido fosfórico.

Las reacciones de oxidación o de reducción son reacciones que producen cambios en la composición de los electrones de una molécula. La oxidación comporta una pérdida de electrones de una molécula. La oxidación comporta una pérdida de electrones que puede venir provocada por el oxígeno o por ocasiones con otras moléculas.

---

## Factores que influyen la estabilidad de un medicamento

Existen diversos factores que pueden influir en la estabilidad de un medicamento. Los factores principales son:

- pH. Este factor participa activamente en la disolución de los principios activos. En general, el pH de las soluciones es el que confiere la máxima estabilidad o el que proporciona la máxima solubilidad. La mayoría de fármacos son estables con un pH entre 4 y 8; unos valores más extremos puede producir precipitaciones.
- Uno de los aspectos para valorar la estabilidad entre dos fármacos es el pH. Un factor que se debe de considerar es también el pH del diluyente: el suero glucosado tiene un pH más bajo, mientras que el suero fisiológico tiene un pH próximo a la neutralidad.
- Temperatura. Cada 10°C de aumento de la temperatura, la posibilidad de las reacciones aumenta de 2 a 5 veces. A más altas temperaturas se produce también la evaporación de solventes y por lo tanto un aumento de la concentración de fármacos.
- Luz: Cataliza muchas reacciones.
- Concentración: Debemos estudiar para cada fármaco la concentración óptima de estabilidad.
- Carga iónica. Es especialmente importante en la estabilidad de las emulsiones.

En estas se incluyen aquellas que implican la degradación irreversible de algunos componentes de la MIV. Estas pueden o no ser visibles, o se requiere mediciones mediante aparatos mayormente sofisticados para detectarlas. También pueden ser el resultado de una reacción oxido-reducción, ácido-base, hidrólisis o combinación de estas.

## 22. Almacenamiento, reconstitución y estabilidad de los medicamentos oncológicos empleados en los tratamientos de las quimioterapias.

### Compatibilidad de Farmacos

**Compatibles:** Los fármacos compatibles desde el punto de vista físico cuando se mezclan en el mismo recipiente o se administran a través de la misma línea intravenosa de manera simultánea.

**Compatibles en el sitio Y:** Los fármacos son físicamente compatibles cuando se administran a través de la misma línea intravenosa de manera simultánea.

**Compatibilidad variable:** La compatibilidad de los fármacos varía según la concentración y el diluyente empleado.

### TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPAT IBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
ASPARRAGINASA (L-ASP) Leucogen* Elspar® Frasco ampola: 10000 U.I./2 ml Conservación: T Refr, PL. pH:7.4	SSF-SGI	≤2.000 U.I./ml	PI IM	30-60 min	100-250 ml IM: 10 U.I./2 ml máximo en el mismo lugar.	T Refr: 8 h	Compatible: Solución glucosada 5%, SSF, Agua estéril inyectable. Compatible en el sitio Y: Metotrexato, Bicarbonato de Sodio. OBSERVACIONES: Sólo administrar soluciones transparentes. No filtrar la solución a través de filtros menores a 0.22 µm, porque conlleva pérdida de potencia.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<b>AMIFOSTINA</b> <i>Ethyol</i> <sup>®</sup> Frasco ampula: 75 mg/15 ml Conservación: T Refr, PL. pH:7.0	SSF	40 mg/ml	PI	15-20 min	50 ml	TA: 5 h T Refr: 24 h	Compatible: SSF, Agua esteril inyectable. Compatible en el sitio Y: Amikacina, Aminofilina, Ampicilina, Ampicilina con sulbactam, Aztreonam, Bleomicina, Bumetanida, Buprenorfina, Carboplatino, Carmustina, Cefamandol, Cefepima, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Ciclofosfamida, Cimetidina, Ciprofloxacino, Citarabina, Clindamicina, Ciclofosfamida, Dacarbacina, Dactinomicina, Daunomicina, Dexametasona, Difenhidramina, Dobutamina, Dopamina, Doxorubicina, Doxiciclina, Etopósido, Famotidina, Fluconazol, Fludarabina, Fluorouracilo, Furosemida, Gluconato de Calcio, Nitrato de Galio, Gemcitabina, Gentamicina, Granisetron, Haloperidol, Heparina, Hidrocortisona, Hidrocortisona de succinato sódico, Idarrubicina, Ifosfamida, Imipenem con cilastatina, Leucovorina, Lorazepam, Sulfato de Magnesio, Manitol, Mecloretamina, Mesna, Metotrexato, Metilprednisolona, Metoclopramida, Metronidazol, Mitoxantrona, Morfina, Nalbifina, Ondasetron, Piperacilina, Cloruro de Potasio, Ranitidina, Bicarbonato sodio, Tiotepa, Ticarcilina con clavulonato, Tobramicina, Trimetrexato, Vancomicina, Vinblastina, Vincristina. Incompatible: Aciclovir, Anfotericina, Cisplatino, Clorpromazina, Ganciclovir, Hidroxizina, Minociclina, Prochlorperazina.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p><b>BLEOMICINA</b> (Sulfato de Bleomicina) Bleomicina *</p> <p>Frasco ampola: 15 UI Conservación: TA, PL pH:4 a 6, dependiendo del diluyente p H:4.6 a 6</p>	SSF	0.3-3 mg/ml [UI = 1mg]	PI IC	15-30 min 24 h	50-500 ml	TA: 2h T Refr: 4 h	<p>Compatible con: Amikacina, Aminofilina, Ceftazidima, Cefapirina, Cimetidina, Dacarbazina, Dexametasona, Diazepam, Difenhidramina, Droperidol, Fenitoina Fluorouracilo, Fosfato Sodico de Leucovorina, Furosemida, Gentamicina, Heparina, Metoclopramida, Metotrexate, Penicilina G, Tobramicina, Vinblastina, Vincristina.</p> <p>Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostatina, Aztreonam, Cefepima, Ciclofosfamida, Cisplatino, Doxorubicina, Doxorubicina Liposómica, Filgrastim, Fludarabina, Gemcitabina, Metotrexato, Mitomicina, Ondasetrón, Panlitaxel, Piperacilina, Sargramostim, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina.</p> <p>Incompatible: Aminofilina, Ácido Ascórbico, Cefazolina Sodica, Cefalotina, Diazepam, Hidrocortisona Sodica, Metrotexate, Penicilina G, Terbutalina. En dx5% se reduce su potencia.</p> <p>OBSERVACIONES: Es inactivada por agentes que contenga grupos sulfhidrilos, peróxido de hidrogeno y ácido ascórbico.</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Bortezomib <i>Velcade</i> <sup>®</sup> Frasco ampola: 1 mg/ml Conservación: TRefr, PL.	SSF	1 mg/ml	PI	2 h	No diluir	TA: 8 h	Compatible: SSF
Busulfan Frasco ampola: 6mg/ml Conservación:T.Amb ph:3.4 a 3.9 con una concentración de 0.5 mg/ml	SSF-SGI	0.5 mg/ml	PI	2 hrs	No diluir	T Refr: 12 h	Compatible: Solución glucosada 5%, SSF, Agua esteril inyectable.



**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Carboplatino</p> <p><i>Blastocarb</i>® <i>Paraplatin</i>® <i>Kemocarb</i>®</p> <p>Frasco ampula: 50 mg, 150 mg, 450 mg</p> <p>Conservación: TA, PL. pH: 5 a 7</p>	SGI (solo)	0.5-2 mg/ml	PI	15-60 min	250-500 ml	<p>TA: 24 h T Refr: 5 d PL</p>	<p>Compatible: Etopósido, Floxuridina, Ifosfamida, Solución glucosada 5%.</p> <p>Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Aztreonam, Cefazolina, Doxorubicina Liposomal, Filgrastim, Fludarabina, Gemcitabina, Granisetron, Ondansetrón, Piperacilina, Piperacilina/Tazobactam, Propofol, Sargramostim, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina.</p> <p>Incompatible: Amfotericina B, Fluorouracilo, Mesna, Bicarbonato de Sodio.</p> <p>OBSERVACIONES: Evitar agujas de aluminio, hay una precipitación.</p>
<p>Carmustina</p> <p><i>BiCNU</i>®</p> <p>Frasco ampula: 100 mg</p> <p>Conservación: T Refr, PL. pH: 5.6 a 6</p>	SSF-SGI	≤2 mg/ml	PI	60-120 min.	250-500 ml	<p>T A: 12h T Refr: 48 h PL.</p>	<p>Compatible: Solución glucosada 5%, SSF, Agua esteril inyectable, Dacarbazina.</p> <p>Compatible en el sitio Y: Amifostina, Aztreonam, Cefepima, Filgrastim, Fludarabina, Gemcitabina, Granisetron, Ondansetrón, Piperacilina, Piperacilina/Tazobactam, Sargramostim, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina.</p> <p>Incompatible: Alopurinol, Bicarbonato de Sodio.</p> <p>OBSERVACIONES: Evitar la infusión rápida, ya aumenta el riesgo de extravasación y de producir hipotensión.</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Ciclofosfamida <i>Genoxal</i> <sup>®</sup> <i>Hidrofosmin</i> <sup>®</sup> <i>Cytoxan</i> <sup>®</sup> Frasco ampola: 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1g, 2 g Conservación: TA, PL pH: 3 a 7.5	SSF-SGI	≤20 mg/ml SGI	PI IC	1-2 h 4-28 d	50-500 ml	T A : 24 h T Refr: 6 d	Compatible: Cisplatino, Dacarbacina, Etoposido, Fluorouracilo Hidroxozina, Mesna, Metotrexate, Mitoxantrona, Ondansetrón. Compatible en el sitio Y: alcohol bencílico, Alopurinol, Amifostina, Amikacina, Ampicilina, Aztreonam, Bleomicina, Cefamadol, Cefazolina, Cefepima, Cefotaxima, Cefoxitina, Ceftriaxona, Cefolatina, Cefapirina, Cimetidina, Clinamicina, Cloramfenicol, Cotrimoxazol, Dexametasona, Difenhidramina, Doxopram, Doxorubicina, Doxorubicina Liposomal, Doxiciclina, Eritromicina, Famotidina, Filgrastim, Fludarabina, Fluorouracilo, Furosemida, Nitrato de Galio, Ganciclovir, Gemcitabina, Gentamicina, Granisetron, Heparina, Hidromorfona, Idarubicina, Kanamicina, Folinato Cálcico, Lorazepam, Metilprednisolona, Metoclopramida, Metronidazol, Morfina, Ondansetrón, Paclitaxel, Penicilina G, Piperacilina con Tazobactam, Prochlorperazina, Propofol, Ranitidina, Sargramostin, Bicarbonato de Sodio, Tenipósido, Tiotepa, Ticarcilina, Tobramicina, Vancomicina, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina. Incompatible: Amfotericina B.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Cisplatino Platinol® Blastolem® Accocit® Frasco ampula: 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg. Conservación: TA, PL. pH: 3.9 a 5.0</p>	SSF	≤1 mg/ml	PI	15-72 min	250ml-2 L GS + manitol	<p>TA: 24h TA: 72 h (0-0.5 mg/ml) T Refr:96 h (0-0.5 mg/ml)</p>	<p>Compatible: Cefazolina, Cefalotina, Ciclofosfamida, Floxuridina, Hidroxizina, Hidroxiurea, Ifosfamida, Folinato Cálcico (Leucovorina), Manitol, Ondansetrón. Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Aztreonam, Bleomicina, Bumetanida, Cimetidina, Clorpromazina, Dexametasona, Difenhidramina, Doxorubicina, Doxorubicina Liposomal, Droperidol, Famotidina, Filgrastim, Fludarabina, Fluorouracilo, Furosemida, Ganciclovir, Gemcitabina, Granisetrón, Heparina, Hidromorfona, Lorazepam, Metotrexato, Metilprednisolona, Metoclopramida, Mitomicina, Morfina, Paclitaxel, Cloruro de Potasio, Propofol, Ranitidina, Sargramostin, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina. Incompatible: Amifostina, Aluminio, Bicarbonato de Sodio, Cefepima, Etoposido, Fluorouracilo, Leucovorin, Manitol, Mesna, Metoclopramida, Nitrato de Galio, Oxacilina, Piperacilina, Bicarbonato de Sodio. OBSERVACIONES: Evitar agujas de aluminio por precipitación del medicamento, no refrigerar por riesgo de precipitación. Evitar concentraciones de cloruro de sodio (NaCl) menores de 0.2%, por pérdida de estabilidad.</p>
<p>Cladribina Leustatin® Frasco ampula: 1mg/ml Conservación: T Refr, PL pH: 5.5 a 8</p>	SSF	≥1mg/mL	IC	24h	100-500 ml	<p>T Ref :24 h</p>	<p>Compatible: SSF, Agua estéril inyectable. Compatible en el sitio Y: Aminofilina, Bicarbonato de Sodio, Carboplatino, Cimetidina, Cisplatino, Ciclofosfamida, Citarabina, Cloruro de Potasio, Dexametasona, Doxorubicina, Etoposido, Furosemida, Haloperidol, Heparina, Hidrocortisona, Idarubicina, Leucovorin, Manitol, Lorazepam, Mesna, Metoclopramida, Mitoxantrone, Ondansetrón, Panlitaxel, Ranitidina, Tenipósido, Vincristina.</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Citarabina</p> <p><i>CYTOSAR-U®</i></p> <p>Frasco ampola: 100 mg, 500 mg, 1 g, 2g.</p> <p>Conservación: TA, PL pH: 4 a 6</p>	SSF-SGI	0.5-32 mg/dl	PI IC IT	60- 180min 24 h	500-1000 ml	TA: 7 d T Refr: 7 d	<p>Compatible: Solución glucosada 5%, SSF, Agua estéril inyectable, Corticotropina, Dacarbazina, Daunorrubicina, Etoposido, Hidroxizina, Hidroxiurea, Lincomicina, Mitoxantrona, Ondasetron, Cloruro de Potasio, Prednisolona, Bicarbonato de Sodio, Vincristina.</p> <p>Compatible en el sitio Y: Amifostina, Amsacrina, Aztreonam, Cefepima, Cimetidina, Clorpromazina, Dexametasona, Difenhidramina, Doxorubicina, Doxorubicina Liposomal, Droperidol, Famotidina, Filgrastim, Fludarabina, Fluorouracilo, Furosemida, Gemcitabina, Granisetron, Heparina, Idarrubicina, Hidromorfona, Lorazepam, Metotrexato, Metilprednisolona, Metoclopramida, Mitomicina, Morfina, Paclitaxel, Piperacilina, Prochlorperazina, Propofol, Ranitidina, Sargramostin, Teniposido, Tiotepa, Vinorelbina.</p> <p>Incompatible : Alopurinol, Ceftazidima, Fluorouracilo, Nitrato de Galio, Gancilovir, Insulina, Oxacilina, Penicilina G.</p> <p>OBSERVACIONES: La perfusión intravenosa rápida aumenta la incidencia de náuseas y vómito, desechar las soluciones que presenten turbidez.</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANITICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Dacarbacina</p> <p><i>Tiferomed®</i> Dacarbacina® Frasco ampula: 100 mg, 200 mg. Conservación: T Refr, PL. pH: 3 a 4</p>	SSF-SGI	0.2-1.7 mg/ ml	PI	15-30 min	50-500 ml	<p>TA: 8 h T Refr : 24 h PL (Productos de la fotodegradación aumenta la toxicidad).</p>	<p>Compatible: SSF, Agua esteril inyectable, Bleomicina, Carmustina, Ciclofosfamida, Cimetidina, Citarabina, Dactinomicina, Doxorubicina, Fluoracilo, Mercaptopurina, Metotrexato, Ondasetron, Vinblastina.</p> <p>Compatible en el sitio Y: Amifostina, Aztreonam, Doxorubicina, Doxorubicina Liposomal, Filgrastim, Fludarabina, Granisetron, Hidrocortisona Fosfato Sódico, Lidocaina, Panclitaxel, Sargramostin, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina.</p> <p>Incompatible: Alopurinol, Cefepima, Succinato Sódico Hidrocortisona succinato sódico, Piperacilina, Piperacilina con tazobactam.</p> <p>OBSERVACIONES: Los productos degradados aumentan la toxicidad, el cambio de color amarillorosa de la solución indica descomposición.</p>
<p>Dactinomicina</p> <p><i>Cosmegen®</i> Frasco ampula: 20 mg Conservación: TA, PL pH: 5.5 a 7</p>	SSF-SGI	≤0.01 mg/ml	IV	15 min	50-500 ml	<p>TA: 24 h T Refr: 5 d</p>	<p>Compatible: SSF, Agua esteril inyectable, Dacarbazina.</p> <p>Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Aztreonam, Cefepima, Fludarabina, Gemcitabina, Ondasetron, Sargramostin, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina.</p> <p>Incompatible: Alcohol bencílico, Parabenos, Filgrastim.</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Daunorrubicina <i>(Clorhidrato de daunorubicina)</i> Rubilem® Cerubine® Daunoblastina*  Frasco ampula: 20 mg Conservación: TA, PL pH: 4.5 a 6.5	SSF-SGI	0.1-1 mg/ml	PI Nunca SC, IM, IT	15-30 min	50-100 ml	TA: 24 h T Refr: 48 h	Compatible: SSF, Agua esteril inyectable, Citarabina, Etoposido, Hidrocortisona Succinato Sódico. Compatible en el sitio Y: Amifostina, Filgastrim, Gemcitabina, Metotrexato, Ondasetrón, Bicarbonato de Sodio, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina. Incompatible: Alopurinol, Aztreonam, Cefepima, Dexametasona, Fludarabina, Piperacilina, Piperacilina con Tazobactam. OBSERVACIONES: Son estables las soluciones más concentradas, más estables a pH menor de 7.
Docetaxel Taxotere® Frasco ampula: 20 mg/0.5ml , 80 mg/2 ml Conservación: TA, PL	SSF-SGI	0.3-0.9 mg/ml	PI	30-60 min	250-500 ml	TA:8 h	Compatible con: SGI, SSF, Dexametasona, Furosemida, Ganciclovir Sódico, Ganisetrón, Haloperidol. Compatible en el sitio Y: Aminofilina, Ampicilina Sódica, Cimetidina, Ceftazidima, Ceftriaxona Sódica, Cefotaxima Sódica, Fosfato de Clindamicina, Gemtamicina, Sulfato de Amikacina Incompatible: Amfotericina B, Doxorubicina Liposómica, Metilprednisolona.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Doxorrubicina Liposómica</p> <p><i>Adriblastina RD®</i> <i>Farmiblastina*</i> Frasco ampula: 10 mg, 20 mg, 50 mg. Conservación: TA, PL. pH: 3.8 a 6.5</p>	SSF-SGI	≤2-1 mg]/ml	PI	30-60min	250 (≤90 mg) 500 (≥90 mg)	<p>TA: 48 h en SGI, (0.01-0.02 mg/ml) en P.V.C., PL TA: 5 d en SSF, (0.2-5 mg/ml) en P.V.C.,PL en SGI, (0.2-2 mg/ml) en P.V.C.,PL.</p>	<p>Compatible: SSF, Agua estéril inyectable, SGI. Compatible en el sitio Y: Amifostina, Aldesleucina, Aminofilina, Ampicilina, Aztreonam, Bleomicina, Coruro de Potasio, Cloruro de Calcio, Gluconato de Calcio, Cefalotina, Ceftriaxona, Ciclofosfamida, Cimetidina, Ciprofloxacino, Cisplatino, Citarabina, Clindamicina, Clorpromazina, Cotrimoxazol, Dacarbazina, Dexametasona, Difenhidramina, Doxorubicina Liposomal, Dopamina, Droperidol, Filgrastim, Fludarabina, Granisetron, Enalaprilat, Etóposido, Famotidina, Fluconazol, Furosemida, Ganciclovir, Gentamicina, Ganisetron, Haloperidol, Hidrocortisona, Hidromorfona, Ifosfamida, Leucovorina, Lorazepam, , Mesna, Metrotexato, Metilprednisolona, Metronidazol, Mezlocilina, Netilmicina, Ondasetron, Piperacilina, Ranitidina, Sulfato de Magnesio, Ticarcilina, Vancomicina, Vincristina, Vinorelbina. Incompatible: Amfotericina B, Aluminio, Bicarbonato de Sodio Buprenorfina, Ceftazidima, Docetaxel, Dexametasona, Heparina, Hidrocortisona, Heparina, Fluorouracilo, Furosemida, Nitrato de Galio, Manitol, Meperidina, Metoclopramida, Miconazol, Mitoxantrona, Morfina, Propofol, Vinblastina Sodica. OBSERVACIONES: El color purpura indica descomposición, no es recomendable administrar por infusión intravenosa por riesgo de extravasación, la mejor estabilidad se logra pH 4.5.</p>



**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Epirrubicina (Clorhidrato Epirrubicina) <i>Farmorubicina</i><sup>®</sup> Frasco ampula: 10 mg, 50 mg. Conservación: TA, PL. pH: 3</p>	SSF-SGI	≤2mg/ml (0.3-2 mg/ml)	PI	15-30 min	50-250 ml	T Refr: 24 h, PL	<p>Compatible: SSF, Agua estéril inyectable, SGI. Compatible en el sitio Y: Amifostina, Etopósido, Filgrastim, Gemcitabina, Granisetron, Melfalán, Metotrexate, Ondansetrón, Bicarbonato de Sodio, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina. Incompatible: Heparina, Bicarbonato de Sodio, Fluorouracilo, Ifosfamida, Mesna. OBSERVACIONES: Al reconstituir aparece masa gelatinosa, agitar vigorosamente hasta licuación.</p>
<p>Etopósido (Fosfato etopósido) <i>Vepesid</i><sup>®</sup> Frasco ampula: 100 mg /5 ml Conservación: TA, PL. pH: 3 a 4</p>	SSF-SGI	≤0.4 mg/ml	PI IC	30-60 min 10-12hrs dosis altas	Es necesario para que no precipite (≤0.4 mg/ml)	<p>TA: 48 h, PL en SSF O SGI (0.4 mg/ml), en vidrio o PVC. TA: 96 h, PL en SSF O SGI (0.2 mg/ml), en vidrio o PVC.</p>	<p>Compatible: SSF, SGI, Carboplatino, Cisplatino, Citarabina, Daunorubicina, Fluorouracilo, Ifosfamida, Ondansetrón. Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Aztreonam, Fludarabina, Gemcitabina, Granisetron, Haloperidol, Idarrubicina, Metotrexate, Paclitaxel, Piperacilina con Tazobactam, Sargramostin, Bicarbonato de Sodio, Tenipósido, Tiotepa, Topotecan, Vinorelbina. Incompatibilidad: Cisplatino, Cefoperazona, Ceftazidima, Cefepima, Doxorubicina Liposomal, Filgrastim, Nitrato de Galio, Idarrubicina. OBSERVACIONES: Es aconsejable vigilar la posible precipitación durante la administración en soluciones acuosas.</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRA VENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Fludarabina Fosfato de Fludarabina <i>Beneflur</i> <sup>®</sup> Frasco ampula: 50 mg Conservación: TRefr, PL <i>pH: 7.2-8.2</i>	SSF-SGI	≤10 mg/ml	PI	30 min	100-250 ml	TA:8 h	Compatible: SSF, SGI. Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Amikacina, Ampicilina, Ampicilina con Sulbactam, Amsacrina, Aztreonam, Bleomicina Bicarbonato De Sodio, Carboplatino, Carmustina, Cefazolina, Cefepima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefotetán, Ceftazidima, Ceftizoxima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cimetidina, Cisplatino, Clindamicina, Ciclofosfamida, Citarabina, Cloruro de Potasio, Dacarbazina, Dactinomicina, Dexametasona, Difenhidramina, Doxorubicina, Doxiciclina, Droperodol, Etopósido, Famotidina, Filgrastim, Fluconazol, Fluouracilo, Furosemida, Gemcitabina, Gentamicina, Haloperidol, Heparina, Hidrocortisona, Hidromorfona, Ifosfamida, Imipenem con cilastatina, Lorazepam, Manitol, Mecloretamina, Minociclina, Mitoxantrona, Morfina, Multivitaminas, Nalbufina, Ondansetrón, Pentostatina, Piperacilina, Piperacilina con Tazobactam, Ranitidina, Sulfato de Magnesio Tenipósido, Tiotepa, Ticarcilina, Ticarcilina con Clavulanato, Tobramicina, Trimetoprim con Sulfametoxazol, Vancomicina, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina. Incompatibilidad: Aciclovir, Amfotericina, Aminofilina, Clorpromazina, Daunomicina, Ganciclovir, Hidroxizina, Miconazol, Proclorperazina.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Fluorouracilo <i>Adrucil®</i> <i>Carebin®</i> <i>Flurox®</i> Frasco ampula: 250 mg/ 5 ml, 500mg/10 ml. Conservación: TA, PL. pH: 8.6-9.4	SSF-SGI	≤50 mg/ml	PI IC	15min- 4hrs	50ml- 2.000 L	TA: 43 h, PL. en SGI, SSF., (8.3 mg/ml), en P.V.C. TA: 5 d, PL. en SGI, SSF., (0.5-50 mg/ml), en P.V.C	Compatible: SSF, SGI. Bleomicina, Cefalotina, Ciclofosfamida, Dacarbazina, Etopósido, Flocuridina, Ifosfamida, Sulfato de Magnesio, Metotrexate, Mitoxantrona, Prednisolona, Vincristina. Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Aztreonam, Bleomicina, Cefepima, Cisplatino, Ciclofosfamida, Doxorubicina Liposomal, Fludarabina, Folinato Cálculo, Furosemida, Gemcitabina, Granisetron, Heparina, Hidrocortisona, Linezolid, Manitol, Mitomicina, Paclitaxel, Piperacilina con Tazobactam, Cloruro de Potasio, Propofol, Sargramostin, Tenipósido, Tiotepa, Vinblastina, Vincristina, Vitamina B. Incompatible: Amfotericina B, Carboplatino, Citarabina, Cisplatino, Citrato de Fentanilo, Diazepam, Droperidol, Doxorubicina Liposomal, Epirubicina, Filgrastim, Metoclopramida, Metotrexato, Nitrato de Galio, Ondasetron, Topotecan, Vinorelbina OBSERVACIONES: Si se almacena largo tiempo a temperatura menor de 15 °C, puede precipitar, en tal caso calentar a baño maria a 60°C y agitar vigorosamente. El color amarillo intenso indica descomposición.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO ESTABILIDAD MEZLAS INTRAVENOSAS	DE EN	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN			
Folinato Cálcico (Ácido folínico) <i>Dalisol</i> ®, <i>Medsavorina</i> ® Frasco ampula: 15 mg, 50 mg, 100 mg, 200mg, 500 mg. Conservación: TA, PL. pH: 6.5 a 8.5	SSF-SGI	≤50 mg/ml	PI	15 min	4 mg/ml	T Refr: 6 d TA: 14 d	Compatible: SSF, SGI. Bleomicina, Cisplatino, Floxuridina. Compatible en el sitio Y: Amifostina, Aztreonam, Bicarbonato de Sodio, Bleomicina, Cefepima, Ciclofosfamida, Doxorubicina Liposomal, Filgrastim, Fluconazol, Furosemida, Gemcitabina, Heparina, Metotrexate, Metoclopramida, Mitomicina, Piperacilina con Tazobactam, Tenipósido, Tiotepa, Vinblastina, Vincristina. Incompatible: Droperidol, Foscarnet, Trimetrexato	
Gemcitabina (Clorhidrato de Gemcitabina)  <i>Gemzar</i> ® Frasco ampula: 200 mg, 1g Conservación: TA. pH: 2.7 a 3.3	SSF-SGI	≤40 mg/ml	PI	30 min	250-500 ml	TA: 24 h	Compatible: SSF, SGI. Compatible en el sitio Y: Amifostina, Amikacina, Aminofilina, Ampicilina, Ampicilina con Sulbactam, Aztreonam, Bicarbonato de Sodio, Bleomicina, Bumetanida, Buprenorfina, Butorfanol, Carboplatino, Carmustina, Cefazolina, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cimetidina, Ciprofloxacino, Cisplatino, Ciclofosfamida, Citarabina, Clindamicina, Cloruro de Potasio, Dactinomicina, Daunorubicina, Dexametasona, Dexrazoxano, Difenhidramina, Dobutamina, Docetaxel, Doxiciclina, Droperidol, Etopósido, Famotidina, Fluconazol, Fludarabina, Fluorouracilo, Gatifloxacino, Gentamicina, Granisetrón, Gluconato de Calcio, Haloperidol, Heparina, Hidrocortisona, Idarubicina, Ifosfamida, Leucovorina, Lorazepam, Manitol, Meperidina, Mesna, Metoclopramida, Metronidazol, Mitoxantrona, Morfina, Nalbufina, Ofloxacino, Ondansetrón, Paclitaxel, Plicamicina, Ranitidina, Tenipósido, Tiotepa, Ticarcilina con Clavulanato, Tobramicina, Topotecan, Trimetoprima, Vancomicina, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Zidovudina. Incompatible: Aciclovir, Amfotericina, Cefoperazona, Cefotaxima, Furosemida, Ganciclovir, Imipenem con cilastatina, Irinotecán, Metotrexato, Metilprednisona, Mezlocolina, Mitomicina, Piperacilina con Tazobactam, Prochlorperazina.	

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Idarrubicina (Clorhidrato de Idarrubicina)</p> <p><i>Idamycin</i>® Frasco ampula: 5 mg, 10 mg. Conservación: T Refr, PL pH: 3.5</p>	SSF-SGI	≤1 mg/ml	PI IC	10-15 min	100ml- 1.000L	<p>TA :3 d</p> <p>Vial reconstituido: T Refr.; 7 d</p>	<p>Compatible: SSF, SGI. Bleomicina, Cisplatino, Flozuridina. Compatible en el sitio Y: Amifostina, Amikacina, Aztreonam, Ciclofosfamida, Ciprofloxacino, Citarabina, Cloruro de Potasio, Difenhidramina, Eritromicina, Filgrastim, Gemcitabina, Granisetron, Manitol, Melfalán, Metoclopramida, Ranitidina, Sargramostin, Sulfato de Magnesio, Tiotepa, Vinorelbina. Incompatible: Aciclovir, Alopurinol, Ampicilina con Sulbatam, Bicarbonato de Sodio, Cefazolina, Cefepima, Ceftazidima, Dexametasona, Etoposido, Furosemida, Gentamicina, Heparina, Hidrocortisona, Lorazepam, Meperidina, Metotrexato, Mezlocilina, Teniposido, Vancomicina, Vincristina.</p>
<p>Ifosfamida <i>Ifex</i>® <i>Ifoxan</i>® <i>Alquimid</i>® <i>Tronoxal</i>* Frasco Ampula: 200mg, 500 mg, 1 g , 2g Conservación: T Refr. pH: 6</p>	SSF-SGI	0.6-16 mg/ml	PI	30 min-2 h	100-500 ml	<p>TA: 7 d (0.6-20mg/ml) T Refr : 42 d (0.6-20mg/ml). PL</p>	<p>Compatible: SSF, SGI, Carboplatino, Cisplatino, Epirubicina, Etoposido, Mesna. Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Anfotericina B Sulfato De Colesterilo, Aztreonam, Doxorrubicina Liposomal, Etoposido Fosfato, Filgrastim, Fludarabina, Gatifloxacina, Gemcitabina, Granisetron, Linezolid, Melfalán, Ondansetrón, Paclitaxel, Piperacilina con Tazobactam, Propofol, Sargramostin, Sodio Bicarbonato, Topotecan, Teniposido, Tiotepa, Topotecan, Vinorelbina. Incompatible: Cefepima, Metotrexato. OBSERVACIONES: Evitar la reconstitución con soluciones de alcohol bencílico, (Se produce la separación de dos fases).</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRA VENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Irinotecán (Clorhidrato de Irinotecan) Frasco ampola: 20 mg/ml Conservación: T Refr pH: 3 a 3.8	SSF-SGI	2.8 mg/ml	PI	90 min	250-750 ml	TA: 24 h T Refr : 48 h, PL	Compatible: SSF, SGI, Incompatible: Gemcitabina
Mecloretamida Caryulisine* Frasco ampola: 10 mg Conservación: TA, PL.	SSF	1mg/ml	IV	Bolo directo.	50-100 ml	TA:1 h PL	Compatible: SSF. Compatible en el sitio Y: Amifostina, Aztreonam, Filgastrim, Fludarabina, Ganisetron, Ondasetron, Sargramostim, Teniposido, Vinorelbina. Incompatible: Alopurinol, Cefepima, Metohexital.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Melfalan Melfalan* Frasco ampula: 100 mg Conservación: TA, PL	SSF	≤0.45 mg/ml	PI	15 min	El necesario para que no se precipite (≤0.45 mg/ml)	TA: 60 min PL	Compatible: SSF. Compatible en el sitio Y: Aciclovir, Amikacina, Aminofilina, Ampicilina, Aztreonam, Bicarbonato de Sodio, Bleomicina, Bumetanida, Buprenorfina, Butorfanol, Gluconato de Calcio, Carboplatino, Carmustina, Cefazolina, Cefepima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefotetán, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Ciclofosfamida, Cimetidina, Cisplatino, Citarabina, Cloruro de Potasio, Cotrimoxazol, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunomicina, Diazepam, Doxorubicina, Doxiciclina, Droperidol, Enalaprilat, Etoposido, Famotidina, Filgastrim, Floxuridina, Fluconazol, Fludarabina, Fluorouracilo, Furosemida, Fosfato Sodico de Hidrocortisona Nitrato de Galio, Ganciclovir, Gentamicina, Haloperidol, Heparina, Hidromorfona, Hidroxizina, Idarrubicina, Ifosfamida, Impenem con cilastatina, Lorazepam, Manitol, Mecloretamina, Meperidina, Mesna, Metotrexato, Metilprednisona, Metoclopramida, Metronidazol, Miconazol, Minociclina, Mitomicina, Mitoxantrona, Morfina, Nalbufina, Netilmicina, Ondasetrón, Pentostatina, Piperacilina, Plicamicina, Cloruro de Potasio, Prochlorperazina, Ranitidina, Tenipósido, Tiotepa, Ticarcilina, Ticarcilina con clavulanato, Tobramicina, Vancomicina, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina. Incompatible: Anfotericina, Clorpromazina. OBSERVACIONES: A temperaturas mayores de 25°C, se reduce su estabilidad. En aproximadamente 1 h aparece precipitado, por lo que debe ser usado inmediatamente.



**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATI BLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Mesna (Mercaptoetanol Sulfonato de Sodio)</p> <p><i>Uromitexan</i>® <i>Uromes</i>® Frasco ampula: 200 mg/2ml, 400mg/4 ml. Conservación: T Refr, PL. pH:7.5 a 8.5</p>	SSF-SGI	20 mg/ml	PI	15 min	250-750 ml	TA: 24 h T Refr : 2 d	<p>Compatible: SSF, SGI, Ciclofosfamida, Hidroxizina, Ifosfamida. Compatible en el sitio Y: Acetato de Sodio, Alopurinol, Amifostina, Aztreonam, Bicarbonato de Sodio Cefepima, Doxorubicina Liposomal, Etopósido, Filgrastim, Fludarabina, Gemcitabina, Granisetron, Metotrexato, Ondansetrón, Paclitaxel, Piperacilina con Tazobactam, Sargramostin, Topotecan, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina. Incompatible: Carboplatino, Cisplatino, Clorpromazina, Mostaza Nitrogenada.</p>
<p>Metotrexate <i>Trixilem</i>® Frasco ampula: 50 mg, 500 mg Conservación: TA, PL. pH: 7.5 a 9</p>	SSF-SGI	≤25 mg/ml	PI IC IT	4-20 h	50ml-1.00 L	TA: 5 d en PVC T Refr : 20 d en PVC PL	<p>Compatible: SSF, SGI, Aminoacidos al 4.25 % con glucosa al 25 %, Bicarbonato de Sodio, Cefolatina, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Fluorouracilo, Hidroxizina, Imipenem con cilastatina, Mercaptopurina, Ondansetrón, Vincristina. Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Asparaginasa, Aztreonam, Bleomicina, Cefepima, Ceftriaxona, Cimetidina, Cisplatino, Daunorrubicina, Difenhidramina, Doxorubicina, Doxorubicina Liposomal, Etopósido, Famotidina, Filgrastim, Fludarabina, Furosemida, Ganciclovir, Granisetron, Heparina, Hidromorfona, Leucovorina, Lorazepam, Mesna, Metilprednisolona, Mitomicina, Morfina, Nitrato de Galio, Oxacilina, Paclitaxel, Piperacilina con Tazobactam, Ranitidina, Sargramostin, Tenipósido, Tiotepa, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina. Incompatible: Dexametasona, Droperidol, Gemcitabina, Heparina Sodica, Idarrubicina, Ifosfamida, Midazolam, Metoclopramida, Nalbufina, Prednisolona, Prometazina, Profopof, Sulfato de Bleomicina, Ranitidina.</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Mitomicina C <i>Mitocin</i> <sup>®</sup> <i>Mytomycin-C</i> * Frasco ampula: 2 mg, 10 mg Conservación: TA, PL.	SSF	≤0.12 mg/ml	PI	20-30 min	250-500 ml	TA: 12	Compatible: SSF, Dexametasona, Hidrocortisona. Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Bleomicina, Ciclofosfamida, Cisplatino, Doxorrubicina, Doxorrubicina Liposomal, Droperidol, Fluorouracilo, Furosemida, Leucovorina, Metotrexato, Metoclopramida, Ondasetrón, Tenipósido, Tiotepa, Vinblastina, Vincristina. Incompatible: Aztreonam, Cefepima, Filgastrim, Gemcitabina, Piperacilina con tazobactam, Sargramostim, Vinorelbina.
Mitoxantrona <i>Formixan</i> <sup>®</sup> <i>Novantrone</i> * Frasco ampula: 20 mg/20 ml. Conservación: TA, PL. p H: 3 a 4.5	SSF-SGI	≤0.5mg/mL	PI	10-30 min. Minimo: 3 min	50-250 ml	TA: 48 h en PVC T Refr: 7 d	Compatible: SSF, SGI, Ciclofosfamida, Citarabina, Cloruro de Potasio, Fluoracilo. Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Filgastrim, Fludarabina, Gemcitabina, Ondasetrón, Sagramostim, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina. Incompatible: Aztreonam, Cefepima, Doxorrubicina Liposómica, Heparina, Panclitaxel, Piperacilina, Piperacilina con Tazobactam, Propofol.
Oxaliplatino <i>Eloxatin</i> <sup>®</sup>  Frasco ampula: 50 mg/10ml, 100 mg/20ml Conservación: T Refr.	SGI (Solo)	≤5mg/mL	PI	2-6 h	250-500 ml	TA: 24 h T Refr:48 h	Compatible: SGI, Leucovorina Cálrica Compatible en el sitio Y: folinato (leucovorina cálcica) Incompatible: Soluciones alcalinas (bicarbonato de sodio), Fluorouracilo.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Paclitaxel</p> <p><i>Bristaxol®</i> <i>Praxel®</i></p> <p>Frasco ampula: 300 mg/10 ml. Conservación: T Refr, pH: 4.4 a 5.6</p>	SSF-SGI	0.3-0.6 mg/ml y hasta 1.2 mg/ml	PI IC	3-6 h	500- 1.00 L	TA: 27 h en el intervalo de concentraciones indicadas.	<p>Compatible: Carboplatino, Doxorubicina.</p> <p>Compatible en el sitio Y: Aciclovir, Amikacina, Aminofilina, Ampicilina con Sulbactam, Bicarbonato de Sodio, Bleomicina, Carboplatino, Cefepima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciclofosfamida, Citarabina, Cloruro de Potasio, Dacarbazina, Dexametasona, Difenhidramina, Doxorubicina, Droperidol, Etopósido, Famotidina, Fluconazol, Fluorouracilo, Furosemida, Ganciclovir, Gemcitabina, Gentamicina, Granisetron, Haloperidol, Heparina, Hidrocortisona, Ifosfamida, Linezolid, Lorazepam, Manitol, Mesna, Metotrexate, Metoclopramida, Morfina, Nalbufina, Ondansetrón, Pentostatina, Propofol, Ranitidina, Sulfato de Magnesio, Tiotepa, Vancomicina, Vinblastina, Vincristina.</p> <p>Incompatible: Amfotericina, Clorpromazina, Doxorubicina Liposomica, Hidroxizina, Metilprednisona, Mitroxantrona, PVC (Bolsas y equipos de infusión).</p> <p>SGI 5% preferente infundir a través de filtro de 0.22 micras, especial.</p>
<p>Pentostatina</p> <p>Frasco ampula: 10 mg/5 ml. Conservación: TA, pH:</p>	SSF-SGI	0.05-2 mg/ml	PI	15-30 min	25-50 ml	TA: 72h	<p>Compatible: SSF, SGI, Ciclofosfamida, Hidroxizina, Ifosfamida,</p> <p>Compatible en el sitio Y: Paclitaxel, Ondansetrón.</p> <p>Incompatible: Evitar administración con fludarabina (toxicidad pulmonar aditiva).</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Rituximab <i>Mabthera</i> <sup>®</sup> Frasco ampola: 10 mg/10 ml, 50 mg/50 ml. Conservación: T Refr, PL.	SSF-SGI	1-4mg/mL	PI Lento	3-8 h La velocidad inicial: 50 mg/h. Aumentarla 50 mg/h cada 30 min. Velocidad de infusión máxima: 400 mg/ h (si aparecen efectos adversos disminuir o parar la infusión).	Indicado por la concentración de (1-4 mg/ml)	TA:12 h T Refr: 24h	Compatible: SSF,SGI Incompatible: No se ha observado incompatibilidades entre Rituximab, y cloruro de polivinilo o bolsas de polietileno o equipos de infusión.
Tenipósido  <i>Vumon</i> <sup>*</sup> Frasco ampola: 50 mg/5 ml. Conservación: TA, PL Antineoplásico  pH:5	SSF-SGI	≤0.4 mg/ml A concentraciones ≥ 0.4 mg/ml disminuye el tiempo de estabilidad.	PI	30-60 min No bolos. Ni infusión rápida (puede causar hipotensión). Puede Haber reacciones de hipersensibilidad durante La infusión.	500-1000 ml	TA: 24h en SSF (0.1-0.4 mg/ml) TA: 24h en SGI (0.1-0.2 mg/ml) Usar material de Vidrio.	Compatible: SSF, SGI, Compatible en el sitio Y: Aciclovir, Alopurinol, Amifostina, Amikacina, Aminofilina, Ampicilina, Ampicilina con Sulbactam, Anfotericina B, Bicarbonato de Sodio, Bleomicina, Bumetanida, Buprenorfina, Carboplatino, Carmustina, Cefotaxima, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Ciclofosfamida, Cimetidina, Ciprofloxacino, Citarabina, Cloruro de Potasio, Dactinomicina, Daunorrubicina, Dexametasona, Difenhidramina, Doxorubicina, Etopósido, Fluconazol, Fludarabina, Fluorouracilo, Furosemida, Ganciclovir, Gemcitabina, Gentamicina, Gluconato de Calcio, Haloperidol, Heparina, Hidrocortisona, Ifosfamida, Imipenem con Cilastatina, Leucovorina, Lorazepam, Manitol, Mecloretamina, Mesna, Metotrexate, Metilprednisolona, Metoclopramida, Metronidazol, Midazolam, Mitomicina, Mitoxantrona, Morfina, Nalbufina, Nitrato de Galio, Ondansetrón, Ranitidina, Sargramostim, Tiotepa, Ticarcilina con Clavulanato, Vancomicina, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina. Incompatible: Idarrubicina. OBSERVACIONES: Utilizar de preferente vidrio, administrar lentamente para evitar hipotensión. La inestabilidad física en la solución acuosa depende del tiempo, de la concentración, del tipo de solución y del envase.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<p>Tiotepa Onco-Tiotepa* Frasco ampola: 10 mg Conservación: T Refr, PL</p> <p>pH: 5.5 a 7.5</p>	SSF-SGI	<2.5 mg/ml IV <1 mg/ml vesical	IV	15 min	30-60 ml	TA: 7 d (0.25 mg/ml) en PVC	<p>Compatible: SSF, SGI, Compatible en el sitio Y: Aciclovir, Alopurinol, Amifostina, Amikacina, Aminofilina, Ampicilina, Ampicilina con Sulbactam, Anfotericina, Aztreonam, Bicarbonato de Sodio, Bleomicina, Bumetanida, Buprenorfina, Carboplatino, Carmustina, Cefepime, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Ciclofosfamida, Cimetidina, Ciprofloxacino, Citarabina, Cloruro de Potasio, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Dexametasona, Difenhidramina, Dobutamina, Dopamina, Doxorubicina, Etopósido, Filgastrim, Fluconazol, Fludarabina, Fluorouracilo, Furosemida, Ganciclovir, Gemcitabina, Gentamicina, Granisetron, Gluconato de Calcio, Haloperidol, Heparina, Hidrocortisona, Idarrubicina, Ifosfamida, Imipenem con Cilastatina, Leucovorina Cálcica, Lorazepam, Manitol, Mesna, Metotrexate, Metilprednisolona, Metoclopramida, Metronidazol, Mitomicina, Mitoxantrona, Morfina, Nalbufina, Nitrato de Galio, Ofloxacino, Ondansetrón, Vinblastina, Paclitaxel, Piperacilina, Ranitidina, Tenipósido, Vancomicina, Vinblastina, Vincristina. Incompatible: Cisplatino, Filgastrim, Minociclina</p>
<p>Topotecan Frasco ampola: Conservación:</p>	SSF-SGI	25-50 mcg/ml Antes de administrar, el recuento de neutrofilos debe ser >1.5 /mm <sup>3</sup> , plaquetas >100.00/ mm <sup>3</sup> , y Hb>9 g/l.	PI	15-30 min	El indicado por la concentración	TA :24 h T. Refr: 7 d	<p>Compatible: SSF, SGI, Compatible en el sitio Y: Carboplatino, Ciclofosfamida, Cimetidina, Cisplatino, Doxorubicina, Etopósido, Gemcitabina, Granisetron, Ifosfamida, Metilprednisolona, Metoclopramida, Ondansetrón, Paclitaxel, Vincristina.</p>

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRA CIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<b>Vinblastina</b> (Sulfato de Vinblastina) <i>Lemlastine</i> ® Frasco ampula: 10 mg Conservación: T Refr, PL. pH 3.5 a 5.5	SSF-SGI	<0.25 mg/ml	PI	15-30 min	50-100 ml	T Ref:24 h	Compatible: SSF, SGI, Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Aztreonam, Ciclofosfamida, Cisplatino, Doxorubicina Liposomal, Droperidol, Filgrastim, Fludarabina, Fluorouracilo, Gemcitabina, Leucovorina, Metotrexate, Metoclopramida, Mitomicina, Ondansetrón, Paclitaxel, Piperacilina CON Tazobactam, Sargramostim, Tenipósido, Vincristina, Vinorelbina. Incompatible: Cefazolina, Furosemida, Heparina Sodica. OBSERVACIONES: No se recomienda combinar con otros medicamentos debido a que se puede alterar el pH de estabilidad de vinblastina. En perfusiones de larga duración se incrementa la posibilidad de flebitis y aumenta el riesgo de extravasación.
<b>Vincristina</b> (Sulfato de Vincristina) <i>Oncovin</i> ® <i>Vintec</i> ® Frasco ampula: 1 mg Diluyente contenido: Cloruro de Sodio 0.9%, Alcohol Bencílico. Conservación: TA pH: 3.5 a 5.5	SSF-SGI	0.1-0.5 mg/ml	PI	15-20 min	50-100ml	T Refr: 24 h	Compatible: SSF, SGI, Bleomicina, Citarabina, Doxorubicina, Fluorouracilo, Metotrexate. Compatible en el sitio Y: Alopurinol, Amifostina, Aztreonam, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Doxorubicina Liposomal, Droperidol, Filgrastim, Fludarabina, Gemcitabina, Granisetron, Heparina, Leucovorina, Metoclopramida, Mitomicina, Ondansetrón, Paclitaxel, Piperacilina con Tazobactam, Sargramostim, Tenipósido, Vinblastina, Vinorelbina Incompatible: Bicarbonato de Sodio, Cefepima, Furosemida, Idarrubicina. OBSERVACIONES: No administrar por vía intratecal, porque se producirá la muerte del paciente. No utilizar filtros de ésteres de celulosa de 0.22 µm, por pérdida de potencia.

**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACIÓN FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
<b>Trastuzumab</b>  <i>Herceptin®</i> Frasco ampola: Sol. Inyectable : 440 mg/20 ml Conservación: T Refr.	SSF	No existen datos	PI	90 min	250 ml El Herceptin debe ser manejado cuidadosamente durante su reconstitución. La formación de espuma excesiva durante el proceso de reconstitución o de agitación puede provocar problemas con la cantidad de Herceptin que se retira del frasco. Es común que se forme una delgada capa de espuma después de la reconstitución del producto. Mantenga el vial sin movimientos durante aprox. 5 min.	TA :24 h T. Refr: 28 d	Compatible: SSF. Incompatible: SGI No se ha observado que existan incompatibilidades entre el Herceptin y las bolsas de cloruro de polivinilo o de polietileno. La solución de dextrosa al 5% no debe ser utilizada porque causa agregación de la proteína. Herceptin no se debe ser mezclado o diluido con otros medicamentos. La preparación reconstituida de Herceptin es una solución transparente, incolora a amarillo claro y no debe contener partículas visibles.



**TABLAS DE ADMINISTRACIÓN, ALMACENAMIENTO, COMPATIBILIDAD, CONSERVACIÓN, RECONSTITUCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, CITOSTÁTICOS Y CITOPROTECTORES.**

MEDICAMENTO ABREVIATURA PRESENTACIÓN COMERCIAL Y ALMACENAMIENTO	FLUIDO COMPATIBLE	CONCENTRACION FINAL	ADMINISTRACIÓN			TIEMPO DE ESTABILIDAD EN MEZLAS INTRAVENOSAS	COMPATIBILIDAD OBSERVACIONES
			VIA	TIEMPO	VOLUMEN		
Vindesina <i>Enison*</i>  Frasco ampula: 5 mg Conservación: T Refr. PL. pH: 4.2 a 4.5	SSF-SGI	0.01-0.3mg/ml	PI	15-20 min	50-100ml	TA: 24 h, PL	Fotosensible. No intratecal.
Vinorelbina <i>Navelbine®</i>  Frasco ampula:5 mg. Conservación: T Refr, PL pH: 3.5	SSF-SGI	0.5-2 mg/ml	PI	15-20 min	50-100ml	TA: 24 h y en luz de día.	Compatible: SSF, SGI, Compatible en el sitio Y: Amikacina, Aztreonam, Bleomicina, Bumetanida, Buprenorfina, Butorfanol, Gluconato de Calcio, Carboplatino, Carmustina, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftizoxima, Ciclofosfamida, Cimetidina, Cisplatino, Citarabina, Clorpromazina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunomicina, Dexametaxona, Difenhidramina, Doxorubicina Liposósimica, Doxicilina, Droperidol, Etopósido, Famotidina, Filgrastim, Fluconazol, Fludarabina, Fluorouracilo, Nitrato de Galio, Gemcitabina, Gentamicina, Haloperidol, Heparina, Hidrocortisona, Hidromorfona, Hidroxizina, Idarrubicina, Ifosfamida, Imipenem con cilastatina, Lorazepam, Manitol, Mecloretamina, Meperidina, Mesna, Meetotrexate, Metoclopramida, Metronidazol, Mitoxantrona, Morfina, Nalbufina, Netilmicina, Ondasetrón, Tenipósido, Vinblastina, Vincristina, Vindesina. Incompatible: Aciclovir, Alopurinol, Aminofilina, Amfotericina, Bicarbonato de Sodio, Cefazolina, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cotrimoxazol, Furosemida, Ganciclovir, Metilprednisolona, Mitomicina, Tiotepa.

d: Días h: Horas . IC: Infusión Continua IM: Intramuscular IT: Intratecal min: Minutos ml: mililitros PI: Perfusión Intravenosa PL: Protegido de la Luz SGI: Suero Glucosado 5% SSF: Cloruro de Sodio al 0.9% en agua inyectable TA: Temperatura Ambiente 20 a 25°C T Refr: Temperatura en Refrigeración 4-8°C SC: Subcutanea UI: Unidades Internacionales \*: Medicamento extranjero ®: Marca Registrada.

Referencias

The Cytotoxic Handbook. Michael Allwood, Andrew Stanley, Patricia Wright. 4th Edition 2002

Micromedex

Fichas técnicas de cada medicamento

1.- Trissel LA., "Handbook on injectable drugs". Fourth edition. Bethesda, U.S.A. American Society of Hospital Pharmacists.2004

2.- Sociedad Española de Farmacéutica de Hospitales. "Medicamentos Citostáticos". 2ª edición. Zaragoza, España.

3.- Domecq Jeldres, C y otros autores (1996), Manual de Manejo de Medicamentos Citostáticos, Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Santiago de Chile.

---

### 23. Control de calidad después del proceso de elaboración

Tras el proceso de elaboración de la mezcla y después de exponerla a las condiciones a las que se referirá nuestro estudio (tiempo, temperatura, luz, envasado, etc), debe someterse a unos controles específicos.

#### 23.1 Controles físicos

Dada la repercusión que tiene sobre los procesos físicos y químicos, el control del pH debe realizarse rutinariamente, mediante el uso de un pH-metro calibrado. El pH de la mezcla final debe ser además compatible con los fluidos biológicos, para evitar el daño celular. Las principales manifestaciones físicas de inestabilidad de las mezclas intravenosas son la precipitación, cambio de color, formación de gas y turbidez, que deben controlarse, además de comprobar que el envase no presenta pérdidas o rotura. La precipitación es la incompatibilidad más frecuente, y posiblemente, la más peligrosa por el riesgo de provocar trombos cuyas consecuencias clínicas pueden ser muy variables, desde manifestaciones locales como flebitis a la muerte por embolia. Uno de los principales factores que influyen en la precipitación es el pH. En este sentido es preciso recordar la posibilidad de que ácidos orgánicos y bases amínicas precipiten en forma de sus sales solubles cuando son adicionadas a fluidos intravenosos cuyo pH sea dos unidades mayor que el correspondiente pKa del ácido o la base libre, respectivamente.

La inspección visual permite la detección de partículas visibles al ojo humano (mayores de 50 micras), pero esto no es suficiente (figura 31).

El cambio de color se observa mediante inspección visual, y es sugerente de reacciones químicas, cuyos productos de reacción deberían ser identificados mediante otras técnicas.

La formación de gas es un fenómeno que puede tener mayor trascendencia y es habitual cuando se utilizan aditivos con un pH fuertemente ácido o básico.

Los procesos de turbidez y nebulización pueden ser pasajeros y en ocasiones pasar desapercibidos para el preparador. Su mayor inconveniente consiste en la posibilidad de precipitación con el tiempo, o ser fuente de partículas subvisibles (inferior a 40  $\mu\text{m}$  de diámetro). Para determinar la existencia de estos fenómenos se emplean las técnicas de nefelometría y turbidimetría, que están basadas en la medición de la intensidad de la radiación dispersada. También un punto clave para control físico es la identificación de la mezcla.<sup>49</sup>



Figura 31. Control físico de la mezcla Intravenosa.

---

### 23.2 Controles físico-químicos

Al realizar una mezcla intravenosa no cabe duda de que se alteran de forma importante las características de sus componentes primarios, siendo necesario conocer las consecuencias en cuanto a pérdida de actividad o aparición de toxicidad.

Desde el punto de vista de su eficacia, es necesario determinar el “periodo de validez” (T90): tiempo en el cual una determinada mezcla intravenosa alcanza un porcentaje de pérdida superior al 10%. El objetivo es lógicamente que no se administre ninguna mezcla con una pérdida de actividad inaceptable. Sin embargo, podría darse el caso de que los productos de degradación de la mezcla fueran tóxicos. Por ello es imprescindible el disponer de técnicas que permitan no sólo la cuantificación de moléculas, sino la identificación de otras diferentes a las inicialmente incluidas en la mezcla. Una de las más utilizadas es la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), un procedimiento de separación en el que la fase móvil es un líquido y la fase estacionaria, contenida en una columna, está constituida por un sólido de granulometría fina. La HPLC se basa en fenómenos de adsorción, reparto, intercambio iónico y exclusión.

El sistema de detección empleado, generalmente la espectrofotometría de absorción, permite determinar las cantidades de las sustancias de interés así también como la formación de productos intermedios indeseables.

La identificación cualitativa se determina mediante los tiempos de retención (propiedad característica de cada molécula) basándose siempre en el uso de unos patrones comparativos definidos en farmacopea. A partir de los datos obtenidos, se calcula el contenido del componente o componentes, determinando la superficie del pico o picos en relación a su superficie total.

Otra técnica aplicable, aunque menos utilizada, es la espectroscopía UV-Visible molecular: la absorción de la radiación electromagnética en el rango UV-Visible por parte de las moléculas de una muestra puede utilizarse para la identificación de compuestos así como para el análisis cuantitativo de muestras mediante la aplicación de la Ley de Beer y la comparación con patrones de concentración conocida.<sup>44</sup>

### 23.3 Controles biológicos

Es recomendable un control microbiológico con el fin de disminuir la incidencia de infección nosocomial en enfermos sometidos a terapia intravenosa. Un método habitual es la siembra de alícuotas de la mezcla final. Si se realiza sistemáticamente podrían tomarse muestras aleatorias de varios productos finales.

## 24. Etiquetado y dispensación

En lo que hace referencia a la identificación de la preparación, la etiqueta debe contener información sobre:

1. Identificación del paciente (nombre, apellidos, número de expediente).
2. Servicio (ubicación)
3. Contenido de la preparación (medicamento, dosis, volumen final, tipo de suero, tiempo y vía de administración).
4. Datos de la preparación (fecha de elaboración, fecha de administración, de caducidad y quien la elaboró), condiciones de conservación (figura 32, 33).<sup>21</sup>


	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA</b> <b>Central de Mezclas Citostáticos Intravenosos</b> <b>QUIMIOTERAPIA</b>			
	Paciente: _____		Expediente: _____	
Edad _____	Sexo _____	F	M	PESO _____ Kg
Estatura _____	SC. _____			
Alergias _____		Diagnostico: _____		Servicio/Cama: _____
Prescripción: _____				
Medico				
Responsable: _____		Ced _____		
Farmacéutico				
Responsable: _____		Ced _____		
Fecha _____ de				
elaboración: _____		Caducidad: _____		
Condiciones de almacenamiento _____		Vel de Infusión: _____		
<b>MANEJESE CON PRECAUCIÓN</b>				
<b>Desechese como material biopeligroso</b>				

Figura 32. Elaboración de Etiqueta.



Figura 33. Pegado de la Etiqueta.

---

## 25. Dispensación y distribución de mezclas con agentes citostáticos

Antes de la dispensación del producto final, éste debe reunir una serie de requisitos imprescindibles para poder garantizar su calidad y seguridad. El envase que contiene el citostático debe garantizar la resistencia mecánica a golpes y presión con el fin de evitar derrames de fármaco. Asimismo, el envase debe ser de un material compatible con todos los citostáticos de los que se dispone (anexo1).

Algunas recomendaciones:

- Los citostáticos una vez preparados deben transportarse hasta las unidades clínicas donde se va a ser empleados.
- Los citostáticos deben protegerse en envases impermeables que eviten las fugas en caso de rotura o derrame. Los puntos de inyección del medicamento a los envases, bolsas o frascos de fluidos intravenosos donde se han disuelto deben sellarse tras su adicción o reconstitución.
- Para la distribución de citostáticos no deben emplearse sistemas como el tubo neumático por el riesgo de contaminación que podría suponer la rotura accidental de alguno de ellos.
- El personal que distribuya los citostáticos debe conocer el tipo de producto que transporta y conocer las medidas de actuación en caso de exposición o derrame durante el transporte se recomienda que lleve puesto guantes y se lave las manos después de su retirada.
- El recipiente donde se transporta las mezclas citostáticas debe ser resistente y estar con correctamente identificado.
- No debe transportarse junto a medicamentos de otro tipo, ni emplear el recipiente donde se transportan para el transporte de otros medicamentos.<sup>45</sup>

## 26. Medidas en caso de exposición o derrame

Es importante disponer de un procedimiento de actuación en caso de exposición o derrame. El personal que trabaja en la unidad debe conocer el procedimiento y tener fácil acceso al material necesario para poder actuar de manera rápida y eficaz. Siempre que se produzca una exposición aguda o derrame debe comunicarse al farmacéutico responsable y posteriormente al médico de vigilancia de la salud con el fin de que lo tenga en consideración y lo añada al historial médico de la persona afectada.

### ***Exposición accidental***

Si la exposición al fármaco se ha producido sólo en el equipo de protección, sin que haya contacto cutáneo, se deben quitar los guantes y toda la ropa contaminada y tirarla siguiendo las recomendaciones de residuos citostáticos; a continuación se deben lavar las manos inmediatamente con agua y jabón.

- En caso de que se produzca contacto cutáneo, se deben lavar las manos de forma cuidadosa con abundante agua y jabón suave durante 10 minutos; además, un especialista debe examinar la zona expuesta si se ha producido irritación o laceración del área afectada.
- Si la exposición ha sido a mitomicina C (MM-C), para el lavado se empleará bicarbonato sódico 1M.
- En el caso de que se produzca un corte con aguja o vidrio se debe lavar la zona con abundante jabón y agua tibia, y si se trata de una herida profunda, debe examinarla un especialista.

- 
- En caso de que se hubiera producido inoculación del fármaco, no retirar la aguja e intentar aspirar el medicamento inyectado, lavar la zona con agua abundante, proceder como en caso de extravasación; en caso de lesión importante, acudir a un especialista.
  - Exposición ocular accidental, lavar los ojos con agua abundante durante 15 minutos, aplicar una solución de cloruro sódico 0.9%; si la persona utiliza lentes de contacto, quitarlas inmediatamente y lavarse los ojos según lo indicado, acudir a un especialista en oftalmología.

### **Derrames**

Los derrames accidentales se pueden producir en cualquiera de los procesos en que se encuentran presentes los citostáticos (almacenamiento, preparación, transporte, y/o administración).

La limpieza del derrame se hará de la forma siguiente:

#### **Dentro de la CSB**

- Mantener conectado el flujo de la CSB.
- Ponerse la indumentaria protectora en el siguiente orden: lavado de manos -> Gorro -> Mascarilla -> primer par de guantes -> bata -> segundo par de guantes.
- Aproximar a la CSB el contenedor de citostáticos.
- Cubrir el producto derramado con gasas humedecidas en alcohol de 70%.
- Con ayuda de gasas, retirar los residuos y depositarlos en una bolsa de plástico. Cerrar la bolsa y tirarla en el contenedor de citostáticos. Si hay restos de vidrio, retirarlos con mucho cuidado evitando cualquier corte o pinchazo y depositarlos en el contenedor de agujas.
- En caso de que la superficie de trabajo sea agujereada se debe levantar para poder realizar la limpieza de la parte inferior.
- Limpiar después varias veces la CSB con alcohol de 70%.
- Tirar la ropa utilizada en el contenedor de citostáticos.

#### **Fuera de CSB**

- Si el fármaco entra en contacto con el manipulador, proceder de acuerdo a las normas de exposición accidental descritas en el apartado anterior.
- Ponerse la indumentaria protectora en el siguiente orden: Gorro -> Mascarilla -> Gafas protectoras -> Zapatones -> primer par de guantes -> bata -> segundo par de guantes.
- Si es posible, aproximar a la zona del derrame el contenedor de citostáticos.
- Para evitar la formación de aerosoles, los líquidos se deben recoger con paños absorbentes y los sólidos y polvo con gasas humedecidas en alcohol de 70%.
- Con ayuda de un paño, retirar los restos de viales o envases que pueda haber; si hay restos de vidrios, retirarlos con mucho cuidado evitando cualquier corte o pinchazo.
- Retirar los productos con ayuda de un recogedor y una escoba de un solo uso. Antes de retirar las gasas, asegurar que todo el líquido derramado queda empapado en las gasas o paños de recogida con el fin de evitar salpicaduras. Introducir los residuos en doble bolsa de plástico.
- Los productos recogidos se tratarán de acuerdo a las normas establecidas para residuos citostáticos.
- Limpiar el área afectada progresivamente desde la zona menos contaminada hacia la más contaminada. Finalmente se lavará la zona tres veces con una solución de detergente alcalino y después con agua limpia.<sup>42</sup>



---

## 27. Procedimiento en caso de extravasación de agentes citostáticos

La extravasación se define como la salida de líquido intravenoso hacia el espacio perivascular y subcutáneo, motivado por factores propios del vaso, o accidentales, derivados del desplazamiento de la cánula fuera del lugar de venopunción (figura 34). Los tejidos circundantes en los que penetra el tóxico presentan una baja capacidad de neutralización y de dilución de éste, lo que permite que su acción agresiva persista, causando lesiones de gravedad dependientes de las características tóxicas del citostático, de los excipientes y de la cantidad extravasada (definida por la concentración de la solución y la cantidad de fármaco extravasado).<sup>45</sup>



Figura 34. Extravasación de agentes citostáticos.



Una de las principales complicaciones en la administración de medicamentos citostáticos, es la posibilidad de que se produzca una extravasación de éstos lo que podría ocasionar grave daño al paciente, dependiendo del tipo de antineoplásico que se este utilizando (tabla 14).

Vesicantes	Irritantes	Irritantes leves
Actinomicina-D	Bleomicina <sup>a</sup>	Asparaginasa
Amasacrina	Bortezomib	Citarabina
Cisplatino <sup>b</sup>	Busulfano <sup>a</sup>	Fludarabina
Clormetina	Carboplatino <sup>a</sup>	Gemcitabina <sup>a</sup>
Daunorrubicina	Carmustina <sup>a</sup>	Irinotecán
Doxorubicina	Ciclofosfamida <sup>a</sup>	Melfalán
Epirubicina	Cisplatino <sup>b</sup>	Metotrexato <sup>a</sup>
Estreptozocina	Dacarbacina <sup>a</sup>	Pegaspargasa
Idarubicina	Daunorubicina Liposomal	Pemetrexed
Mitomicina-C	Docetaxel <sup>a</sup>	Pentotatina
Mitoxantrona <sup>a</sup>	Doxorubicina Liposomal	Raltitrexed
Panclitaxel <sup>a</sup>	Etoposido	Topotecan
Plicamicina	Floxuridina	
Viblastina	Fluorouracilo <sup>a</sup>	
Vincristina	Ifosfamida <sup>a</sup>	
Vindesina	Mitoguazona	
Vinorelbina	Oxaliplatino	
	Teniposido	
	Tiotepa <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Clasificación controvertida, según el autor consultado podría encontrarse en un grupo u otro.

<sup>b</sup> Se considera vesicante cuando se extravasa más de 20 ml o en concentración superior a 0.4 mg/ml

Tabla 14. Capacidad de agresión tisular de los citostáticos.

Según la capacidad de agresión tisular los citostáticos se clasifican:

- **Vesicantes o frecuentemente asociados a necrosis:** Los fármacos vesicantes pueden producir irritación intravascular, ulceración y necrosis de los tejidos durante la extravasación.
- **Irritantes:** aunque raramente necrosantes: La irritación local produce dolor local en el punto de inyección, sensación de ardor y/o signos de inflamación local y flebitis. Los excipientes de algunos citostáticos como el etanol, polisorbato 80 o Cremono-phor®EL, pueden aumentar las propiedades irritantes de las formulaciones.
- **No agresivos o irritantes leves:** Existe controversia en la clasificación de determinados citostáticos; los datos varían según la bibliografía consultada. Hay que considerar que concentraciones elevadas de citostáticos no vesicantes pueden ser agresivas.

Se debe de considerar:

**a) Factores de riesgo:**

Asociados al paciente:

- 1) Casos en los que existe un mayor riesgo de sufrir extravasaciones.
- 2) Pacientes que no puedan comunicar la sensación de dolor que se produce durante la extravasación.
- 3) Paciente con historia de enfermedades vasculares periféricas, diabetes, síndrome de Raynaud.
- 4) Pacientes que han recibido previamente radioterapia en la zona de punción.
- 5) Pacientes sometidos a terapia intravenosa previa de larga duración.
- 6) Elección inapropiada de la cánula intravenosa utilizada
- 7) Realización de la administración por personal con escasa experiencia.
- 8) Localización inapropiada de la punción.

---

Asociados al fármaco:

- 1) Tipo de fármaco: Existe un mayor riesgo con los fármacos clasificados como vesicantes.
- 2) Concentración del fármaco: Cuando mayor es la concentración mayor es el riesgo de lesión tisular.
- 3) Duración de la administración: Cuando mas lentamente se administra el medicamento menor cantidad se extravasa, por otro lado, también se detecta con mayor dificultad.

**b) Identificación:** La identificación de la extravasación debe ser lo más precoz posible. La extravasación de un fármaco citostático produce los siguientes síntomas locales: inflamación, eritema, dolor, frio, aspectos eritematoso o pálido, sensación local de calor y quemazón. Estos síntomas se confirman por disminución del flujo de la infusión y ausencia de retorno venoso en la aspiración. Es importante tener en cuenta que la extravasación no tiene por qué producirse cerca del punto de inyección, ésta puede verificarse en un punto de la vena diferente al de la venopunción, relacionado con extracciones sanguíneas o venopunciones previas en un punto distal de la misma vena. También pueden observarse signos de extravasación en el lugar donde se había producido una extravasación previa, al administrar de nuevo el mismo citostático aunque sea en un lugar diferente. Es posible que el paciente no presente ningún síntoma o que éstos sean leves. En ocasiones, la lesión por extravasación no se manifiesta totalmente hasta 4 o 12 semanas después de la administración. La extravasación se puede confundir con ciertas reacciones adversas propias de los citostáticos.

**c) Prevención:** Las principales medidas a tomar son:

- 1.- Ejecución por personal con experiencia. Debe conocer los medicamentos que administra, efectuar la dilución correcta, administrarlo a la velocidad adecuada y mantener una vigilancia cuidadosa.
- 2.- Elección correcta del lugar de la punción. Se debe elegir un vaso con gran flujo que permita una dilución rápida.
- 3.- Elección correcta de la cánula. No debe pincharse directamente con la aguja.
- 4.- Correcto método de administración.

**d) Tratamiento de la extravasación:** Cuando se produce una extravasación es importante actuar lo más rápido posible. Las medidas generales que se deben tomar y que son aplicables a todos los citostáticos son las siguientes:

- 1.- Suspender inmediatamente la administración. Retirar cualquier cantidad de fármaco que queda en la vía de administración.
- 2.- Aspirar el máximo de fármaco extravasado.
- 3.- Extraer 5-10 ml de sangre a través de la vía, para intentar eliminar la mayor cantidad posible del medicamento extravasado.
- 4.- Aunque, algunos autores consideran que la aspiración del tejido subcutáneo es dolorosa y poco efectiva, sólo si se forman vesículas subcutáneas apreciables, se puede aspirar con una aguja de insulina la máxima cantidad de líquido posible. Se devera evaluar en cada caso de forma individual la realización o no de esta técnica.
- 5.- Si es posible, inyectar 5-10 ml de suero salino en el área infiltrada para diluir el citostático.
- 6.- Si se aprecia alguna ampolla subcutánea, extraer su contenido con aguja fina.
- 7.- Administrar el antídoto si existe (consultar al médico y al servicio de Farmacia). Alternativa, el antídoto puede administrarse a través de la venopunción antes de retirar la aguja.
- 8.- Elevar la extremidad y aplicar hielo (otros autores prefieren la aplicación de calor, al menos frente a los alcaloides de la vinca).
- 9.- Registrar y documentar ampliamente el accidente.
- 10.- Evitar la fotoexposición de la zona afectada en caso de que el fármaco extravasado sea dacarbacina, 5FU o MM-C.

- 
- 11.-Localizar un Kit de extravasación (ver tabla 15) y leer las instrucciones correspondientes a medidas generales y las que afectan al fármaco extravasado.
  - 12.-Realizar controles a las 24-48 horas y a la semana de la extravasación en pacientes hospitalizados. Indicar a los pacientes ambulatorios que si persiste el dolor después de 48 horas, deberá consultar al médico.
  - 13.-No aplicar vendajes compresivos en la zona extravasada.
  - 14.-Llevar a cabo un seguimiento continuo y, si se requiere, aplicar cirugía plástica en la zona afectada.
  - 15.-En caso de pinchazo accidental:
    - Tratar de extraer el máximo de sangre para expulsar parte del fármaco introducido.
    - Lavar la zona con agua abundante.
    - Tratar la zona como si de un accidente de extravasación se tratara.
    - Mantener vigilancia diaria de la zona afectada durante una semana como mínimo.
  16. Avisar al médico responsable.

Kit de extravasación	
Localización	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unidades de hospitalización</li> <li>• Hospital de día</li> </ul>
Composición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolo de tratamiento de la extravasación del hospital que incluya la clasificación de los citostáticos según su agresividad.</li> <li>• Antídotos específicos: DMSO, tiosulfato sódico 1/6M, hialuronidasa 150 UI</li> <li>• Bolsas de frío y calor seco</li> <li>• Material de administración: jeringa de insulina, de 2 y 5 ml, agujas subcutánea e intravenosa, gasas estériles, guantes estériles</li> <li>• Antiséptico (povidona yodada o alcohol de 70%)</li> <li>• Hoja de registro</li> </ul>

---

**Importante:** Se debe de reponer el kit cada vez que se utilice. Asimismo se debe llevar el control de caducida de los antídotos.

**Tabla 15. Kit de extravasación.**

**Antídotos:**

- Frio: Se aplicarán bolsas o compresas de frío seco, a ser posible flexibles y sin congelar, evitando presionar la zona. Existe diferentes pautas de aplicación de frío: durante 15 minutos cada 4-6 horas durante 72 horas, cada 30 minutos durante 24 horas, una hora cada 8 horas durante 3 días, etc.
- Calor: Se utilizara bolsas o compresas de calor seco, nunca húmedo que puede producir una maceración en la zona, evitando presionar.
- Dimetilsulfóxido (DMSO) 90-99%: Administrar 1 o 2 ml tópicamente alrededor del punto de extravasación sobre la superficie del area afectada. Repetir cada 6 horas durante 14 días.
- Tiosulfato sódico 1/6 M: Si se ha podido extraer citostático por catéter, administrar la solución de tiosulfato por éste; si no ha sido posible, administrar por vía subcutánea el antídoto, alrededor de la zona extravasada. Administrar como minimo 2 ml por cada mg de fármaco extravasado, repitiendo la administración de cada 5 horas durante 1 día.
- Hialuronidasa: Administrar 150 UI de hialuronidasa (en 3 ml solución salina fisiológica ) en punciones subcutáneas, 6 punciones de 0.5 ml, alrededor de la zona extravasada.

**Recomendaciones:** Cuando los antídotos se administran por vía subcutánea, no se debe administrar más de 5 ml por punto de punción (tabla 16).<sup>44</sup>

**Tabla 16. Antídotos.**

CITOSTÁTICOS	ANTÍDOTO
Amsacrina	DMSO al 99% tópico en el doble área afectada, dejar secar al aire, cada 6 horas, 14 días.
Adriamicina	DMSO AL 99% tópico en el doble del área afectada, dejar secar al aire, cada 6 horas, 14 días. Frio local durante 60 minutos, cada 8 horas, durante 3 días.
Daunorrubicina	
Epirubicina	
Epirubicina	
Idarrubicina	
Mitomicina	
Mitoxantrona	
Cisplatino <sup>a</sup>	Tiosulfato sódico 1/6M de 2-5 ml por vía sc, en varias punciones alrededor de la zona afectada
Dacarbacina <sup>b</sup>	
Mecloretamina	
Etopósido	Hialuronidasa 150 UI (en 3 ml de SF), vía sc, en 6 punciones de 0.5 ml alrededor de la zona afectada.
Ifosfamida <sup>b</sup>	
Tenopósido	
Vimblastina	Hialuronidasa 150 UI (en 3 ml de SF), vía sc, en 6 punciones de 0.5 ml alrededor de la zona afectada.
Vincristina	
Vindesina	Calor seco moderado, durante 30 minutos después de aplicar la hialuronidasa
Vinorelbina	

<sup>a</sup>Sólo si la concentración es superior a 0.4 mg/ml o el volumen extravasado superior a 20 ml

<sup>b</sup>Sólo si persisten signos de extravasación o progresión de la lesión a las 12 y 24 horas.

---

## 28. Manejo de desechos

Con el fin de manejar los residuos de manera más segura, las organizaciones locales y mundiales han clasificado las entidades residuales por sus contenidos y peligrosidad, así como las opciones para su manejo con técnicas específicas y su confinamiento en un lugar determinado.

En el país existen 202 compañías privadas registradas ante la Secretaría del Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca (SEMARNAP), dedicadas al manejo de residuos peligrosos. De esas 202 compañías, 9 de ellas se dedican al tratamiento de residuos generados en hospitales y tienen una capacidad para procesar aproximadamente 72 toneladas, por lo que según la SEMARNAP, más de 600 toneladas restantes se desconoce su destino final. Otras de las instituciones que intervienen en el tratamiento y disposición de los residuos son la Secretaría de Salud (S.S.), el Instituto Nacional de Ecología (I.N.E.), y el Departamento del Distrito Federal (D.D.F.).

Muchos países intensifican soluciones para controlar los problemas relacionados con sus diferentes tipos de residuos, ya sean domiciliarios, hospitalarios, industriales, químicos o radiactivos. Los residuos hospitalarios son una mezcla heterogénea de materiales sólidos, líquidos, semisólidos y químicos, con la característica de que son biológico-infecciosos. Sin embargo, en un hospital se generan otros residuos como los genotóxicos que se utilizan para el tratamiento del cáncer, los psicotrópicos que son todos los químicos y los radiactivos.

Los residuos tóxicos, químicos y radiactivos que pueden causar enfermedades por sus propiedades físicas o químicas, son los ácidos fuertes, sustancias volátiles, citotóxicos o elementos radiactivos.

En un hospital hay 5 tipos de corrientes de residuos y se clasifican en biológico-infecciosos, fármacos caducos, psicotrópicos, genotóxicos y radiactivos. La Norma Oficial Mexicana 052 los clasifica en: punzocortantes, sangre, tejidos, patológicos y materiales de curación.

Los residuos hospitalarios están considerados como peligrosos. En México existen normas oficiales que indican su clasificación y manejo especializado; en general, se está haciendo un esfuerzo por no mezclarlos con la basura normal. Este tipo de residuos tiene en la incineración una alternativa de control casi universal.

También existen otros métodos de tratamiento como pueden ser radioondas, microondas, tratamientos fisicoquímicos, tratamientos de esterilización, pero no todos los residuos pueden ser aplicados con este tipo de tratamientos, cada uno de estos procesos es selectivo.

En algunos países se acepta el enterramiento o relleno sanitario como alternativa, aquí en México se permite el confinamiento, pero una vez tratados con alguno de estos procesos. Por ejemplo, en Brasil, Ecuador y Bolivia se permite que los patológicos sean llevados a una especie de relleno sanitario especializado.

Para los residuos hospitalarios no hay posibilidad de reciclar. Los agentes biológico-infecciosos pueden generar problemas a quien los manipule, por tanto es mejor aplicar la minimización, antes que cualquiera de los tratamientos mencionados.

Existen iniciativas importantes para verificar el manejo de residuos en los hospitales, entre las que se encuentran:

- La infraestructura e instalaciones para manejar los residuos.
- Manejo del almacenamiento en las diferentes áreas donde son generados.
- Métodos de recolección.
- Métodos de almacenamiento central en el hospital.

Este tipo de iniciativas aún no se emplea en México. La aplicación de estos ejercicios permanentes crea conciencia, fomenta la cultura y genera hábitos entre el personal; lo anterior contribuye a mejorar el manejo de riesgos y promueve la minimización de los residuos.

---

El manejo adecuado de los residuos hospitalarios, repercute en la salud de los trabajadores, los usuarios del hospital y en toda la población, por medio del cuidado del ambiente.

Etapas en el manejo de residuos dentro del hospital:

—La segregación de los residuos es clave del proceso de manejo. Se separan los desechos ya que una clasificación incorrecta puede ocasionar problemas posteriores. Durante esta etapa interviene el personal encargado de la atención del paciente que deberá estar debidamente capacitado para no generar problemas ambientales.

—La separación de desechos se centra en las cantidades relativamente pequeñas que necesitan ser separadas. Una separación inadecuada puede no sólo exponer riesgos al personal y al público, sino que también eleva considerablemente el costo del manejo de residuos.

—Cada uno de los tipos de residuos considerados en la clasificación adoptada por el hospital debe contar con un recipiente claramente identificado y apropiado. En esta etapa, se utilizan tanto bolsas plásticas de color como recipientes resistentes especiales para los objetos punzocortantes.

—Es importante identificar claramente los recipientes y bolsas para cada tipo de residuos, lo cual también tiene un efecto preventivo ya que todos los empleados del hospital se sentirán más responsables de lo que depositan en la bolsa.

Otras consideraciones generales para evitar la contaminación o su reutilización:

El tratamiento de los residuos hospitalarios se efectúa para eliminar su potencial infeccioso o peligroso previo a su disposición final, reducir el volumen e impedir la inadecuada reutilización de artículos:

—Los fármacos citotóxicos deben ser quemados o degradados químicamente por especialistas calificados. Nunca deberán diluirse o verterse al alcantarillado.

—Los materiales radiactivos pueden devolverse a la industria nuclear que los suministró. La mayoría de los desechos radiactivos de los establecimientos médicos tiene un nivel bajo de radiactividad y una vida media corta, por lo que pueden ser almacenados en condiciones controladas hasta que puedan ser tratados como otros desechos.

—Los envases presurizados deben enterrarse o devolverse al fabricante pero nunca quemarse o procesarse mecánicamente.

Según la Norma Oficial Mexicana NOM- ECOL-052-1993 referente a residuos peligrosos, se denomina como residuo peligroso a todos aquellos desechos, en cualquier estado físico, que por sus características corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas, inflamables o biológico-infecciosas representen un peligro para el equilibrio ecológico y el ambiente. Así también la NOM-ECOL-87-ECOL-SSA1-2002 es la que se encarga de establecer los requisitos para la protección ambiental, salud ambiental, residuos peligrosos biológicos infecciosos y especificaciones de manejo.

### **28.1 Clasificación de desechos generados en la manipulación de citostáticos**

En la preparación de medicamentos citostáticos y en la administración de los mismos se genera desechos biológicos-infecciosos. Se considera residuos citostático a todo material que haya estado en contacto con estos medicamentos, y se clasifican como:

#### **1.- Materiales contaminantes:**

Jeringas, agujas, ampollitas y viales (vacíos), equipos de infusión, gasas, vestimenta de trabajo, guantes, tela propileno.

#### **2.- Material muy contaminado:**

Residuos de medicamentos en viales, jeringas, infusores, bolsas donde se reconstituyen los citostáticos, mezclas intravenosas de citostáticas no administradas y derrames.

#### **3.- Excretas de los pacientes:**

Orina, heces, vómito, esputos del enfermo y ropa del enfermo.

---

#### 4.-Medicamentos Caducos.

En todas sus presentaciones.

##### 28.2 Manejo de residuos biológicos –infecciosos

Los generadores y prestadores de servicios, además de cumplir con las disposiciones legales aplicables, deben:

Cumplir con las disposiciones correspondientes a las siguientes fases de manejo, según el caso:

- a) Identificación de los residuos.
- b) Envasado de los residuos generados.
- c) Almacenamiento temporal.
- d) Recolección y transporte externo.
- e) Tratamiento.
- f) Disposición final.

##### Identificación y envasado

Los residuos peligrosos biológico-infecciosos envasados deberán almacenarse en contenedores metálicos o de plástico con tapa y ser rotulados con el símbolo universal de riesgo biológico, con la leyenda "PELIGRO RESIDUO SÓLIDO BIOLÓGICO-INFECCIOSOS" (figura 35).



Figura 35. Identificación y envasado de desechos citostáticos.



---

## Separación

Todos los desechos generados en la preparación de citotóxicos se separan de acuerdo a su clasificación de incinerables y no incinerables.

Tabla 17. Separación de desechos generados en la preparación de citostáticos.

Desechos incinerables	Desechos no incinerables
<ul style="list-style-type: none"><li>• Jeringas</li><li>• Gasas</li><li>• Equipo de infusión y transferencia</li><li>• Bolsa de PVC con medicamento</li><li>• Ropa de trabajo contaminada</li><li>• Guantes, manteles polipropileno</li><li>• Papel y cartón en general</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vidrio (frascos de soluciones, viales, ampollitas)</li></ul>

## Recolección y transporte

Solo se puede recolectar los residuos que cumplan con el adecuado envasado y etiquetado.

Se distinarán carritos colectores de basura exclusivamente para la recolección y depósito de desechos de quimioterapia.

Los carritos colectores deberán tener la leyenda de **"PELIGRO RESIDUO SÓLIDO BIOLÓGICO-INFECTIOSOS"** y se desinfectará diariamente.

## Almacenamiento

Se deberá destinar un área para el almacenamiento temporal de los desechos, la cual debe estar separada de las demás áreas de la central de mezcla de citostáticos.

El almacén de residuos deberá estar techado y ubicado en sitios donde no haya riesgos de inundación y de fácil acceso, así como contar con un extinguidor, señalamientos y letreros de peligrosidad.

El acceso a esta área deberá ser restringido sólo a personal autorizado.

## Tratamiento

Eliminación de residuos citotóxicos, se debe realizar, siempre que sea posible, neutralización previa a la eliminación.

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.

Para los desechos no incinerables el proceso de destrucción es la trituración, este procedimiento tiene por objeto compactar o reducir de tamaño los desechos sólidos. Entre los equipos más utilizados para la reducción de tamaño se encuentran los trituradores de roca, los molinos de bolas y los pulverizadores.

Los residuos incinerables sólidos, se somete a un proceso de incineración que consiste en destruir hasta convertir en cenizas todos los componentes combustibles que contienen los desechos sólidos, mediante una combinación de temperatura y tiempo de quema.

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 medioambiente.<sup>56</sup>

## Disposición final

Una vez tratados los desechos se eliminan como residuos no peligrosos en rellenos sanitarios, este consiste en la superposición de capas de desechos sólidos y de tierra, previa compactación, el relleno sanitario puede utilizarse para la corrección de imperfecciones topográficas.<sup>44</sup>

---

## Analisis

El cáncer es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales causas de muerte en el mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, pues afecta a las personas sin distinción de edad, sexo y nivel socioeconómico.

En México, el cáncer es la segunda causa de mortalidad general después de las enfermedades cardiovasculares y es de alta morbilidad.

Era clásico afirmar que no se conoce las causas de la mayoría de los cánceres hoy en día se pueden dividir en: factores exógenos cuyo efecto carcinógeno para el hombre y factores endógenos que contribuyen al desarrollo del cáncer. El cáncer tiene un comportamiento distinto en cada persona, que depende del órgano afectado y de la etapa en que haya sido diagnosticado.

Puede darse a cualquier edad, pero es más probable que afecte a personas de edad avanzada. En las últimas décadas la aparición de nuevos medicamentos antineoplásicos, distintos tratamientos como es la radioterapia, inmunoterapia y la cirugía, ha mejorado las expectativas de supervivencia y calidad de vida de los pacientes con enfermedad neoplásica. Los agentes anticancerosos han demostrado producir daño local, principalmente a nivel cutáneo y de membranas mucosas, atribuyéndosele también genotoxicidad, teratogénesis y carcinogénesis en las personas que manipulan estos medicamentos.

Los citostáticos, generalmente son muy caros, la mayoría se administran por vía intravenosa, es por ello que el farmacéutico debe preparar y manipular la forma segura de los citostáticos, existen datos que indican que la exposición continua y prolongada puede tener efectos mutagénicos, embriotóxicos, teratogénicos y carcinogénicos sobre el personal responsable. La exposición profesional de estos medicamentos depende no solo del número de preparaciones por día que se realicen si no, sobre todo, de la técnica personal del trabajo, las condiciones de trabajo y de las precauciones necesarias que se tomen durante su manipulación.

Durante la manipulación de fármacos citostáticos se requiere observar una serie de medidas, a fin de reducir las complicaciones para el paciente, asegurar el máximo beneficio del tratamiento y proteger al personal sanitario de los riesgos potenciales que posee estas sustancias.

Este Manual de Procedimientos para la Preparación de Medicamentos Citostático Intravenoso se desarrolla con el fin de explicar en la primera parte sobre los antecedentes de cáncer, morbilidad su mortalidad en el 2008, las características de la célula cancerosa, tratamientos contra el cáncer, en la segunda parte nos proporciona información sobre la clasificación de los fármacos citostáticos de acuerdo a su mecanismo de acción o a su estructura química con el fin de satisfacer las necesidades de todos los farmacéuticos que participan en la terapia oncológica, el área de preparación la reconstitución de citostáticos la cual se realiza en una zona diferenciada y centralizada en el Servicio de Farmacia, esta área biosegura dispone de una cabina de bioseguridad de flujo laminar vertical clase II B, la validación de la prescripción médica, dispensación, manipulación, la preparación del tratamiento oncológico, estabilidad y esterilidad de los citostáticos preparados, la protección del operador y del ambiente. Se desarrolló una serie de tablas las cuales nos explican la compatibilidad, la estabilidad, el fluido compatible, la administración en la que abarca la vía de administración el volumen de citostático y el tiempo de infusión, el pH de la mezcla, los nombres comerciales así como sus principios activos.

---

Por ultimo el manejo de desecho ya que es muy importante, repercute en la salud de los trabajadores, los usuarios del hospital y en toda la población, por medio del cuidado del medio ambiente siguiendo la Norma NOM-ECOL-87-ECOL-SSA1-2002.

Este manual de procedimiento para la preparación de medicamentos citostáticos intravenosos ha pretendido transmitir la importancia del farmacéutico dentro de el Instituto Nacional de Cancerología así como la información necesaria para el abordaje terapéutico del uso racional y científico de los medicamentos citostáticos así como herramienta eficaz y precisa para la protección y seguridad de la administración de sustancias de riesgo como pueden ser los citostáticos.

---

## Conclusiones

Para contribuir al manejo adecuado de los citostáticos se desarrollo manual informativo y formativo nos ayuda a conocer más sobre los fármacos citostáticos, las mezcla de estos, se diseño para satisfacer las necesidades de todos los farmacéuticos que laboran en el departamento de hematología del Instituto Nacional de Cancerología y participan en el tratamiento de la terapia intravenosa oncológica.

El farmacéutico aplicó los conocimientos para elaborar el manual de manipulación de procedimientos para la preparación de Medicamentos citostáticos intravenosos que proponen una serie de tablas de compatibilidades de citostáticos que permitén hacer de mas calidad los procesos de elaboración de mezclas intravenosas, la dispensación, administración, desechos de citostáticos y que garanticen además la protección del paciente asi como la del personal encargado de la terapia intravenosa oncológica.

---

## Bibliografía

1. Cruz, Juan J. Hernandez. *"Oncología Clínica"*. 2da. Madrid: Arán Ediciones S.A., 1999. págs. 19-30.
2. Cuevas, Consuelo B. Salas. *Educación para la Salud*. 2da. España : Pearson Educación , 2004. pág. 168.
3. *El cáncer: nuevos descubrimientos sobre el origen del mal*; Lopez, Alejandra Les de. 15, Mexico : Muy interesante, Febrero de 1995, págs. 5-9.
4. Serna Varela A, *EL CÁNCER "Epidemiología, etiología, diagnostico y prevención"*, 5 ta, España: Harcourt,S.A. 2002. págs. 1-5, 26-90.
5. Lynn C. Hartman, M.D. *"Clínicas Mayo Guías del Cáncer en la mujer"*. México; Sistema inter editores , 2005.
6. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. *"Medical oncology"* . Nueva York : Panz dur R, 1996.
7. Antillón, Juan Jaramillo. *"EL CÁNCER Fundamentos de Oncología"*. 2da . Costa Rica : Universidad, 1991. págs. 17-23. Vol. I.
8. Otto, Shirley E. *Enfermería Oncológica*. 3era. España, Harcourt, Oceano, 2007. págs. 3-9.
9. Hernández, Cecilia Barba. *"Elaborar de un manual de Manipulación de Citostático"*. México : s.n., 1999. págs. 10-15.
10. Weiss, Geoffrey R. *"Oncología Clínica"*. España : Manual Moderno, 2000. págs. 25-30.
11. Cáncer. [En Línea] 01 De 03 De 2007. [Citado El: 09 de Noviembre del 2011.] <http://Www.Oralcancerfoundation.Org/Facts/Quimioterapia.htm>.
12. Cáncer. Nota Descriptiva No. 297. Documento Revisado, [En Línea], El 7 De Enero De 2011, De: <Http://Www.Who.Int/Mediacentre/Factsheets/Fs297/Es/Index.Html>
13. Vitales, Estadísticas Demográficas. *Inegi*. [En Línea] 29 De Septiembre De 2007. [Citado El: 8 De Mayo De 2011.] [www.Inegi.Org.Mc](http://www.Inegi.Org.Mc).
14. Domecq Jeldres, C Y Otros Autores. *"Manual De Manejo De Medicamentos Citostaticos"*. Santiago, Chile : Universidad De Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, 1996.
15. Cáncer, [En línea] 24 de Marzo de 2007. [Citado el: 12 de junio de 2011.] <http://www.monografias.com/trabajos12/cance/cance.shtml#ca>
16. Alejandro, Mohar Betancourt. <http://www.todocancer.com>. *INCAN*. [En línea] Noviembre de 2008
17. El cáncer [En línea] 12 de Junio de 2011 a las 02:16. [Citado el: 12 Junio 2011.] [es.wikipedia.org/wiki/Cáncer](http://es.wikipedia.org/wiki/Cáncer).
18. Martha, Torroella Kouri. *"Bases Genéticas del Cáncer"*. Mexico; Fondo Cultural Economía de México , 1998.
19. Skeel, Ronald T. *"Quimioterapia del Cáncer"*. 5 ta . España; Marban, 2000. págs. 1-17, 63-90.
20. Pedro, Lain Entralgo. *"Historia de la medicina"*. Barcelona España; Salvat Editores, 1982. pág. 4.
21. Torres, N. Victor Jiménez. *Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial* . Valencia España : Converse C.F.E., 1999.
22. Núñez, Maria de Lourdes Vargas. *"Manual de Procedimientos en quimioterapia antineoplásica"*. México, D.F. : España, 1995. pág. 4.
23. *"Que es el cáncer, como prevenirlo, como tratarlo"*. M, Valdespino Gomez Victor. 7, México : A tu salud, 2004, Vol. 2, págs. 47-56.
24. Montserrat, Rey. *"Manipulación y administración de citostáticos"*. Madrid Aribau : Combino Pharma Ediciones mayo, S.A., 1993. págs. 1,87,89.

- 
25. M.B., Berkow R Fletcher. *El manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica*. España : Doyma Libros , 1994.
  26. M., Barón Gonzalez. *"Oncología Clínica"*. 2 da. España : Mc Graw Hill Interamericano, 1998. págs. 12-19. Vol. I.
  27. Mary J. Mycek, Ph D. *Farmacología*. México : Mc Graw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., 2004. págs. 445-474.
  28. Caballero, Ma. Carmén Carrero. *Tratado de Administración Parenteral*. Madrid España : Difusión de Avances de Enfermería, 2006. págs. 49-50.
  29. Weiss, Vidrios, Maria Victoria García. *Manual Terapéutica de Enfermedades Oncológicas*. México, D.F.;Prado, S.A. de C.V., 1999. págs. 1-25.
  30. Preparación por la Industria Farmacéutica de Medicamentos Parenterales . Ubierna Garcés, A. Mexico, Laboratorios Grifols, 2005.
  31. *Registro Hospitalario del Cáncer Compendio del cáncer del 2000-2004*. Pedro Rizo Rios, Sierra colindres I. 3, México D.F. : Biomédicas, Septiembre de 2007, Vol. 2, págs. 202-210.
  32. OMS,[En línea] 02 de Noviembre de 2008. [Citado el: 27 de DICIEMBRE de 2008.] <http://www.who.int/mediacentre/news/es/>.
  33. L, Lucendo AJ Polo. *"Administración de quimioterapia intravenosa en el paciente oncológico"*. España : Doyma, 2003. págs. 66-72.
  34. Mendez, Juan Labardini. *Manual de Quimioterapia*, Mexico, D.F, Instituto Nacional de Nutrición , 1999.
  35. Carranza, Joaquín Herrera. *"Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica"*. Madrid, España, Elsevier España, S.A., 2003.
  36. Mosquera, J. M. *Farmacología para Enfermeras* . Madrid: Interamericana, Mc Graw Hill, 1992.
  37. INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD.. [En línea] [Citado el: 01 de 02 de 2009.] <http://www.cancer.gov/search/results.aspx?lang=spanish>.
  38. Zamora, Inma. ABC.ES. *abc.es*. [En línea] 12 de 10 de 2008. [Citado el: 30 de 01 de 2009.] <http://www.abc.es>.
  39. INCAN, *INFOCANCER*. [En línea] 2 de 12 de 2007. [Citado el: 29 de 01 de 2009.] <http://www.infocancer.org.mx/tratamiento-cancer>.
  40. Cáncer y células [En línea] <http://www.cytologyweb.ch/chap/chapesp/epidemiologia.htm>.
  41. Hospitales, Farmacéuticos. *Farmacia Hospitalaria*. Español : Lab Glaxon, 1992. págs. 780-783.
  42. Herrera, Angel Gomez. *"Manual de Oncología"*. 3era. Mexico : Mc Graw Hill Interamericana editores S.A., 2006. págs. 3-10.
  43. Gutierrez, Fidel de la Garza. *"El Cáncer guía para médicos, pacientes y familiares"*. 1era. México : Trillas S.A. C.V. , 2006. págs. 5-20.
  44. Fuentes, Maria Dolores Fraga. *GUIA PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS*. Madrid España : ARAN, 1997. págs. 2-9. Vol. 2.
  45. Falconer, Mary W. *Farmacología y Terapéutica*. 6ta. México: Nueva editorial Interamericana S.A. de C.V, 2002.
  46. University, Emory. *CANCERQUEST*. [En línea] 20 de 09 de 2008. [Citado el: 30 de 01 de 2009.] <http://www.cancerquest.org/index.cfm?page=183&lang=spanish>.
  47. Dominic, A. Solimando. *Manual de Información sobre Medicamentos Oncológicos*. 2da. México. Lemery, 2004. págs. 21-790.
  48. D., Lodish H Baltimore. *"Cáncer y carcinógenos químicos"*. Barcelona : Omega, 1993. págs. 1053-1071.
  49. D'Angelo, Helen Hahlen. *"Administración de Medicamentos y Tratamiento Intravenosos"*. Barcelona : Doyma S.A., 1998. págs. 9-20.

- 
50. Cox, Lehninger Nelson. *"Principio de Bioquímica"*. 3 era. España. Omega, 2004.
  51. Carbajal, Avelascos. *"Farmacología Clínica y Terapéutica Médica"*. México, Mc Graw Hill Interamericana, 2004. págs. 50-90.
  52. Anticorpo monoclonal [En línea] 14 mar 2011, a las 01:49. [Citado el: 08 de may de 2011].
  53. J. Plaza Anierte, M. Ventura López. *"Revisión bibliográfica de la estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos"*. Farmacia Hospitalaria (Madrid). Aran Ediciones, S.L. Madrid, 2003, Volumen 27, págs. 240-253.
  54. Pearce, Kogevinas Paolo. *" Enciclopedia de Salud y seguridad en el trabajo"*, [En línea] 14 mar 2011, [Citado el: 09 de abril de 2008].
  55. Galindo, Aguilar, Panchi. *"Prevención Y Protocolo De Urgencia ante la Extravasación de Quimioterapia Antineoplásica por Vías Periféricas"*, Instituto Nacional de Cancerología. Biomedicas. 2010.
  56. J. Ramos Linares, Roman, M. *"Reutilización de citostáticos en unidad centralizada de mezclas"*. Farmacia Hospitalaria (Madrid). Elsevier Doyma Ediciones, S.L. Madrid, 2009, ", [En línea] 24 diciembre 2010, [Citado el: 17 de diciembre de 2010].



---

# Anexos

**Anexo 1****NORMA Oficial Mexicana NOM-249-SSA1-2010, Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación.****Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.**

MIGUEL ANGEL TOSCANO VELASCO, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3 fracción XXIV; 13, Apartado A fracción II, 17 bisfracción III, 194 bis, 195, 198 fracción VI, 224, 225, 229, 230, 231 y 232 de la Ley General de Salud; 3 fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones I, V, XI y XII, 41, 43 y 47 fracción IV de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 15, 16, 38, 99, 100, 102, 105, 109, 110, 111, 116, 119, 120, 162 y 163 del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2 literal Cfracción X, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, 3 fracciones I inciso b y II y 10 fracción IV del Reglamento de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios, y

**CONSIDERANDO**

Que en cumplimiento a lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, el Subcomité de Insumos para la Salud presentó el 28 de junio de 2007 al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha del 26 de noviembre de 2009, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de la presente norma, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentarán sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Que con fecha previa, fue publicada en el Diario Oficial de la Federación, la respuesta a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, tengo a bien expedir y ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-249-SSA1-2010, MEZCLAS ESTERILES: NUTRICIONALES Y MEDICAMENTOSAS, E INSTALACIONES PARA SU PREPARACION.

**PREFACIO**

En la elaboración de la presente norma participaron las siguientes Dependencias, Instituciones y Organismos:

SECRETARIA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Escuela Superior de Medicina.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, A.C.

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS MEXICO, A.C.

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

## ASOCIACION MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS, A.C.

## INDICE

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Símbolos y abreviaturas
5. Organización del establecimiento
6. Personal
7. Documentación
8. Instalaciones
9. Adquisición, recepción y almacenamiento
10. Preparación y surtido de insumos
11. Control de la preparación de las mezclas estériles
12. Control del acondicionamiento
13. Control de la distribución
14. Devoluciones y quejas
15. Retiro de mezclas
16. Prevención de la contaminación
17. Control de mezclas
18. Validación
19. Control de cambios
20. Desviaciones o no conformidades
21. Auditorías técnicas
22. Destrucción y destino final de residuos
23. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
24. Bibliografía
25. Observancia
26. Evaluación de la conformidad
27. Vigencia

Apéndice normativo A. Acta de verificación.

Apéndice normativo B. Clasificación de áreas controladas de preparación de mezclas estériles.

## 0. Introducción

La salud es un factor fundamental para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por lo que corresponde a la Secretaría de Salud establecer los requisitos mínimos que deben cumplir la preparación y dispensación de las mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, por prescripción médica para utilizar o administrar mezclas de calidad a los pacientes, así como los requisitos mínimos necesarios que deben cumplir todos los establecimientos dedicados a su preparación y dispensación.

### 1. Objetivo y campo de aplicación

#### 1.1 Objetivo

Esta norma establece los requisitos mínimos necesarios para la preparación y dispensación de mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, por prescripción médica para utilizar o administrar mezclas de calidad a los pacientes así como los requisitos mínimos necesarios que deben cumplir todos los establecimientos dedicados a su preparación y dispensación.

#### 1.2 Campo de aplicación

Esta norma es de carácter obligatorio para todos los establecimientos dedicados a la preparación y dispensación de mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, por prescripción médica para utilizar o administrar mezclas de calidad a los pacientes.

### 2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta norma, se sugiere consultar las siguientes normas oficiales mexicanas vigentes o las que en su caso las sustituyan:

**2.1 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006**, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).

**2.2 Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005**, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

**2.3 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002**, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

**2.4 Norma Oficial Mexicana NOM-001-STPS-2008**, Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo-Condiciónes de seguridad.

**2.5 Norma Oficial Mexicana NOM-005-STPS-1998**, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.

**2.6 Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008**, Colores y señales de seguridad e higiene e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tubería.

**2.7 Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005**, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.

### **3. Definiciones**

Para efectos de esta norma se entiende por:

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

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

**3.3 Area**, al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

**3.4 Area 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.

**3.5 Biocarga**, a la concentración de UFC presentes en un elemento determinado.

**3.6 Buenas prácticas de preparación de mezclas estériles**, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que las mezclas estériles elaboradas tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

**3.7 Calidad**, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

**3.8 Calificación**, a la evaluación de las características de los elementos del proceso.

**3.9 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.

**3.10 Centro de mezclas**, al establecimiento autorizado para la preparación y dispensación de mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas.

**3.11 Concentración**, a la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

**3.12 Contaminación**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

**3.13 Contaminación cruzada**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.

**3.14 Dispensación**, al acto profesional cuyos objetivos son la entrega de insumos para la salud en las condiciones óptimas y de acuerdo con la normatividad vigente y la protección del paciente frente a la posible aparición de reacciones adversas de medicamentos. Además implica la información para el paciente sobre la medicación que va a utilizar, la detección de situaciones en las que hay un riesgo de sufrir problemas relacionados con los medicamentos y tomar decisiones beneficiosas para el paciente.

**3.15 Envase primario**, a aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él.

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

**3.17 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.

**3.18 Fabricación**, a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

**3.19 Inactivación**, a la acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico.

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

**3.21 Mezcla estéril**, al preparado por prescripción médica a partir de especialidades farmacéuticas estériles.

**3.22 Orden de preparación**, a las indicaciones para la elaboración de la mezcla estéril de acuerdo a la prescripción médica expresada en unidades de medición.

**3.23 Partículas viables**, a cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

**3.24 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 proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.

**3.25 Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento**, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

**3.26 Rastreabilidad**, a la capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

**3.27 Sistemas críticos**, a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos, y que son: agua, aire (comprimido y ambiental) y vapor limpio.

**3.28 Sistema PCPS (primeras caducidades-primeras salidas)**, al sistema de valuación de inventarios que se basa en la suposición de que las primeras unidades en entrar al almacén o a la producción serán las primeras en caducar.

**3.29 Validación**, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

#### 4. Símbolos y abreviaturas

4.1 Cuando en esta norma se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

%	Por ciento
≤	Menor o igual que
≥	Mayor o igual que
°C	Grado Celsius
µm	Micrómetro
BPPME	Buenas prácticas de preparación de mezclas estériles
c/	cada
CD	Calificación del diseño
CE	Calificación de la ejecución o desempeño
CI	Calificación de la instalación
CO	Calificación operacional
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

h	Hora
HR	Humedad relativa
m/s	Metro sobre segundo
M3	Metro cúbico
n.a.	No aplica
Pa	Pascal
PCPS	Primeras caducidades primeras salidas
PMV	Plan Maestro de Validación
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
RIS	Reglamento de Insumos para la Salud
UFC	Unidades Formadoras de Colonia

### **5. Organización del establecimiento**

**5.1** El establecimiento debe contar con una organización interna acorde con la cantidad y el tipo de mezclas que prepara.

**5.2** Debe existir un organigrama actualizado que identifique claramente que el encargado de la unidad de preparación y el de la unidad de calidad no reporten el uno al otro.

**5.3** El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico de la unidad de calidad y reportar directamente al puesto más alto del establecimiento.

**5.4** Los responsables de las unidades de preparación y calidad, deben tener como mínimo estudios de licenciatura en el área químico farmacéutica, así como título y cédula profesionales.

**5.5** El responsable de la unidad de preparación se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al RIS:

**5.5.1** Que las mezclas se preparen de acuerdo con las BPPME, documentos autorizados y PNO.

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

**5.6** El responsable de la unidad de calidad realizará las siguientes funciones:

**5.6.1** Que los medicamentos e insumos utilizados en la preparación de las mezclas estériles sean adquiridos a proveedores aprobados, de conformidad con el PNO establecido.

**5.6.2** Que las mezclas se realicen conforme a las BPPME.

**5.6.3** Que las mezclas se preparen conforme a información técnica y científica para garantizar que se conservan la seguridad, potencia, dosificación, pureza, estabilidad y calidad.

**5.6.4** Que se cumplan con todos los PNO establecidos.

**5.6.5** Que se lleven a cabo estudios de validación del proceso de preparación y de los sistemas críticos.

**5.6.6** Que la documentación relativa a la preparación se conserve.

**5.6.7** Que cada desviación o no conformidad, queja o devolución sea investigada y asegurar que se implementen las acciones correctivas.

**5.6.8** Que se lleve a cabo la evaluación y aprobación de proveedores.

**5.6.9** Que el equipo utilizado para medir, mezclar, esterilizar y purificar se encuentre limpio, exacto, calibrado y con calificación vigente para el uso efectivo que se le intenta dar.

**5.6.10** Que el envase seleccionado para la mezcla, sea el apropiado para preservar la esterilidad y potencia hasta la fecha límite de utilización o administración. Respaldando su uso en la bibliografía existente.

**5.6.11** Que los procedimientos para medir, mezclar, diluir, empacar y etiquetar tengan la secuencia correcta y se ajusten a la calidad establecida para la mezcla específica.

**5.6.12** Que los procesos del mezclado y las revisiones e inspecciones de calidad post-mezclado, se realicen por diferente personal.

**5.6.13** Autorizar la fecha límite de utilización o administración de las mezclas preparadas.

## **6. Personal**

**6.1** El personal responsable de la preparación de las mezclas debe contar con nivel técnico o licenciatura del área químico farmacéutica.

**6.2** El personal de nuevo ingreso debe pasar un examen médico y recibir capacitación en inducción y en las actividades que le sean asignadas.

**6.3** Se debe hacer semestralmente un examen médico a todo el personal de las áreas de preparación, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo. El examen médico debe comprender las pruebas de laboratorio necesarias para la vigilancia de personal que está en contacto con medicamentos citostáticos.

**6.4** No debe ingresar a las áreas de preparación personal que padezca infecciones, lesiones abiertas o reacción de hipersensibilidad a algún insumo utilizado en las preparaciones.

**6.5** Para el caso de áreas de preparación de mezclas conteniendo medicamentos citostáticos, antivirales y retrovirales, no debe ingresar personal en estado de gravidez, lactancia o que haya estado expuesto a radiación o quimioterapia por tratamiento.

**6.6** Debe existir un programa documentado para la capacitación y adiestramiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a los PNO, por lo menos una vez al año. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, constancia de realización y calificación.

**6.7** El personal asignado a la preparación de mezclas debe contar con adiestramiento sobre los conceptos teóricos y habilidades prácticas sobre las técnicas asépticas.

**6.8** El personal debe portar ropa limpia y confortable, así como el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y riesgos de salud ocupacional. Para las áreas de preparación de mezclas, además deberá ser estéril. Los requerimientos de indumentaria para cada área deben estar definidos.

**6.9** Se debe contar con un PNO de lavado, inactivación y esterilización de indumentaria utilizada en las áreas de preparación de mezclas.

**6.10** En caso de usar indumentaria desechable se debe contar con un PNO que establezca su disposición.

**6.11** Si el personal tiene que salir de las instalaciones, debe cambiarse la ropa de trabajo para volvérsela a poner al momento de reingresar.

**6.12** Si el personal tiene que salir del área de preparación de mezclas, debe cambiarse la ropa de trabajo y utilizar otro uniforme limpio y estéril al momento de reingresar al área.

**6.13** El personal de preparación debe aprobar el llenado simulado inicialmente y esta evaluación se debe de repetir al menos una vez cada seis meses; los resultados deben estar documentados.

**6.14** El personal de preparación que no apruebe las pruebas documentadas, o cuyos viales presenten contaminación microbiológica, se debe volver a capacitar y evaluar inmediatamente, para asegurar la corrección de las deficiencias respecto a las prácticas asépticas.

**6.15** El personal debe cumplir con los PNO descritos en el manual de calidad.

**6.16** El personal no debe usar joyas ni cosméticos.

**6.17** El personal no debe ingerir alimentos ni bebidas de ningún tipo en las áreas de preparación, ni tampoco fumar, excepto en el lugar destinado para ello.

**6.18** El personal no debe tener alimentos ni bebidas en las gavetas dedicadas al guardado de sus pertenencias y accesorios de trabajo, y sólo en el lugar destinado para ello.

## **7. Documentación**

**7.1.** Los documentos deben ser escritos en español, en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión.

**7.2** La documentación se debe conservar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.

**7.3** Debe existir un sistema que permita la revisión, distribución, modificación, cancelación y retiro de los PNO.



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

**7.5** Los registros de preparación y distribución de las mezclas, deberán conservarse hasta un año a partir de su preparación. Los informes de validación deberán conservarse hasta un año después de su vencimiento.

**7.6** El establecimiento debe contar como mínimo con los siguientes documentos:

**7.6.1** Licencia sanitaria expedida por la Secretaría de Salud.

**7.6.2** Aviso del responsable sanitario.

**7.6.3** Organigrama del establecimiento, indicando los puestos clave y el nombre de las personas que los ocupan.

**7.6.4** Edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes.

**7.7** Expediente de cada medicamento o insumo utilizado en las mezclas estériles, que incluya:

**7.7.1** Fotocopia o fotografía del envase primario y su etiqueta.

**7.7.2** Instructivo de uso del medicamento o insumo.

**7.7.3** Especificaciones de calidad del producto.

**7.7.4** Información técnica y científica de la estabilidad del medicamento en mezclas.

**7.7.5** Información científica del uso clínico del producto.

**7.8** Libro de control de estupefacientes y psicotrópicos, en su caso.

**7.9** Planos actualizados del establecimiento, incluyendo los sistemas críticos.

**7.10** Relación del equipo e instrumentos de preparación y medición.

**7.11** Se debe contar con el expediente de cada mezcla preparada, el cual debe contener como mínimo:

**7.11.1** Prescripción médica.

**7.11.2** Orden de preparación, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue preparado e inspeccionado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el manual de calidad.

**7.11.3** Nombre del profesional farmacéutico que llevó a cabo la revisión de la prescripción médica, así como los cálculos farmacéuticos correspondientes y la aprobación de la preparación de la mezcla.

**7.11.4** Nombre del personal que la preparó.

**7.12** Se debe contar con el registro de distribución que contenga, como mínimo, la siguiente información para cada mezcla:

**7.12.1** Tipo de mezcla.

**7.12.2** Datos del paciente.

**7.12.3** Componentes y dosis.

**7.12.4** Número de identificación, fecha de preparación y fecha límite de utilización o administración.

**7.12.5** Nombre del cliente o receptor.

**7.12.6** Cantidad enviada.

**7.12.7** Fecha de envío y recibo.

**7.13** Deben existir registros de quejas, que contengan, como mínimo, la siguiente información:

**7.13.1** Tipo de queja: administrativa o de calidad.

**7.13.2** Datos del paciente.

**7.13.3** Tipo de mezcla, medicamento y dosis.

**7.13.4** Nombre y localización de quien emite la queja.

**7.13.5** Causa y dictamen técnico de la queja.

**7.13.6** Los resultados de la investigación realizada para cada una.

**7.13.7** Las acciones preventivas y la evidencia de la efectividad de la misma.

**7.14** Deben existir registros de devoluciones, que contengan, como mínimo, la siguiente información:

**7.14.1** Tipo de mezcla estéril.

**7.14.2** Cantidad devuelta.

**7.14.3** Datos del paciente.

**7.14.4** Componentes, dosis.

**7.14.5** Nombre y localización de la persona que hace la devolución.

**7.14.6** Resultados de la investigación realizada por devolución.

**7.14.7** Acciones preventivas, cuando apliquen y la evidencia de la efectividad de las mismas.

**7.14.8** Destino del producto.

**7.14.9** Causa de devolución.

## **8. Instalaciones**

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

**8.2** Debe colocarse en la entrada de la empresa, en la fachada, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, el nombre del responsable sanitario, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.

**8.3** Debe garantizarse el acceso controlado del personal y materiales a las áreas de preparación y almacenes.

**8.4** Debe existir un área de recepción, almacenamiento y distribución que garantice la conservación de los medicamentos e insumos. Las actividades de conservación deben ser programadas, realizadas y documentadas.

**8.5** Las áreas de preparación y almacenamiento no deben ser usadas como vías de acceso o paso para el personal o materiales. Las dimensiones de las áreas deben ser en función de la capacidad de preparación y la diversidad de las mezclas estériles que se preparen.

**8.6** Se debe contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción para efectuar la preparación y acondicionamiento y permitir un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de las mezclas, lo anterior en concordancia con lo que establece la NOM-001-STPS-2008, Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo Condiciones de seguridad.

**8.7** Las superficies interiores de las áreas de preparación deben contar con acabados sanitarios.

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

**8.9** Las áreas deben estar iluminadas, ventiladas, contar con control de aire, temperatura y humedad; lo anterior en concordancia con lo que establece la NOM-001-STPS-2008, Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo Condiciones de seguridad.

**8.10** Los sistemas de ventilación y extracción de aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan el ingreso y salida de contaminantes, lo anterior en concordancia con lo que establece la NOM-001-STPS-2008, Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo Condiciones de seguridad.

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

**8.12** Las áreas de preparación y sus servicios inherentes, particularmente los sistemas de aire, de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, de origen biológicos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, deben ser dedicadas y autocontenidas.

**8.13** Las condiciones de trabajo tales como: temperatura, vibraciones, humedad y ruido, no deben afectar al personal ni a las mezclas, directa o indirectamente; lo anterior en concordancia con lo que establece la NOM-001-STPS-2008, Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo Condiciones de seguridad.

**8.14** Las presiones diferenciales de aire de las áreas de preparación deben estar balanceadas de tal forma que eviten la contaminación y deben contar con indicadores de presión diferencial.

**8.15** Los pasillos internos de los módulos de las áreas de preparación deben contar con aire filtrado.

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

**8.17** Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la norma oficial mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tubería.

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

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

**8.20** Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y en correspondencia con el número de trabajadores. Los servicios sanitarios no deben comunicarse con las áreas de preparación o almacenamiento y deben estar provistos de ventilación.

**8.21** En caso de contar con comedor, éste debe estar separado físicamente de las áreas de preparación y acondicionamiento.

**8.22** En caso de contar con un área destinada al servicio médico, ésta debe estar separada físicamente de las áreas de preparación y acondicionamiento.

## **9. Adquisición, recepción y almacenamiento**

**9.1** Los medicamentos e insumos deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el PNO establecido.

**9.2** Se debe verificar que los medicamentos e insumos se encuentren identificados (nombre, cantidad y número de lote o equivalente), que estén cerrados, que no presenten deterioro o daño que puedan afectar sus características de calidad y que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura.

**9.3** Los medicamentos e insumos se deben colocar sobre tarimas o anaqueles de tal manera que se facilite la limpieza, inspección y manejo.

**9.4** Se debe seguir un PNO para la inspección física de cada medicamento e insumo con el fin de asegurar que éstos se encuentran aptos para su uso.

**9.5** Se debe contar con un PNO para establecer los procesos de limpieza y mantenimiento de los almacenes.

**9.6** Se debe contar con un sistema de PCPS.

**9.7** Los medicamentos e insumos rechazados deben ser identificados como tales y confinados para evitar su uso. Deben ser destruidos o devueltos, lo que debe quedar registrado.

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

## **10. Preparación y surtido de insumos**

**10.1** Debe existir un PNO que especifiquen como mínimo:

**10.1.1** Que el surtido sea verificado y la operación sea registrada.

**10.1.2** Que cada insumo esté identificado con: nombre, cantidad y número de lote.

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

## **11. Control de la preparación de las mezclas estériles**

**11.1** El plan de preparación debe de considerar la organización, eficiencia y velocidad para tener el tiempo mínimo de exposición.

**11.2** Se debe contar con un PNO para el manejo de medicamentos que contengan estupefacientes y psicotrópicos.

**11.3** Las etiquetas de identificación de los envases, equipos y áreas, deben ser claras.

**11.4** El acceso a las áreas de preparación y acondicionamiento de mezclas queda limitado al personal autorizado.

**11.5** Se debe contar con registros de humedad y temperatura, los cuales demuestren que las condiciones son adecuadas para los medicamentos e insumos.

**11.6** En caso de que se requiera mantenimiento correctivo del equipo durante la preparación debe establecerse un PNO para evitar la contaminación.

**11.7** La elaboración de mezclas estériles debe realizarse en áreas controladas mencionadas en el Apéndice Normativo B a las que el personal, el producto y los materiales ingresen o salgan cumpliendo con los requisitos que establezca el PNO correspondiente a fin de evitar contaminación.

**11.7.1** Las áreas deben estar clasificadas, de acuerdo al Apéndice Normativo B.

**11.8** Las áreas deben mantenerse con el grado de limpieza que corresponda a su clasificación.

**11.8.1** Debe haber los procedimientos que describan:

**11.8.1.1** La forma y frecuencia de la limpieza y sanitización de las áreas.

**11.8.1.2** La preparación de los agentes de limpieza y sanitización.

**11.8.1.3** La rotación del uso de agentes de sanitización. Sólo podrán ser utilizados agentes sanitizantes cuya eficacia haya sido demostrada y aprobada por la unidad de calidad.

**11.9** La preparación de las mezclas estériles se deben llevar a cabo por personal adiestrado y calificado utilizando las técnicas asépticas descritas en un PNO.

**11.10** Para la preparación de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, medicamentos de origen biológicos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, se requiere de: campanas de bioseguridad o aisladores, protección al personal con uniformes, cubrepelo, guantes, técnicas y equipos de control de derrames y aerosoles, uso de equipos y aparatos especializados en mezclado.

**11.11** En las áreas controladas (Apéndice Normativo B) debe estar presente el mínimo de personas necesarias, que deben de seguir las técnicas asépticas aplicables de acuerdo al procedimiento correspondiente. En la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.

**11.12** El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros establecidos de flujo, velocidad, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura y biocarga.

**11.13** Se debe contar con indicadores y/o alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, para tomar las medidas correctivas necesarias.

**11.14** Se debe realizar monitoreo microbiológico durante la preparación de mezclas y evaluar los resultados.

**11.15** La calidad del aire en los cuartos limpios y vestidores se debe evaluar por personal calificado para que cumplan con los requerimientos de calidad cada 6 meses y cada vez que haya modificaciones. Estos registros se mantienen y revisan por el responsable sanitario del centro de mezclas.

**11.16** Deben existir los PNO que establezcan:

**11.16.1** Tiempo límite entre la esterilización o sanitización y utilización de los insumos.

**11.16.2** La preparación de mezclas estériles, considerando las instrucciones específicas de cada medicamento para su reconstitución y mezclado, así como de los demás insumos que intervienen en su preparación.

**11.16.3** Tiempo máximo de permanencia del personal dentro de las áreas limpias.

**11.16.4** Los periodos de rotación del personal por las áreas de preparación de mezclas con penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, medicamentos de origen biológico y otros considerados como de alto riesgo.

**11.17** Cada mezcla se debe controlar mediante la orden de preparación revisada.

**11.18** Las órdenes de preparación de la mezcla estéril debe estar a la vista del personal que la realiza antes y durante la elaboración.

**11.19** El área de trabajo debe estar libre de documentos e identificaciones de mezclas preparadas con anterioridad o ajenos a la que se va a procesar.

**11.20** Antes de iniciar la preparación, se debe autorizar el uso del área previa revisión y documentación de que el equipo y las áreas están limpias, de acuerdo con el PNO correspondiente.

**11.21** El responsable del proceso debe supervisar que el personal que intervenga en la preparación use la indumentaria y los equipos de seguridad de acuerdo al PNO correspondiente.

**11.22** Las mezclas deben realizarse de acuerdo con la orden de preparación y registrarse en la misma en el momento de llevarse a cabo.

**11.23** Los responsables de las unidades de preparación y calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad y definir las acciones correctivas.

**11.24** Debe existir un PNO que establezca la forma de identificación de las mezclas estériles.

**11.25** Deben realizarse controles durante el proceso que aseguren que el área de preparación se mantiene aséptica.

**11.26** Después de la preparación, las mezclas estériles se deben inspeccionar con base en un PNO contra un fondo iluminado blanco o negro o ambos respecto a evidencia de partículas visibles u otra materia ajena.

**11.26.1** Las mezclas estériles se deben inspeccionar visualmente para asegurar su integridad física y apariencia, incluyendo la cantidad final de llenado antes y después de etiquetarlas y empacarlas.

**11.26.2** Los productos que no se distribuyen inmediatamente, se almacenan en un lugar adecuado de acuerdo a lo que se señala en los PNO. En la inspección se debe incluir la integridad de cerrado del contenedor y cualquier otro defecto visual.

**11.26.3** Los productos a los que se les encuentran defectos se deben desechar inmediatamente o marcar y segregar de los aceptables, de tal manera que no permita su administración.

**11.26.4** Redispensación.

**11.26.4.1** Sólo el responsable sanitario del centro de mezclas tendrá la facultad exclusiva de aprobar, cuándo una mezcla estéril que se ha devuelto, puede ser redispensada, cumpliendo los siguientes criterios:

**11.26.4.1.1** Si el personal responsable de la preparación de mezclas pueda asegurar que dicha mezcla mantiene la integridad de su envase primario, como garantía de esterilidad y pureza de la mezcla y que la potencia de los ingredientes se conservan, debido a que la mezcla se mantuvo en condiciones previamente establecidas en el PNO correspondiente y que no existe evidencia de alteración o haberse dispuesto para su uso, fuera del centro de mezclas y que exista evidencia documental.

**11.26.4.1.2** Que los tiempos de almacenamiento y fecha de utilización asignados pueden soportar que sea entregada de nuevo para su administración.

**11.26.4.1.3** Si cumplieron todos los procedimientos asociados con el mantenimiento de la calidad del producto.

**11.26.4.2** Las mezclas estériles devueltas que no cumplan con los criterios para ser redispensadas deben ser puestas a disposición para su destrucción.

**11.27** El personal que realice la inspección para el control de partículas de mezclas estériles deben someterse a controles semestrales de agudeza visual.

## **12. Control del acondicionamiento**

**12.1** Cada mezcla estéril se debe inspeccionar por personal adiestrado y calificado.

**12.2** Deben existir áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y productos.

**12.3** Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que las áreas están limpias, libres de materiales ajenos.

**12.4** El acondicionamiento se debe registrar y realizar de acuerdo a un PNO.

**12.5** Los encargados del acondicionamiento deberán revisar, documentar, evaluar y concluir cualquier desviación en el acondicionamiento y definir las acciones conducentes.

**12.6** Las etiquetas de las mezclas deben elaborarse en un sistema que no permita diferencias entre la orden de preparación y los datos de la etiqueta.

**12.7** Sólo deben imprimirse las etiquetas necesarias por evento. Cualquier sobrante de ellas debe conducir a una investigación.

**12.8** Antes de reimprimir una etiqueta para una mezcla, se debe llevar a cabo una investigación para identificar la razón de la reimpresión.

## **13. Control de la distribución**

**13.1** Debe establecerse un PNO para el control de la distribución de las mezclas estériles.

**13.2** Debe asegurarse la identificación e integridad de las mezclas estériles con base en un PNO.

**13.3** Las mezclas estériles se deben manejar en condiciones de temperatura de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

**13.4** Debe mantenerse un registro de distribución de cada mezcla estéril para facilitar su retiro en caso necesario.

#### **14. Devoluciones y quejas**

**14.1** El Responsable Sanitario debe tener la autoridad para determinar cuando una mezcla puede ser redispensada para una solicitud para la cual no fue elaborada. Las condiciones en que se puede hacer deben estar especificadas en un PNO.

**14.2** Debe existir un PNO para el control de las mezclas devueltas que considere como mínimo:

**14.2.1** Que deben ponerse en retención temporal y ser evaluados por el responsable sanitario para determinar el destino, si deben redispensarse o destruirse.

**14.2.2** Registros de recepción, evaluación y destino.

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

**14.3.1** La atención de todas las quejas.

**14.3.2** La necesidad de identificar la causa de la queja.

**14.3.3** La aplicación de las acciones correctivas y preventivas correspondientes.

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

**14.3.5** La forma de notificar al cliente, en su caso.

#### **15. Retiro de mezclas**

**15.1** Debe elaborarse un PNO para el retiro de productos que considere como mínimo:

**15.1.1** La causa del retiro.

**15.1.2** Disposición final del producto.

**15.1.3** Notificación a la autoridad sanitaria.

#### **16. Prevención de la contaminación**

**16.1** Las áreas utilizadas para la preparación y acondicionamiento deben estar separadas y comunicarse entre sí de acuerdo con un orden que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimice el riesgo de confusión, se evite la contaminación y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase del proceso.

**16.2** Las áreas y equipos deben limpiarse y sanitizarse de acuerdo con un PNO.

**16.3** Se debe prevenir la contaminación cruzada por los materiales utilizados en la preparación de las mezclas, conforme a un PNO.

**16.4** Se debe realizar monitoreo microbiológico en áreas y superficies para asegurar que se mantienen dentro de los límites preestablecidos.

#### **17. Control de mezclas**

**17.1** Todas las mezclas se deben preparar de tal forma que se mantenga la esterilidad y se minimice la entrada de partículas.

**17.2** Se debe contar con especificaciones para la inspección de los medicamentos e insumos.

**17.3** Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.

**17.4** Deben existir PNO que establezcan los procesos para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del centro de mezclas que contemplen los registros correspondientes.

**17.5** Los sanitizantes empleados deben prepararse y validar su empleo de acuerdo a un PNO.

**17.6** Deben estar identificados los puntos críticos y fuentes posibles de contaminación del proceso de mezclado.

**17.7** La etiqueta de los sanitizantes empleados debe indicar como mínimo: nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparó, número de lote, concentración, caducidad, condiciones de almacenamiento, fecha de revaloración y fecha de recepción cuando se compren preparados.

**17.8** Los medios de cultivo utilizados deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes. Debe realizarse la prueba de promoción de crecimiento de acuerdo con la FEUM utilizando controles negativos como testigos durante el uso de los medios de cultivo.

### **18. Validación**

Es un requerimiento de esta norma que el responsable sanitario del centro de mezclas determine las actividades de validación necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones.

**18.1** Debe utilizarse un enfoque de análisis de riesgos para evaluar el alcance de la validación.

**18.2** Todas las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computarizados, que impacten en la calidad y control de las mezclas, deben estar calificados y los métodos de limpieza deben validarse, incluyendo limpieza y sanitización.

**18.3** Planeación para la validación.

**18.3.1** Las actividades de validación deben estar integrados en un PMV o equivalente el cual debe incluir los elementos clave que lo integran.

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

**18.3.3** Procesos de preparación.

**18.3.4** Procesos o métodos de limpieza.

**18.3.5** Equipo de preparación.

**18.3.6** Programas o aplicaciones de computación que impactan a la calidad y el control de la mezcla.

**18.3.7** Sistemas críticos.

**18.3.8** Proveedores y prestadores de servicios.

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

**18.4.1** Estructura organizacional para las actividades de validación.

**18.4.2** Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos de preparación.

**18.4.3** Formato a usarse para protocolos y reportes.

**18.4.4** Planeación y programación.

**18.4.5** Control de cambios.

**18.4.6** Referencia a documentos existentes.

**18.5** El PMV debe indicar:

**18.5.1** Vigencia.

**18.5.2** Alcance.

**18.5.3** Objetivos.

**18.5.4** Mantenimiento del estado validado (revalidación).

**18.5.5** Documentación.

**18.5.5.1** 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 y aprobado por el responsable sanitario.

**18.5.5.2** 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, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias. Los reportes de Validación deben ser al menos aprobados por el responsable del proceso y por el responsable sanitario.

**18.5.5.3** Cualquier cambio al plan definido en el protocolo debe justificarse y documentarse. Los cambios deben ser revisados por el responsable del proceso y aprobados por el responsable sanitario.

**18.6** Calificación.

**18.6.1** La primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipo es la CD.

**18.6.2** El cumplimiento del diseño con lo descrito en esta norma debe demostrarse y documentarse.



**18.6.3** La CI debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado.

**18.6.4** La CI incluye, pero no se limita, a lo siguiente:

**18.6.4.1** Construcción o modificación de áreas.

**18.6.4.2** Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería.

**18.6.4.3** Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor.

**18.6.4.4** Requerimientos de calibración.

**18.6.4.5** Verificación de los materiales de construcción.

**18.6.4.6** El cumplimiento de la instalación con lo descrito en esta norma debe demostrarse y documentarse.

**18.7** La CO debe seguir a la CI.

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

**18.7.1.1** 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.

**18.7.1.2** Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso".

**18.7.1.3** La terminación de una CO satisfactoria debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del personal y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una "liberación" formal de las instalaciones, sistemas y equipo.

**18.7.1.4** El cumplimiento de la operación con lo descrito en esta norma debe demostrarse y documentarse.

**18.8** La CE debe seguir a la terminación satisfactoria de la CI y la CO. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO.

**18.8.1** 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 de mezclado.

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

**18.8.3** Pruebas, materiales utilizados en las mezclas que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos.

**18.8.4** El cumplimiento de la ejecución o desempeño con lo descrito en esta norma debe demostrarse y documentarse.

**18.9** Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia que asegure el cumplimiento de los parámetros y límites de operación de las variables críticas. Adicionalmente, deben documentarse los procesos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y de capacitación del personal.

**18.10** Validación del proceso mediante llenado simulado.

**18.10.1** El personal que participe en las actividades de validación debe estar calificado. Se califican las habilidades del personal del centro de mezclas para prepararlas asépticamente, utilizando validaciones de llenado con medios de cultivo líquidos estériles que cumplan con la prueba de promoción de crecimiento, realizando al inicio 3 corridas, las cuales se utilizan para evaluar la calidad de las manipulaciones asépticas del personal del centro de mezclas. Las pruebas deben ser representativas de las condiciones más demandantes o estresantes al preparar mezclas.

**18.10.2** Durante la validación deben controlarse y monitorearse los parámetros críticos.

**18.10.3** Las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar deben estar calificados.

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

**18.10.5** Los procesos deben ser objeto de revalidación semestral con al menos una corrida y el personal recalificado anualmente, para asegurar su reproducibilidad.

**18.11** Validación de la limpieza.

**18.11.1** La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de un procedimiento o método de limpieza y sanitización.

**18.12** Sistemas computacionales.

**18.12.1** Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionadas con:

**18.12.1.1** Recepción y envío de órdenes de mezcla.

**18.12.1.2** Transferencias de materiales y producto.

**18.12.1.3** Disposición de materiales y producto.

**18.12.1.4** Control de mezclado.

**18.12.1.5** Control de sistemas críticos.

**18.13** Sistemas críticos.

**18.13.1** Deben validarse al menos los siguientes sistemas críticos:

**18.13.1.1** Aire ambiental.

**18.13.1.2** Aire comprimido, cuando aplique

**18.13.1.3** Vapor limpio, cuando aplique.

**18.13.1.4** Agua purificada y grado inyectable, cuando aplique.

**18.14** Mantenimiento del estado validado. Se debe asegurar el mantenimiento del estado validado mediante el cumplimiento de los siguientes sistemas y programas de soporte:

**18.14.1** Control de cambios.

**18.14.2** Calibración.

**18.14.3** Mantenimiento preventivo.

**18.14.4** Calificación de personal.

**18.14.5** Auditorías técnicas.

**18.14.6** Desviaciones o no conformidades.

**18.15** Cuando haya cambios significativos a los programas y sistemas mencionados debe llevarse a cabo una recalificación o revalidación.

**18.16** Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los protocolos correspondientes.

**19. Control de cambios**

**19.1** Debe existir un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que impactan a la preparación y calidad de las mezclas. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones.

**19.2** Debe existir un PNO que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: medicamentos, insumos y materiales de envase (cambio de fabricante), especificaciones, procedimientos, procesos de mezclado, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo.

**19.3** Todos los cambios deben ser aprobados por el responsable sanitario.

**20. Desviaciones o no conformidades**

**20.1** Debe existir un PNO que establezca que todas las desviaciones o no conformidades a especificaciones y procedimientos sean investigadas, evaluadas, documentadas y corregidas.

**20.2** La investigación debe extenderse a otras mezclas que puedan estar asociadas con la desviación. Debe emitirse un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento.

**20.3** Todos los reportes de desviaciones o no conformidades deben ser aprobados por el responsable de la Unidad de preparación y el responsable sanitario antes de decidir el destino final de la mezcla involucrada.

**21. Auditorías técnicas**

**21.1** Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.

**21.2** Las auditorías internas deben cubrir todos los puntos incluidos en esta norma.

**21.3** Las auditorías externas incluyen a proveedores y prestadores de servicios que impacten a la calidad y control de la mezcla, conforme a lo establecido en el PNO correspondiente y en lo aplicable de esta norma.

**21.4** Debe existir un PNO que describa el sistema de auditorías, que incluye al menos:

**21.4.1** Un programa.

**21.4.2** Selección, capacitación y calificación de auditores.

**21.4.3** Evidencia documentada de las auditorías y su seguimiento.

**21.4.4** Efectividad de las acciones correctivas tomadas.

## **22. Destrucción y destino final de residuos**

Se debe contar con un PNO que establezca el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos, así como la evidencia del mismo.

## **23. Concordancia con normas internacionales y mexicanas**

Esta norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

**23.1** ISO 9000:2008 Quality management systems -- Fundamentals and vocabulary.

**23.2** ISO 9001:2008 Quality management systems -- Requirements.

**23.3** ISO 9004:2008 Managing for the sustained success of an organization -- A quality management approach.

**23.4** ISO 19011:2002 Guidelines for quality and for environmental management systems auditing.

**23.5** ISO 14644: Clean rooms and controlled environments, Partes 1 y 2. 2003ISO/TC209 & FS 209 appendix 1.

**23.6** WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-seventh Report.

**23.7** WHO Technical Report Series 908, Geneva, 2003.

## **24. Bibliografía**

**24.1** Ley General de Salud.

**24.2** Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.

**24.3** Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

**24.4** Reglamento de Insumos para la Salud.

**24.5** Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

**24.6** Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

**24.7** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9a. ed.

**24.8** Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. Capítulo general 797, mezclado farmacéutico-preparaciones estériles. Farmacopea de los Estados Unidos de América 32 revisión y Formulario Nacional 27 (en español), tres volúmenes. Rockville. USP, 2009.

**24.9** Propuesta de guía de gestión para servicios de farmacia en establecimientos asistenciales. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital.

**24.10** Norma General Técnica No. 59. Manipulación de medicamentos estériles en Farmacias de Hospitales. Chile, 2001.

**24.11** Reglamento parcial de la Ley de Medicamentos que norma el funcionamiento de los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios del Sector Público y Privado. Venezuela.

**24.12** Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

**24.13** Sociedad Brasileña de Farmacia Hospitalaria. Portaria No. 272, 8 de abril de 1998.

**24.14** Secretaría de Salud. Modelo de farmacia hospitalaria, México, 2010.

**24.15** Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy; August 2009. Published by: National Association of Boards of Pharmacy. Carmen A. Catizone, MS, RPh, DPh, Executive Director/Secretary.

## **25. Observancia**

La vigilancia del cumplimiento de la presente norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias, en términos de las disposiciones jurídicas aplicables.

## **26. Evaluación de la conformidad**

La aplicación de este instrumento normativo es para la comprobación del cumplimiento de los requisitos mínimos contenidos en esta disposición para la emisión de la Licencia sanitaria a solicitud de parte, para ejercer la vigilancia sanitaria y para la emisión de Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación a solicitud de parte.

**26.1 Licencia Sanitaria**, las mezclas nutricionales y medicamentosas se preparan cada una por prescripción médica de manera especial para cada paciente, utilizando como materia prima el productoterminado aprobado de diferentes laboratorios, sin posibilidad alguna de ser analizadas antes de su administración ya que su vida útil puede variar de 12 horas cuando más hasta 7 días, razón por la cual los establecimientos dedicados a la elaboración de estos productos especializados, clasificados como alimentos especializados y medicamentos, cuya preparación conlleva un gran riesgo y sólo puede ser realizado en áreas controladas por personal previamente capacitado, requieren contar con Licencia Sanitaria emitida por la Secretaría de Salud, a través de la COFEPRIS. Para emitir la autorización a solicitud de parte, el particular debe utilizar el formato de Solicitud de expedición de licencia sanitaria de establecimientos de insumos para la salud, COFEPRIS 05-001, inscrito en el Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria publicado en el Diario Oficial de la Federación el 28 de enero de 2011 y con el instructivo de llenado se realiza la requisición en el formato, adicionando la documentación requerida que es el pago de derechos y copia del Registro Federal de Causantes. Los particulares pueden realizar su solicitud en cualquier día hábil, de 8:00 a 14:00 horas, en el Centro Integral de Servicios de la COFEPRIS, ubicado en Monterrey 33, Col. Roma, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.

La solicitud se recibe en la Subdirección Ejecutiva de Licencias Sanitarias de la COFEPRIS, donde se dictamina la documentación, si procede se solicita la visita de verificación, en caso que no proceda se solicita la documentación faltante dando 5 días hábiles para la presentación de la misma; si cumple se solicita la visita, en caso contrario se desecha el trámite. La visita de verificación sanitaria por parte de la COFEPRIS se realiza para comprobar en el establecimiento el cumplimiento de las buenas prácticas de preparación de las mezclas estériles, evidencia que se documenta en una acta cerrada, que es un documento que cuenta con todos los requisitos que el establecimiento debe cumplir como mínimo para asegurar la calidad de la preparación de las mezclas estériles, dichos requisitos son todos los contemplados en esta norma (Véase Apéndice normativo A de esta norma). El formato del acta está ponderada con base en el riesgo sanitario, es decir tendrán mayor porcentaje para la emisión de la licencia sanitaria, los cuestionamientos en donde se evalúen condiciones físicas, sanitarias y documentales que sean de alto riesgo para el producto y/o el consumidor, y los criterios de calificación son: 0 (cero) cuando el requisito no se cumple, 1 (uno) cuando el requisito se cumple parcialmente y 2 (dos) cuando el requisito se cumple satisfactoriamente. El acta se dictamina, y de contar con una calificación de cumplimiento satisfactorio se emite la Licencia Sanitaria. En caso que no cumpla se solicita la documentación que avale el cumplimiento de las acciones correctivas realizadas, dando un plazo de 40 días hábiles para la presentación de la documentación; la autoridad sanitaria se reservará el derecho de realizar visita de verificación del cumplimiento de las acciones correctivas, si cumple se emite la Licencia Sanitaria, en caso contrario se desecha el trámite.

Cabe la aclaración que por tratarse de una autorización los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas sólo pueden iniciar operaciones hasta contar con la Licencia Sanitaria.

De conformidad con los tiempos establecido en el artículo 162 del RIS, la autoridad sanitaria tendrá un tiempo de 60 días hábiles para emitir la licencia.

Los terceros autorizados que apliquen se encontrarán listados en la página electrónica de la COFEPRIS: [www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx), en caso de recurrir a un tercero.

**26.2 Vigilancia Sanitaria**, Si bien los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles para operar requieren contar con Licencia Sanitaria, es importante que la Autoridad sanitaria ejerza la vigilancia sanitaria ya que de acuerdo a la Ley General de Salud las Licencias Sanitarias son emitidas por tiempo indeterminado y las condiciones de establecimiento podrían ser modificadas a través del tiempo con el uso de las instalaciones, razón por la cual la COFEPRIS debe garantizar con visitas de verificación sanitaria periódicas o por denuncia que en el establecimiento se mantienen las condiciones bajo las cuales fue autorizado originalmente para evitar riesgos a los pacientes que requieren de la administración de mezclas estériles vía intravenosa. Para ejercer la vigilancia sanitaria se utiliza el mismo instrumento que para la autorización, se documenta en un acta preferentemente cerrada, y se califica bajo el mismo criterio, de identificarse desviaciones, éstas deben ser corregidas en el menor tiempo posible y de ser desviaciones críticas que pongan en riesgo la salud de los pacientes, la COFEPRIS podrá aplicar medidas de seguridad preventivas hasta la corrección total de las mismas.

La Organización Mundial de la Salud recomienda que la vigilancia sanitaria periódica sea realizada cada 2 o 3 años a los establecimientos.

**26.3** Para la aplicación de esta norma, la COFEPRIS deberá elaborar un formato específico para la verificación sanitaria de los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles con los criterios de calificación.

#### **27. Vigencia**

Esta norma entrará en vigor a los 180 días naturales posteriores al de su publicación en el Diario Oficial de la Federación, a excepción del numeral 6.1 el cual entrará en vigor a los 18 meses posteriores a la misma fecha.

**Apéndice normativo A.****Acta de evaluación para centros de mezclas**

Numeral de la norma	Título o punto a verificar	Sí	No	Valor
<b>5</b>	<b>ORGANIZACION DE UN ESTABLECIMIENTO</b>			
5.1	El personal e instalaciones corresponde al tipo y de volumen de medicamentos que se preparan			
5.2	Organigrama del establecimiento, indicando los puestos clave y el nombre de las personas que los ocupan. Verificar en el documento los puntos siguientes			
5.2	Se encuentran especificadas las áreas que conforman el establecimiento			
5.2	Nombre y profesión (abreviada) del responsable de cada área			
5.2	Línea de reporte entre cada uno de los departamentos o áreas			
5.2	El documento se encuentra vigente			
5.3	El responsable sanitario ocupa el mayor nivel jerárquico del área técnica o reportaal puesto más alto del establecimiento			
5.4	Se tiene definido un auxiliar del responsable sanitario por cada turno de trabajo			
5.4	El responsable sanitario y sus auxiliares tienen como mínimo estudios de licenciatura en el área química farmacéutica, así como título y cédula profesionales			
5.5	Verificar que los medicamentos se mezclan y dispensan de acuerdo a los puntos siguientes:			
5.5.1	Se tienen los PNO para la preparación de mezclas			
5.6.1	Se utilizan para la preparación de mezclas medicamentos que han cumplido con la regulación sanitaria vigente			
5.6.3	Se cuenta con documentación propia que recopile la información técnica y científica para garantizar que los medicamentos que se mezclan, conservan la seguridad, potencia, dosificación, pureza, estabilidad y calidad.			
5.6.5 6.13 6.14	Se cuenta con evidencia de calificación del personal en la preparación de mezclas con pruebas documentadas de llenado aséptico			
5.6.5	Se cuenta con estudios de validación de los sistemas críticos involucrados			
5.6.6	Se conserva la documentación de todos los lotes de mezclas preparados			
5.6.8	La evaluación de proveedores se realiza de acuerdo a PNO que considere la normatividad vigente			
5.6.9	Que el equipo que se utiliza para medir, mezclar, esterilizar y purificar se encuentre limpio, exacto, calibrado y con calificación vigente para el uso efectivo que se le intenta dar			
5.6.10	Que el envase seleccionado para la mezcla, sea el apropiado para preservar la esterilidad y potencia hasta la fecha límite de utilización o administración			
5.6.12	Los procesos de inspecciones de calidad post-mezclado, se realizan según PNO			
5.6.13	El responsable sanitario Autoriza la fecha límite de utilización o administración de las mezclas preparadas			
<b>6</b>	<b>PERSONAL</b>			
6.1	Se cuenta con un documento que especifique el perfil necesario para cada puesto sus responsabilidades y obligaciones			
6.2	La capacitación y entrenamiento se realiza de acuerdo a un programa actualizado			

6.6	El programa de capacitación del personal incluye:			
Numeral de la norma	Título o punto a verificar	Sí	No	Valor
6.6	El contenido			
6.6	Los participantes			
6.6	La frecuencia			
6.8	El personal utiliza la indumentaria de trabajo que se indica en el PNO			
6.9	El lavado de la indumentaria se realiza de acuerdo a PNO			
6.10	La disposición final de la indumentaria desechable se realiza de acuerdo a PNO			
6.8	El personal utiliza el equipo de protección que se indica en PNO			
6.12	Se cuenta con PNO que indique que el personal que sale de las áreas de procesamiento de preparación y dispensación de medicamentos debe cambiar su ropa de trabajo por la de calle para volvérsela a poner al momento de regresar al área de labores correspondiente			
6.16	Está restringido el uso de joyas y cosméticos dentro de las áreas de producción y acondicionamiento de acuerdo a lo que señala el PNO			
6.4 y 6.5	Se tiene documentado cuáles son las políticas de estado y condiciones de salud del personal para la preparación de medicamentos			
6.2	Se cuenta con los registros de exámenes médicos practicados al personal			
6.2	En el PNO se tienen especificados los análisis clínicos que se practican al personal de nuevo ingreso.			
6.3	Se realizan exámenes médicos al personal que labora en las áreas de fabricación de acuerdo a un programa, el PNO define las pruebas clínicas que se realizan			
6.3	Se realizan exámenes médicos después de ausencia del personal por enfermedades transmisibles, se evidencia la autorización de la reincorporación del personal			
6.3	Toman las medidas necesarias en caso de diagnóstico positivo			
6.3	Se cuenta con registros cronológicos de los puntos anteriores			
6.4	El acceso del personal que padece infecciones, enfermedad contagiosa, lesiones abiertas o reacción de hipersensibilidad a algún insumo utilizado en las preparaciones está restringido de acuerdo a lo que señala el PNO			
6.7	El personal empleado en estas áreas (incluyendo el de limpieza y el de mantenimiento) recibe capacitación en: Conceptos básicos de microbiología Técnicas asépticas Reglas de higiene para productos estériles			
7	<b>DOCUMENTACION LEGAL Y TECNICA</b>			
7.1	Los documentos están escritos en español, en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. La organización de su contenido debe ser tal que permita su fácil comprensión			
7.2	La documentación se debe conservar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso			
7.3	Existe un sistema que permita la revisión, distribución, modificación, cancelación y retiro de los PNO.			
Art. del RIS 111	Se cuenta con PNO en el que se establezca			
Art. del RIS 111	La frecuencia de revisión			



Art. del RIS	111	Seguimiento de la documentación actualizada			
<b>Numeral de la norma</b>		<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
Art. del RIS	111	Cancelación y retiro de la documentación sustituida			
Art. del RIS	111	Personal responsable de dar el seguimiento			
7.4		Se cuenta con suficiente espacio para el registro de datos en los documentostécnicos que así lo requieran			
7.5		El resguardo de los registros de preparación, acondicionado, control y distribución de los medicamentos dispensados es de cuando menos un año después de la fecha de caducidad del producto			
7.6.1		Se cuenta con Licencia Sanitaria o Permiso de funcionamiento expedido por laSSA			
7.6.2		Se cuenta con Oficio de Autorización o Constancia de Aviso de ResponsableSanitario			
7.6.4		Se cuenta con edición vigente de la FEUM			
7.8		Se cuenta con libro de control para estupefacientes y psicotrópicos			
7.8		Están autorizados			
7.8		Están actualizados			
11.2		Los registros se llevan de acuerdo a la normatividad vigente			
11.2		Los documentos oficiales que comprueban la legítima tenencia de estupefacientesy psicotrópicos se conservan durante 3 años			
7.9		Se cuenta con Planos actualizados de la distribución del establecimiento			
7.9		Se tienen Planos actualizados de los sistemas críticos			
7.1 0		Se cuenta con una relación del equipo e instrumentos de preparación y medición.			
7.1 0		Se cuenta con expediente de cada medicamento o insumo utilizado en las mezclas estériles, que incluya:			
7.7.1		Fotocopia o fotografía del envase primario y su etiqueta			
7.7.2		Instructivo de uso del medicamento o insumo			
7.7.3		Especificaciones de calidad del producto.			
7.7.4		Información técnica y científica de la estabilidad del medicamento en mezclas			
7.7.5		Información científica del uso clínico del producto.			
7.11		Se cuenta con expediente de preparación para cada mezcla que debe contenercomo mínimo:			
7.11.1		Prescripción médica.			
7.11.2		Orden de preparación, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fuepreparado e inspeccionado de acuerdo con los procedimientos y las instruccionesdescritas en el manual de calidad.			
7.11.3		Nombre del profesional farmacéutico que llevó a cabo la revisión de la prescripción médica, así como los cálculos correspondientes y la aprobación de la preparación de la mezcla			
7.11.4		Nombre del personal que la preparó			
7.12		Se debe contar con el registro de distribución que contenga, como mínimo, lasiguiente información para cada mezcla:			

7.12.1	Tipo de mezcla			
7.12.2	Datos del paciente			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
7.12.3	Componentes y dosis			
7.12.4	Número de identificación, fecha de preparación y fecha límite de utilización o administración			
7.12.5	Nombre del cliente o receptor			
7.12.6	Cantidad enviada			
7.12.7	Fecha de envío y recibo			
Art. 110 RIS	Los PNO contienen la siguiente información:			
Art. 110 RIS	Objetivo			
Art. 110 RIS	Alcance			
Art. 110 RIS	Responsabilidad			
Art. 110 RIS	Desarrollo del proceso			
Art. 110 RIS	Referencias bibliográficas			
Art. 110 RIS	Están autorizados por el Responsable Sanitario			
<b>8</b>	<b>DISEÑO Y CONSTRUCCION DEL ESTABLECIMIENTO</b>			
8.1	El establecimiento está diseñado la preparación de mezclas de medicamentos			
8.6	Las áreas que poseen el tamaño, diseño y construcción para efectuar la preparación y acondicionamiento y permitir un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de las mezclas			
8.1	El establecimiento presenta buena conservación (ausencia de rajaduras, pinturas descascaradas, filtraciones, etc.)			
8.1	Están limpios los alrededores del edificio dentro del establecimiento			
8.1	Existen fuentes de contaminación cercanas al edificio			
8.1	En caso de existir, se tienen implementados sistemas de control sobre los mismos			
8.1	Los elementos de la construcción expuestos al exterior son resistentes a la fauna nociva			
8.1	Las instalaciones facilitan el control de las plagas			
8.2	Se cuenta con rótulo que indique la razón social del establecimiento			
8.2	Se encuentra en la fachada del establecimiento			
8.2	Se cuenta con rótulo que indique la clasificación correcta del establecimiento			
8.2	Se cuenta con rótulo en un lugar visible, con los datos del responsable sanitario: Nombre, número de autorización, número de cédula profesional, nombre de la Institución Superior que expidió el título y horario de asistencia			
8.3	Se cuenta con el acceso controlado del personal y materiales a las áreas de preparación, y almacenes.			
8.4	Existe un área de recepción, almacenamiento y distribución que garantice la conservación de los medicamentos e insumos.			
8.4	Se cuenta con programas escritos para el mantenimiento de edificios			
8.4	Mantienen registros de las actividades de mantenimiento			
11.6	¿Se cuenta con un PNO que indique las acciones para prevenir la contaminación del producto durante o después del mantenimiento?			

8.5	El diseño de las áreas de preparación evita que sean utilizadas como vías de paso para el personal			
8.6	Los depósitos de agua potable:			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
8.6	Están revestidos de material impermeable			
8.6	Están revestidos de material inocuo			
8.6	Poseen superficies internas lisas			
8.6	Están provistos de tapas			
8.6	Están provistos de sistemas de protección que impidan la contaminación o alteración del agua			
8.18	Se cuenta con sistema de descarga de aguas residuales			
8.6	Corresponden las dimensiones del establecimiento y de las distintas áreas a la capacidad de preparación de medicamentos que realizan			
8.6	Son adecuadas para cada una de las operaciones que en ellas se realizan			
8.7	Las superficies interiores de las áreas de producción cuentan con acabados sanitarios			
8.8	Las instalaciones de los siguientes servicios se encuentran ocultas o fuera de las áreas de producción, dejando visible dentro del área sólo la toma o punto de uso			
8.8	Ductos de ventilación y extracción			
8.8	Líneas de energía eléctrica			
8.8	Agua			
8.8	Las instalaciones por su diseño y ubicación, permiten su limpieza y mantenimiento			
8.9	Las instalaciones permiten una buena iluminación			
8.9	Las instalaciones permiten una buena ventilación			
8.9	Se cuenta con controles de aire, temperatura y humedad en las áreas que lo requieren			
8.10	Los sistemas de ventilación y extracción están diseñados, construidos y conservados de tal forma que no permitan la introducción de contaminantes externos			
8.11	¿Las lámparas de las áreas de producción cuentan con cubierta protectora lisa?			
8.11	¿Su construcción evita la acumulación de polvo y facilita su limpieza?			
8.12	Las áreas de preparación y sus servicios inherentes, particularmente los sistemas de aire, de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, de origen biológicos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, deben ser dedicadas y autocontenidas			
8.6	Los almacenes de medicamentos tiene un tamaño y capacidad acorde a lo requerido			
11.5	Las condiciones de temperatura y humedad en los almacenes son adecuadas para la conservación de los insumos para las mezclas			
11.5	Las áreas limpias cumplen con lo especificado en el Apéndice normativo B			
11.7 y 11.10	Las instalaciones permiten que las condiciones de trabajo no perjudiquen al personal ni al producto (directa o indirectamente)			
8.14	¿Las presiones diferenciales en las áreas de producción están balanceadas para evitar cualquier tipo de contaminación?			

8.14	¿Las áreas de producción cuentan con medidores de presión diferencial?			
8.15	¿Los pasillos internos de los módulos de producción cuentan con aire filtrado?			
8.16	¿El diseño de los sistemas de extracción evita la contaminación cruzada?			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
8.17	Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la norma oficial mexicana NOM-026-STPS-2008			
8.18	¿En caso de que los drenajes estén conectados directamente a una coladera o alcantarilla, se cuenta con trampas o dispositivos para evitar contaminación?			
8.19	¿El área de acondicionamiento está diseñada de tal manera que facilita el flujo de personal, materiales y productos?			
8.20	Las áreas destinadas al cambio y almacenamiento de ropa de trabajo:			
8.20	¿Se encuentran ubicadas en lugares de fácil acceso?			
8.20	¿Son de tamaño adecuado?			
8.20	Las áreas destinadas a los servicios sanitarios:			
8.20	¿Se encuentran ubicadas en lugares de fácil acceso?			
8.20	¿Son de tamaño adecuado?			
8.20	¿Cuentan con ventilación?			
8.20	El número de lavabos, mingitorios e inodoros está de acuerdo al número de trabajadores			
8.20	Los servicios sanitarios no se comunican con las áreas de preparación o almacenamiento y están provistos de ventilación			
8.21	El comedor se encuentra separado de las áreas de preparación			
8.21	El área del taller de mantenimiento se encuentra separada de las áreas de fabricación			
8.22	El área destinada al servicio médico está separada de las áreas de fabricación			
9	<b>ADQUISICION, RECEPCION Y ALMACENAMIENTO DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA PREPARAR LAS MEZCLAS ESTERILES</b>			
9.1	Los medicamentos e insumos se compran a proveedores aprobados, de conformidad con el PNO establecido			
9.1	Se cuenta con un programa para auditoría de proveedores			
9.4	Se tiene un PNO para la inspección física de cada medicamento e insumo con el fin de asegurar que éstos se encuentran aptos para su uso			
9.2	La recepción de medicamentos e insumos se realiza de acuerdo a un PNO que considere:			
9.2	Que los recipientes se encuentren identificados y cerrados			
9.2	Que no presentan deterioro o daños			
9.2	Que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura			
9.2	Se asigna un número de entrada al recibir cada lote de medicamento o insumo			
9.3	Están colocados los medicamentos e insumos sobre tarimas o anaqueles			
9.3	Su colocación facilita la limpieza, inspección y manejo			
9	<b>CONTROL DEL ALMACENAMIENTO DE MEDICAMENTOS E INSUMOS</b>			

9.2 y 9.7	El almacenamiento de materias primas, materiales de acondicionamiento y producto se realizan de acuerdo a PNO que indique medidas para evitar confusión, contaminación y/o pérdida			
9.7	Las áreas de almacenamiento, rechazado y devoluciones están identificadas y separadas por medios físicos o cuentan con un sistema de control			
10.1.3.	Los registros permiten la rastreabilidad de los medicamentos e insumos			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
10.1.2	Se cuenta con áreas separadas, controladas y bajo resguardo para almacenar medicamentos controlados y sólo se venden a establecimientos con Licencia Sanitaria.			
10.1.3	El control se realiza utilizando equipo que esté de acuerdo con las características del sistema de almacenamiento			
9.5	La limpieza de los almacenes se realiza de acuerdo a PNO			
9.5	El mantenimiento de los almacenes se realiza de acuerdo a PNO			
9.6	El manejo de medicamento e insumos se realiza de acuerdo a PNO que aplique el sistema de PCPS			
9.7	El control de productos fuera de especificaciones se realiza de acuerdo a PNO			
9.7	El PNO establece que deben ser confinados, destruidos, devueltos o procesados según dictamen			
9.7	Los medicamentos o insumos rechazados están identificados			
9.7	Los medicamentos o insumos rechazados se encuentran en un área específica			
9.8	La prevención, control y erradicación de la fauna nociva se realiza de acuerdo a PNO			
10	<b>PREPARACION Y SURTIDO DE INSUMOS</b>			
10.1	El surtido de insumos se realiza conforme a PNO			
10.1.2	El procedimiento de surtido establece que cada insumo esté identificado con: nombre, cantidad y número de lote			
10.1.1	La operación de surtido es verificada por una segunda persona			
11.7	Se cuenta con medidas para evitar la contaminación cruzada			
10.1.3	Se cuenta con registros de inventario que permitan la rastreabilidad de medicamentos e insumos			
11	<b>CONTROL DE LA PREPARACION DE MEZCLAS ESTERILES</b>			
11.9	La preparación de las mezclas estériles se lleva a cabo por personal adiestrado y calificado utilizando las técnicas asepticas descritas en un PNO			
11.2	El manejo y control de medicamentos controlados durante la preparación, se realiza de acuerdo a PNO			
10.1.3	Se registra la salida de los medicamentos e insumos en el momento de su uso			
11.3	Se identifica la mezcla que se está preparando en cada una de las fases del proceso de elaboración.			
11.3	Están los medicamentos identificados en cada una de las fases del proceso			
11.3	Es clara, con información completa y de un formato aprobado las etiquetas de identificación de los medicamentos preparados			
11.4	El acceso a las áreas de preparación está restringido a personal autorizado			
7.2	Los PNO están accesibles al personal involucrado			

11.14	El muestreo microbiológico ambiental durante el proceso se realiza de acuerdo a PNO			
11.5	Se cuenta con registros de humedad y temperatura para el almacenamiento de medicamentos e insumos			
11.5	Las condiciones de temperatura y humedad del almacén permiten mantener la calidad de los medicamentos e insumos.			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
11.6	¿Las medidas de precaución para evitar que el producto se contamine en caso de que se requiera un mantenimiento correctivo del equipo durante la preparación, se realizan de acuerdo a PNO?			
11.17	Cada mezcla se controla mediante la orden de preparación.			
11.22 y 11.23	Un profesional de la farmacia verifica la compatibilidad de los componentes de la orden de preparación.			
11.22 y 11.23	Un profesional de rama química farmacéutica verifica que la dosis de los componentes de la orden de preparación, corresponda a la edad o peso del paciente			
11.18	La orden de preparación de la mezcla estéril está a la vista del personal antes de durante la elaboración de las mezclas.			
11.20	Antes de iniciar la preparación, se debe autorizar el uso del área previa revisión y documentación de que el equipo y las áreas están limpios, de acuerdo con el PNO correspondiente.			
11.21	El responsable del proceso debe supervisar que el personal que intervenga en la preparación use la indumentaria y los equipos de seguridad de acuerdo al PNO correspondiente.			
11.23	El responsable de la preparación de la mezcla, registra de acuerdo a PNO, lote y marca de los componentes utilizados en la mezcla de cada paciente			
11.22	Las mezclas se realizan de acuerdo con la orden de preparación y se registran en la misma en el momento de llevarse a cabo.			
11.23	Cuentan con un PNO para documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad y definir las acciones correctivas.			
11.24	Cuentan con PNO para establecer la forma de identificación de las mezclas estériles			
11.25	Se cuenta con un PNO que establezca cómo realizar los controles durante el proceso que aseguren que el área de preparación se mantiene aséptica.			
11.26	Se cuenta con un PNO para la inspección de las mezclas contra un fondo iluminado blanco o negro o ambos respecto a evidencia de partículas visibles u otra materia ajena.			
11.26.1	Se tiene un PNO que establezca que las mezclas estériles se deben inspeccionar visualmente para asegurar su integridad física y apariencia, incluyendo la cantidad final de llenado antes y después de etiquetarlas y empacarlas.			
11.26.2	Cuando los medicamentos mezclados no se distribuyen inmediatamente, se almacenan en un lugar adecuado de acuerdo a lo que se señala en los PNO. Y antes de su distribución se vuelven a inspeccionar la integridad de cerrado del contenedor y cualquier otro defecto visual.			
11.26.3	Las mezclas a las que se les encuentran defectos, se desechan inmediatamente y se marcan y segregan de las aceptables, de tal manera que no permiten su administración.			

11.26.4	Sólo el responsable sanitario del centro de mezclas tendrá la facultad exclusiva de aprobar, cuando una mezcla estéril que se ha devuelto, puede ser redispensada, cumpliendo los siguientes criterios			
11.26.4.1.1	Si el personal responsable de la preparación de mezclas puede asegurar que dicha mezcla mantiene la integridad de su envase primario, como garantía de esterilidad y pureza de la mezcla y que la potencia de los ingredientes se conservan, debido a que la mezcla se mantuvo en condiciones previamente establecidas en el PNO correspondiente y que no existe evidencia de alteración o haberse dispuesto para su uso, fuera del centro de mezclas y que exista evidencia documental.			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
11.26.4.1.2	Que los tiempos de almacenamiento y fecha de utilización asignados pueden soportar que sea entregada de nuevo para su administración.			
11.26.4.1.3	Si cumplieron todos los procedimientos asociados con el mantenimiento de la calidad del producto.			
11.26.4.2	Las mezclas estériles devueltas que no cumplan con los criterios para ser redispensadas deben ser puestas a disposición para su destrucción.			
11.27	El personal que realice la inspección para el control de partículas de mezclas estériles debe someterse a controles semestrales de agudeza visual.			
12	<b>CONTROL DEL ACONDICIONAMIENTO</b>			
12.1	Cada mezcla estéril se debe inspeccionar por personal adiestrado y calificado.			
12.2	Existen áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y productos.			
12.3	Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que las áreas están limpias, libres de materiales ajenos.			
12.4	El acondicionamiento se registra y realiza de acuerdo a un PNO.			
12.5	Los encargados del acondicionamiento revisan, documentan, y evalúan y concluyen cualquier desviación en el acondicionamiento y definen las acciones conducentes.			
12.6	Se cuenta con un sistema para la impresión de las etiquetas de las mezclas, que no permite diferencias entre la orden de preparación y los datos de la etiqueta.			
12.7	Sólo se imprimen las etiquetas necesarias por evento. Cuando existe un sobrante de ellas se conduce una investigación.			
12.8	El responsable del área de preparación lleva a cabo una investigación antes de la impresión de cualquier etiqueta para una mezcla.			
13	<b>CONTROL DE LA DISTRIBUCION</b>			
13.1	Cuentan con un PNO para el control de la distribución de las mezclas estériles.			
13.2	El responsable del área de preparación se asegura de la identificación e integridad de las mezclas estériles con base en un PNO.			
13.3	El responsable del área de preparación se asegura que las mezclas estériles se distribuyen en condiciones de temperatura de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.			
13.4	El responsable del área de preparación lleva un registro de la distribución de cada mezcla estéril para facilitar su retiro en caso necesario.			
13.4	Se utilizan vehículos propios para la distribución (en caso necesario)			
13.4	¿Se cuenta con una ruta de entrega de los insumos o productos?			
13.2	¿La limpieza y mantenimiento de los transportes se realiza de acuerdo a PNO?			



13.2	Para el transporte de los medicamentos se evita el uso de vehículos destinados al transporte de plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas y peligrosas o productos de aseo con acción corrosiva.			
13.2	¿El transporte cuenta con cámara o contenedor térmico para mantener temperatura de refrigeración?			
13.2	¿Se lleva control gráfico de temperaturas con respecto al tiempo de transporte?			
13.2	¿Si se transportan productos biológicos se mantienen a la temperatura de refrigeración farmacopeica o a la establecida en la etiqueta del producto?			
13.2	¿Los productos no biológicos que requieren condiciones controladas se mantienen a las condiciones indicadas en el marbete durante la transportación?			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
13.2	Los contenedores para transportar las mezclas son de fácil limpieza			
6.2	¿Los operadores están capacitados para aplicar las medidas de contingencia ante eventualidades y accidentes?			
6.6	¿Existe evidencia documentada de la capacitación?			
13.2	¿El empaque es el adecuado para conservar la integridad del producto durante la distribución?			
5.6.8	En caso de no utilizar vehículos propios:			
5.6.8	¿Se cuenta con registros de las empresas que proporcionan el servicio?			
14	<b>DEVOLUCIONES Y QUEJAS</b>			
14.1	Sólo el Responsable Sanitario tiene la autoridad para determinar cuando una mezcla puede ser redispensada para una solicitud para la cual no fue elaborada. Las condiciones en que se puede hacer deben estar especificadas en un PNO			
14.2	Cuentan con un PNO para el control de las mezclas devueltas que considera:			
14.2.1	Que las mezclas devueltas se ponen en retención temporal y son evaluadas por el responsable sanitario para determinar el destino, si deben redispensarse o destruirse.			
14.2.2	Que se registra la recepción, evaluación y destino.			
14.3	Cuentan con un PNO para el manejo de quejas que considera:			
14.3.1	La atención de todas las quejas.			
14.3.2	La necesidad de identificar la causa de la queja.			
14.3.3	La aplicación de las acciones correctivas y preventivas correspondientes.			
14.3.4	Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo.			
14.3.5	La forma de notificar al cliente, en su caso.			
15	<b>RETIRO DE LAS MEZCLAS</b>			
15.1	Tienen un PNO para el retiro de preparaciones estériles que estipula:			
15.1.1	La causa del retiro.			
15.1.2	Disposición final de la preparación estéril			
15.1.3	Notificación a la autoridad sanitaria.			
16	<b>PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN</b>			

16.1	Las áreas utilizadas para la preparación y acondicionamiento están separadas y se comunican entre sí, con un orden que corresponde a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimiza el riesgo de confusión, y se evita la contaminación y se disminuye el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase del proceso.			
16.2	Cuentan con un PNO para limpieza de las áreas y equipos, y se lleva registro de las actividades de limpieza y sanitización.			
16.3	Cuentan con PNO donde se establece cómo se previene la contaminación cruzada por los materiales utilizados en la preparación de las mezclas.			
16.4	Realizan monitoreo microbiológico en áreas y superficies para asegurar que se mantienen dentro de los límites preestablecidos y presentan evidencia de cumplimiento			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
17	<b>CONTROL LAS MEZCLAS</b>			
17.1	Se preparan las mezclas de tal forma que se mantenga la esterilidad y se minimice la entrada de partículas			
17.2	Se cuenta con documento que indiquen las especificaciones para la inspección de los medicamentos e insumos			
17.3	Se cuenta con un programa de calibración de instrumentos de medición			
17.4	Se tiene un PNO donde se establecen los procesos para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del Centro de Mezcla			
17.4	Se lleva registro de la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del centro de mezclas			
17.5	Los sanitizantes empleados se preparan de acuerdo a un PNO.			
17.5	Los sanitizantes empleados se validan de acuerdo a un PNO.			
17.6	Cuentan con plan de muestreo microbiológico donde se incluyen los puntos críticos y fuentes posibles de contaminación del proceso de mezclado.			
17.7	La etiqueta de los sanitizantes empleados indica: nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparó, número de lote, concentración, caducidad, condiciones de almacenamiento.			
17.8	Realizan la prueba de promoción de crecimiento de acuerdo con la FEUM utilizando controles negativos como testigos durante el uso de los medios de cultivo.			
18	<b>VALIDACION</b>			
18.2	Se tiene documentada la calificación de las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computarizados			
18.2	Los métodos de limpieza y sanitización están validados			
18.3.1	Se cuenta con un PMV en el cual se integran las actividades de validación de establecimiento			
18.3.2	El PMV incluye			
18.3.3	Procesos de preparación.			
18.3.4	Procesos o métodos de limpieza.			
18.3.5	Equipo de preparación.			

18.3.6	Programas o aplicaciones de computación que impactan a la calidad y el control de la mezcla.			
18.3.7	Sistemas críticos.			
18.3.8	Proveedores y prestadores de servicios.			
18.4	El PMV contiene:			
18.4.1	Estructura organizacional para las actividades de validación.			
18.4.2	Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos de preparación.			
18.4.3	Formato a usarse para protocolos y reportes.			
18.4.4	Planeación y programación.			
18.4.5	Control de cambios.			
18.4.6	Referencia a documentos existentes.			
18.5	El PMV indica:			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
18.5.1	Vigencia.			
18.5.2	Alcance.			
18.5.3	Objetivos.			
18.5.4	Mantenimiento del estado validado (Revalidación).			
18.5.5	Documentación.			
18.5.5.1	Se cuenta con un protocolo escrito que especifica cómo se llevará a cabo la validación y especifica los pasos críticos, calendario y criterios de aceptación			
18.5.5.1	El protocolo es revisado por el responsable del proceso y aprobado por el responsable sanitario antes de su ejecución.			
18.5.5.2	Existe un reporte que hace referencia cruzada al protocolo de validación, y en el que se reúnen los resultados obtenidos, donde los reportes de Validación debenser al menos aprobados por el responsable del proceso y por el responsable sanitario.			
18.5.5.2	En el reporte de validación se documenta cualquier desviación observada y mencionando las conclusiones, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias.			
18.5.5.2	Los reportes de Validación son aprobados por el responsable del proceso y por el responsable sanitario.			
18.5.5.3	Los cambios al plan de validación definido en el protocolo, se documentan y son revisados por el responsable del proceso y aprobados por el responsable sanitario.			
18.6	<b>CALIFICACION</b>			
18.6.1	Se cuenta con documentos de la CD de las nuevas instalaciones, sistemas o equipo.			
18.6.2	En el reporte de la CD cumple con lo descrito en la Norma Oficial Mexicana y se encuentra documentado.			
18.6.3	Existen documentos de la CI de instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado.			
18.6.4	El reporte de la CI incluye, pero no se limita, a lo siguiente:			
18.6.4.1	Construcción o modificación de áreas.			
18.6.4.2	Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería;			

18.6.4.3	Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor;			
18.6.4.4	Requerimientos de calibración;			
18.6.4.5	Verificación de los materiales de construcción.			
18.6.4.6	El cumplimiento de la instalación cumple con lo descrito en la norma y se encuentra documentado.			
18.7	Existe un protocolo y reporte de la CO			
18.7.1	La CO incluye, pero no se limita, a lo siguiente:			
18.7.1.1	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.			
18.7.1.2	Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso".			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
18.7.1.3	Se tienen documentadas las conclusiones de la CO			
18.7.1.4	El protocolo y reporte de Calificación en la Operación cumple con lo descrito en la norma.			
18.8	Se tiene un documento de la CE			
18.8.1	La CE incluye las pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos de mezclado.			
18.8.2	La CE debe incluir, mas no limitarse, a lo siguiente:			
18.8.3	Pruebas, materiales utilizados en las mezclas que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos;			
18.8.4	La documentación de la Calificación en la ejecución o desempeño, cumple con lo descrito en la norma.			
18.9	Existe evidencia de que se asegura el cumplimiento de los parámetros y límites de operación de las variables críticas.			
18.9	Están documentados los procesos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y de capacitación del personal			
18.10	<b>VALIDACION DEL PROCESO MEDIANTE LLENADO SIMULADO</b>			
18.10.1	El personal que participe en las actividades de validación debe estar calificado. Se califican las habilidades del personal del centro de mezclas para prepararlas asépticamente, utilizando validaciones de llenado con medios de cultivo líquidos estériles que cumplan con la prueba de promoción de crecimiento, realizando al inicio 3 corridas, las cuales se utilizan para evaluar la calidad de las manipulaciones asépticas del personal del centro de mezclas. Las pruebas deben ser representativas de las condiciones más demandantes o estresantes al preparar mezclas.			
18.10.2	Durante la validación se monitorearon y controlaron los parámetros críticos.			
18.10.3	Las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar estaban ya calificados			
18.10.5	Los procesos fueron objeto de revalidación semestral con al menos una corrida			
18.10.5	El personal fue recalificado anualmente			
18.10.1	El personal que participó en las actividades de validación estaba ya, capacitado.			

18.10.1	Durante la validación del llenado se utilizaran medios de cultivo líquidos estériles que cumplieron con la prueba de promoción de crecimiento.			
18.10.1	La prueba realizada fue representativa de las condiciones más demandantes o estresantes al preparar mezclas.			
18.10.4	La documentación relativa a los estudios de validación está completa, ordenada y disponible.			
18.11	<b>VALIDACION DE LA LIMPIEZA</b>			
18.11.1	Se confirmó la efectividad del procedimiento o método de limpieza y sanitización			
18.12	<b>SISTEMAS COMPUTACIONALES</b>			
18.12.1	Cuentan con un software para realizar sus procesos			
18.12.1	El software fue validado en relación a:			
18.12.1.1	Recepción y envío de órdenes de mezcla.			
18.12.1.2	Transferencias de materiales y producto.			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
18.12.1.3	Disposición de materiales y producto.			
18.12.1.4	Control de mezclado.			
18.13	<b>SISTEMAS CRITICOS</b>			
18.13.1	Existe evidencia de la validación del sistema de Aire ambiental			
18.13.1	Existe evidencia de la validación del sistema de Aire comprimido, cuando aplique			
18.13.1	Existe evidencia de la validación del sistema de vapor limpio, cuando aplique			
18.13.1	Existe evidencia de la validación del sistema de Agua purificada y grado inyectable, cuando aplique			
18.14	<b>MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO</b>			
18.14.1	Existe un documento para Control de cambios.			
18.14.2	Tienen un programa de Calibración			
18.14.3	Cuentan con un PNO para Mantenimiento preventivo.			
18.14.4	Tienen un programa para la Calificación de personal			
18.14.5	Se realizan Auditorías técnicas periódicamente			
18.14.6	Cuentan con un PNO para documentar desviaciones o no conformidades.			
18.15	Se tienen políticas para recalificación o revalidación			
18.16	Está definida la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los protocolos correspondientes.			
19	<b>CONTROL DE CAMBIOS</b>			
19.1	Existe un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que impactan a la preparación y calidad de las mezclas. Este considera los cambios no planeados como desviaciones.			
19.2	Cuentan con PNO que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: medicamentos, insumos y materiales de envase (cambio de fabricante), especificaciones, procedimientos, procesos de mezclado, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo.			
19.3	Todos los cambios son aprobados por el responsable sanitario.			

20	<b>DESVIACIONES O NO CONFORMIDADES</b>			
20.1	Cuentan con un PNO que establezca que todas las desviaciones o noconformidades a especificaciones y procedimientos sean investigadas, evaluadas, documentadas y corregidas.			
20.2	En el PNO se señala que la investigación debe extenderse a otras mezclas que puedan estar asociadas con la desviación. Debe emitirse un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento.			
20.2	Se hace un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento, para cada desviación			
20.3	Los reportes de desviaciones o no conformidades son probados por el responsable de la Unidad de preparación y el responsable sanitario antes de decidir el destino final de la mezcla involucrada.			
21	<b>AUDITORIAS TECNICAS</b>			
21.4.1	Cuentan con un Calendario de auditorías internas y externas.			
21.2	Las auditorías internas cubren todos los puntos incluidos en la norma.			
<b>Numeral de la norma</b>	<b>Título o punto a verificar</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor</b>
21.3	Las auditorías externas incluyen a proveedores y prestadores de servicios que impacten a la calidad y control de la mezcla, conforme a lo establecido en el PNO correspondiente y en lo aplicable de esta norma.			
21.4	El PNO que describe el sistema de auditorías, incluye al menos:			
21.4.1	Un programa.			
21.4.2	Selección, capacitación y calificación de auditores.			
21.4.3	Evidencia documentada de las auditorías y su seguimiento.			
21.4.4	Efectividad de las acciones correctivas tomadas			
22	<b>DESTRUCCION Y DESTINO FINAL DE RESIDUOS</b>			
22.1	El manejo, almacenamiento y disposición final de residuos peligrosos se realiza de acuerdo a PNO			
22.1	Se consideran las disposiciones legales en la materia			
22.1	Consideran la inactivación y el aviso a las autoridades, de los productos que así lo requieren de acuerdo al RIS			
22.1	La destrucción de material obsoleto se realiza de acuerdo a PNO			
22.1	Se cuenta con la documentación oficial de:			
22.1	Inactivación y destrucción			
22.1	Incineración			
22.1	Confinamiento			

**Apéndice normativo B.****Clasificación de áreas controladas de preparación de mezclas estériles.**

Clase	Ejemplos de procesos	Partículas no viables/m3		Frecuencia de monitoreo	Partículas viables		Velocidad y cambios de aire	Retención de partículas >0,5 µm	Presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones Estáticas/ Dinámicas <sup>1</sup>			(UFC)	Frecuencia de monitoreo				
		(0,5 5 µm)	> 5 µm							
A	Preparación de mezclas estériles	3 520/ 3 520	29	c/6 MESES	1/m3 y 1/ placa# y 1/ huella##	Diaria durante la operación	Flujo vertical laminar 0,3 m/s* Flujo horizontal laminar 0,45 m/s + 20%	Filtros terminales 99,997% eficiencia	15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubrebocas, cubrezapatos, guantes y googles.
B	Entorno de clase A Corredores asépticos	3 5200/ 3 520 000	0/2 930	c/6 MESES	10/m3 y 5/ placa# 5/ huella##	Semanal durante la operación	n.a./ 20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en áreas A.
C	Cuartos vestidores para áreas clase A/B Area de ingreso de materiales	352 000/ 3 520 000	2 930/ 29300]	c/6 MESES	100/m3 y 50/ placa#	Semanal	n.a./ 20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	10 Pa 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme limpio, cabello, nariz y boca cubiertos, sin barba ni bigote
D	Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores	≤ 3 520 000/2	20 000/2	c/6 MESES	≤ 200/m3 o ≤ 100/placa#	Mensualmente	n.a./ ≥ 10/h	95%	≥ 5	Uniforme limpio, cabello y barba/bigote cubierto.
H	Empaque secundario	n.a.			n.a.	n.a.	Temperatura de confort	n.a.	n.a.	Uniforme limpio, cabello cubierto.
I	Almacén	n.a.			n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	De acuerdo a los requerimientos de los insumos o las mezclas preparadas o adquiridas	Uniforme limpio, cabello cubierto.

(1) El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO 14644 e ISO 14644-1.

(2) El requisito y límite dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

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

# Placa de sedimentación, con exposición no mayor de 30 minutos por placa por el tiempo que dure la operación.

## Huella de 5 dedos a placa de contacto.

n.a. No aplica.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 27 de diciembre de 2010.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Miguel Angel Toscano Velasco**.- Rúbrica.



---

## Anexo 2

### GLOSARIO

#### A

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

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

**Adenoma:** Tumor no canceroso que comienza en las células similares a glándulas del tejido epitelial (capa delgada de tejido que cubre órganos, glándulas y otras estructuras del cuerpo).

**Alquilantes:** Fármacos que funcionan atacando directamente el ADN de una célula. Aunque pueden operar en cualquier momento del ciclo celular, son más eficaces durante la síntesis de ADN. Sirven para tratar la enfermedad de Hodgkin, linfomas, leucemias crónicas y algunos carcinomas de pulmón, mama, próstata y ovario.

**Almacén:** Al área donde se guardan materias primas, materiales, intermedios y fármacos, en condiciones controladas de orden y limpieza.

**Antineoplásico:** Agente que inhibe o destruye las células neoplásicas o los tumores.

**Area:** Al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

**Area 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.

#### B

**Biocarga:** A la concentración de UFC presentes en un elemento determinado.

**Bomba de Infusión:** máquina que controla el ritmo y cantidad de fluido intravenoso administrado.

**Buenas prácticas de preparación de mezclas estériles:** Al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que las mezclas estériles elaboradas tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

#### C

**Calidad:** Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de 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.

**Carcinoma:** Enfermedad epitelial maligna diseminada por sangre o linfa.

**Catéter:** tubo plástico que se inserta en el cuerpo; incluye aquellos catéteres que se usan para administrar alimentos, succionar, administrar fluidos intravenosos.

**Centro de mezclas:** Al establecimiento autorizado para la preparación y dispensación de mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas.

**Centro de mezclas de citostáticos (CMC):** Es el lugar del servicio de Farmacia donde se realiza la recepción de la prescripción, la elaboración, acondicionamiento y distribución de las mezclas intravenosas de citostáticos.

**Citostático:** 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.

**Citotóxico:** Agente químico que destruye a las células.

**Concentración:** A la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

---

**Contaminación:** A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

**Contaminación cruzada:** A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.

**Corrosividad:** Sustancia con propiedades ácida o alcalinas.

## D

**Dispensación:** Al acto profesional cuyos objetivos son la entrega de insumos para la salud en las condiciones óptimas y de acuerdo con la normatividad vigente y la protección del paciente frente a la posible aparición de reacciones adversas de medicamentos. Además implica la información para el paciente sobre la medicación que va a utilizar, la detección de situaciones en las que hay un riesgo de sufrir problemas relacionados con los medicamentos y tomar decisiones beneficiosas para el paciente.

## E

**Edema:** Acumulación excesiva de líquido en espacios tisulares debido a un aumento de la trasudación de líquido a partir de capilares sanguíneos.

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

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

**Estabilidad:** Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

**Estadio:** Extensión del cáncer en el cuerpo. Por lo general, la estadificación se basa en el tamaño del tumor, si los ganglios linfáticos contienen cáncer y si el cáncer se ha diseminado desde el lugar original hasta otras partes del cuerpo.

**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.

**Excreta:** Material de desecho arrojado del cuerpo.

**Excipiente:** Producto más o menos inerte que determina la consistencia, forma o volumen de las preparaciones farmacéuticas.

**Extravasación:** Paso de líquido corporal hacia afuera de su lugar. Salida de sangre hacia los tejidos después de la ruptura de un vaso.

## F

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

**Fabricación:** a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

**Fecha de caducidad:** A la fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del fármaco, se establece a partir de la fecha de fabricación, con base en estudios de estabilidad.

**Fluido intravenoso:** líquido administrado directamente a la vena.

---

## I

**Inactivación:** A la acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico.

**Infiltración:** fluido intravenoso que se derrama fuera de la vena y esparce bajo la piel, provocando una magulladura, enrojecimiento o inflamación temporal de la piel alrededor de la zona de punción del tubo intravenoso.

## M

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

**Mezcla estéril:** Al preparado por prescripción médica a partir de especialidades farmacéuticas estériles.

**Metástasis:** Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra. Un tumor formado por células que se han diseminado se llama "tumor metastásico" o "metástasis". El tumor metastásico contiene células que son como aquellas del tumor original (primario).

## N

**Neumotórax:** escape de aire de los pulmones hacia el espacio pleural (entre los pulmones y las costillas).

## O

**Orden de preparación:** A las indicaciones para la elaboración de la mezcla estéril de acuerdo a la prescripción médica expresada en unidades de medición.

## P

**Partículas viables:** A cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

**Paliativo:** Es el que intenta aliviar u ofrecer el máximo bienestar al paciente porque no se puede alcanzar un tratamiento curativo. (Cáncer, sida).

**Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento:** Al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**Posología:** Es el número de dosis diarias para producir el efecto farmacológicamente deseado en el organismo o sistema (Tiempo y duración).

## Q

**Quimioterapia:** Tratamiento con medicamentos que destruyen las células cancerosas.

## R

**Radiología:** Utilización de radiación (por ejemplo, rayos X) u otras tecnologías de imagenología (por ejemplo, el ultrasonido y la imagenología por resonancia magnética) para diagnosticar o tratar enfermedades.

**Rastreabilidad:** A la capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

## S

**Sistemas críticos:** A aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos, y que son: agua, aire (comprimido y ambiental) y vapor limpio.

---

## T

**Tratamiento:** Conjunto de medios de cualquier clase ya se quirúrgicos farmacológicos cuyo objetivo es aliviar o curar cualquier tipo de enfermedad.

Tipos de tratamiento:

Tratamiento médico: El que se practica fundamentalmente con agentes medicamentosos o fármacos.

Tratamiento quirúrgico: El que emplea los medios de la cirugía.

Tratamiento curativo: Es el que intenta erradicar o curar la enfermedad. También se llama tratamiento radical.

Tratamiento activo o específico: Es el tratamiento dirigido contra la causa que provoca la enfermedad. Puede ser curativo o paliativo.

Tratamiento paliativo: Es el que intenta aliviar u ofrecer el máximo bienestar al paciente porque no se puede alcanzar un tratamiento curativo.

Tratamiento sintomático: Es el que calma o alivia los síntomas en aquellas enfermedades o que se desconocen o que no tienen un tratamiento eficaz.

Tratamiento alternativo: Es el prescrito por otras personas o instituciones distintas a las dominantes, independientemente de su demostración científica.

## U

**Úlcera:** Rotura de la piel, el recubrimiento de un órgano o la superficie de un tejido. Una úlcera se forma cuando las células superficiales se inflaman, mueren y se desechan. Las úlceras pueden vincularse con el cáncer y otras enfermedades.

## V

**Validación:** A la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.



**Vena:** Vaso sanguíneo que conduce la sangre no oxigenada al corazón.

**Vida útil.** Es el intervalo de tiempo en el que un medicamento o fármaco permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización.



**Anexo 3**

Ejemplo de prescripción médica

 <b>Instituto Nacional de Cancerología</b> MEXICO, D.F. <b>HOJA DE EVOLUCION Y ORDENES DEL MEDICO</b>	
Nombre _____ Expediente No. _____ Apellido Paterno Materno Nombre	
Edad _____ Sexo _____ Cuarto _____ Cama _____ Hoja No. _____	
Fecha y Hora	Ordenes y Tratamientos
Gloria Maya Villela 113075 Cama 114 12.03.12 17:50 HRS	INDICACIONES 1. Dieta normal 2. CGE y SVPT Hemocultivo en caso de fiebre 3. Solución salina 1000 cc para 12 hrs 4. Medicamentos Omeprazol 20 mg VO cada 24 hrs 5. Quimioterapia R-ICE (al contar con resultados de labs iniciar) (Día 0) Rituximab 600 mg en 500 cc de solución salina en IFC, iniciar a 50 ml/h, aumentar 50 ml cada hora en caso de tolerar, hasta un máximo de 300 ml/h, premedicar con 10 mg de clorotrimeton IV DU y parasetamol 1 gr VO DU (a la 0) <b>MONITORIZAR</b> Etopósido 180 mg en 500 cc de solución salina en IFC para 3 hrs (+1,+2,+3) Ifosfamida 9 g en 500 cc de SF al 0.9% en IFC para 24 hrs (+2) Mesna 9 g en 500 cc de SF al 0.9% en IFC para 24 hrs (+2) Carboplatino 500 mg en 250 cc de SG 5% en IFC para 3 hr (+2) 6. Exámenes de laboratorio
 Dra. Candelaria MAH    Dra. Ramirez Ibarra RAIH    Dr. Correa RIH	