



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“PROPUESTA DE PERFIL DEL PROFESIONAL FARMACÉUTICO
RESPONSABLE DE LAS MEZCLAS PARENTERALES”**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

ERICK JIMÉNEZ TEXCALPA



MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ**

VOCAL: **Profesor: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

SECRETARIO: **Profesor: MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD**

1er. SUPLENTE: **Profesor: VIRIDIANA GISELLA LLERA ROJAS**

2° SUPLENTE: **Profesor: LUZ ANTONIA BORJA CALDERÓN**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA: M. en F. MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS _____
(nombre(s) y firma)

SUPERVISOR TÉCNICO: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ _____
(nombre(s) y firma)

SUSTENTANTE: ERICK JIMÉNEZ TEXCALPA _____
(nombre y firma)

Índice

	Página
1. Introducción	1
2. Objetivo	5
3. Generalidades	
3.1. ¿Qué es un QFB?	6
3.2. Mezclas parenterales	14
3.3. Mezcla parenteral nutricional	22
3.4. Mezcla parenteral medicamentosa	45
4. Normatividad en México	107
5. Propuesta de perfil del profesional farmacéutico responsable de las mezclas parenterales	108
6. Conclusión	132
7. Bibliografía	133

1. Introducción

Un centro de mezclas es un establecimiento autorizado para la preparación y dispensación de mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas⁽¹⁾. En la unidad de mezclas se preparan frecuentemente, además de las mezclas parenterales, otros tipos de preparaciones extemporáneas tales como soluciones para irrigación, preparaciones oftálmicas, soluciones intratecales, etc., sin embargo este trabajo de investigación se centrará en la fabricación de mezclas estériles (nutricionales y medicamentosas)⁽²⁾.

En ocasiones la combinación con un fluido intravenoso puede dar lugar a problemas de incompatibilidad con el vehículo o con otros fármacos incorporados al mismo vehículo, por tanto en los últimos años, los servicios de farmacia han ido asumiendo la preparación de estas preparaciones, preocupándose por los problemas de compatibilidad y estabilidad, así como las técnicas de preparación, para que sean las más adecuadas para evitar problemas de contaminación⁽²⁾.

De acuerdo con lo anterior resulta de suma importancia que el personal responsable de la elaboración de mezclas parenterales cubra un perfil profesional adecuado, en primera instancia un mínimo de estudios en la rama químico farmacéutica (título y cédula profesional) de acuerdo con la NOM-249-SSA1-2010 Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas e instalaciones para su fabricación, así como una serie de conocimientos, habilidades, actitudes y valores.

Actualmente el perfil del egresado de la licenciatura Química Farmacéutico Biológica impartida en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México reúne las siguientes características:⁽³⁾

Conocimientos

- Conocimientos en bioquímica, fisiología, farmacología, microbiología y tecnología farmacéutica, así como en asignaturas de su elección en los paquetes terminales: fármacos y medicamentos, bioquímica, microbiológica y atención farmacéutica.
- Conocimientos teóricos-prácticos fundamentales a través de una metodología científica para la identificación, resolución y prevención de problemas en el área profesional de su competencia.

Habilidades y aptitudes

- Realización de análisis cualitativos y cuantitativos, químicos, físicos, fisicoquímicos, biológicos, microbiológicos, bioquímicos e inmunológicos de los medicamentos y de muestras biológicas.
- Desarrollo de nuevas metodologías para la realización de análisis bioquímico-clínicos.
- Participación en la producción y control tanto de medicamentos como de productos biológicos.
- Desarrollo de nuevas formulaciones con compuestos químicos de interés farmacéutico.
- Adaptación y optimización de formulaciones de medicamentos ya conocidos.
- Realización de trabajos de investigación dirigidos a la obtención de nuevas especies químicas con fines terapéuticos.
- Aplicación de métodos de evaluación para dictaminar y asegurar la calidad de los productos resultantes de procesos farmacéuticos, bioquímicos clínicos y biológicos.
- Interacción con otros miembros del equipo de salud para asegurar el uso racional de los medicamentos así como informar y orientar al paciente.
- Implantación de redes de distribución de medicamentos y servicios, así como el manejo y destino de los productos devueltos en farmacias hospitalarias y comunitarias.

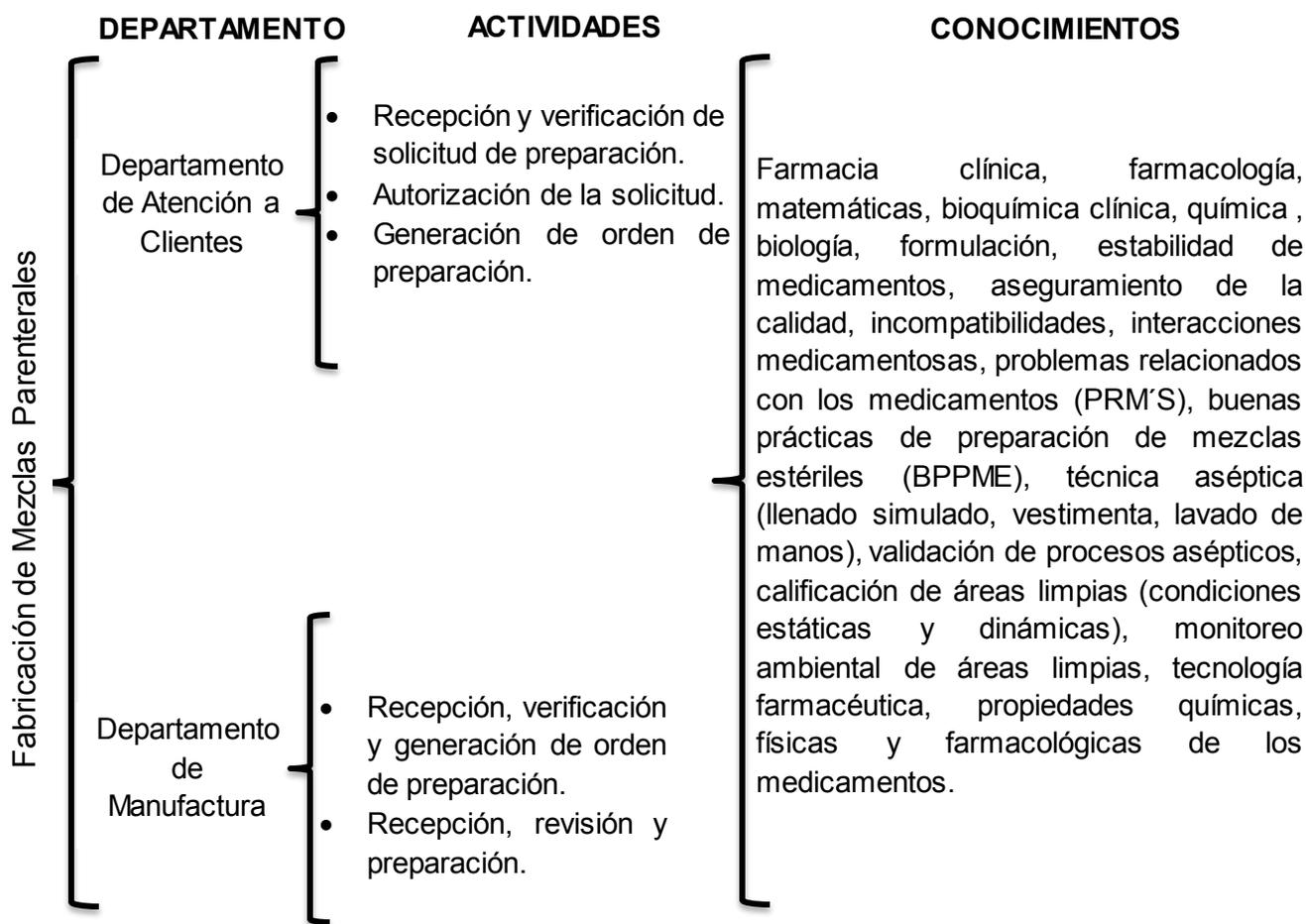
Actitudes y valores.

- Creativo e innovador.
- Disciplinado y dinámico.
- Ejercer su actividad profesional dentro de un marco de responsabilidad, honestidad, profesionalismo y alto sentido ético.
- Tratar con respeto y calidad humana a los individuos.
- Desarrollar la capacidad de trabajar inter y multidisciplinariamente.

Sin embargo existe una serie de conocimientos y habilidades requeridas por el profesional farmacéutico responsable de la elaboración de mezclas parenterales, desde la recepción de las órdenes de preparación hasta la elaboración de las mismas.

En la figura 1 se muestran de manera general los departamentos involucrados en un centro de mezclas, así como las actividades y conocimientos requeridos por el personal a cargo, sin embargo será en el apartado “propuesta del perfil” de este trabajo de investigación, donde se profundizará la razón e importancia por la cual resulta necesario que el personal a cargo posea los conocimientos mencionados a continuación.

Figura 1. Algunos conocimientos requeridos por el responsable de la elaboración de mezclas parenterales.



Elaboración propia, consultando:

(4) Navarrete, Rocío. Tesis. Descripción de las actividades del qfb en la preparación de mezclas intravenosas en una central de mezclas del sector privado [en línea]. UNAM, FES Cuautitlán, 2008 [fecha de consulta: 10 enero 2015 a las 11:50 h]. Disponible en: http://132.248.9.195/ptd2012/sin_sello/0676886/0676886_A1.pdf#search=%22Descripci%C3%B3n de las actividades del QFB en la preparaci%C3%B3n de mezclas intravenosas en una central de mezclas del sector privado%22

(5) Asociación argentina de farmacéuticos de hospital. Preparación y fraccionamiento de medicamentos parenterales [en línea]. Argentina, 2007 [fecha de consulta: 10 de enero del 2015 a las 12:20 h]. Disponible en: http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/aafh_Norma_de_parenterales_2007_AAFH.pdf

Las actitudes y valores mencionados en el perfil de egreso de la Facultad de Química, UNAM son considerados adecuados para el personal responsable de la fabricación de mezclas parenterales, debido a que son descritos en forma general y concreta. En cuanto a habilidades y aptitudes requeridas se pueden mencionar las siguientes:

Capacidad de comunicación con otros profesionales de la salud para asegurar el uso racional de las mezclas parenterales, así como informar y orientar al paciente.

Adaptación, adecuación y optimización de formulaciones personalizadas en mezclas parenterales.

Aplicación de conocimientos teórico-prácticos para dictaminar y asegurar la calidad de las mezclas parenterales.

Resolución de problemas de incompatibilidad, estabilidad, contaminación y toma de decisiones en la fabricación de mezclas parenterales ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾.

2. Objetivo

Dar a conocer el perfil profesional del personal responsable de la preparación de mezclas parenterales estériles.



3. Generalidades

3.1. ¿Qué es un químico farmacéutico biólogo (QFB)?

La organización mundial de la salud (OMS) considera al químico farmacéutico biólogo, como un profesional de la salud con conocimientos, habilidades, actitudes y valores, que sirve a la sociedad en el diseño, evaluación, producción, dispensación, selección, información y regulación de los medicamentos, agentes de diagnóstico y reactivos químicos; así como servicios que permitan prevenir y diagnosticar enfermedades, mantener y recuperar la salud⁽⁸⁾.

Actualmente existen diversos perfiles de egreso sobre el químico farmacéutico biólogo, es decir; conocimientos y habilidades que debe poseer este profesional de la salud, a continuación se muestra una revisión a nivel nacional sobre el perfil profesional así como las diversas áreas de desempeño que hoy en día contemplan las diferentes instituciones que imparten esta licenciatura.

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP, Facultad de Ciencias Químicas).

Profesionista capacitado para desempeñarse en las áreas: químico biológico, farmacéutico y bromatológico, con compromiso social que sigue códigos de ética profesional y cumple con la normatividad vigente en un marco de responsabilidad hacia el medio ambiente. Organiza, dirige y ejecuta actividades propias de laboratorios de análisis clínicos, salud pública, alimentos y farmacéuticos. Asimismo participa en la industria alimentaria y farmacéutica, también se desempeña como asesor, consultor y gestor en las áreas de su competencia⁽²⁴⁾.

Universidad Autónoma de Baja California (UABC, Facultad de Ciencias Químicas e

Ingeniería). Profesional de salud que reúne los conocimientos, habilidades y actitudes para servir a la sociedad responsablemente en los servicios que permitan prevenir y diagnosticar enfermedades, mantener y recuperar la salud, así como en el diseño, evaluación, distribución, selección, información y regulación de los medicamentos, actúa interdisciplinariamente con el equipo de salud y de gestión ambiental con apego a la normatividad vigente y compromiso social, para contribuir en el equilibrio de la triada ecológica, medio ambiente, huésped y agente⁽⁹⁾.

Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca (UABJO, Facultad de Ciencias Química). Profesional con conocimientos para contribuir al diagnóstico, prevención y control de enfermedades a través del laboratorio clínico, atención farmacéutica, farmacovigilancia, calidad del agua y su saneamiento; interaccionando con los sectores afines para brindar una mejor calidad de vida a la sociedad⁽²³⁾.

Universidad Autónoma de Campeche (UAC, Facultad de Ciencias Químico Biológicas). Profesional que se caracteriza por tener una sólida formación científica en las áreas de análisis clínicos y farmacia, para elevar la calidad de los servicios de salud contribuyendo en el diagnóstico clínico, servicios farmacéuticos e investigación, coadyuvando al bienestar de la comunidad⁽¹⁰⁾.

Universidad Autónoma de Chiapas (UNACH, Facultad de Ciencias Químicas). Profesional con la información, formación científica, habilidades prácticas, destrezas y actitudes necesarias para dar respuesta a necesidades sociales mediante la realización de su ejercicio profesional⁽¹¹⁾.

Universidad Autónoma de Coahuila (UAdeC, Facultad de Ciencias Químicas). Profesional que posee una formación integral humanística, social y académica, sustentada en los principios de un servicio responsable a la comunidad, respeto a su entorno y dominio de conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes, teórico prácticos, necesarios para desempeñarse con calidad profesional y respeto social en el campo de la salud humana, con la misión no sólo de conservar su salud, sino de mejorarla, en concordancia con los criterios de la OMS (Salud, estado de completo bienestar bio-psico-social)⁽¹²⁾.

Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM, Facultad de Química). Profesional relacionado con aspectos de la salud humana considerando dos vertientes; la primera se desarrolla con aspectos sobre el diagnóstico de las enfermedades que afectan al hombre, en una actividad conjunta con el médico dentro del sistema de salud y a su vez otra de sus ocupaciones se relaciona con la producción de insumos para el diagnóstico, tratamiento, prevención y cura de las diferentes patologías que afectan al hombre, actividades que se asocian al sector productivo de la industria farmacéutica y farmoquímica nacional⁽¹⁶⁾.

Universidad Autónoma de Guerrero (UAG, Unidad Académica de Ciencias Naturales).

Profesional de nivel universitario que reúne los conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes necesarios para resolver los problemas de la química en todo lo relacionado con el diagnóstico y prevención de la enfermedad, así como el tratamiento y recuperación de la salud del hombre; haciendo énfasis en las áreas farmacéutica, de diagnóstico clínico, alimentaria, ambiental y biotecnológica⁽¹⁹⁾.

Universidad Autónoma Metropolitana (UAM, Unidad Xochimilco).

Profesional caracterizado por un comportamiento ético y responsable en el ejercicio de la profesión farmacéutica, por una actitud crítica ante los determinantes de tipo económico, político y social de los problemas de salud en México y la capacidad de adoptar una perspectiva sustentable en la planeación de la producción de medicamentos y otros insumos para la salud⁽¹³⁾.

Universidad Autónoma de Nayarit (UAN, Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas).

Profesionista del área de la salud que reúne los conocimientos, destrezas y actitudes que le permiten el uso de la ciencia básica y aplicada relacionada con sistemas químicos, biológicos y farmacéuticos desarrollando métodos, ejecutando procedimientos y evaluando resultados⁽²¹⁾.

Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL, Facultad de Ciencias Químicas).

Profesional de nivel universitario que reúne los conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes necesarios para resolver los problemas de la química de la vida en todo lo relacionado con el diagnóstico y prevención de la enfermedad así como el tratamiento y recuperación de la salud del hombre; haciendo énfasis en las áreas farmacéutica, de diagnóstico clínico, alimentaria, ambiental y biotecnológica⁽²²⁾.

Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ, Facultad de Ciencias Químicas).

Profesionista de la salud preparado para que sus conocimientos, habilidades y aptitudes los oriente en beneficio de la sociedad, siendo crítico, ordenado, analítico, proactivo; es líder y trabaja en equipo. Su actuar es fortalecido por sus actitudes éticas, su gran sentido de responsabilidad y disciplina en la aplicación de sus conocimientos⁽²⁵⁾.

Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP, Facultad de Ciencias Químicas).

Profesional que aplica sus conocimientos, habilidades y actitudes en la producción de bienes y servicios destinados a la prevención, diagnóstico, apoyo al tratamiento, y seguimiento de enfermedades, mediante la realización e interpretación de análisis y procedimientos químicos, microbiológicos, alimentarios, bioquímico clínicos, toxicológicos y farmacéuticos, bajo criterios de calidad y regulación sanitaria, promoviendo con ello la salud y el bienestar social de la población⁽²⁶⁾.

Universidad Autónoma de Tamaulipas (UAT, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán).

Profesional integro, capacitado para laborar en las áreas de análisis clínicos y farmacia. Su formación académica le permitirá desarrollarse en la sociedad, ofreciendo servicios profesionales con calidad. Sus conocimientos, habilidades, actitudes y valores en el diagnóstico de enfermedades, tratamiento y prevención así como en el diseño, desarrollo, producción, dispensación y regulación de medicamentos le permitirán orientar a la población en general, acerca de dichos aspectos para un mejor estado de salud⁽²⁷⁾.

Universidad Autónoma de Yucatán (UADY, Facultad de Química).

Profesional encargado de dar solución a problemas relacionados con la dispensación, distribución, uso y consumo de los medicamentos, en el paciente y para el paciente, para lograr el uso racional de los mismos; instrumentar, desarrollar servicios farmacéuticos comunitarios, hospitalarios, clínicos o bien la gestión de la farmacia⁽²⁸⁾.

Universidad Autónoma de Zacatecas (UAZ, Unidad Académica de Ciencias Químicas).

Profesional de la química, que reúne los conocimientos, habilidades y actitudes para servir a la sociedad en el área de la salud, participando en el desarrollo, producción, aseguramiento de calidad, distribución y uso racional de medicamentos e insumos para la salud; así como colaborar en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades a través de los análisis bioquímico clínicos, involucrando los valores humanos y el desarrollo sustentable⁽²⁹⁾.

Universidad de Guadalajara (UDG, Centro Universitario de la Ciénega).

Profesional que aplica sus conocimientos, habilidades y actitudes con ética para realizar e interpretar análisis clínicos, microbiológicos, alimentarios, toxicológicos, de peritaje y farmacéuticos, bajo

criterios de calidad y regulación sanitaria contribuyendo a mejorar el bienestar social de la población⁽¹⁷⁾.

Universidad de Guanajuato (UGTO, División de Ciencias Naturales y Exactas).

Profesional altamente capacitado con conocimientos teórico-prácticos sólidos en las áreas de físico-matemáticas, fisicoquímica, química, biología, bioquímica, farmacia y administración, que le permite desempeñarse en los campos profesionales de bioquímica clínica, farmacia industrial, atención farmacéutica, análisis de alimentos o toxicología, entre otros⁽¹⁸⁾.

Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED, Facultad de Ciencias Químicas).

Profesionista capaz de resolver problemas en las áreas de biotecnología, ciencias de los alimentos, diagnóstico clínico, ambiental y farmacéutico. Capaz de desarrollarse en la producción de bienes y servicios en áreas relacionadas con la salud, químico farmacéutico, legal, patología, forense, laboratorio de diagnóstico clínico, en la innovación de productos farmacéuticos con el propósito de mejorar la calidad de vida del paciente⁽¹⁵⁾.

Universidad Michoacán de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH, Facultad de Farmacobiología). Profesionista que aplica sus conocimientos en la preparación y control de sustancias para medicamentos, cosméticos, alimentos y agentes de diagnóstico. Trabaja en el control de producción en la industria farmacéutica y de alimentos; es responsable del análisis y calidad de productos. Participa en la realización de análisis bioquímicos que se requieren en el uso de la clínica⁽²⁰⁾.

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM, FES Zaragoza). Profesional del equipo de salud que reúne los conocimientos, habilidades, actitudes y valores para servir a la sociedad responsablemente, mediante el diseño, evaluación, producción, distribución, dispensación, selección, información y regulación de agentes de diagnóstico, medicamentos y reactivos, así como de efectuar análisis clínicos y contribuir al diagnóstico y prevención de enfermedades, con la finalidad de mantener y recuperar la salud, de acuerdo con la normatividad del país y con las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud), a través de una formación científica, tecnológica y social⁽¹⁴⁾.

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM, Facultad de Química). Profesional de la salud con conocimientos, aptitudes, habilidades y actitudes requeridos para servir a la sociedad, que participa responsablemente en el diseño, evaluación, producción, distribución, dispensación y uso racional de los medicamentos, la producción de reactivos de diagnóstico, el diagnóstico de enfermedades al realizar e interpretar las pruebas de laboratorio, la investigación biomédica, la conservación del medio ambiente y el aprovechamiento de los recursos naturales⁽³⁾.

La información anterior solo hace referencia al perfil general del químico farmacéutico biólogo por lo cual resulta necesario revisar los conocimientos, habilidades, actitudes, aptitudes y áreas de desempeño consideradas por las diferentes instituciones educativas dedicadas a impartir esta licenciatura. En la tabla 1 se consideran todos los aspectos mencionados de una forma condensada con el propósito de dar una visión general y al mismo tiempo ser atractiva para el lector.

Tabla 1. Perfil de egreso considerado por algunas instituciones que imparten la licenciatura de QFB

INSTITUCIÓN	CONOCIMIENTOS	HABILIDADES, APTITUDES Y ACTITUDES	ÁREAS DE DESEMPEÑO
Universidad Autónoma de Baja California	Diseño, evaluación, distribución, selección, información, y regulación de medicamentos. Gestión ambiental, normatividad aplicable, bioquímica clínica, etc.	Actitud de servicio y compromiso con la sociedad, trabajo inter y multidisciplinario con otros profesionales de la salud, responsable, ético, crítico.	Bioquímica clínica, farmacia industrial, comunitaria y hospitalaria, farmacología, docencia, toxicología/química legal, forense, investigación.
Universidad Autónoma de Coahuila	Conocimientos en bioquímica clínica, microbiología, análisis físico-químicos y biológicos, producción y comercialización de productos farmacéuticos.	Formación integral humanística, social y académica, actitud de servicio a la sociedad. Participación activa, ética y responsable.	Bioquímica clínica, farmacia industrial, hospitalaria, farmacología, industria alimentaria, biotecnológica.
UAM	Conocimientos en química farmacéutica (relación estructura-actividad), control de calidad (análisis cuantitativos y cualitativos de fármacos/materias primas), estadística (herramientas de la calidad), desarrollo, control físico, biológico, microbiológico, producción y evaluación de medicamentos.	Comportamiento ético, responsable en el ejercicio de la profesión farmacéutica, actitud crítica ante los determinantes problemas (económicos, políticos y sociales). Investigación, evaluación y resolución de problemas relacionados con la obtención y control de calidad de fármacos.	Farmacia industrial, industria químico-farmacéutica, regulación sanitaria, biofarmacia, farmacovigilancia, biotecnología.
UNAM/FES ZARAGOZA	Síntesis y biosíntesis, análisis físico-químicos y/o microbiológicos, manejo de sustancias, materiales biológicos y desechos tóxicos, producción, control y aseguramiento de la calidad de los medicamentos, normatividad aplicable.	Trabajo inter y multidisciplinario, positivo innovador, alto sentido de responsabilidad social, creativo e innovador, disciplinado y dinámico, trato respetuoso y con calidad humana a los individuos.	Industria químico-farmacéutica, cosmética, alimentaria y biotecnológica, química legal, bioquímica clínica, farmacia hospitalaria y comunitaria, farmacovigilancia, regulación sanitaria
Universidad Juárez del Edo. de Durango	Conocimientos en bioquímica clínica, realidad social, económica y cultural, condiciones legales de la actividad farmacéutica, diseño, producción de medicamentos, normatividad aplicable.	Resolución de problemas en áreas como: biotecnología, ciencias de los alimentos, diagnóstico clínico, ambiental y farmacéutico.	Industria químico farmacéutico, biotecnológica, química legal, patología, forense, bioquímica clínica.

Tabla 1 (continúa). Perfil de egreso considerado por algunas instituciones que imparten la licenciatura de QFB

INSTITUCIÓN	CONOCIMIENTOS	HABILIDADES, APTITUDES Y ACTITUDES	ÁREAS DE DESEMPEÑO
Universidad Autónoma del Estado de México	Conocimientos en bioquímica clínica, diseño, evaluación y producción de insumos para el diagnóstico, tratamiento, prevención y cura de las diferentes patologías que afectan al hombre.	Alto sentido de servicio social con ética y responsabilidad, resolución de problemas de salud, desempeño bajo criterios normativos de aseguramiento de la calidad, desarrollo profesional con ética y humanismo.	Farmacia industrial, industria químico-farmacéutica, ambiental, bioquímica clínica (diagnóstico clínico).
Universidad de Guadalajara	Realización e interpretación de análisis clínicos, microbiológicos, alimentarios, toxicológicos, de peritaje y farmacéuticos, criterios de calidad, regulación sanitaria, organización y funcionamiento de laboratorios clínicos y farmacéuticos.	Resolución de problemas de salud, capacidad de utilizar fuentes de información bibliohemerográficas que le permitan mantenerse actualizado.	Bioquímica clínica, microbiología, industria alimentaria y farmacéutica, toxicología, ciencias forenses.
Universidad de Guanajuato	Conocimientos sólidos en las áreas físico-matemáticas, fisicoquímica, química, biología, bioquímica, farmacia y administración.	Creatividad, pensamiento analítico, crítico, desempeño profesional con ética, actualización permanente, comunicación oral y escrita.	Bioquímica clínica, farmacia industrial, atención farmacéutica, análisis de alimentos, toxicología.
Universidad Autónoma de Guerrero	Obtención de materias prima, desarrollo, producción, control y regulación de medicamentos y cosméticos, aplicación y desarrollo de técnicas analíticas para el diagnóstico clínico.	Formación ética y emprendedora, estándares de calidad y respeto al medio ambiente, capacidad de aplicar conocimientos en la investigación y producción de bienes y servicios para la preservación y recuperación de la salud.	Industria farmacéutica, cosmética, biotecnológica, química y alimentaria.
Universidad Autónoma de Querétaro	Etiología de enfermedades, diagnóstico clínico, realización e interpretación de pruebas bioquímicas, síntesis y/o extracción de materias primas, formulaciones, análisis fisicoquímicos y biológicos.	Resolución de problemas, creatividad, espíritu de servicio social, iniciativa, liderazgo.	Epidemiología, diagnóstico clínico, industria farmacéutica, químico-farmacéutica.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí	Conocimientos en diagnóstico clínico, prevención de enfermedades, realización e interpretación de pruebas bioquímicas, métodos analíticos, desecho y tratamiento de desechos químicos y RPBI's, etiología de enfermedades.	Resolución de la problemática actual referente al sector salud, trabajo inter y multidisciplinario, actitud de servicio y compromiso, obtención, identificación y evaluación de compuestos de interés.	Microbiología, industria alimentaria, farmacéutica, bioquímica clínica, toxicología, farmacovigilancia.
Universidad Autónoma de Zacatecas	Desarrollo, producción, aseguramiento de la calidad, distribución y uso racional de medicamentos e insumos para la salud, marco regulatorio, normatividad aplicable, métodos analíticos, determinaciones químicas, físicas, biológicas y microbiológicas.	Actitud de servicio a la comunidad, proporciona atención farmacéutica profesional, trabajo en equipo multidisciplinario, capaz de establecer una relación farmacéutico-paciente, colecta, sintetiza e interpreta la información relevante de un paciente.	Microbiología, bioquímica clínica, industria alimentaria y farmacéutica, farmacovigilancia, farmacia hospitalaria.

Elaboración propia, consultando:

(9) Universidad Autónoma de Baja California, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 11:10 h, de: http://fcqi.tij.uabc.mx/usuarios/qfb/perfil_egreso.php

(12) Universidad Autónoma de Coahuila, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 13:10 h, de: http://www.admisiones.uadec.mx/aspirantes/wf_repo_me2.aspx?esci=145

(13) Universidad Autónoma Metropolitana, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 13:20 h, de: <http://www.xoc.uam.mx/oferta-educativa/divisiones/cbs/licenciaturas-posgrados/pplic/qfb/egreso/>

(14) Universidad Autónoma de México, FES Zaragoza, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 13:40 h, de: <http://www.zaragoza.unam.mx/main.php>

(15) Universidad Juárez del Estado de Durango, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 14:00 h, de: http://www.ujed.mx/portal/Publico/QuiBioTec_Perfil.aspx

(16) Universidad Autónoma del Estado de México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 14:20 h, de: <http://www.uaemex.mx/fquimica/>

(17) Universidad de Guadalajara, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 14:40 h, de: <http://cuci.udg.mx/quimicofb/perfil-egreso>

(18) Universidad de Guanajuato, México (s.f.). Recuperado el 20 de enero del 2015 a las 13:10 h, de: <http://www.dzne.ugto.mx/>

(19) Universidad Autónoma de Guerrero, México (s.f.). Recuperado el 20 de enero del 2015 a las 13:15 h, de: <http://www.uagro.mx/>

(25) Universidad Autónoma de Querétaro, México (s.f.). Recuperado el 22 de enero del 2015 a las 10:10 h, de: <http://www.uaq.mx/index.php/oferta-educativa/programas-educativos/fq/licenciaturas-fq/quimico-farmaceutico-biologo>

(26) Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México (s.f.). Recuperado el 22 de enero del 2015 a las 10:30 h, de: <http://cienciasquimicas.uaslp.mx/index.php/licenciaturas/carreras/quimico-farmacobiologo>

(29) Universidad Autónoma de Zacatecas, México (s.f.). Recuperado el 26 de enero del 2015 a las 11:10 h, de: <http://148.217.18.210/ofertaeducativa/view/ofertaEducativa.php?idPrograma=154020&idUnidad=20800>

3.2. Mezclas parenterales

La NOM-249-SSA1-2010 define una **mezcla estéril** como aquel preparado elaborado por prescripción médica a partir de especialidades farmacéuticas estériles. De acuerdo al artículo 224 de la Ley General de Salud, los medicamentos se clasifican de acuerdo a su forma de preparación en: magistrales, oficinales y especialidad farmacéutica. La clasificación “especialidad farmacéutica” se menciona en la definición de “mezcla estéril” de allí la importancia de comprender este concepto.

Especialidades farmacéuticas: Aquellos preparados elaborados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico farmacéutica⁽³⁰⁾.

Especialidad farmacéutica: Medicamento de composición e información definidas, con forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal, inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público. En definitiva es el preparado concreto que se adquiere en la farmacia⁽³¹⁾.

Esta última se muestra con el propósito de complementar la primer definición, pues si bien es importante mencionar que son fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud también resulta relevante considerar que la información tiene que ser lo más clara y completa posible para el entendimiento del lector.

Esterilidad: Puede ser definida como:

- Completa ausencia de vida o la incapacidad para la reproducción.
- Desde punto de vista microbiológico, es la inactivación de toda célula viable.
- Probabilidad estadística de la existencia de una unidad no estéril en un lote o carga de producto⁽³²⁾.

Formas farmacéuticas estériles: son aquellos preparados que están exentos de contaminantes microbianos, debido a que estos preparados son diseñados para ser introducidos al interior del organismo a través de la vía parenteral o estarán en contacto directo con las mucosas⁽³¹⁾.

Pueden agruparse en:

a) Preparados estériles líquidos:

Preparados inyectables de pequeño volumen (ampolletas, viales).

Preparados inyectables de gran volumen (sueros en envases de vidrio o plástico).

b) Polvos estériles: (para reconstituir) antibióticos.

c) Ungüentos estériles (oftálmicos).

d) Gotas estériles (oftálmicos).

Parenteral de gran volumen: Forma farmacéutica líquida estéril, de un volumen mayor o igual a 100 mL, libre de pirógenos y partículas que se administra por inyección atravesando una o más capas de la piel o mucosa⁽³³⁾.

Parenteral de pequeño volumen: Forma farmacéutica líquida estéril, de un volumen menor a 100 mL, libre de pirógenos y partículas que se administra por inyección atravesando una o más capas de la piel o mucosa⁽³³⁾.

Premisas para la administración segura de medicamentos⁽³⁴⁾:

- Consultar historial clínico del paciente (alergias, enfermedades, medicamentos, etc.).
- Lavado y técnica aséptica (al preparar y administrar el medicamento).
- Administrar el medicamento correcto.
- Administrar el medicamento al paciente indicado.
- Administrar la dosis correcta.
- Administrar por la vía correcta.
- Administrar el medicamento a la hora correcta.
- Registrar los medicamentos administrados.
- Informar e instruir al paciente sobre los medicamentos administrados.

Administración vía parenteral: Aquella administración por inyección en la cual se atraviesan una o más capas de piel o mucosa, el fármaco se introduce directamente al organismo y por tanto directamente a circulación sistémica. Permite el tratamiento de pacientes que no pueden o no deben utilizar la vía oral así como en casos en los que el fármaco no puede ser formulado para administración oral⁽³³⁾ ⁽³⁴⁾.

Se distinguen 4 tipos principales de administración parenteral⁽³⁴⁾:

Intradérmica (ID): Utilizada generalmente para pruebas cutáneas.

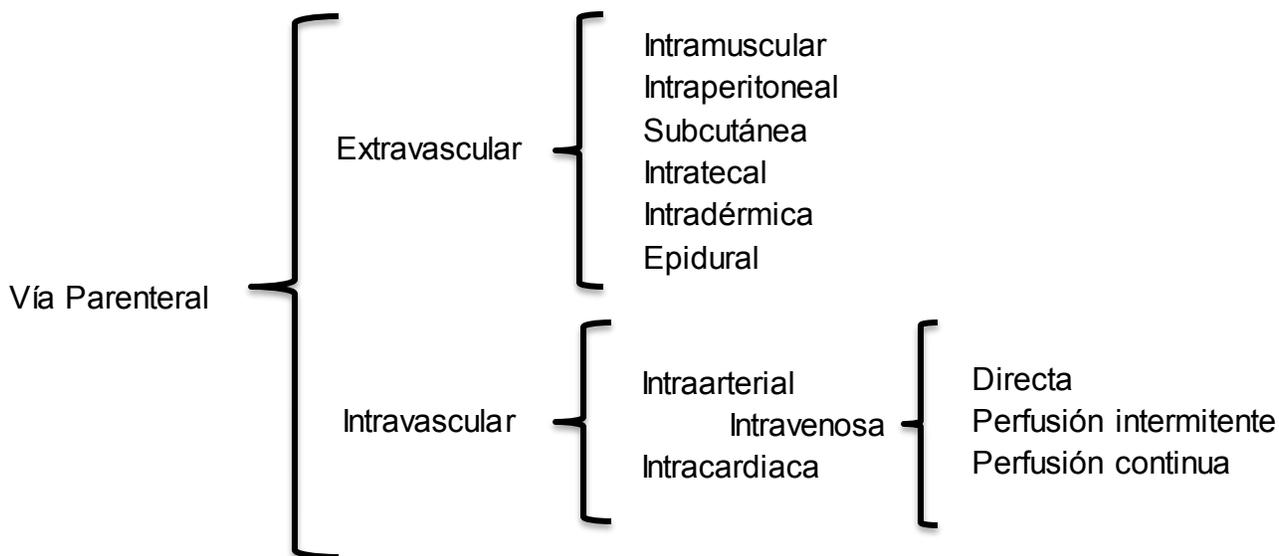
Subcutánea (SC): Permite una absorción rápida de soluciones acuosas, permite también administrar implantes depósito (depot). Las principales limitaciones son el volumen reducido a administrar y el frecuente riesgo de dolor y posible necrosis en el lugar de administración.

Intramuscular (IM): Permite administrar vehículos oleosos, además de soluciones acuosas, implantes depot, etc. Es una vía de administración generalmente molesta, contraindicada para pacientes tratados con anticoagulantes o con trastornos graves de la coagulación.

Intravenosa (IV): Sólo para soluciones acuosas. Tiene un efecto inmediato pero mayor riesgo de efectos adversos e imposibilidad de retirar el fármaco una vez administrado.

En la figura 2 se muestra la clasificación general de la vía parenteral, considerando el sitio y forma de administración.

Figura 2. Clasificación de la vía parenteral



Elaboración propia, consultando:

(34) Sánchez, Ernesto. Guía para la administración segura de medicamentos vía parenteral [en línea] hospital “Juan Ramón Jiménez”. España, 2011 [fecha de consulta: 01 de febrero del 2015 a las 16:30 h]. Disponible en: <<http://es.slideshare.net/syrah1977/guia-de-administracion-segura-de-medicamentos-via-parenteral-2011-26601082>>

(35) Esteve. J; Mitjans. J; Enfermería. Técnicas clínicas. Madrid: McGraw -Hill Interamericana; 2002.

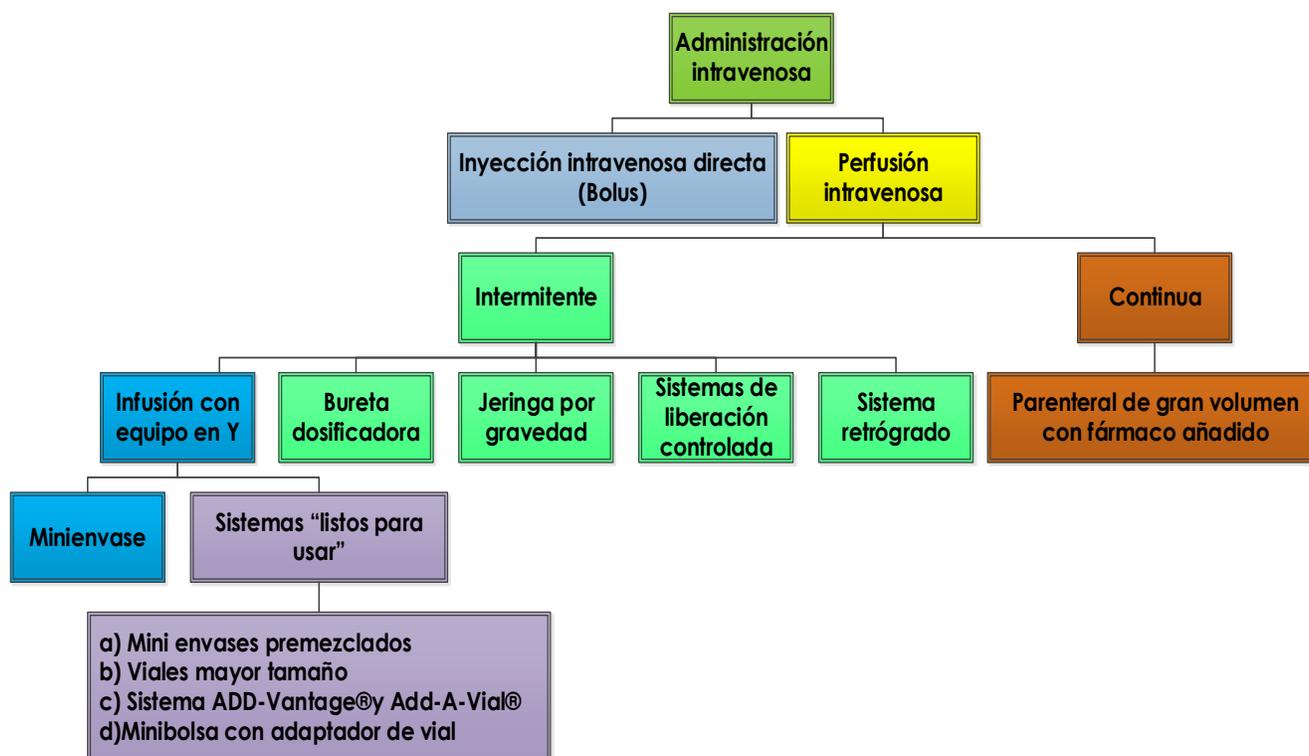
Considerando la información anterior podemos definir una **mezcla parenteral** como:

Mezcla estéril de dosificación unitaria, resultado de la combinación de medicamentos o nutrientes, con soluciones de pequeño a gran volumen, que se preparan de manera extemporánea para su administración en perfusión intravenosa.

La perfusión intravenosa directa de medicamentos se realiza utilizando soluciones de pequeño o gran volumen. A su vez se utilizan diferentes tiempos de perfusión dependiendo de las características farmacodinámicas del medicamento, así como diferentes métodos para obtener la velocidad deseada y conseguir los niveles sanguíneos del fármaco deseados, minimizando el grado de irritación producido por su administración.

El interés por conseguir un nivel plasmático constante y prolongado también afecta al modo de administrado seleccionado, otro factor a considerar es la velocidad de administración recomendada para cada medicamento, una clasificación clásica de los métodos de perfusión se muestra a continuación en la figura 3.

Figura 3. Métodos de administración intravenosa

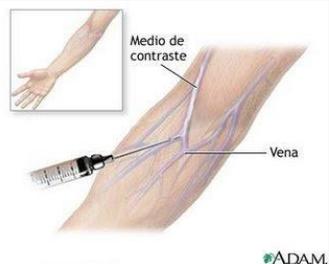
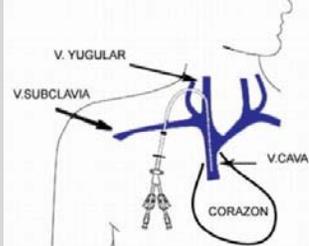


Elaboración propia consultando:

(36) Lacasa, C; Giráldez, J; Ildoate, A. Administración intravenosa de medicamentos: aspectos técnicos [en línea], sociedad española de farmacia hospitalaria (SEFH). España, 2006 [fecha de consulta: 01 de febrero del 2015 a las 17:40 h]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/mivyna/miv04.pdf>

La figura 3 solo es una clasificación general de la administración intravenosa sin embargo se deben considerar las características del tipo de administración que se utilizan en las mezclas parenterales, así como el lugar de aplicación comúnmente utilizado o recomendado, se describen a continuación en la tabla 2.

Tabla 2. Características de la administración intravenosa

Administración Intravenosa	Características	Lugar de Administración
Directa	<p>El medicamento se administra directamente en el punto de aplicación.</p> <p>Se denomina “bolus” si el tiempo de administración es menor a 1 minuto.</p> <p>Se denomina “intravenosa lenta” si el tiempo de administración se encuentra entre 2 a 5 minutos.</p> <p>Evitar venas de zonas irritadas, infectadas o lesionadas.</p> <p>No se recomienda para medicamentos de estrecho margen terapéutico o multicompartimentales.</p> <p>Debe restringirse su uso solo a situaciones clínicas donde se requiera un efecto inmediato (analgesia) o una dosis de choque (epilepsia).</p>	<p>Las más utilizadas son la vena basílica media y cefálica media.</p> 
Perfusión intermitente	<p>El medicamento se administra diluido en un volumen entre 50 a 250 mL de solución intravenosa y un tiempo limitado.</p> <p>Permite la administración de dosis múltiples con menor fluctuación de concentraciones máximas y mínimas.</p> <p>Es la vía de elección para la administración de antibióticos entre otros medicamentos.</p>	<p>Preferentemente se utilizan las venas de la zona distal del antebrazo (muñeca): cefálica accesoria y antebraquial mediana.</p> 
Perfusión continua	<p>Se recurre a esta vía en el caso de soluciones de osmolaridad elevada como es el caso de la nutrición parenteral total.</p> <p>Método de elección para mantener concentraciones plasmáticas constantes, lo que resulta necesario en situaciones críticas como extrasístoles ventriculares (lidocaína), crisis hipertensivas (nitroprusiato), shock cardiogénico (dopamina), crisis asmáticas (teofilina), sedación del paciente crítico, mantenimiento de la anestesia (propofol, midazolam).</p>	<p>Comúnmente se utilizan la vena cava superior, venas periféricas (basílica o cefálica) o bien venas de grueso calibre directas de las venas cavas (yugular, subclavia y femoral)</p> 

Elaboración propia, consultando:

(36) Lacasa, C; Giráldez, J; Ildoate, A. Administración intravenosa de medicamentos: aspectos técnicos [en línea], sociedad española de farmacia hospitalaria (SEFH). España, 2006 [fecha de consulta: 01 de febrero del 2015 a las 17:40 h]. Disponible en:

<http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/mivyna/miv04.pdf>

En la tabla 3 se muestra información complementaria a las características correspondientes a la administración intravenosa.

Tabla 3. Magnitudes involucradas en la administración intravenosa

Método	Tiempo (min)	Volumen (mL)	Velocidad (mL/min)
IV Directa	3-10	10	0.5-1
IV Intermitente	15-120	50-250	2-3.5
IV Continua	>240	>500	1.7-2.5

Elaboración propia, consultando:

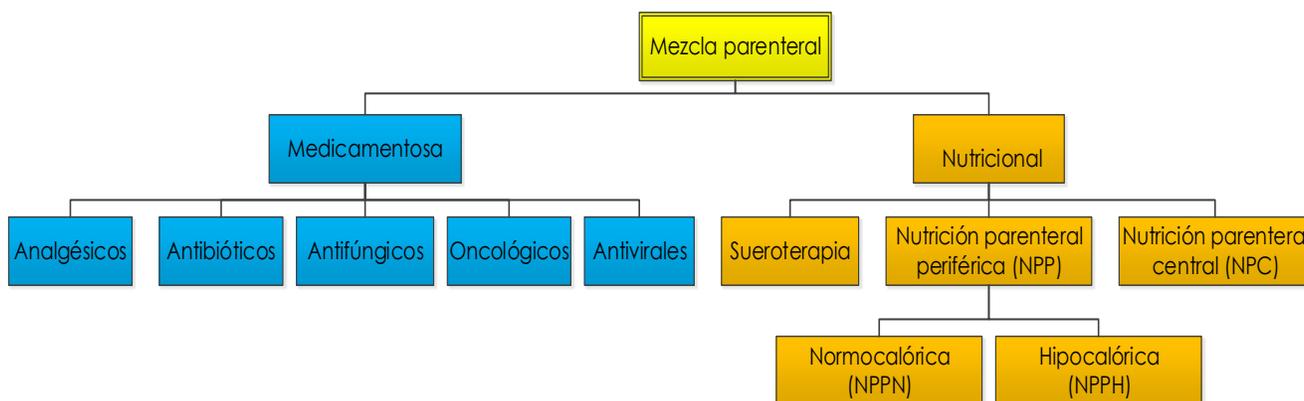
(37) Hernández, Letzaida; Pereda, Laura. Mezclas intravenosas [en línea], colegio de farmacéuticos, Venezuela 2015 [fecha de consulta: 01 de febrero del 2015 a las 18:20 h]. Disponible en: http://colfardmcyem.org/hospitalaria/MEZCLAS_INTRAVENOSAS_Letzaida_Laura.pdf

Definición y Clasificación

Mezcla parenteral: Mezcla estéril de dosificación unitaria resultado de la combinación de medicamentos y/o nutrimentos, con soluciones de pequeño a gran volumen, que se preparan de manera extemporánea para su administración en perfusión intravenosa (38).

Considerando los componentes, cantidades y características propias de la técnica de soporte nutricional, una mezcla parenteral puede clasificarse como se describe en la figura 4.

Figura 4. Clasificación general de la mezcla parenteral



Elaboración propia, consultando:

(38) Lara, Adriana. Tesis. Manual de control de calidad farmacéutica y farmacoterapéutica para mezclas intravenosas [en línea]. UNAM, FES Cuautitlán, 2013 [fecha de consulta: 05 de febrero 2015 a las 16:40 h]. Disponible en:

<http://132.248.9.195/ptd2013/noviembre/0704943/0704943.pdf#search=%22Farmacoterap%C3%A9utica para Mezclas Intravenosas%22>

(39) Fundación cardiovascular de Colombia. Mixmedical, central de mezclas farmacéuticas. (s.f.). Recuperado el 05 febrero del 2015 a las 17:20 h, de <http://mixmedical.blogspot.mx/>

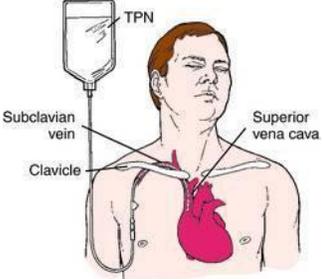
(40) Písa farmacéutica. SAFE, centro de mezclas. (s.f.). Recuperado el 05 de febrero del 2015 a las 18:00, de <http://www.safeph.com.mx/mezclas-parenterales/>

Mezcla parenteral medicamentosa: Mezcla acuosa estéril de dosis unitaria resultado de la combinación de uno o más fármacos con soluciones de pequeño o gran volumen (suero fisiológico), que se preparan de manera extemporánea para su administración intravenosa⁽³⁸⁾.

Mezcla parenteral nutricional: Mezcla acuosa estéril (microemulsión) resultado de la combinación de aminoácidos, lípidos, carbohidratos, vitaminas, minerales, oligoelementos generalmente con parenterales de gran volumen (suero fisiológico), pudiendo contener fármacos compatibles, que se preparan de manera extemporánea para su administración intravenosa y se elaboran en función del estado fisiológico del paciente⁽³⁸⁾.

Nutrición parenteral: Técnica de soporte nutricional artificial que se administra por vía intravenosa, central o periférica por catéter, capaz de proveer todos los elementos necesarios para satisfacer los requerimientos nutricionales del metabolismo basal del paciente e incluso facilitar la reparación y crecimiento tisular en aquellos pacientes que no puedan o no deban alimentarse por vía oral o enteral⁽³⁷⁾. Existen varios tipos de nutrición parenteral sin embargo pueden distinguirse tres tipos fundamentales, descritos a continuación en la tabla 4.

Tabla 4. Principales tipos de nutrición parenteral

Nutrición Parenteral	Características
<p data-bbox="321 289 488 321">Sueroterapia</p> 	<p data-bbox="672 338 1466 575">En esta, se administra suero por vía intravenosa con la intención de cubrir necesidades diarias de agua, electrolitos e hidratos de carbono. Dado que no se están aportando los elementos nutricionales necesarios; se aconseja que su administración no se mantenga por más de 7 días.</p>
<p data-bbox="199 611 610 688">Nutrición parenteral periférica o parcial</p> 	<p data-bbox="672 709 1466 892">Es aquella que se administra en venas conocidas como periféricas y proporciona un parte de las calorías diarias que requiere el cuerpo lo que hace que se aconseje no mantenerla por más de 10 días.</p>
<p data-bbox="185 926 623 957">Nutrición parenteral central o total</p> 	<p data-bbox="672 974 1466 1209">Es aquella que se administra en venas conocidas como centrales o mayores, por su tamaño, este aporta la cantidad exacta de elementos energéticos que requiere el cuerpo diariamente y puede ser mantenida por largos periodos de tiempo.</p>

Elaboración propia consultando:

(38) Lara, Adriana. Tesis. Manual de control de calidad farmacéutica y farmacoterapéutica para mezclas intravenosas [en línea]. UNAM, FES Cuautitlán, 2013 [fecha de consulta: 05 de febrero del 2015 a las 16:40 h]. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2013/noviembre/0704943/0704943.pdf#search=%22Farmacoterap%C3%A9utica para Mezclas Intravenosas%22>

3.3. Mezcla parenteral nutricional

❖ Generalidades⁽⁴³⁾ (41)

Aunque los términos nutrición parenteral «total» y «central», al igual que nutrición parenteral «parcial» y «periférica», se emplean indistintamente, la terminología se refiere a la cantidad de nutrientes administrados y al acceso vascular utilizado, respectivamente.

La nutrición parenteral total (NPT) identifica a aquella solución que es capaz de cubrir los requerimientos nutricionales del paciente, con independencia de que se administre a través de una vía venosa central o periférica. Usualmente se administra por accesos venosos de mayor calibre tanto de inserción periférica como central.

Cuando se infunde por una vía periférica hablamos de nutrición parenteral periférica (NPP), que a su vez puede ser: (44)

1. NPP normo calórica (NPPN): si puede llegar a cubrir los requerimientos calóricos del individuo, pero rara vez los proteicos.
2. NPP hipocalórica (NPPH): que difícilmente aportará los requerimientos y por tanto es insuficiente para cubrir todas las necesidades nutricionales.

Indicación de uso de la nutrición parenteral

Todo paciente hospitalizado tiene derecho a recibir el soporte nutricional más adecuado a la situación clínica que presente, sin embargo, es una técnica no exenta de complicaciones, que supone una elevada carga asistencial y un coste económico considerable. Por ello debemos ser estrictos en sus indicaciones y valorar en todo momento los beneficios, riesgos y costes que se derivan de la misma. Como premisa fundamental hay que tener presente que siempre que sea posible por existir un tracto digestivo funcional, debe utilizarse la nutrición enteral. Esta premisa se fundamenta no sólo en criterios de menor riesgo y coste económico, sino fundamentalmente en los beneficios muy conocidos derivados del aporte de nutrientes en la luz intestinal(45).

De forma genérica, la nutrición parenteral está indicada en pacientes cuyo tracto gastrointestinal no es utilizable para la administración, digestión o absorción de nutrientes, durante un período superior a 7 días o cuando siendo el tracto gastrointestinal utilizable se desea mantener en reposo por razones terapéuticas(46).

La nutrición parenteral está contraindicada para todo aquel paciente con tracto gastrointestinal funcional, que tenga cubiertas sus necesidades nutricionales tanto calóricas como proteicas mediante dieta oral o con productos de nutrición enteral actualmente disponibles(46).

❖ **Criterios generales de inclusión en nutrición parenteral**⁽⁴⁷⁾

Los criterios de inclusión son características particulares que debe poseer un paciente para poder ser candidato a la administración de una mezcla nutricional, estas características dependen principalmente de la edad del paciente.

Pediátricos⁽⁴⁷⁾

1. Prematuros sometidos a cirugía durante las primeras 48 horas de vida.
2. Neonatos de término y pretérmino incapaces de cubrir sus requerimientos por vía oral-enteral dentro de las primeras 24 horas de vida.
3. Pacientes pediátricos incapaces de cubrir sus requerimientos por vía oral-enteral dentro de los primeros cinco a siete días.
4. Niños con riesgo de desnutrición o desnutridos, incapaces de cubrir sus requerimientos por vía oral-enteral dentro de los tres primeros días.

Adultos⁽⁴⁶⁾ y **Geriátricos**⁽⁴⁸⁾ ⁽⁴⁹⁾

1. Pacientes que partiendo de un buen estado nutricional basal deben permanecer un período de ayuno absoluto durante un máximo de 7 días, independientemente del motivo.
2. Pacientes que partiendo de un buen estado nutricional basal deben permanecer un período de ayuno absoluto superior a 7 días, sin ninguna patología hipercatabólica adicional (p.ej. cirugía digestiva reglada, enfermedad inflamatoria intestinal grave, neoplasias no complicadas, etc.).
3. Pacientes que presentan un estado hipercatabólico secundario a su patología base (p.ej. sepsis, politraumatismo, gran quemado, cirugía mayor) o que encontrándose en el grupo anterior sufren una complicación que los transforma en hipercatabólicos.
4. Pacientes desnutridos que no pueden o no perciben la necesidad de nutrirse por vía digestiva (p.ej. pacientes con neoplasias digestivas, enfermedades consuntivas, inmunodeprimidos sin patología complicativa, anorexia nerviosa).
5. Pacientes con patología crónica y descompensación aguda (p.ej. insuficiencia renal o hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes).
6. Pacientes geriátricos con inhabilidad para la absorción de nutrientes en procesos agudos (p.ej. diarrea severa, hemorragia digestiva, etc.).

7. Pacientes geriátricos sometidos a quimioterapia o radioterapia con alimentación oral o enteral insuficiente.
8. Pacientes geriátricos con catabolismo grave (p.ej. politraumatismos, pancreatitis, necroticohemorrágica grave, quemaduras, etc.).
9. Pacientes geriátricos con un periodo de ayuno de más de 3 días y que la nutrición oral o enteral no es posible o será insuficiente por más de 7 a 10 días.

❖ Elección del acceso intravenoso⁽⁵⁰⁾

Existen límites naturales a las cantidades de nutrientes que se pueden administrar por una vena periférica. El uso de un acceso venoso periférico para la infusión de nutrientes parenterales está limitado fundamentalmente por la **osmolaridad** de la solución, determinada en gran parte por las concentraciones de los solutos de pequeño tamaño y/o los iones presentes. La osmolaridad baja de las soluciones parenterales de lípidos las hace particularmente idóneas para su administración por vía periférica, sin mayores complicaciones para el paciente.

Por el contrario, las soluciones de aminoácidos son intrínsecamente hiperosmolares, en las presentaciones disponibles en el mercado [5 – 10%]. Además, las soluciones de aminoácidos incorporan en su composición iones libres (cloro entre ellos), que se añaden para estabilizar la mezcla. Ello le imparte una osmolaridad mayor a la solución de la que pudiera esperarse sólo de la presencia de los aminoácidos. Mientras mayor sea la proporción de dextrosa en la preparación farmacéutica, mayor será la osmolaridad de la solución. Las soluciones de glúcidos con concentraciones de dextrosa mayores del 10% (p/v) son, por definición, hiperosmolares.

Se acepta que la infusión de las soluciones de nutrientes parenterales es segura a través de una vena periférica si la osmolaridad acumulada de las soluciones parenterales infundidas no supera los 800 mOsm/L. La osmolaridad incrementada de la solución puede dañar el endotelio vascular, con riesgo de desarrollo de flebitis, trombosis y pérdida del acceso periférico, si la osmolaridad de la orden de nutrición parenteral periférica sobrepasa los 800 mOsm/L, debe considerarse la instalación de un esquema de nutrición parenteral central.

El calibre de las venas profundas y la velocidad del torrente sanguíneo a ese nivel facilitan la rápida dilución de la solución infundida.

En general se acepta que la osmolaridad no debe superar los 800-900 mOsm/L y además el pH debe estar entre 6 y 7.4. Según las recomendaciones de distintas instituciones o sociedades científicas el límite de osmolaridad se sitúa en este intervalo (ESPEN: no superar 850 mOsm/L, ASPEN: menor a 900 mOsm/L) o bastante por debajo de él (infusion nurses society (INS de EEUU): menor de 600 mOsm/L)⁽⁵¹⁾.

El volumen de líquidos que se van a aportar constituye otra limitante de los esquemas de nutrición parenteral periférica, debido a las bajas concentraciones de los nutrientes en las soluciones permitidas, la instalación de estos esquemas implican el aporte de volúmenes generosos de líquidos. Es necesario entonces asegurarse de la integridad de las funciones cardíaca y renal del paciente antes de la instalación del esquema, a fin de evitar la exposición a sobrecargas hídricas indeseables. En caso de que sea necesaria una restricción en el aporte de volúmenes, se considerará la instalación de un esquema de nutrición parenteral central.

❖ Factores a considerar en la nutrición parenteral⁽⁵¹⁾

En términos generales, para conseguir el éxito de cualquier tratamiento intravenoso hay que tener en consideración los siguientes factores:

- La terapia a administrar (pH, osmolaridad, velocidad de administración, la naturaleza de su composición, duración y propósito).
- Valorar el sitio de inserción (limitaciones, dificultad de la técnica de inserción, estado de la piel, tamaño de la vena).
- Habilidad en la colocación del soporte nutricional.
- Técnica de inserción (control de la infección, vena y piel, ángulo de inserción).
- Consideraciones del paciente (edad, movilidad, diagnóstico, alergias, necesidad de educación).
- Selección del acceso venoso (según terapia a infundir, material, relación seguridad/riesgo, coste/beneficio esperado, preferencia del paciente).
- Preparación del punto de inserción (presencia de vello, necesidad de anestesia local, profilaxis antitrombótica. Protocolos).
- Mantenimiento del acceso venoso (técnica aséptica, estabilización, tipo de apósito utilizado, sellado, juicio clínico. Protocolos).

❖ **Consideraciones especiales en la nutrición parenteral periférica (NPP)**⁽⁵²⁾

- Definimos como nutrición parenteral periférica a una nutrición parenteral que, tras calcular los requerimientos del paciente, consigue una osmolaridad menor de 800 mOsmL y un pH entre 6.0 y 7.4 lo que permite su administración por vía periférica y evita los posibles efectos deletéreos del acceso venoso central.
- La NPP debe contener los tres macronutrientes y los minerales a dosis limitadas.
- Se recomienda la aplicación de determinadas reglas, tales como una razón hidratos de carbono: lípidos, alrededor de 60:40 y un límite en el aporte diario lipídico (1.3 g/kg de peso/día y no más del 30 % de las calorías totales).
- Se recomienda que su duración no sea superior a los 7-10 días, aunque estará definida tanto por la calidad, localización de los accesos venosos como por su composición en macro/micronutrientes y por la cobertura de las necesidades calórico-proteicas.

❖ **La nutrición parenteral periférica presenta ciertas ventajas respecto a la nutrición parenteral central**⁽⁵¹⁾

- La NPP permite una rápida disponibilidad de acceso cuando hay que iniciar de manera inmediata el soporte nutricional y no se dispone de vía central o acceso entérico.
- La colocación de los catéteres periféricos es de manejo muy sencillo por lo que puede ser realizado por el personal de enfermería en la misma habitación del paciente y no requiere comprobación radiológica de su colocación.
- En general, la NPP tiene menos complicaciones que la NPC, sobre todo de tipo mecánico e infeccioso asociadas al catéter venoso central.
- La NPP suele tener un coste menor que la NPC.

❖ **Las principales desventajas de la NPP son:**

- Puede no cubrir los requerimientos de los pacientes al 100%, sobre todo si se presenta alguna de las siguientes situaciones: - necesidades elevadas de nutrientes y/o electrolitos, restricción de volumen a administrar, estrés metabólico importante, desnutrición significativa
- Suele presentar como complicación la tromboflebitis, que limita su uso.

❖ **Consideraciones especiales en la nutrición parenteral central (NPC)**⁽⁵¹⁾

La nutrición parenteral central (NPC) se define como el conjunto de técnicas de administración de nutrientes que han de ser infundidos en una vía venosa central, debido principalmente a la elevada osmolaridad de la solución que sobrepasa los 800 mOsm/L.

La osmolaridad en NPC no es considerada una limitante, por esta razón la composición de la NPC puede ser muy variable y por ello se adapta a distintas situaciones y pacientes.

La relación calórica recomendada entre hidratos de carbono y lípidos suele fijarse alrededor de 60/40. La NPC permite infundir grandes cantidades de nutrientes sin complicaciones inmediatas aparentes, sin embargo, hoy en día se conoce que el exceso de nutrientes por vía parenteral es causa de aumento infecciones, de morbilidad y mortalidad. Contrariamente también se describe aumento de mortalidad y morbilidad en pacientes que no reciben suficiente soporte nutricional.

❖ **Ventajas de la NPC**⁽⁴⁴⁾

Entre las ventajas de la NPC destaca la consecución más precoz del aporte total de los nutrientes, independiente del grado de funcionalidad e integridad anatómica del tracto gastrointestinal; no se afecta la cantidad administrada por síntomas como la saciedad, distensión abdominal, náuseas, vómitos o diarrea etc., además no se asocia al riesgo de broncoaspiración como en el caso de la nutrición enteral (NE).

Entre los beneficios también se debe considerar la posibilidad de individualizar aún más la nutrición en situaciones que pueden requerir una restricción de volumen (permitiendo mezclas más concentradas), de sodio (por insuficiencia cardíaca por ejemplo) o de potasio (en casos de insuficiencia renal) o en situaciones que requieren el aporte de aminoácidos específicos (como de cadena ramificada en presencia de encefalopatía hepática).

❖ **Desventajas de la NPC**⁽⁴⁴⁾

Las desventajas de la NPC están relacionadas con el acceso venoso central, como mayor riesgo de neumotórax o punción arterial al colocar la vía, trombosis venosa profunda o un mayor riesgo de bacteremia o fungemia. Igualmente, está asociada con complicaciones metabólicas, incluyendo la hiperglucemia y exceso o deficiencia de micro o macronutrientes.

Tan pronto el paciente haya resuelto la situación aguda que indique el requerimiento de una nutrición parenteral, deberá iniciarse la transición a nutrición enteral u oral.

Esto consistirá en la disminución progresiva del aporte de la nutrición parenteral vigilando estrictamente la ingesta oral o la tolerancia a la nutrición enteral. Cuando el paciente tolere aproximadamente el 80% de las necesidades nutricionales por cualquiera de estas vías, se podrá suspender la NP. Las características principales referentes al tipo de soporte nutricional (periférico y central) se encuentran descritos en la tabla 5.

Tabla 5. Características de la nutrición parenteral total (NPT) y periférica (NPP)

Características	NPT	NPP
Tiempo de uso (días)	> 7	< 7 a 14
Osmolaridad (mOsm/L)	> 900	700-850
Aporte calórico (Kcal)	> 1600	1300-1600
Nitrógeno (g)	> 10	6-10
Coste	Mayor	Menor
Volumen	Ajustado a necesidades	2500 mL

(51) Cervera, Mercedes; Urgelés, Joan Ramón. Nutrición parenteral central o periférica [en línea], Hospital universitario “Son Espases”, España, 2012 [fecha de consulta: 28 de febrero del 2015 a las 13:00 h]. Disponible en: http://www.fresenius-kabi.es/pdf/nutri_info/Nutri_Info_07.pdf

❖ **Osmolaridad**⁽⁵³⁾

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

Desde el punto de vista clínico, la osmolaridad junto con el pH es uno de los factores asociados en la incidencia de la denominada flebitis química. La osmolaridad de una mezcla de nutrición parenteral debe tenerse permanentemente presente en la administración de nutrición parenteral, especialmente por venas periféricas.

❖ **Cálculo de la osmolaridad**⁽⁵⁴⁾

Se emplean varios métodos para obtener valores numéricos de osmolaridad, La concentración osmolar, denominada a veces “osmolaridad teórica”, se calcula a partir de la concentración peso/volumen utilizando la siguiente ecuación:

$$\frac{g}{L} \times \frac{mol}{g} \times \frac{osmol}{mol} \times \frac{1000 \text{ mOsmol}}{osmol} = \frac{\text{mOsmol}}{L}$$

El número de osmol/mol es igual a 1 para todos los no electrolitos y es igual al número de iones por molécula para los electrolitos fuertes. Este cálculo no considera los factores como solvatación y fuerzas inter-iónicas.

Por este método de cálculo, el cloruro de sodio al 0.9 % tiene una concentración osmolar de 308 mOsmol/L y una concentración de 154 mOsmol/L de iones sodio o de cloruro.

$$\frac{0.9 \text{ g NaCl}}{0.1 \text{ L}} \times \frac{1 \text{ mol NaCl}}{58.5 \text{ g NaCl}} \times \frac{2 \text{ osmol NaCl}}{1 \text{ mol NaCl}} \times \frac{1000 \text{ mOsmol NaCl}}{1 \text{ osmol NaCl}} = 308 \frac{\text{mOsmol NaCl}}{\text{L}}$$

Dónde: 58.5 g/mol = masa molecular (MM) NaCl y considerando que 1 mol NaCl = 2 osmol de NaCl (1 osmol Na⁺ + 1 osmol Cl⁻), entonces;

$$308 \frac{\text{mOsmol NaCl}}{\text{L}} \times \frac{1}{2} = 154 \frac{\text{mOsmol}}{\text{L}} \text{ de Na}^+ \text{ o Cl}^-$$

Se determinó experimentalmente que una solución de cloruro de sodio al 0.9 % tenía una osmolaridad de 280 mOsmol/L, diferente al valor de 308 mOsmol/L calculado teóricamente. Otros dos métodos tienen como objetivo el cálculo de la osmolaridad a partir de valores de osmolalidad, uno de estos métodos se fundamenta en principios fisicoquímicos que emplea valores de volúmenes molales parciales del o los solutos, sin embargo este método es relativamente riguroso, adicionalmente muchos sistemas son demasiados complejos y están poco definidos para ser tratados por este método.

El otro método se basa en el cálculo del peso de agua a partir de la densidad y concentración de la solución:

$$\frac{\text{g de agua}}{\text{mL de solución}} = \frac{\text{g de solución}}{\text{mL de solución}} - \frac{\text{g de soluto}}{\text{mL de solución}}$$

Entonces:

$$\begin{aligned} & \text{Osmolaridad} \left(\frac{\text{mOsmol}}{\text{L de solución}} \right) \\ &= \text{Osmolalidad} \left(\frac{\text{mOsmol}}{1,000 \text{ g de agua}} \right) \times \frac{\text{g de agua}}{\text{mL de solución}} \end{aligned}$$

El valor experimental para la osmolalidad de la solución de cloruro de sodio al 0.9% fue de 292.7% mOsmol/kg y el valor calculado para la osmolaridad fue 291.4 mOsmol/L. El método emplea valores de densidad obtenidos y puede ser utilizado con todos los sistemas. Por ejemplo se determinó que la osmolalidad de un producto nutricional con el método de descenso del punto crioscópico era de 625 mOsmol/Kg, su osmolaridad se calculó como $625 \times 0,839 = 524$ mOsmol/L.

Las monografías en la USP para las soluciones que proporcionan la reposición intravenosa de líquido, nutrientes(s) o electrolitos(s), diuréticos osmóticos e inyección de manitol, exigen que se establezca sobre el marbete la concentración osmótica en unidades de osmoles/L, excepto cuando el contenido sea inferior a 100 mL o cuando el marbete indique que la forma farmacéutica no puede administrarse en forma directa, sino para ser diluida antes de su uso, en tales casos el marbete puede indicar alternativamente la concentración osmolar total en unidades de mOsmol/L.

Un ejemplo del primer método descrito anteriormente, es el cálculo de la concentración osmolar aproximada (osmolaridad teórica) de una solución Ringer lactato-dextrosa al 5% (Abbott), donde el marbete refiere que contiene por litro, 50 g de dextrosa (hidratada), 6 g de cloruro de sodio, 300 mg de cloruro de potasio, 200 mg de cloruro de calcio y 3.1 de lactato de sodio.

También se especifica que la concentración osmolar total de la solución es aproximadamente 524 mOsmol/L, aportados en parte por 130 mEq de Na^+ , 109 mEq de Cl^- , 4 mEq de K^+ , 3 mEq de Ca^{2+} y 28 mEq de ion lactato. La derivación de las concentraciones osmolares a partir de la composición establecida de la solución puede verificarse por los cálculos que usan la ecuación 1.

Dextrosa monohidratada

$$\frac{50 \text{ g}}{\text{L}} \times \frac{1 \text{ mol}}{198 \text{ g}} \times \frac{1 \text{ osmol}}{\text{mol}} \times \frac{1000 \text{ mOsmol}}{\text{Osmol}} = 252 \text{ mOsmol/L}$$

Dónde: 198 g/mol= masa molecular (MM) dextrosa monohidratada

Cloruro de sodio

$$\frac{6 \text{ g}}{\text{L}} \times \frac{1 \text{ mol}}{58.4 \text{ g}} \times \frac{2 \text{ osmol}}{\text{mol}} \times \frac{1000 \text{ mOsmol}}{\text{osmol}} = 205 \text{ mOsmol/L}$$
$$= 205 \text{ mOsmol/L} \left. \begin{array}{l} \text{] } 102.7 \text{ mOsmol de Na}^+ \\ \text{] } 102.7 \text{ mOsmol de Cl}^- \end{array} \right\}$$

Dónde: 58.4 g/mol = masa molecular (MM) NaCl y considerando que 1 mol NaCl = 2 osmol de NaCl (1 osmol Na⁺ + 1 osmol Cl⁻)

Cloruro de potasio

$$\frac{0.3 \text{ g}}{\text{L}} \times \frac{1 \text{ mol}}{74.6 \text{ g}} \times \frac{2 \text{ osmol}}{\text{mol}} \times \frac{1000 \text{ mOsmol}}{\text{osmol}} = 8.04 \text{ mOsmol/L}$$
$$= 8.04 \text{ mOsmol/L} \left. \begin{array}{l} \text{] } 4.02 \text{ mOsmol de K}^+ \\ \text{] } 4.02 \text{ mOsmol de Cl}^- \end{array} \right\}$$

Dónde: 74.6 g/mol = masa molecular (MM) KCl y considerando que 1 mol KCl = 2 osmol de KCl (1 osmol K⁺ + 1 osmol Cl⁻)

Cloruro de calcio

$$\frac{0.2 \text{ g}}{\text{L}} \times \frac{1 \text{ mol}}{111 \text{ g}} \times \frac{3 \text{ osmol}}{\text{mol}} \times \frac{1000 \text{ mOsmol}}{\text{osmol}} = 5.41 \text{ mOsmol/L}$$
$$= 5.41 \text{ mOsmol/L} \left. \begin{array}{l} \text{] } 1.80 \text{ mOsmol de Ca}^{2+} \\ \text{] } 3.61 \text{ mOsmol de Cl}^- \end{array} \right\}$$

Dónde: 111 g/mol = masa molecular (MM) CaCl₂ y considerando que 1 mol CaCl₂ = 3 osmol de CaCl₂ (1 osmol Ca²⁺ + 2 osmol Cl⁻)

Lactato de sodio

$$\frac{3.1 \text{ g}}{\text{L}} \times \frac{1 \text{ mol}}{112 \text{ g}} \times \frac{2 \text{ osmol}}{\text{mol}} \times \frac{1000 \text{ mOsmol}}{\text{osmol}} = 55.4 \text{ mOsmol/L}$$
$$= 55.41 \text{ mOsmol/L} \left. \begin{array}{l} \text{] } 27.7 \text{ mOsmol de Na}^+ \\ \text{] } 27.7 \text{ mOsmol de Lactato} \end{array} \right\}$$

Dónde: 112 g/mol = masa molecular (MM) lactato de sodio y considerando que 1 mol lactato de sodio = 2 osmol de lactato de sodio (1 osmol Na⁺ + 1 osmol lactato⁻)

Osmolaridad total (252 + 205 + 8.04 + 5.41 + 55.41) mOsmol/L = **526 mOsmol/L**

La concentración osmolar total de los cinco solutos en la solución es de 526 mOsmol/L, lo que concuerda con la concentración osmolar total indicada en el marbete, aproximadamente 524 mOsmol/L. El mOsmol de sodio en 1 L de la solución es la suma de los mOsmoles del ion del cloruro de sodio y el lactato de sodio, es decir, $102 + 27.6 = 129.6$ mOsmoles.

Los iones cloruro provienen de cloruro de sodio, cloruro de potasio y cloruro de calcio, de modo que la concentración osmolar total es de $102 + 4.02 + 3.61 = 109.6$ mOsmoles.

Los valores en mOsmoles de potasio, calcio y lactato se calculan como 4.02, 1.80 y 27.6 respectivamente. La osmolaridad de una mezcla de composición compleja, **NO** puede ser calculada con cualquier grado aceptable de certeza por lo tanto, la osmolalidad de estas preparaciones debe determinarse experimentalmente.

❖ Tipo de Mezcla. Sistemas 2 en 1 y 3 en 1⁽⁵⁵⁾ (56)

Existen 2 formas de preparación de una mezcla nutricional parenteral, independiente al acceso venoso, al tipo de nutrientes o bien al sitio donde se prepara, estas son:

Sistemas 2 en 1

En este sistema tanto los carbohidratos como los aminoácidos se encuentran mezclados en el mismo compartimento, sin embargo los lípidos se encuentran y son administrados en forma separada.

Sistema 3 en 1

En este sistema se encuentran todos los nutrientes mezclados en la misma bolsa de nutrición parenteral. Incluso podemos encontrar mezclas preestablecidas de macronutrientes denominadas ternarias.

Figura 5. Sistemas 2 en 1 y 3 en 1



(57) B. Braun sharing expertise, España (s.f.). Recuperado el 09 de marzo del 2015 a las 16:10 h, de: <http://www.bbraun.es/>

❖ **Sistemas Listos para Usar “Ready to Use”**⁽⁵⁸⁾

En los últimos años, disponemos de fórmulas de nutrición parenteral definidas como “sistemas RTU” listos para su uso (Ready To Use) por sus siglas en inglés.

Son mezclas de macronutrientes, en general ternarias, con o sin electrolitos, y sin vitaminas ni oligoelementos que son elaboradas y comercializadas por la industria farmacéutica en bolsas compartimentales. Se dispone de distintas composiciones (con o sin microemulsiones lipídicas, con distintas relaciones kilocalorías no proteicas/gramos de nitrógeno) y modalidades (diversos volúmenes, con o sin electrolitos). Permiten administrar a cada paciente y en cada situación la fórmula que mejor se adapta a sus necesidades sin tener que disponer de personal dedicado a su elaboración inmediata; mejoran su estabilidad y seguridad a temperatura ambiente (conservándose sin mezclar hasta dos años y mezcladas ocho días).

Reducen el coste por disminuir el tiempo de elaboración de la mezcla y minimizar el uso de equipos e instrumental inherentes al almacenamiento, sin embargo presentan el inconveniente de que deben añadirse a ellas las vitaminas y oligoelementos necesarios así como, en ocasiones, determinados electrolitos. Ello se solventa con un trabajo en equipo (médico/farmacéutico) para evitar problemas de compatibilidad y estabilidad.

Figura 6. Sistemas “ready to use”



(57) B. Braun sharing expertise, España (s.f.). Recuperado el 09 de marzo del 2015 a las 16:10 h, de: <http://www.bbraun.es/>

(59) Bustos, Gloria, responsable de farmacovigilancia. Guía de uso Olimel/PeriOlimel (preparación y administración), Baxter S.L., España 2014. Recuperado el 16 de Marzo del 2015 a las 17:30 h de: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPC_Olimel-Periolimel-04-Nov-2014.pdf

Figura 7. Guía de uso de sistemas “ready to use” (Olimel/PeriOlimel®)



(59) Bustos, Gloria, responsable de farmacovigilancia. Guía de uso Olimel/PeriOlimel (preparación y administración), Baxter S.L., España 2014. Recuperado el 16 de marzo del 2015 a las 17:30 h de: https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPC_Olimel-Periolimel-04-Nov-2014.pdf

❖ **Valoración del Estado Nutricional**⁽⁴⁴⁾

A continuación se mencionan algunos de los métodos utilizados por los médicos para estimar el estado nutricional del paciente que será sometido a soporte nutricional. Estos métodos no serán revisados detalladamente debido a que la valoración nutricional es una actividad exclusiva del médico, sin embargo es importante mencionarlos, con el propósito de conocerlos y en caso de ser necesario, profundizar en cualquiera de los métodos descritos a continuación:

Las guías ASPEN del año 2009 recogen diversos métodos de seguimiento y valoración nutricional, cada uno usando diferentes parámetros para la valoración nutricional.

Dentro de los métodos de seguimiento se encuentran: cribado de riesgo nutricional (nutrition risk score, NRS por sus siglas en inglés), índice de riesgo nutricional (nutrition risk index, NRI por sus siglas en inglés), herramienta para el cribado de la malnutrición (malnutrition screening tool, MST por sus siglas en inglés), entre otros. Estos métodos se basan tanto en parámetros antropométricos como con los relacionados con la ingesta (pérdida de peso, IMC, apetito, etc.), con la severidad de la enfermedad (presencia de enfermedad aguda o niveles plasmáticos de albúmina) y otros aspectos como la función gastrointestinal.

Los métodos de valoración como: mini evaluación nutricional (mini nutritional assessment, MNA por sus siglas en inglés) o el método de evaluación global subjetiva (subjective global assessment, SGS por sus siglas en inglés), también usan los parámetros anteriores, siendo confundidos en ocasiones los métodos de screening con métodos de valoración y viceversa. Entre las variables que indican malnutrición están la pérdida de peso mayor del 10% en los últimos 6 meses, un índice de masa corporal bajo (entre 18.5-22 kg/m² o menos) o una albúmina sérica <3 g/dL.

❖ **Cálculo de los Requerimientos Nutricionales**⁽⁴⁴⁾

Al igual que en el resto de pacientes, el éxito en el soporte nutricional se basa en gran medida en un cálculo adecuado de los requerimientos nutricionales, teniendo en cuenta los parámetros antropométricos del paciente y el grado de estrés al que está o va a ser sometido.

Requerimientos calóricos⁽⁶⁰⁾

Para realizar el cálculo de los requerimientos energéticos (calóricos) de un paciente, en primer lugar hay que tener en cuenta que, en el aporte de macronutrientes (hidratos de carbono, grasas y proteínas), los dos primeros son los que proporcionan la energía, en tanto que el aporte proteico es necesario como materia plástica para cubrir la producción de hormonas, enzimas, etc. Fundamentalmente, hay dos métodos de cálculo de los requerimientos energéticos de un paciente determinado: cálculo mediante calorimetría indirecta y mediante fórmulas estandarizadas.

1. Cálculo mediante calorimetría indirecta. Se basa en la medida del consumo de oxígeno (VO_2) y la producción de anhídrido carbónico (VCO_2), realizada con un calorímetro. Existen dos tipos: calorimetría indirecta circulatoria (con medición de gases en sangre y aplicación de fórmulas adecuadas) y calorimetría indirecta respiratoria (requiere aparatos y, si bien su empleo se está extendiendo, cuando un hospital dispone de ellos lo más normal es que éstos estén en las unidades de críticos).

2. Cálculo mediante fórmulas estandarizadas. Se utiliza este método cuando no puede realizarse calorimetría indirecta, la fórmula más utilizada es la que propusieron en 1919 **Harris-Benedict (H-B)**, sin embargo existen numerosas alternativas.

Tabla 6. Fórmulas para el cálculo del gasto energético Basal (GEB)

Método	Género	fórmula	
Harris Benedict*	Hombre	$66.473 + (13.7561 \times \text{peso (kg)}) + (5.033 \times \text{talla (cm)}) - (6.755 \times \text{edad})$	
	Mujer	$655.0955 + (9.5634 \times \text{peso (kg)}) + (1.8496 \times \text{talla (cm)}) - (4.6756 \times \text{edad})$	
Según peso*	Hombre	1 kcal/hora/kg	
	Mujer	0.9 kcal/hora/kg	
Owen*	Hombre	$\text{peso (kg)} \times 10.2 + 879$	
	Mujer	$\text{peso (kg)} \times 7.18 + 795$	
Mifflin*	Hombre	$9.99 \times \text{peso (kg)} + 6.25 \times \text{talla (cm)} - 4.92 \times \text{edad} + 5$	
	Mujer	$9.99 \times \text{peso (kg)} + 6.25 \times \text{talla (cm)} - 4.92 \times \text{edad} - 161$	
OMS*	Hombre	18-30 años	$15.4 \times \text{peso (kg)} - 27 \times \text{talla (m)} + 711$
		30-60 años	$11.3 \times \text{peso (kg)} - 16 \times \text{talla (m)} + 901$
		>60 años	$8.8 \times \text{peso (kg)} + 1128 \times \text{talla (m)} - 1071$
	Mujer	18-30 años	$13.3 \times \text{peso (kg)} + 334 \times \text{talla (m)} + 35$
		30-60 años	$8.7 \times \text{peso (kg)} - 25 \times \text{talla (m)} + 865$
		>60 años	$9.2 \times \text{peso (kg)} + 637 \times \text{talla (m)} - 302$

*Multiplicar resultado por factor de actividad y factor de estrés (p.ej. cirugía mayor con paciente en reposo: X 1.5)

Elaboración propia, consultando:

(44) Gómez, Carmen; Parra, Paola; García, Francisco. Nutrición parenteral en el paciente quirúrgico [en línea], Fresenius Kabi. España, 2013 [fecha de consulta: 12 de febrero del 2015 a las 17:15 h]. Disponible en: http://www.fresenius-kabi.es/pdf/nutri_info/Nutri_Info_10.pdf

La cifra resultante, medida en kcal/24 horas, corresponde al gasto metabólico en reposo (GMR) o gasto energético basal (GEB) que tiene que incrementarse con unos porcentajes en relación con la actividad del paciente y el grado metabólico de estrés.

Requerimientos proteicos⁽⁶⁰⁾

Los requerimientos proteicos se realizan teniendo en cuenta el grado de estrés del paciente y en este sentido, el aporte de aminoácidos y concretamente de nitrógeno oscila entre 1 g de nitrógeno por cada 80-90 kcal no proteicas (en las situaciones más hipercatabólicas, por lo tanto, de mayor estrés) y 1 g de nitrógeno cada 150 kcal no proteicas (en las situaciones de estrés mínimo). Hay que tener en cuenta que 6.25 g de proteínas proporcionan 1 g de nitrógeno.

Tabla 7. Grado de estrés e indicaciones ⁽⁶⁰⁾

Grado de Estrés	Carácter	Incremento del GEB (%)	N(g)/kg/día	Relación N/kcal proteicas	Indicaciones recomendadas en líneas generales
1	Leve	20	0.176	1/150	Ayuno
2	Moderado (leve)	30	0.208	1/140	Cirugía mayor programada
3	Moderado (grave)	40	0.240	1/130	Cirugía mayor programada con complicaciones
4	Grave	50	0.272	1/110	Sepsis Politraumatismo Cirugía mayor con gran complicación
5	Muy grave	70	0.320 – 0.4	1/90	Gran quemado

(60) Abdel, Aomar; Álvarez, Julia. Guía de actuación: soporte nutricional en el paciente quirúrgico [en línea]. Editorial Glosa, S.L. Nestlé España S.A., 2009 [fecha de consulta: 18 de marzo del 2015 a las 16:12 h]. Disponible en:

http://www.aecirujanos.es/images/stories/recursos/publicaciones/publicados_aec/2015/guia_actuacion_soporte_nutricional.pdf

Un ejemplo de cálculo de requerimientos energéticos se presenta a continuación:

Paciente mujer de 68 kg de peso, 165 cm de altura y 39 años de edad a la que se ha practicado una gastrectomía total, sin complicaciones.

1.- Cálculo del gasto metabólico en reposo (GMR) o gasto energético basal (GEB), utilizando la fórmula de Harris-Benedict quedaría de la siguiente manera:

$$\text{Harris-Benedict } 655 + (9.6 \times \text{Peso (kg)}) + (1.7 \times \text{talla(cm)}) - (4.7 \times \text{edad})$$

2. Sustituir:

$$655.0955 + (9.5634 \times 68) + (1.8496 \times 165) - (4.6756 \times 39) = 1.428 \text{ kcal/24 horas}$$

3. Multiplicar por factor de estrés, debido a que la paciente presenta un grado de estrés 2, se incrementa un 30% (tabla 7):

$$\frac{1.428 \text{ kcal/24h}}{100\%} \times 30\% = 0.4284 \text{ kcal/24h}$$

$$(1.428 + 0.4284) \text{ kcal/24h} = \mathbf{1.857 \text{ kcal/24h totales}}$$

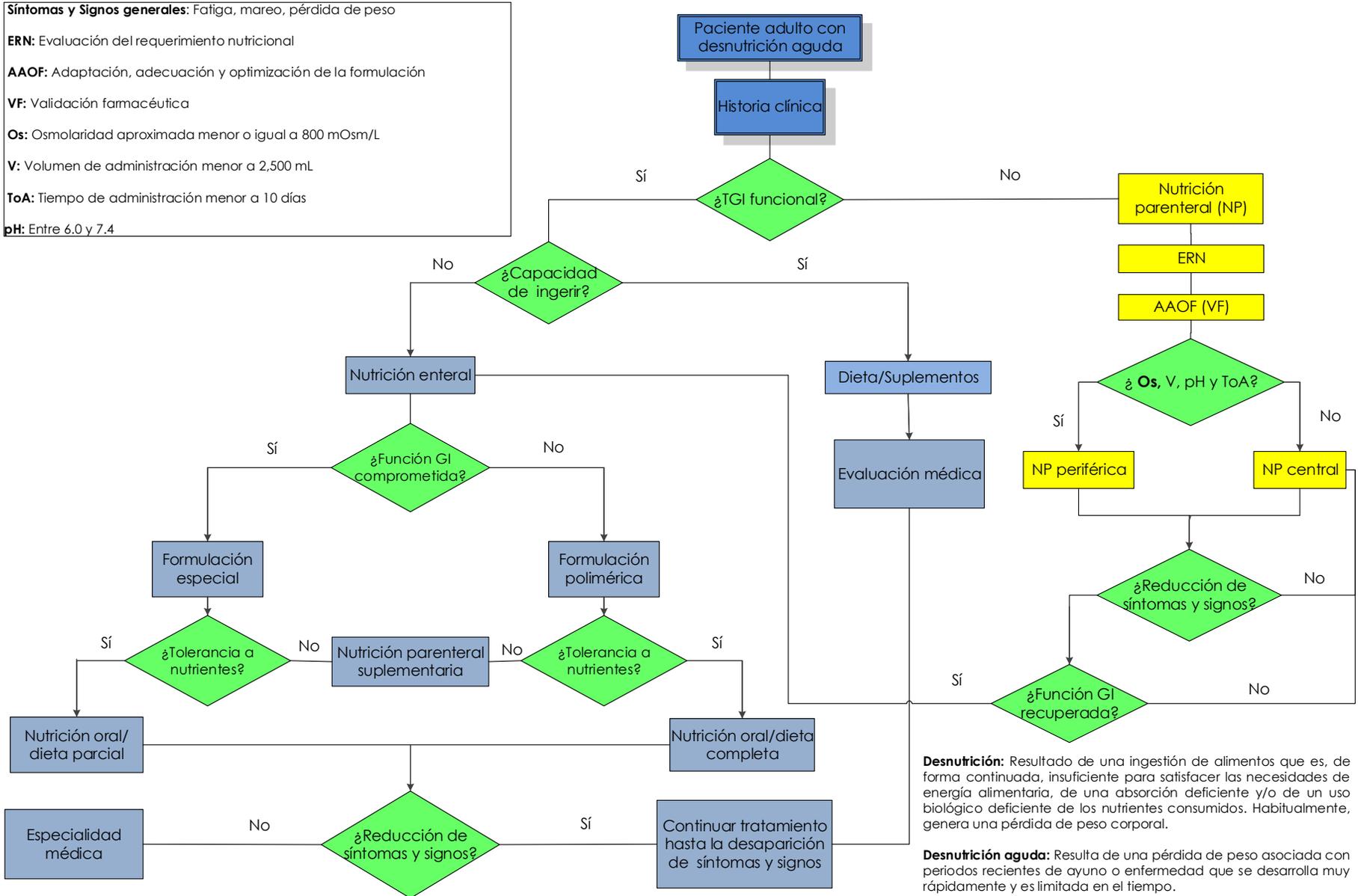
Para calcular los requerimientos proteicos, siendo el soporte nutricional parenteral:

Su GMR, según la fórmula de H-B, es de 1.428 kcal/24 horas. Se incrementa en un 30% por un grado de estrés 2, con lo cual hay que aportar 1.857 kcal no proteicas. Con una relación N: kcal de 1:140 (Tabla 7), necesita 13.26 g de N que corresponde a 0.20 g/kg de peso.

$$\frac{1 \text{ g de N}}{0.140 \text{ Kcal/24h}} \times 1.857 \frac{\text{Kcal}}{24\text{h}} = \mathbf{13.26\text{g de N}}$$

Figura 8. Algoritmo de tratamiento mediante el empleo de una mezcla parental nutricional (46) (50) (51) (61)

Síntomas y Signos generales: Fatiga, mareo, pérdida de peso
ERN: Evaluación del requerimiento nutricional
AAOF: Adaptación, adecuación y optimización de la formulación
VF: Validación farmacéutica
Os: Osmolaridad aproximada menor o igual a 800 mOsm/L
V: Volumen de administración menor a 2,500 mL
ToA: Tiempo de administración menor a 10 días
pH: Entre 6.0 y 7.4



Desnutrición: Resultado de una ingestión de alimentos que es, de forma continuada, insuficiente para satisfacer las necesidades de energía alimentaria, de una absorción deficiente y/o de un uso biológico deficiente de los nutrientes consumidos. Habitualmente, genera una pérdida de peso corporal.

Desnutrición aguda: Resulta de una pérdida de peso asociada con periodos recientes de ayuno o enfermedad que se desarrolla muy rápidamente y es limitada en el tiempo.

Elaboración propia, consultando:

(46) Mesejo, N.; Carbonell, N.; Castro, O. Conceptos básicos de la nutrición enteral y parenteral, otros abordajes terapéuticos de la malnutrición [en línea]. Servicio de medicina intensiva, hospital clínico universitario de Valencia, España 2010 [fecha de consulta: 16 de febrero del 2015 a las 17:00 h]. Disponible en:<https://pqax.w ikispaces.com/file/view /NUTRICION+ENTERAL+Y+PARENTERAL.pdf>

(50) Santana, Sergio; Barreto, Jesús; Martínez, Carmen; Espinosa, Alicia. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de nutrición parenteral [en línea]. Hospital clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Cuba 2007 [fecha de consulta: 25 de febrero del 2015 a las 17:30 h]. Disponible en:

https://w w w .researchgate.net/publication/267403289_DISENO_E_IMPLEMENTACION_DE_UN_ESQUEMA_INTRA_HOSPITALARIO_DE_NUTRICION_PARENTERAL_II_NUTRICION_PARENTERAL_CENTRAL

(51) Cervera, Mercedes; Urgelés, Joan Ramón. Nutrición parenteral central o periférica [en línea], Hospital universitario “Son Espases”, España, 2012 [fecha de consulta: 28 de febrero del 2015 a las 13:00 h]. Disponible en:

http://w w w .fresenius-kabi.es/pdf/nutri_info/Nutri_Info_07.pdf

(61) Guía de práctica clínica (GPC). Seguridad en la terapia nutricional especializada. Nutrición parenteral y nutrición enteral [en línea]. Instituto mexicano del seguro social, México 2014 [fecha de consulta 18 de marzo del 2015 a las 16:25 h]. Disponible en:

<http://w w w .cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-713-14-Nutricionparenteralyenteral/713GER.pdf>

❖ **Características generales de los componentes**⁽⁴⁶⁾

Los nutrimentos son todas aquellas sustancias presentes en los alimentos que juegan un papel metabólico en el organismo⁽⁶¹⁾. Deben proporcionarse los nutrientes necesarios, además de la cantidad adecuada. Se clasifican en tres grandes grupos: fuente calórica (carbohidratos y lípidos), fuente proteica (mezclas de aminoácidos cuantificados en gramos de nitrógeno) y micronutrientes (minerales, oligoelementos y vitaminas).

Aporte calórico

Carbohidratos (Glucosa). Utilizable como fuente de energía por todos los tejidos, en situaciones normales es el componente mejor tolerado, aunque en pacientes con un grado elevado de estrés metabólico existe una deficiencia en la utilización de la glucosa además de una sobreproducción endógena que no es contrarrestada por la hiperinsulinemia existente ni por el aporte exógeno. Por ello no es recomendable sobrepasar la velocidad de 4 mg/kg/min en NP. Este carbohidrato aporta 4 kcal/g, la dosis diaria recomendada es de 2-5 g/kg/día.

Estrés metabólico: Respuesta que desarrolla el organismo ante cualquier tipo de agresión, que consiste en la reorganización de los flujos de sustratos estructurales y energéticos para atenuar las alteraciones producidas en el organismo⁽⁶²⁾.

Otros carbohidratos. La fructosa se recomienda en pacientes diabéticos o con estrés metabólico intenso, sin embargo de forma aislada no es un buen sustrato energético, por lo que suele ser utilizado con glucosa y xilitol (proporción 2:1:1).

Los carbohidratos alternativos no se consideran sustratos ideales ya que su densidad calórica es inferior a la de la glucosa y ninguno puede ser utilizado como única fuente de carbono.

Lípidos. Su uso está recomendado como nutriente imprescindible. Las más utilizadas son emulsiones lipídicas que contienen triglicéridos de cadena larga (LCT) procedentes del aceite de soja, con fosfolípidos procedentes de la yema de huevo (lecitina) como emulsionante, glicerol para isotonizar la emulsión y conseguir un pH fisiológico. Investigaciones recientes sugieren el uso de aceites de pescado con elevada concentración de ácidos grasos (omega-3), que influyen positivamente en el sistema inmunológico y disminuyen la producción de eicosanoides, así como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), esenciales para los colonocitos.

Las fórmulas más recientes se realizan con lípidos estructurados, a partir de mezclas aleatorias de triglicéridos de cadena media (MCT) con LCT, ácidos grasos como el ácido oleico disminuyen la osmolaridad de la mezcla y aumenta la estabilidad de las vitaminas liposolubles, se administra inicialmente una dosis de 0.8-1 g/kg/día, con un aporte máximo recomendado de 1.8 - 2.2 g/kg/día. Las calorías aportadas no deben representar más del 60% del total de kilocalorías no proteicas. Las soluciones al 20% - 30% son preferibles porque presentan una concentración menor de fosfolípidos, lo que disminuye los efectos adversos sobre la membrana celular y sobre el sistema inmune. Las contraindicaciones del uso de lípidos son pocas, limitándose a las alteraciones del metabolismo lipídico y de forma ocasional la coagulopatía grave.

Aporte proteico

Deben proveerse obligadamente los aminoácidos esenciales, sin embargo se adicionan otros aminoácidos que en condiciones especiales pueden llegar a ser indispensables, como histidina en enfermos renales, histidina/cisteína en niños, taurina/tirosina en neonatos y prematuros, arginina/glutamina en situaciones de estrés hipermetabólico. La cantidad de aminoácidos ramificados debe ser próxima a un 20 a 25 por ciento del contenido de la mezcla nutricional.

El aporte se mide en gramos de nitrógeno (g de N₂) equivaliendo 1 g a 6.25 g de proteínas de alto valor biológico. Los requerimientos de nitrógeno oscilan en torno a 0.15 - 0.30 g/kg/día en función del grado de agresión, con un máximo de 0.40 g/kg/día. La relación entre kcal no proteicas y g de N₂ debe disminuir a medida que aumenta la agresión (desde 150 - 120 en agresión leve a 120 - 80 en agresión intensa).

Aminoácidos levógiros: Aminoácidos que poseen dentro de su estructura conformacional un centro quiral, que en solución acuosa les confiere la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada hacia la izquierda⁽⁶³⁾.

Agua y electrolitos

Se aportarán entre 35-50 ml/kg/día, en función del balance hídrico. Sodio/potasio se ajustarán diariamente según las pérdidas y los niveles plasmáticos. Calcio/magnesio deben aportarse diariamente.

Vitaminas

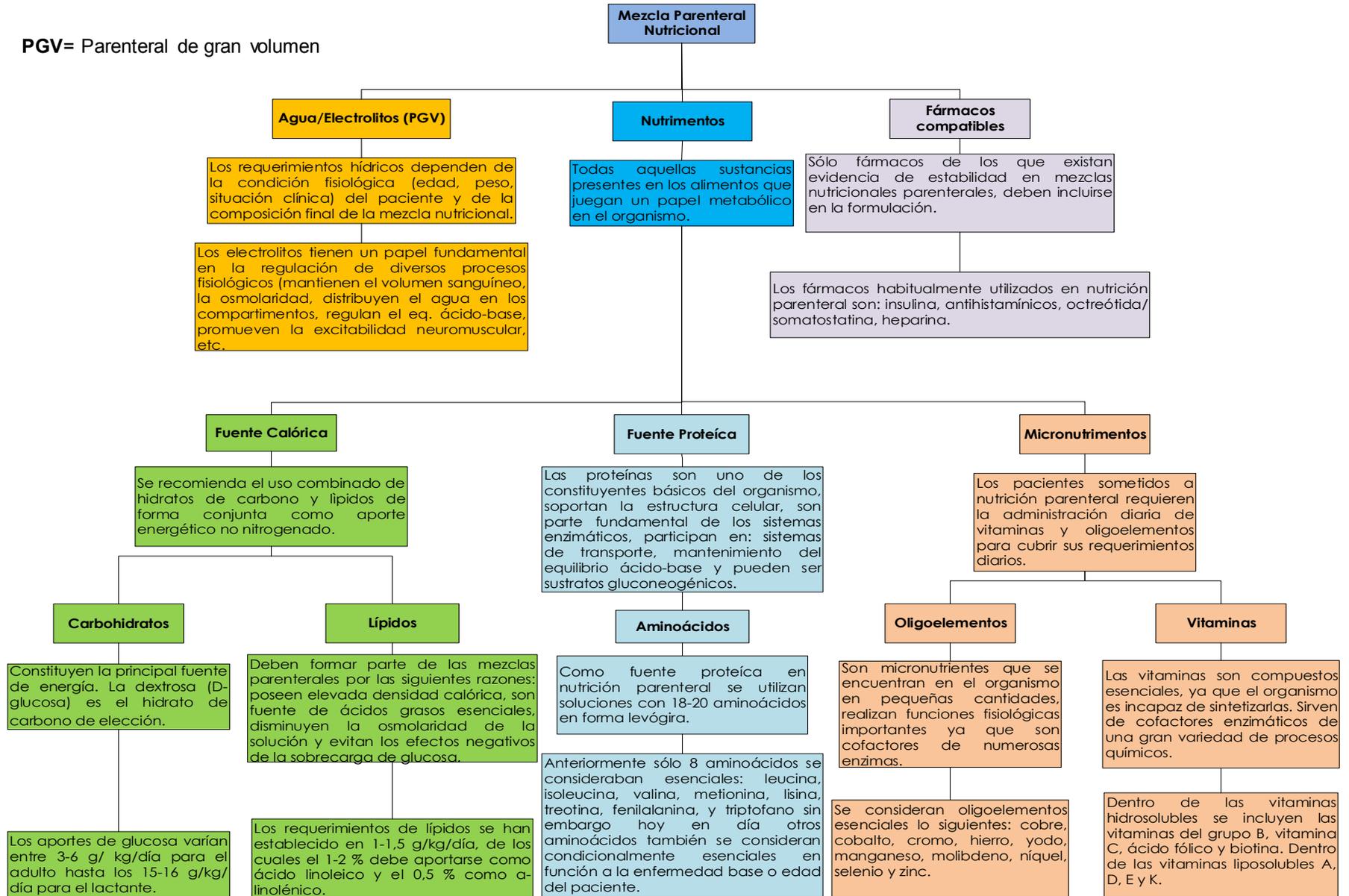
Implicadas en la utilización de sustratos energéticos y en la síntesis proteica, así como en el sistema inmune y la cicatrización de las heridas. Los síndromes de deficiencia vitamínica son raros, pero sí frecuentes las carencias moderadas en los grupos de riesgo. Para realizar el aporte vitamínico, existen en el mercado, preparados que se ajustan a las recomendaciones generales. Si existiera déficit o requerimientos aumentados de alguna, ésta deberá aportarse individualmente. Para evitar posibles deficiencias, las vitaminas deben administrarse desde el principio, añadiéndolas a la bolsa junto con los demás nutrientes.

Oligoelementos (zinc, cobre, hierro, manganeso, molibdeno, cromo, selenio, yodo y flúor)

Debe prestarse especial atención al zinc, ya que son frecuentes las deficiencias. En pacientes con estrés o drenajes de heridas deben administrarse 10- 15 mg/día de zinc y 12- 17 mg/día en pacientes con pérdidas intestinales. El hierro debe individualizarse según las necesidades. Los oligoelementos aceleran la degradación de algunas vitaminas, por ello es práctica habitual en la preparación de las bolsas de nutrición añadir las vitaminas y los oligoelementos en días alternos.

Figura 9. Componentes de una Mezcla Parenteral Nutricional

PGV= Parenteral de gran volumen



Elaboración propia, consultando:

(46) Mesejo, N.; Carbonell, N.; Castro, O. Conceptos básicos de la nutrición enteral y parenteral, otros abordajes terapéuticos de la malnutrición [en línea]. Servicio de medicina intensiva, hospital clínico universitario de Valencia, España 2010 [fecha de consulta: 16 de febrero del 2015 a las 17:00 h]. Disponible en: <https://pqax.w ikispaces.com/file/view /NUTRICION+ENTERAL+Y+PARENTERAL.pdf>

(64) Moreno, J.M. Composición de las fórmulas de nutrición parenteral. Nutrición hospitalaria [en línea]. Grupo aula médica, España 2009 [fecha de consulta: 11 de abril del 2015 a las 10:00 h]. Disponible en: <http://w w w .redalyc.org/pdf/3092/309226753009.pdf>

(65) Gomis, Pilar; Valero, María de los Ángeles. Tratado de nutrición: nutrición clínica, tomo IV, capítulo 7: nutrición parenteral [en línea]. Editorial "Panamericana", España 2010 [fecha de consulta: 11 de abril del 2015 a las 11:00]. Disponible en: <http://media.axon.es/pdf/79411.pdf>

3.4. Mezcla parenteral medicamentosa

El amplio número de medicamentos existentes y la diversidad en sus formas de dosificación no cubren en su totalidad las necesidades de los pacientes, aún en los casos en que éstos son tributarios de los mismos por padecer enfermedades que responden favorablemente a la intervención farmacológica. Grupos pequeños de pacientes necesitan formas de dosificación inexistentes en el mercado, pero que se pueden preparar con cierta facilidad a partir de medicamentos fabricados industrialmente disponibles en el mercado. Satisfacer estas necesidades terapéuticas conlleva manipular medicamentos preexistentes, fraccionándolos en numerosos casos y, en suma, adaptándolos a las necesidades del paciente individual. Este proceso de personalización de medicamentos exige personal capacitado e instalaciones adecuadas y es práctica habitual en numerosos hospitales de todo el mundo⁽⁶⁶⁾.

❖ **Indicación de empleo**⁽⁶⁷⁾

Las mezclas medicamentosas estériles están indicadas en aquellas situaciones clínicas que requieran:

a) El uso simultáneo de 1 o más fármacos. La concentración de estos fármacos es prescrita por un médico y no se encuentra disponible en una especialidad farmacéutica, es decir; un tratamiento intravenoso personalizado para un paciente con necesidades específicas.

b) Un efecto inmediato. La vía intravenosa ofrece la posibilidad de un acceso inmediato del fármaco al torrente sanguíneo, a los órganos diana y por lo tanto un efecto inmediato. Sin embargo, *no todos los fármacos pueden ser administrados por esta vía.*

Órgano diana: conjunto de tejidos que conforman una unidad estructural, en donde el fármaco es capaz de interactuar con sus receptores para ejercer un efecto terapéutico⁽⁶⁸⁾.

c) Asegurar la biodisponibilidad del fármaco. El resto de vías de administración de medicamentos interponen barreras fisiológicas desde la liberación del fármaco hasta llegar al órgano diana. Estas barreras se incrementan en diversas situaciones patológicas.

Quizás el ejemplo más claro es la inhabilitación de la vía digestiva en muchos procesos patológicos que obliga a buscar otras vías de administración.

d) Controlar variables farmacocinéticas y farmacodinámicas. Existen múltiples fármacos cuyo efecto se optimiza si se mantienen niveles plasmáticos estables. Esto sólo es posible mediante la perfusión intravenosa continua del medicamento. El caso más representativo corresponde a los principios activos de vida media muy corta (dopamina, dobutamina, etc.), para los que la perfusión intravenosa continua es la única forma de conseguir niveles eficaces estables. En otras ocasiones se necesita controlar picos plasmáticos para optimizar la relación riesgo/beneficio de algunos fármacos (amiodarona, aminoglucósidos, etc.).

e) Ser la única vía posible para la administración de medicamentos. Existen fármacos que sólo pueden ser administrados por vía intravenosa, ya que pueden ser inactivados por reacciones metabólicas o escasamente absorbidos por otras vías. En ciertas situaciones patológicas quedan limitadas otras formas de administración.

Por ejemplo, la vía oral en los trastornos de la conciencia, otras vías gastroenterales en postcirugía digestiva, la vía subcutánea en los pacientes en situación de shock y/o de anasarca, etc.

❖ **Criterios generales de inclusión**

1. Pacientes en situaciones clínicas de riesgo que requieran un efecto inmediato, que posterior a un tratamiento parenteral, mediante el uso de especialidades farmacéuticas, no logran recuperar su salud.
2. Pacientes que requieran una concentración del fármaco adecuada a sus necesidades, que no se encuentra disponible en el mercado (tratamiento personalizado).
3. Pacientes que requieren el uso simultáneo de 2 o más fármacos en concentraciones específicas, prescritas por un médico y que no se encuentran disponibles en el mercado.

4. Pacientes cuyo tracto gastrointestinal no es utilizable para la absorción de medicamentos.
5. Pacientes en los que se requiera mantener niveles plasmáticos estables, puesto que algunos fármacos presentan un tiempo de vida media muy corto (perfusión continua).

❖ **Elección del acceso intravenoso**⁽⁶⁹⁾

La discusión entre elegir una vía periférica o central es común en la administración de fármacos intravenosos. Incluso existen discrepancias respecto a cuál es la localización óptima en cada circunstancia. Las características y diferencias de ambas vías intravenosas (periféricas y centrales) se describen, de forma resumida en la tabla 8.

Tabla 8. Características del acceso venoso periférico y central

Características	Vía periférica	Vía central
Localización de la vena	Superficial	Profunda
Calibre de la vena	Pequeño	Grande
Longitud catéter	Corta	Larga
Diámetro catéter	Mayor	Menor
Complicaciones	Frecuentes/leves	Infrecuentes/graves
Biodisponibilidad	No asegurada	Asegurada
Altos flujos	Posibles	No posibles
Seguridad	Inestable	Estable

(69) Tejeda, Adell; Álvarez, Cebrián; Juan, Colomer. Administración intravenosa de medicamentos: aspectos clínicos [en línea]. Sociedad española de farmacia hospitalaria (SEFH), España 2006 [fecha de consulta: 01 de junio del 2015 a las 16:12 h]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/mivyna/miv07.pdf>

Los criterios de elección entre la vía central y periférica, nunca podrán ser universales puesto que la elección depende, entre otros factores, de la misma capacitación y experiencia del personal sanitario para su implantación y posterior control. Sin embargo y de forma general se puede afirmar que los criterios a tener en cuenta a la hora de optar entre una vía periférica o central y entre las distintas localizaciones de las mismas depende de:

- 1) el tiempo previsto de canalización
- 2) el volumen a perfundir
- 3) la situación hemodinámica del paciente
- 4) la movilidad esperada del enfermo

5) las características de la medicación a perfundir

En la tabla 9, se muestran de forma resumida las características particulares involucradas en la elección de un acceso venoso periférico o central.

Tabla 9. Criterios generales de elección del acceso venoso

Características	Vía periférica	Vía central
Duración acceso	Corta	Larga
Hemodinámica	Estable	Inestable
Movilidad	Menor	Mayor
Fármaco Irritante	No	Sí

(69) Tejeda, Adell; Álvarez, Cebrián; Juan, Colomer. Administración intravenosa de medicamentos: aspectos clínicos [en línea]. Sociedad española de farmacia hospitalaria (SEFH), España 2006 [fecha de consulta: 01 de junio del 2015 a las 16:12 h]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/mivyna/miv07.pdf>

❖ Premisas de seguridad en la administración de Fármacos⁽⁷⁰⁾

Antes de administrar cualquier medicamento se debe tener en cuenta una serie de precauciones:

- i. El nombre del paciente.
- ii. El fármaco.
- iii. La dosis es la prescrita: en ocasiones la dosis en que se presenta el fármaco no es la misma.
- iv. La vía de administración.
- v. La hora, el tiempo y la frecuencia de administración.
- vi. Comprobar las alergias de la persona (historia clínica).
- vii. Seguir las normas de administración propias de cada forma farmacéutica y de cada vía de administración.
- viii. Monitorizar la aparición de efectos secundarios.
- ix. Monitorizar posibles interacciones medicamentosas y/o alimentarias.

❖ Vías de administración; características farmacocinéticas y farmacodinámicas⁽⁷⁰⁾

Existen diferentes formas de administración debido a:

- a. **Las características fisicoquímicas de los fármacos:** por ejemplo, los aminoglucósidos o la insulina, debido a las características de su molécula no se pueden absorber por vía oral, por tanto no existen formas farmacéuticas orales. Otros son tan irritantes que no se pueden administrar por vía intramuscular porque necrosarían el tejido y por tanto se administran por vía intravenosa, por ejemplo la glucosa al 50%, otros se metabolizan por completo en el primer paso hepático como la nitroglicerina y por tanto se debe de administrar por vía intravenosa o sublingual.
- b. **El inicio de la respuesta:** si se requiere una acción inmediata es necesario utilizar la vía intravenosa por que la biodisponibilidad es inmediata.
- c. **Acción local:** vía tópica, rectal, oftálmica, ótica, etc., buscan por lo general efectos locales, y no es necesario administrar formas sistémicas como la oral.
- d. **Facilidad de administración**

Las características generales son descritas en la tabla 10.

Tabla 10. Vías de administración, biodisponibilidad y características generales

Vía	Biodisponibilidad (%)	Características
Intravenosa	100 (por definición)	De inicio más rápida.
Intramuscular	75 a \leq 100	A menudo son posibles volúmenes grandes, puede ser dolorosa.
Subcutánea	75 a \leq 100	Volúmenes menores que en la IM; puede ser dolorosa.
Oral	5 a \leq 100	La más conveniente; el efecto de primer paso puede ser significativo.
Rectal	30 a \leq 100	Menos efecto de primer paso que en la oral.
Inhalación	5 a \leq 100	A menudo de inicio muy rápido.
Transdérmica	80 a \leq 100	Por lo general, absorción muy lenta; usada por carecer de efecto de primer paso, tiempo de acción prolongado.

(71) Bertram, Katzung. Farmacología básica y clínica. Editorial manual moderno, 8a edición, Colombia, 2002, pp. 48.

En la administración intravenosa se logra evitar el efecto del primer paso, es decir; aquel proceso enzimático realizado principalmente en la pared del tracto gastrointestinal y el

hígado, antes que el fármaco alcance circulación sistemática, contribuyendo a la reducción de la biodisponibilidad del fármaco.

La vía intravenosa permite:

- Administrar fármacos irritantes (p.ej. fármacos antineoplásicos).
- Administrar grandes cantidades de volumen.
- Ajustar la dosis al momento, según la respuesta del paciente como en el caso de fármacos de anestesia general.

La vía intravenosa no está sometida a los factores de variabilidad que presenta la vía oral (picos plasmáticos, tiempo de latencia). Puede desencadenar reacciones adversas y anafilaxia de inmediato. No permite la administración de fármacos oleosos. Es necesaria la técnica estéril y personal capacitado para su administración.

❖ **Características del Fármaco**⁽⁷⁰⁾

Debido a que no todos los fármacos están indicados para un tratamiento intravenoso, es importante mencionar características generales que deben poseer los fármacos para poder ser administrados por esta vía.

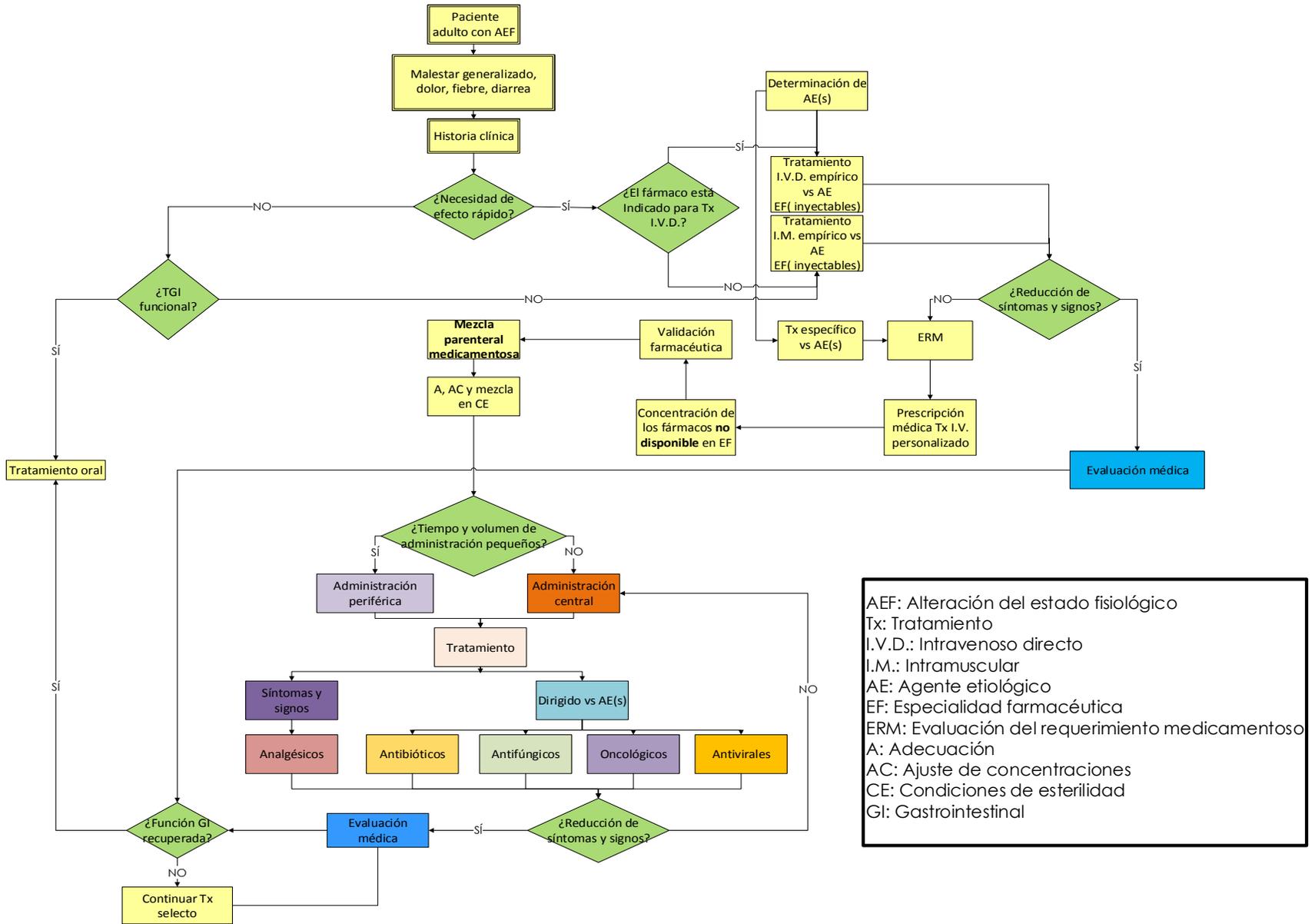
Entre ellas se encuentran:

- **Fármacos hidrofílicos:** los fármacos utilizados por esta vía deben ser lo suficientemente hidrofílicos para crear una solución con su vehículo, por lo tanto ser solubles en torrente sanguíneo y facilitar su depuración. Las suspensiones no pueden administrarse por esta vía.
- **Fármacos con un tiempo de vida media corto (alta tasa metabólica por vía oral):** algunos fármacos poseen un tiempo de vida media demasiado corto, la administración intravenosa por perfusión continua permite mantener niveles terapéuticos estables.

Tiempo de vida media: tiempo necesario para que la cantidad de fármaco se reduzca a la mitad durante su eliminación. Sin embargo la permanencia del medicamento en el organismo dependerá tanto del volumen de distribución como la depuración.

- **Fármacos irritantes:** este tipo de fármacos puede dañar el tejido de los vasos sanguíneos, sin embargo al administrarse por esta vía, el flujo sanguíneo diluye la concentración del mismo, dificultando que afecte las paredes de los vasos sanguíneos, sin embargo, siempre existen posibilidades de desarrollar flebitis de tipo químico.
- **Fármacos que dañan la mucosa gástrica:** dentro de este grupo se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) selectivos de la COX-1, el tratamiento crónico de este tipo de fármacos por vía oral, está contraindicado para pacientes que tienen o están propensas a presentar algún riesgo gastrointestinal (p.ej, gastritis, ulcera péptica, etc.). Mediante la administración intravenosa se evita este posible riesgo, además de mejorar la sintomatología del paciente en un tiempo menor.
- **Fármacos que se administran en forma activa a circulación sistémica:** es decir; fármacos que no requieren ser metabolizados para ejercer su efecto terapéutico (profármaco).

Figura 10. Algoritmo de tratamiento mediante el empleo de la mezcla medicamentosa parenteral



Elaboración propia, consultando:

(39) Fundación cardiovascular de Colombia. Mixmedical, central de mezclas farmacéuticas. (s.f.). Recuperado el 05 febrero del 2015 a las 17:20 h, de <http://mixmedical.blogspot.mx/>

(40) Pisa farmacéutica. SAFE, centro de mezclas. (s.f.). Recuperado el 05 de febrero del 2015 a las 18:00, de <http://www.safeph.com.mx/mezclas-parenterales/>

(45) Celaya, S. Soporte nutricional en el paciente oncológico: nutrición parenteral [en línea]. Hospital clínico de zaragoza, España 2004 [fecha de consulta: 16 de febrero del 2015 a las 16:15 h]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_12.pdf

❖ **Compatibilidad entre componentes de una mezcla parenteral medicamentosa**⁽⁷²⁾

Las incompatibilidades se presentan por fenómenos fisicoquímicos no deseables, los cuales se manifiestan al interaccionar con el solvente y por reacciones ácido-base. Estas se pueden evitar mezclando el fármaco parenteral y la solución adecuada.

I. Tipos de incompatibilidades:

1. Químicas: este tipo de incompatibilidades usualmente incluyen degradación de fármacos de manera irreversible, que producen productos terapéuticamente inactivos o tóxicos. Pueden ser visibles o no.

2. Visuales: muchas de las incompatibilidades de este tipo se deben a una inadecuada solubilidad, y a reacciones ácido-base (reacciones químicas) las cuales producen fármacos no-ionizados pobremente solubles o coprecipitados de fármacos ionizados de carga opuesta. Las incompatibilidades físicas son tipificadas por la precipitación, cambio de color, producción de gas, turbiedad u obscurecimiento.

Se reporta que un fármaco es compatible con la mezcla acuosa, cuando los resultados de la investigación indican uno o más de los siguientes criterios:

- No se detectó visiblemente o electrónicamente la formación de partículas, turbiedad, precipitación, cambio de color o producción de gas.
- Estabilidad de los componentes al menos por 24 horas en la mezcla bajo las condiciones reportadas (descomposición menor al 10%).
- Estabilidad de los componentes por los periodos completos de prueba, aunque en algunos casos es menor a 24 horas, (periodos menores a 24 horas se especifican en los reportes).

En la tabla 11 se muestran las principales compatibilidades entre fármacos comúnmente utilizados en la farmacia hospitalaria.

Tabla 11. Compatibilidades en fármacos de administración parenteral

Fármaco	Diluyentes	Velocidad de infusión	Fármacos compatibles para mezclar	Estabilidad
Albumina	Dx 5% SF 0.9%	AI 5%: no más de 5mL/min. AI 20% no más de 2mL/min. AI 25% no más de 3mL/min.	No mezclar.	Almacenar en refrigeración. Usar dentro de las 4 horas después de abierto. Desechar lo que no se use.
Amikacina	Dx 5%,10% SF 0.9%	En adultos 500 mg/100-200 mL en 30-60 min y en niños: 1-2 h.	Amiodarona, ceftazidima, dexametasona, fluconazol, furosemida, gatifloxacina, levofloxacina, lorazepam, midazolam, ondansetron, warfarina.	Soluciones de 0.25 mg/mL y 5 mg/mL son estables por 24 horas a temperatura ambiente.
Aminofilina	Dx 5%,10% SF 0.9%	4 mg/mL, 20 mg/min No más de 7.5 mg/kg en más de 30 min 250 mg/8 h.	Amobarbital, cimetidina, dexametasona, difenhidramina, dopamina, furosemida, heparina, hidrocortisona, meropenem, KCl, fenobarbital, ranitidina.	Soluciones de 12.5 mg/50 mL de aminofilina en agua y Dx es estable por 24 horas a una temperatura de 24°C a 26°C.
Amiodarona	Dx 5%	Fase de carga rápida: 15 mg/min por 10 min, después 1 mg/min por 6 h y para mantenimiento 0.5 mg/min. No exceder la velocidad recomendada.	Dobutamida, lidocaína, KCl, verapamil.	Soluciones de 0.6 mg/mL de amiodarona es estable por 5 días a temperatura ambiente.
Buprenorfina	Dx 5% SF 0.9%	IV directa en no más de 2min.	Haloperidol floxacilino, midazolam.	Estable a temperatura ambiente, proteger de la luz.
Butilhioscina	Dx 5%,10% SF 0.9% Agua	IV directa 4mg/min.	Heparina, hidrocortisona, KCl.	La solución abierta es estable por 24 horas a temperatura ambiente, proteger de la luz.
Cefepima	Dx 5%,10% SF 0.9%	100 mg/mL en 30 min 50 a 100 mL en 30 min.	Dexametasona, fluconazol, furosemida, hidrocortisona, imipenem, lorazepam, metilprednisolona, metronidazol, ranitidina, TMP/SMX.	La solución reconstituida es estable por 24 horas a temperatura ambiente y 7 días en refrigeración.
Cefotaxima	Dx 5% SF 0.9%	50-100 mL en 20-30 min clindamicina.	Diltiazem, lorazepam, levofloxacino, meperidina, midazolam, ondansetron.	Solución reconstituida es estable por 24 horas a temperatura ambiente o 5 días en refrigeración.

Tabla 11(continúa). Compatibilidades en fármacos de administración parenteral

Fármaco	Diluyentes	Velocidad de infusión	Fármacos compatibles para mezclar	Estabilidad
Ceftazidima	Dx 5% SF 0.9%	Aplicar la solución de 15 a 30 min 50 a 100 mL en 30 min.	Amikacina, aminofilina, alopurinol, ciprofloxacina, diltiazem, furosemda, heparina, gatifloxacina, ondansetron, ranitidina, teofilina.	Soluciones reconstituidas mayores a 100 mg/mL estables por 18 horas a temperatura ambiente o 3 días en refrigeración.
Ceftriaxona	Dx 5%,10% SF 0.9%	50 mg/min, 10-30 min en niños, 15-30 min en adultos 50 a 100 mL en 30 min.	Alopurinol, amiodarona, diltiazem, gatifloxacina, heparina, propofol, teofilina, warfarina.	Soluciones conteniendo 10-40 mg/mL son estables por 2 días a 25°C o 10 días en refrigeración.
Ciprofloxacino	Dx 5%,10% SF 0.9%	2 mg/mL aplicación lenta en no menos de 60 min 100 a 200 mL en 60 min.	Ceftazidima, claritromicina, digoxina, diltiazem, difenhidramina, dobutamida, lorazepam, metoclopramida, midazolam, KCl, ranitidina, verapamil, amiodarona.	Solución de 0.5-2 mg/mL es estable por 14 días en refrigeración o a temperatura ambiente.
Clindamicina	Dx 5%,10% SF 0.9%	300 mg/50 mL en 10 min, 600-900 mg/100 mL de 20-30 min, 1.2g/100 mL en más de 40 min.	Amiodarona, anfotericina B, ciclofosfamida, ondansetron, midazolam, teofilina, diltiazem, gatifloxacina, heparina, levofloxacina, meperidina.	Reconstituido es estable 2 semanas a temperatura ambiente, no refrigerar.
Clonixinato de lisina	No mezclar	Infusión a 2 mg/ml durante 25 min.	No mezclar	La ampolleta conservarla a temperatura ambiente, proteger de la luz.
Dexametasona	Dx 5% SF 0.9%	4 mg/mL, infusión lenta de 3 a 5 minutos.	Alopurinol, amikacina, anfotericina B, cefepima, fluconazol, heparina, lorazepam, meropenem, ondansetron, teofilina, levofloxacina, piperacilina/tazobactam, meperidina, KCl.	La solución es estable 24 horas a temperatura ambiente, proteger de la luz.
Diclofenaco	De acuerdo al proveedor	2 mg/min.	No mezclar.	Utilizar inmediatamente después de abrirla. La ampolleta se conserva a temperatura ambiente, proteger de la luz.

Tabla 11(continúa). Compatibilidades en fármacos de administración parenteral

Fármaco	Diluyentes	Velocidad de infusión	Fármacos compatibles para mezclar	Estabilidad
Dicloxacilina	Dx 5%			
	Mixta SF 0.9%	250 mg/100mL de 1 a 2 h.	No mezclar.	La solución diluida es estable 24 horas a temperatura ambiente.
Difenilhidantoína (Fenitoína)		No exceder de 50 mg/min en adultos.		Difenilhidantoína es estable mientras siga libre de nebulosidad y precipitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Si es refrigerada o congelada puede formar un precipitado, pero se disuelve una vez que se coloca a temperatura ambiente siendo adecuado su uso, usar lo antes posible. Algunas veces puede desarrollar un color amarillo débil en la ampolleta que no afecta la potencia ni eficacia.
	SF 0.9%	1-3 mg/kg/min neonatos. No se recomienda infusión intravenosa.	Verapamilo y bicarbonato de sodio.	
Dobutamina	Dx 5%	Administración por infusión intravenosa.		Almacenar a temperatura ambiente durante 24 horas.
	Mixta	Evitar bolos de administración.	Amiodarona, ciprofloxacino, dopamina, lidocaína, meropenem, propanolol, ranitidina, verapamilo.	Decoloración rosada indica oxidación ligera de dobutamina, sin embargo, no hay pérdida de potencia si se administra dentro de 24 horas.
	SF 0.9% Hartman	La velocidad varía de acuerdo a la dosis individual requerida, usualmente es 2-20 mcg/Kg por minuto.		Soluciones de dobutamina en dextrosa 5% debe ser protegida de calor excesivo o congelación y almacenar a temperatura ambiente.
Dopamina	Dx 5 y 10% en agua	La velocidad varía de acuerdo a la dosis individual requerida, usualmente se inicia a una velocidad de 2-5 mcg/kg/min, incrementando a 1-4 mcg/kg/min en intervalos de 10-30 minutos hasta respuesta óptima.		Almacenar a temperatura ambiente durante 24 horas. No congelar.
	Dx 5% en cloruro de sodio 0.9%		Aminofilina, cloruro de calcio, ciprofloxacino, dobutamina, heparina, lidocaína, meropenem, ranitidina, verapamilo.	Protegerse de la luz. Color amarillo, marrón, o rosa indica descomposición.
	Solución Ringer lactato	La velocidad de mantenimiento usual es de 20 mcg/kg por minuto o menos.		Soluciones de coloración amarilla oscura no deben utilizarse y desechar.
	SF 0.9%	Falla cardíaca congestiva: iniciar a una velocidad de 0.5-2 mcg/kg por minuto.		

Tabla 11(continúa). Compatibilidades en fármacos de administración parenteral

Fármaco	Diluyentes	Velocidad de infusión	Fármacos compatibles para mezclar	Estabilidad
Enoxaparina	SF 0.9%	Administración por inyección subcutánea profunda. No administrarse por vía intramuscular.	No mezclar.	Almacenar a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución es de incolora a amarillo pálido. Las jeringas no deben congelarse.
	Dx 5,10 % Mixta SF 0.9% Manitol 20%	IV directa, administrar lentamente durante 1 a 2 minutos. Para infusión intravenosa la velocidad no debe exceder de 4mg/min.	Amikacina, ampicilina, cefuroxima, dexametasona, digoxina, isosorbida, meropenem, penicilina G, ranitidina, bicarbonato de sodio, teofilina.	La solución es estable a temperatura ambiente por 24 horas. Proteger de la luz. No usar soluciones de furosemida si tienen color amarillo. En refrigeración se puede provocar precipitación o cristalización.
Haloperidol	Dx 5%	Depende del fabricante	Buprenorfina, metoclopramida, midazolam.	No refrigerar, proteger de la luz.
Imipenem	SF 0.9% a una concentración que no exceda de 5mg/mL.	En adultos, pasar 125, 250 o 500 mg durante 20-30 min, y dosis de 1 gramo pasar por infusión durante 40-60 min. Pediátricos, dosis ≤ 500mg durante 15-30 min y dosis >500mg se pueden dar durante 40-60 minutos.	No mezclar.	Almacenar a temperatura entre 15°C y 25°C, la solución puede oscurecerse con el tiempo, este cambio de color no indica menor potencia. En caso de presentarse el color marrón no utilizar. Las soluciones intravenosas preparadas, son estables durante cuatro horas a temperatura ambiente o 24 horas en refrigeración.
	SF 0.9% Dx 5% en agua	Velocidad de 1mL/min para soluciones con una concentración máxima de 0.05%.	No mezclar.	Inyecciones de isosorbida son incoloras y estables a temperatura ambiente.
Ketorolaco	Dx 5% Mixta, SF 0.9%	IV directa 3mg/min. Diluir 30 mg/10 mL.	Amikacina, ceftriaxona, ceftazidima, ranitidina, ondansetron, metoclopramida, metronidazol.	Almacenar a temperatura ambiente durante 24 horas. Proteger de la luz. La exposición prolongada a la luz puede producir decoloración de la solución o precipitación. La inyección es clara o tiene un ligero color amarillo.

Tabla 11(continúa). Compatibilidades en fármacos de administración parenteral

Fármaco	Diluyentes	Velocidad de infusión	Fármacos compatibles para mezclar	Estabilidad
Levofloxacinó	Dx 5%	Administrar por infusión intravenosa ≥ 60-90 minutos.		Almacenar a temperatura ambiente. Proteger de la luz.
	Mixta SF 0.9%	Solo a una concentración de 5mg/mL. Debido al riesgo de hipotensión, evitar administrar rápido por inyección o infusión. Administrar dosis de 250 o 500 mg por infusión en 60 minutos y dosis de 750 mg sobre 90 minutos.	No mezclar	Después de diluir en soluciones intravenosas compatibles, se puede almacenar hasta 72 horas a ≤ 25°C o hasta 14 días a 5°C. La inyección y la mezcla de infusión son claras y tienen un color amarillo o amarillo verdoso que no afecta al producto.
Meropenem	Dx 5%	Administrar por inyección intravenosa directa de 5 a 20 mL durante 3-5 minutos.	Dobutamina, dopamina, fluconazol, furosemida, gentamicina, heparina	Almacenar de 20°C a 25°C. No congelar soluciones diluidas o reconstituidas. Soluciones de 50mg/mL, son estables 2 horas si se almacenan de 15°C a 25°C o 12 horas a 4°C.
	SF 0.9%	Por infusión intravenosa diluida en 50 ml durante 15-30 minutos.	sódica, insulina regular, metoclopramida, ranitidina, ondansetron, vancomicina.	Preparadas usando dextrosa al 5% son estables hasta 1 hora entre 15°C y 25°C u 8 horas a 4°C. El meropenem es un polvo blanco o amarillo claro que en solución es incolora o amarilla.
Metamizol (Dipirona)	Dx 5% en agua SF 0.9% Solución Ringer lactato	Administrar inyección intravenosa muy lenta, no mayor a 1 mL/min. Para evitar hipotensión. Diluir ampollita 1:10.	No mezclar.	Utilizar inmediatamente después de abrirla. La ampollita se conserva a temperatura ambiente.
Metoclopramida	Dx 5% en agua SF 0.9%	IV directa administrar lentamente 10 mg durante 1-2 minutos. Administrar rápido puede ocasionar ansiedad seguido de somnolencia. Por infusión administrar lentamente durante ≥ 15minutos.	Clindamicina, cloruro de potasio, meropenem, morfina, multivitaminas, verapamilo.	Almacenar a temperatura ambiente durante 24 horas diluida. Proteger de la luz. No congelar.

Tabla 11(continúa). Compatibilidades en fármacos de administración parenteral

Fármaco	Diluyentes	Velocidad de infusión	Fármacos compatibles para mezclar	Estabilidad
Metronidazol	Dx 5%	5mL/min (100got/min), la infusión administrarla en una hora.	Amikacina, cefotaxima, ceftazidima,	Almacenar entre 15°C y 25°C, proteger de la luz, no refrigerar por formación de cristales.
	SF 0.9% Mixta Hartman		ceftriaxona, cloranfenicol, ciprofloxacino, clindamicina, fluconazol, tobramicina, midazolam.	
Nalbufina	Dx 5%	IV: 10 – 15 min.	Droperidol, escopolamina, ranitidina.	Estable a temperatura ambiente, proteger de la luz.
	SF 0.9%			
Omeprazol	SF 0.9%	40mg/hora.	No mezclar.	Almacenar durante 24 horas a temperatura ambiente, proteger de la luz.
Ondasentrón	SF 0.9%	IV directa: 2-5 min. Infusión: 15 min.	Cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, doxorubicina, etoposido, metotrexato, fluconazol, meperidina, morfina.	Las soluciones para infusión son estables por 48 horas a temperatura ambiente, proteger de la luz.
Piperacilina / Tazobactam	Dx5% SF 0.9% Solución para diálisis.	Infusión intravenosa en más de 30 min.	No mezclar.	Una vez reconstituida es estable hasta 24 horas de 20°C a 25°C o hasta 48 horas en refrigeración.
Ranitidina	Dx 5% SF 0.9%	50mg/2mLl pasar a 4mL/min.	Amikacina, aminofilina, cloranfenicol, ciprofloxacino, dexametasona, digoxina, dobutamina, epinefrina, gentamicina, heparina, isoproterenol, lidocaína, lincomicina, meropenem, metilprednisolona, cloruro de potasio, nitroprusiato sódico, vecuronio.	La dilución es estable durante 24 horas a temperatura ambiente, proteger de la luz, no congelar.
Trimetoprim /sulfametoxazol	SF 0.9%,	Cada ampollita de 3mL diluirse en 250 mL y administrarse de 60 a 90 min.	Heparina.	Almacenar entre 15°C y 25°C, no refrigerar, y usarse dentro de las 8 horas después de abrirse.
Vancomicina	Dx 5% SF 0.9% Mixta	No aplicar más de 5mg/mL y no más de 10 mg/min. Para infusión intravenosa diluir 500mg/100mL, 1g/200mL y pasar en más de una hora.	Amikacina, gluconato de calcio, cefepima, meropenem, ofloxacino, cloruro de potasio, ranitidina, verapamilo.	Una vez diluidas son estables 14 días en refrigeración, salido del refrigerador a temperatura ambiente es estable durante dos horas.

(72) Espinosa, Beatriz; Hernández, Teresa; García, Mireya. Guía de compatibilidades en vía parenteral para un hospital de segundo nivel [en línea]. Facultad de estudios superiores “Zaragoza”. México, 2010 [fecha de consulta: 12 junio del 2015 a las 13:00 h]. Disponible en: <http://w.ebcache.googleusercontent.com/search?q=cache:w8U9MROUvUYJ:www.enfermeriaaps.com/portal/download/FARMACOLOGIA/Guia%2520de%2520compatibilidades%2520de%2520farmacos%2520en%2520via%2520parenteral.%25202010.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=mx>

Componentes de una mezcla parenteral medicamentosa⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾

Los grupos de fármacos más utilizados en mezclas medicamentosas son: antibióticos, citostáticos u oncológicos, analgésicos, antagonistas selectivos de los receptores de histamina 2, inotrópicos.

Antibióticos⁽⁷³⁾

Definiciones

Actividad bactericida: Valor de actividad antimicrobiana que destruye a un microorganismo determinado. Se determina *in vitro* enfrentando una concentración estándar de microorganismos con una serie de diluciones de antimicrobianos. La concentración más baja que destruye al 99.9 % de la población se denomina concentración bactericida mínima.

Actividad bacteriostática: valor de actividad antimicrobiana que inhibe el crecimiento de un microorganismo. Se determina *in vitro* enfrentando una concentración estándar de microorganismo con una serie de diluciones de antimicrobianos. La concentración más baja que inhibe el crecimiento del microorganismo se denomina concentración inhibitoria mínima (CIM).

Antagonismo antibiótico: Combinación de antibióticos que se hace que la actividad de uno de ellos interfiera con la actividad del otro (p.ej., su actividad conjunta es menor que la actividad de fármacos más activos por separado).

Combinaciones antibióticas: Combinación de antibióticos que se puede utilizar para:

- 1) Ampliar el espectro antibacteriano en el tratamiento empírico o en el tratamiento de infecciones mixtas.
- 2) Prevenir la aparición de organismos resistentes durante el tratamiento.
- 3) Obtener un efecto bactericida sinérgico.

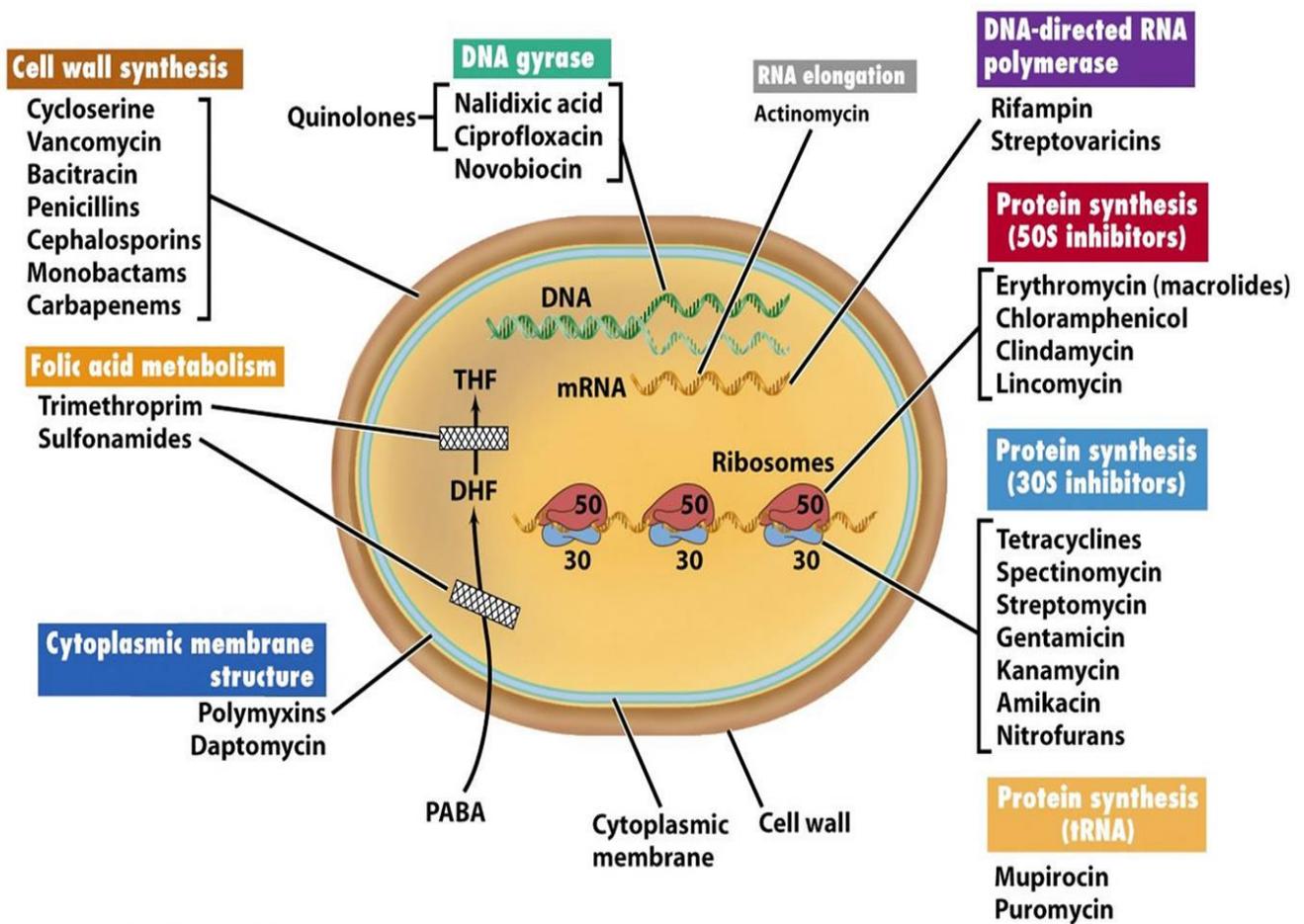
Espectro antibacteriano: rango de actividad de una sustancia contra los microorganismos.

Un fármaco antibacteriano de **amplio espectro** puede inhibir una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, mientras que un fármaco de **espectro reducido** sólo es activo contra ciertas bacterias.

Sinergismo antibiótico: Combinación de dos antibióticos que hace que tengan mayor actividad bactericida juntos que por separado.

β -lactamasa: enzima que hidroliza el anillo β -lactámico de los antibióticos con esta estructura conformacional, inactivándolos. Las enzimas específicas para penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos son las penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas respectivamente.

Figura 11. Puntos básicos de actividad antibiótica



(75) T. Mandigan, Michael; M. Martinko, John; D. Brock, Thomas. Brock biology of microorganisms, 1th ed. Pearson prentice hall, 2006.

Inhibición de la síntesis de la pared celular

El mecanismo más frecuente de actividad antibiótica es la interferencia con la síntesis de la pared bacteriana. Casi todos los antibióticos dotados de este mecanismo se clasifican como β -lactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de la β -lactamasa) debido a que comparten una estructura común de anillo β -lactámico, como ejemplo de otros antibióticos que interfieren con la síntesis de la pared celular bacteriana cabe citar la vancomicina, bacitracina, isoniacida, etambutol, cicloserina y etionamida.

Antibióticos β -lactámicos⁽⁷³⁾

El principal componente estructural de la pared celular bacteriana es la capa de peptidoglucano. La estructura básica es una cadena de 10 a 65 residuos disacáridos formados por moléculas de N-acetilglucosamina que alternan con moléculas de ácido N-acetilmurámico. Estas cadenas se enlazan entre sí mediante puentes peptídicos que confieren a la bacteria una cubierta rígida.

Enzimas específicas pertenecientes a una gran familia de serina proteasas, catalizan la formación de estas cadenas y puentes (p.ej. transpeptidasas, transglucosilasas, carboxipeptidasas).

Estas enzimas reguladoras se denominan proteínas de unión a la penicilina (PBP) debido a que se pueden unir a los antibióticos β -lactámicos. Cuando las bacterias en proliferación se exponen a estos antibióticos, el fármaco se une a unas PBP específicas de la pared bacteriana e inhibe la formación de puentes entre las cadenas de peptidoglucano. A su vez, este proceso activa ciertas autolisinas que degradan la pared celular y originan la destrucción celular. Por lo tanto los antibióticos β -lactámicos generalmente actúan como fármacos bactericidas.

Las bacterias adquieren resistencia a β -lactámicos mediante 3 mecanismos generales:

- 1) Evitando la interacción entre el antibiótico y la molécula diana de PBP
- 2) Modificando la unión del antibiótico a la PBP
- 3) Hidrolizando el antibiótico mediante β -lactamasas

El primer mecanismo tan sólo está presente en bacterias gramnegativas (especialmente en el género *Pseudomonas*), ya que disponen de una membrana externa que recubre la capa de peptidoglucano. La penetración de los antibióticos β -lactámicos al interior de los bacilos gramnegativos requiere el paso a través de poros situados en la membrana exterior. Los cambios en las proteínas (porinas) que forman la pared de los poros pueden modificar el tamaño o la carga de estos canales e impedir el paso del antibiótico.

La resistencia puede aparecer como consecuencia de una modificación del antibiótico β -lactámico que se une a las proteínas de unión a penicilina (PBP), lo cual puede llevarse a cabo a través de: 1) una sobreproducción de PBP (de forma no habitual), 2) adquisición de una nueva PBP (p.ej. resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*), o 3) modificación de una PBP existente mediante recombinación (p.ej. resistencia a penicilina en *Streptococcus pneumoniae*) o una mutación puntual (resistencia a penicilina en *Enterococcus faecium*). Por último la bacteria puede producir β -lactamasas, que son enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico de los antibióticos, inactivándolos. Sorprendentemente las β -Lactamasas pertenecen a la misma familia de serina proteasas que las PBP. Se han descrito más de 200 β -lactamasas diferentes. Algunas son específicas para penicilinas (es decir, penicilinasas), cefalosporinas (cefalosporinasas), o carbapenémicos (carbapenemasas), mientras que otras poseen un espectro amplio de actividad, incluyendo algunos que son capaces de inactivar la mayoría de los antibióticos β -lactámicos.

Penicilinas⁽⁷³⁾

Los antibióticos derivados de la penicilina, son fármacos muy eficaces y cuya toxicidad es muy baja. El compuesto básico es un ácido orgánico a partir de cultivos del moho *Penicillium chrysogenum*. La penicilina G se absorbe de forma incompleta por vía oral, ya que es inactivada por el ácido gástrico. Así pues, se usa principalmente por vía intravenosa en un número limitado de infecciones producidas por microorganismo sensibles. Penicilina V es más resistente al ácido gástrico y constituye la forma oral de elección para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias sensibles. Las penicilinas resistentes a penicilinasas, como meticilina y oxacilina, se emplean en el tratamiento de infecciones producidas por estafilococos sensibles.

El fármaco ampicilina fue la primera penicilina de amplio espectro, aunque su espectro de acción frente a bacilos gramnegativos se limita básicamente a los géneros *Escherichia*, *Proteus* y *Haemophilus*. Otras penicilinas (p.ej., carbenicilina, ticarcilina, piperacilina) son activas frente a una gama más amplia de bacterias gramnegativas, como distintas especies de los géneros *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*.

Se han combinado ciertas penicilinas con inhibidores de β -lactamasas. Los inhibidores de β -lactamasas (p.ej., ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) son relativamente inactivos por sí mismos, pero cuando se combinan con algunas penicilinas (p.ej., ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina) poseen actividad como tratamiento de algunas infecciones debidas a bacterias productoras de β -lactamasas. Los inhibidores se unen de forma irreversibles a las β -lactamasas bacterianas susceptibles, inactivándolas (aunque no todas se unen a estos inhibidores) y permitiendo que el antibiótico al que se asocian actúe alterando la síntesis de la pared bacteriana.

Cefalosporinas y Cefamicinas (Cefamos)⁽⁷³⁾

Las cefalosporinas son antibióticos β -lactámicos derivados del ácido 7-aminocefalosporánico que fueron aislados inicialmente a partir del moho *Cephalosporium*. Las cefamicinas están íntimamente relacionadas con las cefalosporinas, si bien contienen un radical de oxígeno en lugar de azufre en el anillo dihidrotiacina, lo que les confiere una estabilidad mayor frente a la hidrólisis por β -lactamasas.

Estos dos grupos de antimicrobianos presentan el mismo mecanismo de acción que las penicilinas, pero poseen un espectro antibacteriano más amplio, son resistentes a muchas β -lactamasas y están dotados de unas propiedades farmacocinéticas superiores (como una semivida más prolongada).

Las cefalosporinas cuentan con una actividad frente a bacterias gramnegativas mayor que las penicilinas. Esta actividad varía entre las diferentes generaciones de cefalosporinas. La actividad de los antibióticos de espectro reducido de primera generación se limita básicamente a *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* y algunos cocos grampositivos sensibles a oxacilina.

Muchos de los antibióticos de espectro ampliado de segunda generación son también activos frente *Haemophilus influenzae*, los géneros *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y algunos anaerobios, como *Bacteroides fragilis*. Los antibióticos de tercera generación de amplio espectro y los de cuarta generación de máximo espectro disponen de actividad frente a la mayoría de *enterobacterias* y *Pseudomonas aeruginosa*.

No obstante las bacterias gramnegativas han desarrollado rápidamente resistencia a la mayoría de las cefalosporinas y cefamicinas (principalmente como consecuencia de la producción de β -lactamasas), lo que ha restringido significativamente el empleo de estos fármacos.

Otros antibióticos β -lactámicos⁽⁷³⁾

Otros antibióticos β -lactámicos son los **carbapenémicos** (p.ej. imipenem, meropenem, ertapentem) y los **monobactámicos** (p.ej., aztreonam). Los carbapenémicos configuran un importante grupo de antibióticos de amplio espectro prescritos con frecuencia que disponen de actividad prácticamente todos los grupos de microorganismos, con tan sólo algunas excepciones. Los monobactámicos son antibióticos de espectro reducido que únicamente son activos frente a bacterias gramnegativas aerobias. Las bacterias anaerobias y las grampositivas presentan resistencia a este grupo antimicrobiano. La ventaja de los antibióticos de espectro reducido radica en la posibilidad de utilizarlos en el tratamiento de microorganismos sensibles sin que ello conlleve ninguna alteración de la población bacteriana normal propia del paciente. A pesar de esta virtud, los monobactámicos no se utilizan de forma generalizada.

Glucopéptidos⁽⁷³⁾

El antimicrobiano conocido como vancomicina, inicialmente obtenido a partir de *Streptomyces orientalis*, es un glucopéptido que interfiere en la síntesis de peptidoglucano de la pared celular de las bacterias grampositivas en fase de proliferación. Interacciona con el extremo D-alanina-D-alanina de las cadenas laterales de pentapéptido, lo cual provoca una interferencia estérica con la formación de puentes, entre las cadenas de peptidoglucano. Se usa para tratar infecciones por estafilococos resistentes a oxacilina y otras bacterias grampositivas resistentes a antibióticos β -lactámicos.

Carece de actividad frente a bacterias gramnegativas, ya que la molécula es excesivamente grande para atravesar los poros de la membrana exterior y alcanzar su diana de acción en el peptidoglucano.

Además algunos microorganismos presentan resistencia intrínseca a vancomicina (p.ej., *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* y *Erysipelothrix*), dado que su pentapéptido lateral terminal es un radical D-alanina-D-lactato que no se une a este antibiótico. Algunas especies de enterococo que contienen una terminal D-alanina-D-serina (como *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*) también presentan resistencia intrínseca a vancomicina. Por último algunas especies de enterococos (en especial, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*) han adquirido resistencia a vancomicina. Los genes que codifican esta resistencia (principalmente Van A y Van B), los cuales participan también en la modificación del terminal pentapéptido, se transmiten a través de plásmidos y han limitado enormemente la utilidad de vancomicina en el tratamiento de las infecciones enterocócicas.

Lo que es más importante, se ha llevado a cabo la transferencia in vivo del gen que codifica la resistencia a vancomicina contenido en el interior de un transposón en un plásmido conjugativo multirresistente de *E.faecalis* a una cepa multirresistente de *S. aureus*. Posteriormente, el transposón abandonó el plásmido de *E.faecalis* para recombinarse e integrarse en el plásmido de multirresistencia de *S. aureus*. Se formó, así, un plásmido que codificaba resistencia frente a los β -lactámicos, vancomicina, los aminoglucósidos y otros antibióticos: un plásmido, que podía transferirse a los *estafilococos* mediante un proceso de conjugación. Es evidente que esta resistencia supondría un notable problema médico si fuese generalizada.

Polipéptidos⁽⁷³⁾

Este tipo de antibióticos son tóxicos, por lo que no son adecuados para la administración intravenosa, sin embargo pueden ser administrados tópicamente en la piel.

Pero pueden ser aplicados en el ojo externamente o en aerosoles, por inhalación; raramente se usa por vía parenteral, incluyen acitromicina, bacitracina, colistina, polimixina B.

El antibiótico **bacitracina**, un compuesto aislado a partir de *Bacillus licheniformis*, es un polipéptido que se utiliza en el tratamiento de infecciones cutáneas por bacterias grampositivas (en especial, las debidas a *Staphylococcus* y *Streptococcus* del grupo A).

Las bacterias gramnegativas son resistentes a este antimicrobiano. Este fármaco inhibe la síntesis de la pared bacteriana al interferir con la defosforilación y el reciclado del transportador lipídico encargado de transportar los precursores del peptidoglucano a través de la membrana celular citoplásmica hasta la pared celular. Por otra parte puede dañar la membrana citoplásmica bacteriana e inhibir la transcripción del ácido ribonucleico (ARN). La resistencia a este antibiótico se debe probablemente a la falta de penetración en la bacteria.

Las **polimixinas** conforman el grupo de polipéptidos cíclicos derivados de *Bacillus polymyxa*. Este antibiótico se inserta en las membranas bacterianas de forma semejante a un detergente al interactuar con los lipopolisacáridos y los fosfolípidos de la membrana externa, lo que comporta un aumento de la permeabilidad celular y provoca la muerte celular. Estos antibióticos disponen de actividad mayor frente a bacilos gramnegativos, ya que las bacterias grampositivas carecen de membrana externa. *Los polipéptidos (polimixina B, colistina, bacitracina) son tóxicos y su uso se limita a la aplicación tópica.*

Isoniacida, Etionamida, Etambutol y Cicloserina⁽⁷³⁾

Estos antibióticos actúan a nivel de la pared celular y se emplean en el tratamiento de infecciones por micobacterias. La **isoniacida** (ácido isonicotínico hidracida {NH}) posee actividad frente a micobacterias en fase de replicación activa. Aunque se desconoce su mecanismo exacto de acción, afecta la síntesis de ácido micólico (se interrumpe la desaturación de los ácidos grasos de la cadena larga y elongación de los ácidos grasos y los lípidos hidroxilo). La **etionamida**, un derivado de la INH, también inhibe la síntesis de ácido micólico. Por su parte, **etambutol** interfiere en la síntesis de arabinogalactano en la pared celular y cicloserina inhibe dos enzimas, la d-alanino-d-alanina sintetasa y la alanino racemasa, las cuales participan en la síntesis de la pared celular. La resistencia a estos cuatro antibióticos se debe fundamentalmente a la falta de penetración en la bacteria a la modificación de sus dianas moleculares.

Inhibición de la síntesis de proteínas⁽⁷³⁾

La segunda gran familia de antibióticos está formada por aquellos que actúan principalmente inhibiendo la síntesis de proteínas, entre los cuales se encuentran:

Aminoglucósidos

Los antibióticos aminoglucósidos se componen de aminoazúcares unidos mediante enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Los antibióticos estreptomina, neomicina, kanamicina, y tobramicina se aislaron inicialmente a partir del género *Streptomyces*, mientras que gentamicina y sisomicina se obtuvieron a partir del género *Micromonospora*. Por su parte, amikacina y netilmicina son derivados sintéticos de kanamicina y sisomicina, respectivamente. Para ejercer su acción atraviesan la membrana externa bacteriana (en las bacterias gramnegativas), la pared celular y la membrana citoplásmica hasta llegar al citoplasma, donde inhiben la síntesis de proteínas mediante su unión irreversible a las proteínas ribosómicas 30S. Esta unión a los ribosomas tiene dos efectos: la producción de proteínas anómalas como resultado de una lectura incorrecta del ARN mensajero (ARNm), y la interrupción de la síntesis de proteínas a raíz de la separación precoz del ribosoma del ARNm.

Los aminoglucósidos son antimicrobianos bactericidas como consecuencia de su habilidad para unirse irreversiblemente a los ribosomas y por lo general se utilizan en el tratamiento de numerosas infecciones graves por bacilos gramnegativos (p.ej, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*) y algunos microorganismos grampositivos. Su paso a través de la membrana citoplásmica es un proceso aerobio dependiente de energía, por lo que las bacterias anaerobias son resistentes a los aminoglucósidos.

Los estreptococos y los enterococos presentan resistencia frente a los aminoglucósidos, ya que el fármaco es incapaz de atravesar la pared celular de estas bacterias. El tratamiento de estos microorganismos requiere la administración conjunta de un aminoglucósido y un inhibidor de la síntesis de pared celular (p.ej., penicilina, ampicilina, vancomicina) que facilite la captación del primero.

Los aminoglucósidos utilizados con mayor frecuencia son amikacina, gentamicina y tobramicina. Los tres se emplean como tratamiento de infecciones sistémicas producidas por bacterias gramnegativas sensibles. El antibiótico amikacina posee la mejor actividad y con frecuencia se reserva al tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a gentamicina y tobramicina.

Aunque su uso no es generalizado, se ha utilizado estreptomina como tratamiento (en combinación con penicilina) de la tuberculosis, la tularemia y las infecciones estreptocócicas y estafilocócicas resistentes a gentamicina.

Los microorganismos pueden desarrollar resistencia a la acción antimicrobiana de los aminoglucósidos a través de cuatro mecanismos distintos: 1) mutación del lugar de la unión en el ribosoma, 2) disminución de la captación por la célula bacteriana, 3) aumento de la expulsión del antibiótico del interior de la célula o 4) modificación enzimática del antibiótico. El mecanismo más frecuente de resistencia a aminoglucósidos se basa en la modificación enzimática de estas moléculas.

Se lleva a cabo a través de la acción de fosfotransferasas (APH, de las cuales se han descrito siete), adeniltransferasas (ANT, de las cuales se conocen cuatro) y acetiltransferasas (AAC, dentro de las cuales se han descrito cuatro) sobre grupos amino e hidroxilo de la molécula del antibiótico.

Las diferencias entre la actividad antibacteriana de los distintos aminoglucósidos se ven determinadas por su relativa sensibilidad a estas enzimas. Los mecanismos restantes de resistencia a aminoglucósidos son relativamente infrecuentes.

Tetraciclinas⁽⁷³⁾

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que inhiben la síntesis proteica de la bacteria al unirse de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, inhibiendo así la unión del aminoacil ARN de transferencia (ARNt) al complejo ribosoma 30S-ARNm. Las tetraciclinas, (es decir, tetraciclina, doxiciclina, minociclina) disponen de actividad en el tratamiento de las infecciones causadas por especies pertinentes a los géneros *Chlamydia*, *Mycoplasma*, y *Rickettsia*, así como por algunas otras bacterias grampositivas y gramnegativas.

Todas las tetraciclinas poseen un espectro de actividad semejante, diferenciándose sobre todo de otros antibióticos por sus propiedades farmacocinéticas (doxiciclina y minociclina se absorben con facilidad y presentan una semivida prolongada).

La resistencia a las tetraciclinas puede ser consecuencia de una disminución de la penetración de los antibióticos en el interior de la bacteria, la expulsión activa del antibiótico al exterior de la célula, la alteración de la diana molecular en el ribosoma o la modificación enzimática del antibiótico. Las mutaciones en el gen cromosómico que codifica la proteína porina de la membrana externa, OmpF, pueden dar lugar a la aparición de resistencia de bajo nivel a tetraciclinas y otros antibióticos (p.ej., β -Lactámicos, quinolonas, cloranfenicol).

Se han identificado una serie de genes en diferentes bacterias que controlan la actividad de expulsión de las tetraciclinas al entorno extracelular de la bacteria. Este mecanismo de resistencia es el más frecuente. La resistencia a las tetraciclinas puede ser también consecuencia de la producción de proteínas semejantes a los factores de elongación que protegen al ribosoma 30S. En este caso, el antibiótico puede aún unirse al ribosoma, pero no interrumpe la síntesis proteica.

Oxazolidonas⁽⁷³⁾

Las oxazolidonas son una familia de antibióticos de espectro reducido: linezolid representa el miembro utilizado actualmente. Este fármaco inhibe el comienzo de la síntesis proteica al interferir con la formación de un complejo de inicio formado por el ARNt, el ARNm y el ribosoma. Se une a la subunidad 50S del ribosoma, de forma que distorsiona el sitio de unión del ARNt y evita la formación del complejo de inicio 70S. Este mecanismo de acción es exclusivo de las oxazolidonas, por lo que no existe resistencia cruzada con otros antibióticos inhibidores de la síntesis proteica. Linezolid dispone de actividad frente a todos los *estafilococos*, *estreptococos* y *enterococos* (incluso aquellas cepas con resistencia a penicilinas, vancomicina y aminoglucósidos). Dado que los *enterococos* multiresistentes son difíciles de tratar, el uso de linezolid se reserva generalmente para estas infecciones.

Cloranfenicol⁽⁷³⁾

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro semejante al de las tetraciclinas, aunque no se emplea de modo frecuente, debido a que no sólo interfiere en la síntesis proteica de las bacterias, sino que interrumpe también la síntesis de proteínas en la médula ósea del ser humano, lo que puede producir discrasias sanguíneas, por ejemplo, anemia aplásica (1 de cada 24 000 pacientes tratados).

Cloranfenicol ejerce su efecto bacteriostático con la unión reversible al componente peptidil transferasa de la subunidad ribosómica 50S, lo que inhibe la elongación peptídica. Se observa resistencia al cloranfenicol en las bacterias dotadas de un plásmido que codifique la enzima cloranfenicol acetiltransferasa, la cual cataliza la acetilación del grupo 3-hidroxi del cloranfenicol. El producto resultante no se puede unir a la subunidad 50S. Con menor frecuencia, alguna mutación cromosómica modifica las proteínas de las porinas de la membrana externa, lo que hace que los bacilos gramnegativos sean menos permeables.

Macrólidos⁽⁷³⁾

El antibiótico eritromicina, producido por *Streptomyces erythreus*, es el prototipo de esta familia de antibióticos. La estructura básica de esta clase de antimicrobianos consta de un anillo de lactona macrocíclico unido a dos azúcares, desoxamina y cladinosa. Las modificaciones en la estructura del macrólido han dado lugar al desarrollo de nuevos fármacos, como acitromicina y claritromicina. Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos con un amplio espectro de acción.

Se han utilizado en el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio debidas a los géneros *Mycoplasma*, *Legionella* y *Chlamydia*, así como en el tratamiento de infecciones por especies del género *Campylobacter* y bacterias grampositivas en pacientes alérgicos a penicilina. Casi todas las bacterias gramnegativas presentan resistencia a los macrólidos.

Los compuestos acitromicina y claritromicina se han empleado, asimismo, en el tratamiento de infecciones por micobacterias (p.ej., complejo *Mycobacterium avium*). Los macrólidos ejercen su acción por medio de la unión reversible al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S, lo cual inhibe la elongación polipéptica. La resistencia a macrólidos suele ser consecuencia de la metilación del ARN ribosómico 23S, la cual impide la unión al antibiótico. Entre otros mecanismos de resistencia figuran la inactivación enzimática del antibiótico (esterasas, fosforilasas, glucosidasa) o mutaciones del ARNr 23S y proteínas ribosómicas.

Clindamicina⁽⁷³⁾

El antibiótico clindamicina (el cual pertenece a la familia antimicrobiana de las lincosamidas) es un derivado de lincomicina, inicialmente aislado de *Streptomyces lincolnensis*.

Al igual que cloranfenicol y los macrólidos, clindamicina inhibe la elongación de las proteínas al unirse al ribosoma 50S. Inhibe la peptidiltransferasa al interferir en la unión del complejo aminoácido-acil-ARNt. Este fármaco es activo frente a *estafilococos* y bacilos gramnegativos anaerobios pero, por lo general, carece de actividad frente a bacterias gramnegativas aeróbicas. La metilación del ARN ribosómico 23S en la bacteria da lugar a la aparición de resistencias. Dado que tanto eritromicina como clindamicina pueden inducir esta resistencia enzimática (también mediada por plásmidos), existe resistencia cruzada entre estas dos clases antibióticas.

Estreptograminas⁽⁷³⁾

Las estreptograminas conforman un grupo de péptidos cíclicos producidos por el género *Streptomyces*. Estos antibióticos se administran como una combinación de dos componentes, las estreptograminas del grupo A estreptograminas del grupo B, las cuales actúan de forma sinérgica para inhibir la síntesis proteica. En la actualidad el antibiótico disponible de esta familia de antibióticos es quinupristina-dalfopristina. La molécula de dalfopristina se une a la subunidad ribosómica 50S e induce un cambio conformacional que facilita la unión de quinupristina.

La primera molécula impide la elongación de la cadena peptídica, mientras que la segunda provoca la liberación prematura de las cadenas peptídicas por parte del ribosoma. Este antibiótico combinado dispone de actividad frente a *estafilococos*, *estreptococos* y *E. faecium* (pero no *E. faecalis*). La administración de este antibiótico ha quedado restringida básicamente al tratamiento de las infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina.

Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

El mecanismo principal de esta clase de antibióticos es la interferencia con la síntesis de ácidos nucleicos de manera directa o indirecta, entre los antibióticos dotados con este mecanismo de acción se encuentran: quinolonas, rifampicina, rifabutina, sulfonamidas, clofacimina, piracinamida, etc.

Quinolonas⁽⁷³⁾

Las quinolonas constituyen una de las clases de antimicrobianos más utilizadas. Se trata de antibióticos sintéticos que inhiben las enzimas topoisomerasa de ADN de tipo II (girasa) o

topoisomerasa de tipo IV, las cuales son necesarias para la replicación, la recombinación y la reparación de ADN. La subunidad A de la girasa de ADN representa la diana principal de las quinolonas en las bacterias gramnegativas, mientras que la topoisomerasa de tipo IV es el objetivo primario de las grampositivas.

La primera quinolona utilizada en la clínica fue el ácido nalidíxico. Este fármaco se empleó como tratamiento de infecciones de vías urinarias causadas por diversas bacterias gramnegativas, pero pronto apareció resistencia al mismo, por lo que se abandonó. Este antibiótico ha sido reemplazado actualmente por otras quinolonas más nuevas y activas, como ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino.

Las nuevas quinolonas conocidas como fluoroquinolonas) se obtuvieron a través de la modificación del núcleo de quinolona formado por dos anillos. Estos antibióticos poseen una excelente actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque *Pseudomonas*, los *estafilococos* resistentes a oxacilina y los *enterococos* pueden desarrollar resistencia con cierta rapidez. En concreto, las nuevas quinolonas de espectro extendido presentan una actividad notable frente a bacterias grampositivas. La resistencia frente a quinolonas aparece como consecuencia de mutaciones cromosómicas de los genes estructurales que codifican la girasa de ADN y la topoisomerasa de tipo IV. Otros mecanismos se basan en la disminución de la captación del fármaco debido a mutaciones en los genes reguladores de la permeabilidad de membrana, y la sobreexplotación de bombas de expulsión que llevan a cabo una eliminación activa del fármaco. La codificación de cada uno de estos mecanismos reside en el cromosoma.

Rifampicina y rifabutina⁽⁷³⁾

El antibiótico rifampicina, un derivado semisintético de rifamicina B producida por *Streptomyces mediterranei*, se une a la polimerasa de ARN dependiente de ADN e inhibe el inicio de síntesis de ARN. Se trata de una molécula bactericida frente a *Mycobacterium tuberculosis* y con una intensa actividad frente a cocos grampositivos aeróbicos, incluidos estafilococos y estreptococos. La rifampicina se usa frecuentemente en combinación con uno o más antibióticos, ya que la resistencia puede aparecer de forma rápida. La resistencia a rifampicina en las bacterias grampositivas procede de una mutación del gen cromosómico que codifica la subunidad β de la polimerasa de ARN.

Las bacterias gramnegativas presentan una resistencia intrínseca a la rifampicina debido a una disminución de la captación de la molécula hidrofóbica del antibiótico. Por su parte, rifabutina, un antimicrobiano derivado de la rifampicina, posee un modo de acción y un espectro semejantes a los de rifampicina. Este antibiótico es especialmente activo frente a *M. avium*.

Metronidazol⁽⁷³⁾

El antibiótico metronidazol se empleó inicialmente como tratamiento oral de la vaginitis por *Trichomonas*. Sin embargo, se observó que también disponía de eficacia en el tratamiento de la amebiasis, la giardiasis y las infecciones graves por bacterias anaerobias (incluyendo las debidas *B. fragilis*). No posee ninguna actividad significativa frente a las bacterias aeróbicas o anaerobias facultativas. Las propiedades antimicrobianas del metronidazol son consecuencia de la reducción de su grupo nitrógeno por parte de la nitroreductasa bacteriana, lo cual da lugar a metabolitos citotóxicos que alteran la integridad del ADN bacteriano. La aparición de resistencias deriva de una disminución de la captación de antibiótico o la eliminación de metabolitos citotóxicos antes de que puedan interactuar con el ADN bacteriano.

Antimetabolitos⁽⁷³⁾

Las sulfonamidas son antimetabolitos que compiten con el ácido p-aminobenzoico e impiden la síntesis de ácido fólico que requieren algunos microorganismos. Dado que los mamíferos no sintetizan ácido fólico (necesario como una vitamina), las sulfonamidas no interfieren en el metabolismo de las células de mamífero.

El compuesto conocido como **trimetoprim** representa otro antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ácido fólico al inhibir la dihidrofolato reductasa, lo cual impide la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este proceso inhibe la formación de timidina, algunas purinas, metionina y glicina. Se usa con frecuencia en combinación sulfametoxazol para formar un compuesto sinérgico que actúa en dos etapas de la síntesis de ácido fólico. Por su parte, dapsona y el ácido p-aminosalicílico son también antifolatos útiles en el tratamiento de infecciones por micobacterias.

Las sulfonamidas son activas frente a un amplio espectro de microorganismos grampositivos y gramnegativos, como *Nocardia*, *Chlamydia* y algunos protozoos. Las sulfonamidas de acción breve, como sulfisoxazol, constituyen uno de los fármacos de elección para tratar las infecciones agudas de las vías urinarias causadas por bacterias sensibles, como *E. Coli*. La combinación trimetoprim-sulfametoxazol posee actividad frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos, y es el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones agudas y crónicas de vías urinarias. Esta combinación también es eficaz en el tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis carinii*, las infecciones bacterianas de vías respiratorias bajas, la otitis media y la gonorrea no complicada.

La resistencia a estos antibióticos puede ser consecuencia de varios mecanismos. Algunas bacterias, como *Pseudomonas*, presentan resistencia debido a la presencia de barreras de permeabilidad. El origen de la resistencia a trimetoprim puede deberse a una disminución de la afinidad de la dihidrofolato reductasa. Asimismo, las bacterias que emplean timidina exógena (p.ej., enterococos) poseen también una resistencia intrínseca.

Otros antibióticos⁽⁷³⁾

Clofacimina es un antibiótico lipofílico que se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) de las micobacterias. Presenta una significativa actividad frente a *M. tuberculosis*, es un fármaco de primera elección en el tratamiento de las infecciones por *Mycobacterium leprae*, y se ha recomendado como antibiótico de segunda elección en el tratamiento de infecciones por otras especies micobacterianas. **Piracinamida (PZA)** es activo frente a *M. tuberculosis* en condiciones de pH bajo, como las imperantes en el interior de los fagolisosomas. La forma activa de este antibiótico es el ácido piracinoico, el cual se forma cuando PZA se hidroliza en el hígado. No se conoce el mecanismo de acción de PZA.

Tabla 12. Mecanismo básico de acción de los antibióticos

Antibiótico	Acción
Inhibición de la síntesis de la pared celular	
Penicilina	Unión a PFP y enzimas responsables de la síntesis de peptidoglucanos
Cefalosporina	
Cefamicina	
Carbapenémico	
Monobactam	
Inhibidor de β -Lactamasa/ β -Lactámico	Unión a β -lactamasas y evita la inactivación enzimática del β -Lactámico
Vancomicina	Inhibe la elongación de la cadena de peptidoglucanos
Isoniacida	Inhibe la síntesis de ácido micólico
Etionamida	
Etambutol	Inhibe la síntesis de arabinogalactano
Cicloserina	Inhibe la elongación de la cadena de peptidoglucanos
Polimixina	Inhibe la membrana bacteriana
Bacitracina	Inhibe la membrana citoplásmica bacteriana y transporta precursores de peptidoglucanos
Inhibición de la síntesis de proteínas	
Aminoglucósido	Provoca la liberación prematura de cadenas de péptidos aberrantes en el ribosoma 30S
Tetraciclina	Bloquea la elongación polipéptica en el ribosoma 30S
Oxazolidona	Bloquea el inicio de la síntesis proteica en el ribosoma 50S
Macrólido	Bloquea la elongación polipéptica en el ribosoma 50S
Clindamicina	
Estreptograminas	
Inhibición de la síntesis de ácido nucleico	
Quinolona	Unión a la subunidad α de la ADN girasa
Rifampicina	Bloquean la transcripción uniéndose a la ARN-polimerasa ADN-dependiente
Rifabutina	
Metronidazol	Rotura del ADN bacteriano (su metabolito citotóxico)
Antimetabolitos	
Sulfonamidas	Inhibe la dihidropteroato sintetasa y bloquea la síntesis del ácido fólico
Dapsona	Inhibe la dihidropteroato sintetasa
Trimetoprim	Inhibe la dihidrofolato reductasa y bloquea la síntesis del ácido fólico.

(73) R. Murray, Patrick; S.Rosenthal, Ken; A. Pfaller, Michael. Microbiología médica, 5a edición. Elsevier mosby; 2006. pp. 203-212.

Antimicóticos⁽⁷⁶⁾

Los antimicóticos actualmente disponibles se pueden clasificar en varias categorías: fármacos sistémicos (orales o parenterales) para infecciones sistémicas, fármacos por vía oral para infecciones mucocutáneas y fármacos tópicos para infecciones mucocutáneas. Sin embargo, ya que este trabajo de investigación está relacionado directamente con la vía parenteral, nos centraremos en los fármacos mencionados en primer lugar.

Antimicóticos Sistémicos para Infecciones Sistémicas

Anfotericina B (Polienos)⁽⁷⁶⁾

Las anfotericinas A y B son antibióticos antimicóticos producidos por *Streptomyces nodosus*, pero la anfotericina A no está de uso clínico.

❖ **Química**

La anfotericina B es un macrólido polieno anfótero. Es poco soluble en agua, por lo que es preparado como una suspensión coloidal de anfotericina B y de desoxicolato de sodio para inyección intravenosa. Varias formulaciones nuevas se han desarrollado, en las cuales la anfotericina B es envasada en un sistema de liberación relacionado con lípidos.

La terapéutica con anfotericina B a menudo está limitada por su toxicidad, especialmente por disfunción renal inducida por el fármaco. Esto ha obligado al desarrollo de preparados lipídicos del fármaco, en el supuesto que el fármaco lipídico envasado se une menos a la membrana de los mamíferos, lo cual permitiría el uso de dosis eficaces del fármaco con menor toxicidad. Los preparados de anfotericina liposomal en vehículos lipídicos permiten la liberación del fármaco activo, en contraste con las suspensiones coloidales comúnmente utilizadas. La anfotericina se une a los lípidos en estos vehículos con una afinidad entre la del ergosterol del hongo y la del colesterol humano. El vehículo lipídico, de esta manera, es útil como un reservorio de anfotericina, disminuyendo la fijación inespecífica a las membranas humanas. Esta unión preferencial permite una disminución de la toxicidad sin reducir la eficacia, permitiendo el uso de dosis más altas. Más aún, algunos hongos que contienen lipasas pueden liberar anfotericina B directamente en el sitio de infección.

❖ **Mecanismo de acción**

La anfotericina B es un fungicida selectivo debido a las diferencias de la composición lipídica entre las membranas celulares del hongo y de los mamíferos. El ergosterol, un esteroide de la membrana celular, se encuentra en las membranas celulares de los hongos; mientras que el esteroide predominante en bacterias y humanos es el colesterol. La anfotericina B se une al ergosterol y altera la permeabilidad celular, formando poros en la membrana celular relacionados con la anfotericina B. Como se sugiere por su estructura, la anfotericina B se combina ávidamente con lípidos (ergosterol), a lo largo de su estructura del lado que contiene muchos dobles enlaces, y se asocia con moléculas de agua del lado de su estructura que contiene grupos hidroxilo.

Esta característica anfipática facilita la formación de los poros por múltiples moléculas de anfotericina, con las porciones lipofílicas por el exterior del poro y las regiones hidrofílicas revistiendo el interior. El poro permite la salida de iones intracelulares, macromoléculas, lo que conlleva a la muerte celular. Algunos esteroides se unen a la membrana celular humana, de donde resulta con probabilidad la toxicidad prominente de este fármaco.

❖ **Efectos adversos**

Toxicidad relacionada con la infusión

Estas reacciones son casi universales y consisten en fiebre, escalofríos, espasmos musculares, vómito, cefalea e hipotensión; pueden ser minimizadas administrando la infusión lentamente o disminuyendo la dosis diaria. También puede ser útil la premedicación con antipiréticos, antihistamínicos, meperidina o corticoesteroides. Cuando se inicia la terapéutica, muchos médicos administran una prueba de 1 mg intravenoso para medir la severidad de la reacción, lo cual puede ser útil como una guía para administrar la dosis inicial y para planear la estrategia de la premedicación.

❖ **Actividad antimicótica**

La anfotericina B es el antimicótico con mayor espectro de acción; tiene actividad clínicamente importante contra levaduras, incluyendo *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*; también contra los organismos que producen micosis endémicas, incluyendo *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*, así como contra

los hongos patógenos como *Aspergillus fumigatus* y *Mucor*. Algunos hongos, como *Candida lusitanae* y *Pseudallescheria boydii*, ofrecen resistencia intrínseca a la anfotericina B.

❖ Usos clínicos

Debido a su amplio espectro de actividad y acción fungicida, la anfotericina b es la elección para las infecciones micóticas que amenazan la vida; a menudo es el tratamiento inicial contra una infección micótica y luego es reemplazada por uno de los fármacos más nuevos del grupo azol, durante la terapéutica crónica o prevención de recaída. Esta terapéutica inicial es muy importante para pacientes inmunocomprometidos y aquellos que tienen meningitis criptocócica y trastornos mentales o neumonía por hongos o síndrome de sepsis debido a infecciones por hongos.

Una vez obtenida la respuesta clínica inicial, entonces se continúa en estos pacientes una terapéutica de mantenimiento con un fármaco azol; esta terapéutica puede ser de por vida, en algunos pacientes con alto riesgo de recaídas. La anfotericina también se ha utilizado como terapéutica empírica en pacientes seleccionados en quienes el riesgo de tener una infección sistémica no tratada es alto. El paciente más común, con este tipo de riesgos, aquél que tiene cáncer y neutropenia, que permanece febril a pesar de un tratamiento con antibiótico de amplio espectro.

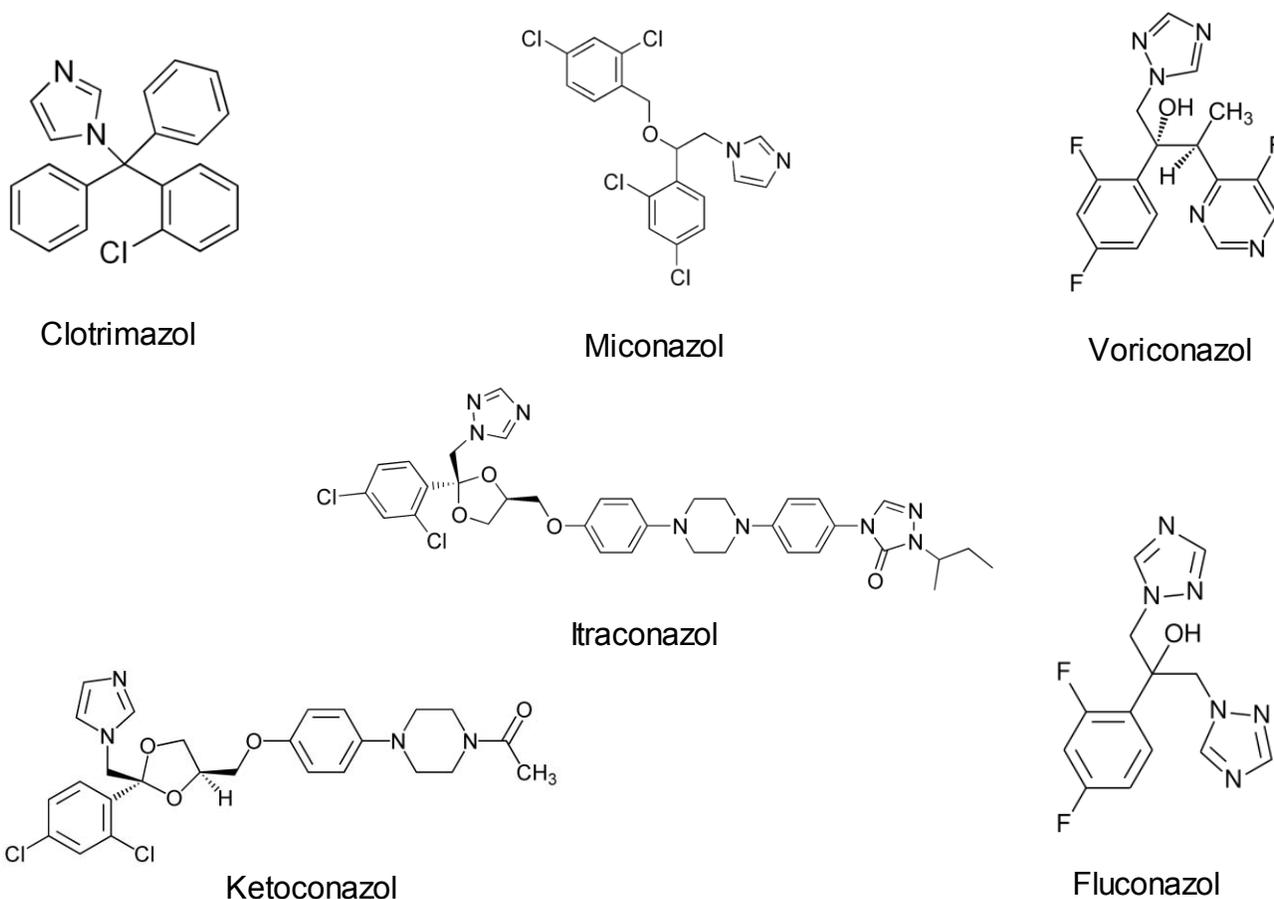
Para el tratamiento sistémico de la enfermedad micótica, la anfotericina B se administra por perfusión intravenosa lenta, a una dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día y continuada hasta una dosis total definida (p.ej., de 1 a 2 g), más que un intervalo definido, como se usa con otros fármacos antimicrobianos. La terapéutica intratecal para meningitis por hongos es poco tolerada y conlleva dificultades relacionadas al mantenimiento en el líquido cefalorraquídeo; por lo que la terapéutica intratecal con anfotericina B ha sido reemplazada por otras, aun cuando permanece como una opción en casos de infección micótica del SNC que no respondan a otros fármacos. La administración local de anfotericina B se ha utilizado con éxito; por ejemplo, las úlceras corneales micóticas y queratitis se han curado con gotas tópicas y también con inyección subconjuntival directa. La artritis por hongos ha sido tratada con inyecciones locales coadyuvantes directamente en la circulación. La candiduria responde a irrigación de la vejiga con anfotericina B y esta vía de administración no ha producido toxicidad sistémica importante.

Azoles⁽⁷⁶⁾

La necesidad de administrar por vía intravenosa y la toxicidad de los antimicóticos más antiguos crearon el desafío para el desarrollo de nuevos antimicóticos con un mejor perfil terapéutico y, de esta manera, los medicamentos del grupo azol, representan el primer avance en esta dirección. Desde su introducción al mercado en la década de 1980, estos medicamentos han tenido una función importante en la terapéutica sistémica de la enfermedad micótica.

Los fármacos del grupo azol son compuestos sintéticos que pueden ser clasificados como imidazoles o como triazoles, de acuerdo al número de átomos de nitrógeno en el anillo azol de cinco miembros. Entre ellos está el ketoconazol, miconazol, y el clotrimazol, mientras que los triazoles incluyen al itraconazol y al fluconazol, ambos se utilizan para tratamiento sistémico de la enfermedad micótica; y el voriconazol.

Figura 12. Estructuras químicas de algunos azoles antimicóticos



(76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.

❖ **Mecanismos de acción**

La actividad antimicótica de los fármacos azoles resulta de la disminución de la síntesis del ergosterol por inhibición de las enzimas del sistema citocromo P450; la especificidad de estos fármacos resulta de su mayor afinidad para enzimas del hongo que para las del humano. Los imidazoles tienen un menor grado de especificidad que los triazoles, lo cual tiene que ver con la frecuencia mayor de las interacciones farmacológicas y de sus efectos colaterales. La resistencia a los azoles ocurre a través de varios mecanismos. El continuo aumento de reportes de cepas resistentes sugiere que el mayor uso profiláctico y terapéutico de éstos agentes puede favorecer el desarrollo de resistencia en ciertos medios.

❖ **Uso clínico**

El espectro de actividad de estos fármacos es bastante amplio, incluyendo muchas especies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans* y micosis endémica (blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis), los dermatofitos y, en el caso de itraconazol, aún hasta infecciones por *Aspergillus*. También son útiles en el tratamiento de microorganismos resistentes intrínsecamente a la anfotericina, como la *Pseudallescheria boydii*.

❖ **Efectos adversos**

Como grupo, los azoles son relativamente no tóxicos. Las reacciones adversas más comunes son trastornos gastrointestinales menores. Se ha comunicado que todos los azoles producen anomalías en las enzimas hepáticas y de manera más rara, hepatitis clínica; los efectos adversos específicos que afectan a individuos particulares son discutidos más adelante.

Equinocandinas⁽⁷⁴⁾

Las equinocandinas constituyen una nueva clase muy selectiva de lipopéptidos semisintéticos que inhiben la síntesis de β -(1, 3)-glucanos, unos importantes componentes de la pared celular del hongo. Dado que las células del mamífero no contienen β -(1, 3)-glucanos, esta clase de fármacos se asocia a una toxicidad selectiva para los hongos, en los que los glucanos desempeñan una destacada función en el mantenimiento de la integridad osmótica de la célula. Además, los glucanos son importantes en los procesos de división y proliferación celular.

La inhibición de la enzima encargada de la síntesis de estas moléculas tiene una acción fungicida frente a *Candida* y fungostática frente a *Aspergillus*. Se ha autorizado la administración de caspofungina en pacientes afectados por candidiasis y aspergilosis, mientras que anidulafungina y micafungina se encuentran en fase de investigación clínica.

El espectro de actividad de las equinocandinas se limita a aquellos hongos en los que los β -(1, 3)-glucanos constituyen el principal componente de la pared celular. Como tales, son activos frente a los géneros *Candida* y *Aspergillus*, y muestran una actividad variable frente a los hongos dermatiáceos y los patógenos dimórficos endémicos. Carecen de actividad frente a *C. neoformans*, el género *Trichosporon*, el género *Fusarium*, otros hongos miceliales hialinos y los cigomicetos. Las equinocandinas presentan una actividad excelente frente a las cepas del género *Candida* resistentes a fluconazol. La resistencia primaria a este grupo de compuestos parece ser infrecuente en las cepas clínicas pertenecientes a los géneros *Candida* y *Aspergillus*.

Las equinocandinas se administran por vía venosa y se asocian en un grado elevado a proteínas (>95%). Se distribuyen a los principales órganos, aunque alcanzan unas concentraciones bajas en líquido cefalorraquídeo. Todas las equinocandinas disfrutan de una tolerancia buena y provocan escasas interacciones farmacológicas. De las tres equinocandinas enumeradas, tan solo se ha aprobado la utilización de caspofungina en el ser humano. Se ha autorizado su administración en el tratamiento de la candidiasis invasiva, incluyendo la candidemia, y de pacientes con aspergilosis invasiva resistente a otros antifúngicos autorizados o de sujetos con intolerancia a estos.

Tabla 13. Fármacos antifúngicos sistémicos y tópicos utilizados actualmente

Antifúngico	Vía	Mecanismo de acción	Comentarios
Alilaminas			
Naftifina	Tópica	Inhibición de escualeno epoxidasa.	Terbinafina posee un espectro muy amplio y actúa de forma sinérgica con otros antifúngicos.
Terbinafina	Oral		
Imidazoles			
Ketoconazol, bifonazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, tioconazol	Oral Tópica	Inhibe enzimas lanosterol 14- α -desmetilasa dependientes de citocromo P450.	Ketoconazol tiene un espectro relativamente amplio y se asocia con problemas de toxicidad.
Triazoles			
Fluconazol	Oral IV	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a diana.	Espectro limitado de actividad (levaduras); buena penetración en SNC; buena actividad in vivo; resistencia primaria y secundaria observadas en <i>Candida Krusei</i> y <i>Candida glabrata</i> , respectivamente.
Itraconazol	Oral IV	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana.	Amplio espectro de actividad; absorción inconstante; su toxicidad y la resistencia secundaria son problemáticas.
Voriconazol	Oral IV	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana.	Amplio espectro de actividad, incluso en levaduras y formas miceliales; active frente a <i>Candida Krusei</i> ; numerosas interacciones farmacológicas.
Posaconazol	Oral	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana.	Amplio espectro, con actividad frente a cigomicetos.

(76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.

Tabla 13 (continúa). Fármacos antifúngicos sistémicos y tópicos utilizados actualmente

Antifúngico	Vía	Mecanismo de acción	Comentarios
Ravuconazol	Oral IV	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana.	Amplio espectro, con actividad frente a levaduras y formas miceliales.
Equinocandinas Casponfungina Anidulafungina Micafungina	IV	Inhibición de síntesis de glucanos de la pared del hongo.	Se ha aprobado la administración de caspofungina en el tratamiento de la candidiasis invasiva y la aspergilosis invasiva, los restantes fármacos se encuentran en fase de investigación clínica; actividad fungicida frente a <i>Candida</i> .
Polienos Anfotericina B	IV Tópica	Se une a ergosterol y provoca daño oxidativo directo en la membrana.	Fármaco conocido; amplio espectro; tóxico.
Formulaciones lipídicas (anfotericina B incluida en un complejo lipídico o dispersión coloidal, anfotericina B liposomal)	IV	Idéntico a anfotericina B.	Amplio espectro; menor toxicidad; costoso.
Nistatina	Oral Tópica	Idéntico a anfotericina B.	Formulación liposomal (IV).
Inhibidor de la síntesis de quitina Nikomicina Z	IV	Inhibición de la síntesis de quitina de la pared celular del hongo.	Fármaco en fase de investigación clínica; es posible que sea útil en combinación con otros antifúngicos.
Derivados de sordarina y azasordarina		Inhibición del factor de elongación.	Fármaco en fase de investigación clínica; amplio espectro de actividad, incluso frente a <i>Pneumocystis jiroveci</i> (carinii).

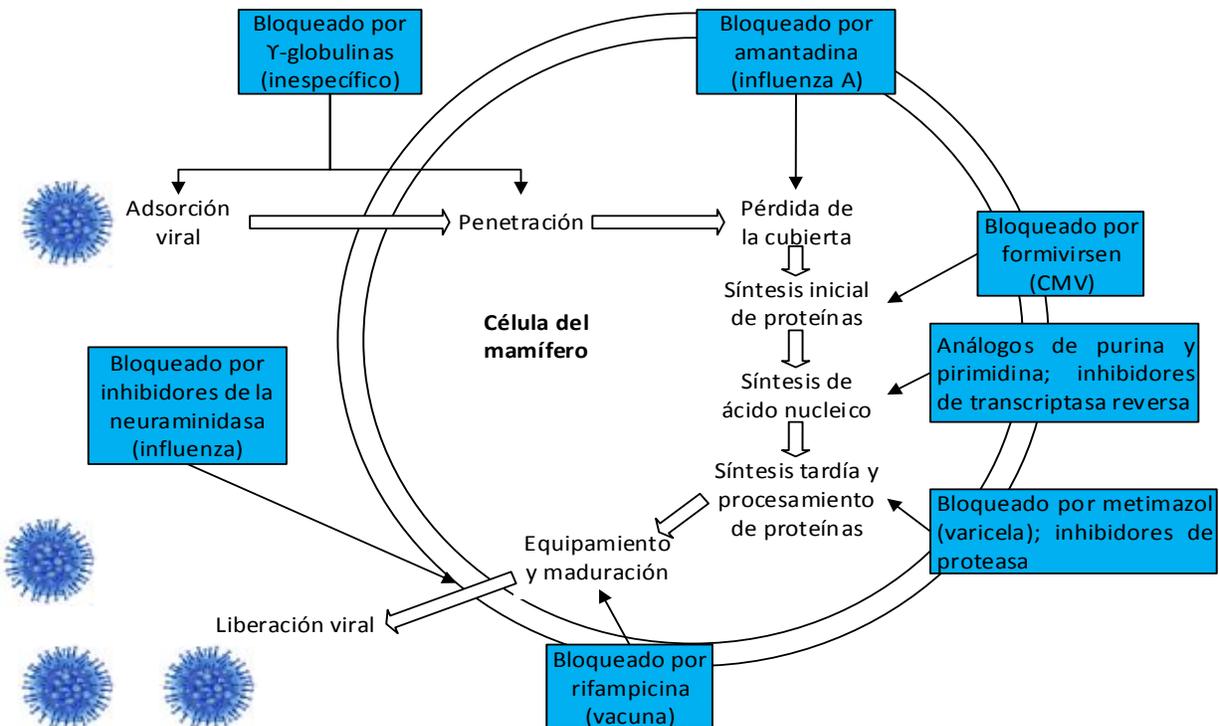
(76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.

Antivirales⁽⁷⁶⁾

La investigación en quimioterapia antiviral empezó al inicio del decenio de 1950, cuando los estudios de fármacos anticáncer generaron varios compuestos nuevos capaces de inhibir la síntesis del DNA viral. Dos de los antivirales de primera generación fueron la 5-yododeoxiuridina (IdUr) y la trifluorotimidina. La baja especificidad de estos fármacos---en la inhibición celular (p.ej. del huésped) así como del DNA viral--- los convierte también en tóxicos para uso sistémico. Desde aquel entonces la investigación se centró en agentes con mayor selectividad, estabilidad in vivo y ausencia de toxicidad.

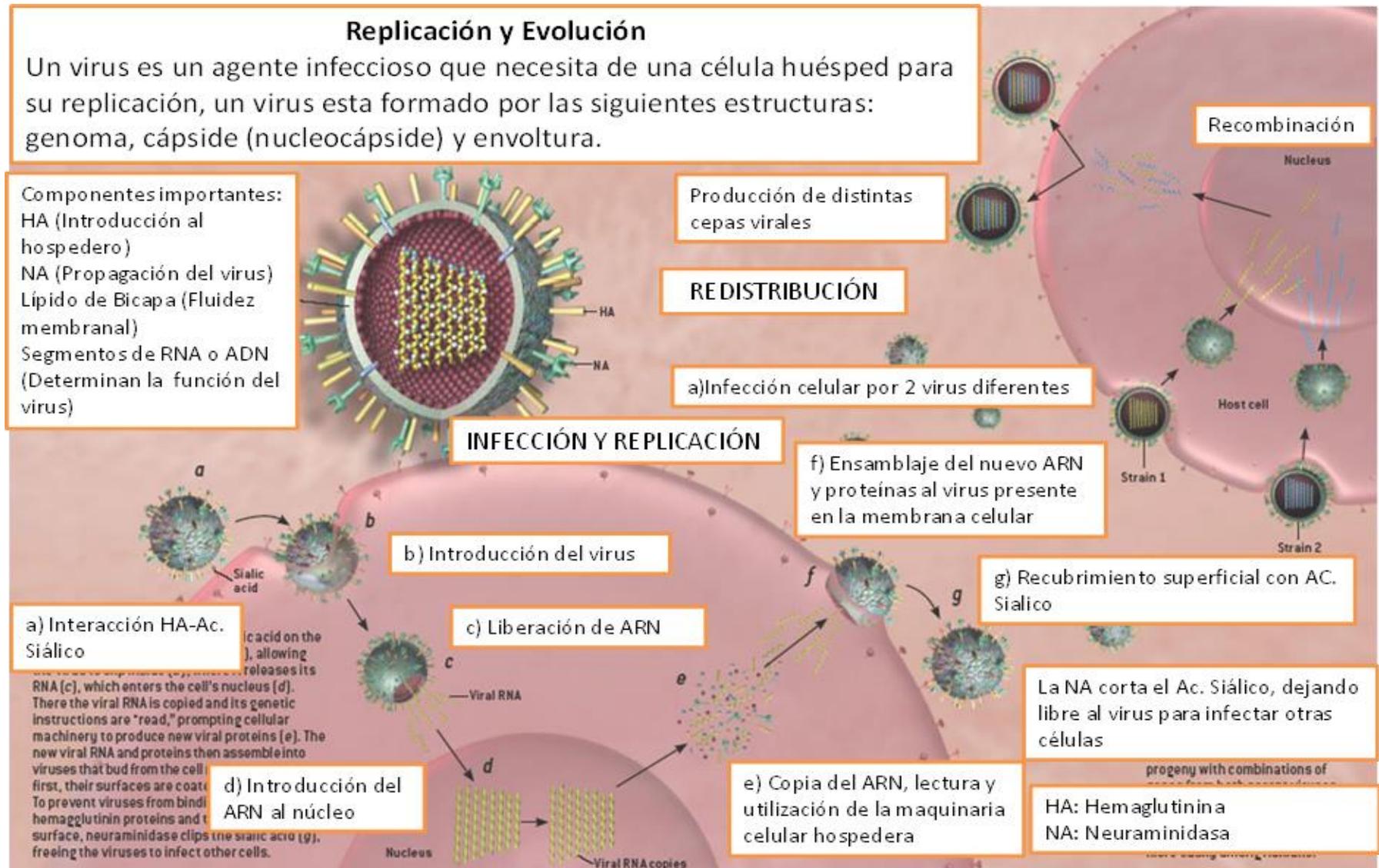
El arabinósido de adenina (vidarabina, ara-A) se autorizó a mediados del decenio de 1970 como un fármaco parenteral para el tratamiento de la infección neonatal por virus del herpes simple y la encefalitis por herpes. Debido a su mayor eficacia y a su perfil de mayor seguridad, el aciclovir intravenoso reemplaza a la vidarabina como el tratamiento de elección para estas indicaciones. Con la aparición de la epidemia del SIDA, la investigación sobre fármacos eficaces contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se convirtió en una prioridad.

Figura 13. Principales sitios de acción de los antivirales



(76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.

Figura 14. Mecanismo general de replicación y evolución viral



(77) K. Taubenberger, Jeffery; H. Reid, Ann; G. Fanning, Thomas. Capturing a killer flu virus. Scientific americanTM, USA 2009.

A continuación se muestran los diferentes fármacos antivíricos disponibles en la actualidad, sin embargo algunos de estos fármacos se administran exclusivamente por vía oral, razón por la cual quedan fuera de alcance de este trabajo de investigación, únicamente se revisarán aquellos fármacos disponibles para administración intravenosa.

Tabla14. Antiherpéticos y anticitomegalovirus disponibles en la actualidad

Fármacos	Vía de administración	Usos	Dosis recomendadas para adultos
Aciclovir	Oral	Tratamiento del herpes genital	200 mg cinco veces al día o 400 mg c/8 h
		Tratamiento de proctitis por VHS (virus del herpes simple)	400 mg c/8 h
		Varicela zoster	800 mg cinco veces al día
	Intravenosa	Profilaxis anti CMV (citomegalovirus)	200 mg c/8 horas o 800 mg c/12 h
		Encefalitis por herpes	5 mg/kg c/8 h
Cidofovir	Intravenosa	Varicela o zoster en inmunodeprimidos	10 mg/kg c/8 h
		Retinitis por CMV	Inducción: 5 mg/kg c/ 7 días Sostén: 5 mg/kg c/14 días
Famciclovir	Oral	Tratamiento del herpes genital recurrente	125 mg c/12 h
		Supresión del herpes genital	250 mg c/12 h
		Tratamiento del herpes orolabial o genital en pacientes con SIDA	500 mg c/12 h
		Zoster	500 mg c/8 h
Foscarnet	Intravenosa	Retinitis por CMV	Inducción: 60 mg/kg c/8 h o 90 mg/kg c/12 h Sostén: 90 a 120 mg/kg/día
		VHS resistente al aciclovir o infección por zoster	40 mg/kg c/8 a 12 h
Ganciclovir	Oral	Retinitis por CMV	Inducción: 5 mg/kg c/12 h Sostén: 5 mg/kg/día
		Tratamiento de retinitis por CMV o profilaxis	1 g c/8 h
Trifluridina	Solución oftálmica	Queratitis por herpes	1 gota c/2 h
		Infección por VHS resistentes a aciclovir	Película delgada 5 veces al día
Valaciclovir	Oral	Tratamiento del herpes genital primario	1 g c/12 h
		Tratamiento del herpes genital recurrente	500 mg/c 12 h
		Supresión del herpes genital	500 a 1000 mg una vez al día
		Zoster	1g c/8 h
		Profilaxis anti CMV en trasplante de órganos	2g cuatro veces al día

(76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.

Tabla 15. Tratamientos con fármacos antivíricos aprobados por la FDA

Virus	Fármaco Antivírico	Vía de administración
Virus del herpes simple y virus de la varicela zóster	Aciclovir*	Oral, Intravenosa
	Valaciclovir*	Oral
	Penciclovir	Tópica
	Famciclovir*	Oral
	Yododesoxiuridina (idoxuridina)**	Tópica
	Trifluridina	Oftálmica/Tópica ^T
Citomegalovirus	Ganciclovir	Oral, Intravenosa
	Valganciclovir	Oral
	Cidofovir	Intravenosa
	Fosfonoformate (foscarnet)	Intravenosa
Virus de la inmunodeficiencia humana Inhibidores de la transcriptasa inversa de los análogos de nucleósidos Inhibidores de la transcriptasa inversa de los no nucleósidos Inhibidores de la proteasa Inhibidor de fusión	Acidotimidina (zidovudina)	Oral
	Didesoxinosina (didanosina)	Oral
	Estavudina (d4T)	Oral
	Lamivudina (3TC)	Oral
	Nevirabpina	Oral
	Delavirdina	Oral
	Saquinavir	Oral
	Ritnavir	Oral
	Enfuvirtide	SC
	Virus de la gripe A	Amantadina
Rimantadina		Oral
Virus de la gripe A y B	Zanamivir	Inhalación/ Intravenosa
	Oseltamivir	Oral/ Intravenosa ^{TT}
	Peramivir	Intravenosa
Virus de la hepatitis B	Lamivudina	Oral
	Adefovir dipivoxil	Oral
Virus de la hepatitis C	Interferón-α	IM, SC
Virus respiratorio sincital, virus de la fiebre de Lassa	Ribavirina	Oral, Nasal, Intravenosa
Picornavirus	Pleconaril	Tópica

* Activo también frente a virus de la varicela zóster

** Sólo uso tópico

^T El uso intravenoso, la sobredosis puede provocar supresión reversible de la médula ósea

^{TT} Uso restringido o autorización de uso de emergencia (EUA)

(73) R. Murray, Patrick; S.Rosenthal, Ken; A. Pfaller, Michael. Microbiología médica, 5a edición. Elsevier mosby; 2006. pp. 507.

(78) J. Reina; Peramivir. Un nuevo y potente inhibidor de la neuraminidasa para el tratamiento de las infecciones gripales. Revista española quimioterapia, diciembre 2006; vol. 19 (Nº 4): 317-322.

Antiherpéticos y Anticitomegalovirus

Aciclovir⁽⁷⁶⁾

El aciclovir es un derivado acíclico de la guanosina con actividad clínica contra VHS-1 y 2 y contra el virus varicela zóster. La actividad in vitro contra el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y el herpes virus-6 humano está presente, pero comparativamente más débil.

❖ Mecanismo de acción

El aciclovir requiere tres pasos de fosforilación para su activación. Primero se convierte al derivado monofosfato por la timidina cinasa del virus específico, y después a los compuestos difosfato y trifosfato por las enzimas de las células del huésped. Debido a que requieren cinasa viral para la fosforilación inicial, el aciclovir se activa de manera selectiva y acumulan trifosfatos sólo en células infectadas. El trifosfato de aciclovir inhibe la síntesis de DNA viral por dos mecanismos de inhibición: inhibición competitiva del desoxiGTP para la polimerasa del DNA viral, con unión al segmento de DNA como un complejo irreversible, y la siguiente terminación de la cadena.

❖ Usos clínicos

El aciclovir intravenoso (10 mg/kg c/8 horas) es el tratamiento de elección para la encefalitis por herpes simple y neonatal. El aciclovir intravenoso (5mg/kg c/8 horas) también es eficaz para el tratamiento de las infecciones recurrentes por VHS, pero se reserva para pacientes con enfermedad particularmente grave y aquellos que no pueden ingerir tabletas.

En pacientes inmunocomprometidos con varicela zóster, la administración intravenosa de aciclovir (10 mg/kg c/8 horas) disminuye la incidencia de diseminación cutánea y visceral. Cuando se administra profilácticamente en pacientes con trasplante de órganos, el aciclovir por vía intravenosa (5 mg/kg c/8 horas) previene la reactivación de la infección por VHS. En todas las indicaciones se requieren disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas

El aciclovir por lo general es bien tolerado. En ocasiones, produce náuseas, diarrea y cefalea. La infusión intravenosa puede relacionarse con insuficiencia renal o toxicidad neurológica (esta última puede incluir temblor o delirio); sin embargo, éstos son poco comunes con una hidratación poco adecuada y evitando la infusión rápida.

No existe evidencia de terogenicidad en registros de embarazo por acumulación de aciclovir y está demostrado que no afecta la producción de espermatozoides en un estudio controlado de pacientes que recibieron aciclovir diariamente.

Ganciclovir⁽⁷⁶⁾

El ganciclovir es un análogo acíclico de la guanosina que requiere trifosforilación para una activación previa a la inhibición de la polimerasa del DNA viral. El ganciclovir tiene actividad CMV, VHS, VZV, VEB, Y HHV-8; su actividad contra CMV es 100 veces mayor que la del aciclovir.

❖ **Mecanismo de acción**

La fosforilación inicial del ganciclovir es catalizada por la fosfotransferasa UL97, en células infectadas por CMV y por la cinasa timidina viral en células infectadas por el VHS. El compuesto activado compite por la inhibición viral de la polimerasa del DNA, y origina la terminación de la elongación del DNA viral.

❖ **Uso clínicos**

El ganciclovir intravenoso 5 mg/kg c/12 horas durante dos semanas durante la inducción, seguidas de 5 mg/kg/día como mantenimiento) está indicada en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, lo que resulta en mayor tiempo de progresión de la retinitis, comparado con la brevedad del tratamiento. El ganciclovir intravenoso también se utiliza en el tratamiento de la esofagitis y de la colitis, producidas por el CMV en pacientes con SIDA.

Además la administración intravenosa del fármaco disminuye la incidencia de la enfermedad sintomática por CMV si se administra antes del trasplante de órgano. El empleo de ganciclovir intravenoso para el tratamiento de la neumonitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos a menudo es benéfico, de manera particular cuando se combina con inmunoglobulina citomegalovirus intravenosa. Se requiere disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Un estudio reciente mostró que la combinación ya sea de ganciclovir oral o intravenoso con un implante intraocular en pacientes con SIDA y retinitis por CMV, provocó una disminución en la incidencia de sarcoma de Kaposi, durante más de seis meses, comparado con un implante solo.

❖ **Reacciones adversas**

El efecto adverso más frecuente del tratamiento sistémico con ganciclovir es la mielosupresión, sobre todo la neutropenia (20 a 40% de los pacientes). La mielosupresión puede ser adicional en pacientes que reciben ganciclovir y zidovudina.

La frecuencia de mielosupresión es más baja con la administración oral que por vía intravenosa. En altas dosis, el fármaco es mitógeno en las células de mamíferos.

Cidofovir⁽⁷⁶⁾

El cidofovir es un análogo del nucleótido citosina con actividad in vitro contra CMV, VHS-1, VHS-2, VZV, VEB, HHV-6, HHV-8, adenovirus, poxvirus, polioma y virus del papiloma humano. La resistencia al cidofovir se debe a una mutación en un punto de la polimerasa del DNA (K513N).

❖ **Mecanismo de acción**

En contraste con el ganciclovir, la fosforilación del cidofovir para activar al difosfato es independiente de las enzimas virales. Después, el cidofovir actúa como un potente inhibidor y un sustrato alternativo de la polimerasa del DNA que inhibe competitivamente la síntesis del DNA y su incorporación en la cadena DNA viral.

❖ **Usos clínicos**

La administración intravenosa de cidofovir (5 mg/kg una vez a la semana durante dos semanas) es eficaz en el tratamiento de la retinitis por CMV. El cidofovir intravenoso debe administrarse con probenecid (2 g, 3 horas antes de la infusión y 1g a las 2 y 8 horas después) el cual bloquea la secreción tubular activa y disminuye la nefrotoxicidad. La dosis debe ajustarse según la depuración de la creatinina y se requerirá una hidratación adyuvante eficaz. Otro uso del cidofovir intravenoso está en estudio para el tratamiento del virus polioma relacionado con el síndrome de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con SIDA.

❖ **Reacciones adversas**

El principal efecto por vía intravenosa, es la nefrotoxicidad dependiente de la dosis, por lo que debe vigilarse la creatinina sérica y la proteína urinaria, 48 horas antes de la infusión y ajustarse o diferirse la dosis de acuerdo con el algoritmo específico.

Las concentraciones séricas de creatinina base ≥ 1.5 mg/dL, depuración de creatinina ≤ 55 mL/min y proteína urinaria $\geq 2+$, son contraindicaciones de la terapéutica con cidofovir. Debe evitarse la administración conjunta con otros fármacos con nefrotoxicidad potencial (p.ej., anfotericina B, aminoglucósidos, AINES, pentamidina, foscarnet). Otros efectos colaterales potenciales de la terapéutica con cidofovir, incluyen uveítis, hipotonía ocular, reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el probenecid. Son raras la neutropenia y la acidosis metabólica.

Foscarnet⁽⁷⁶⁾

El foscarnet (ácido fosfonofórmico) es un pirofosfato inorgánico que inhibe a la polimerasa del DNA viral, la polimerasa del RNA, y a la transcripción inversa del VIH directamente, sin requerir activación por fosforilación. In vitro tiene actividad contra VHS, VZV, CMV, VEB, HHV-6, HHV-8 Y HIV. La resistencia a foscarnet en aislamientos de CHS y CMV se debe a mutaciones en el gen de la polimerasa del DNA y está típicamente relacionada con la exposición crónica o prolongada al fármaco. También se describieron mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa del VIH-1.

❖ Usos clínicos

El foscarnet está aprobado para el tratamiento de la retinitis por CMV (60 mg/kg c/8 h o 90 mg/kg c/12 h de manera inicial, seguidas por 90 a 120 mg/kg/día como terapia de mantenimiento) y para la infección por VHS resistente a aciclovir (40 mg/kg c/8 h o 40 mg/kg c/12 h). La eficacia en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA es similar a la del ganciclovir. La comparación controlada con vidarabina para el tratamiento de la infección por VHS resistente al aciclovir demostró superioridad al foscarnet. Este fármaco también se ha utilizado en el tratamiento de la colitis y esofagitis por CMV (90 mg/kg c/12 h o 60 mg/kg c/ 8 horas) y para infecciones por VZV resistente al aciclovir (40 mg/kg c/8 h).

La dosis de foscarnet debe precisarse de acuerdo con la depuración de creatinina calculada del paciente antes de cada infusión. Se demostró que la combinación de foscarnet y ganciclovir es sinérgica in vitro y superior a cualquiera de ambos fármacos, administrados por separado, en retardar la progresión de la retinitis. La decisión de administrar la combinación requiere tener en cuenta la gravedad de la retinitis, así como también el impacto negativo en la calidad de vida por la prolongación de la infusión al administrar diario ambos fármacos.

❖ **Reacciones adversas**

Los efectos potenciales del foscarnet incluyen insuficiencia renal, hiper o hipocalcemia e hiper o hipofosfatemia. Las ulceraciones genitales relacionadas con foscarnet pueden ser debidas a altas concentraciones de fármaco ionizado en la orina. La toxicidad en el SNC incluye, cefalea alucinaciones y convulsiones. El uso de una bomba de infusión para controlar la velocidad de infusión es importante para evitar la toxicidad, y se requieren volúmenes de líquidos relativamente grandes por la baja solubilidad del fármaco.

La precarga con solución salina, previene la nefrotoxicidad y debe evitarse la administración concomitante de fármacos con potencial nefrotóxicos. La administración concurrente con pentamidina puede exacerbar tanto la nefrotoxicidad como la hipercalcemia.

❖ **Fármacos antigripales**⁽⁷⁶⁾

Zanamivir, oseltamivir y peramivir inhiben el virus de la gripe A y B debido a que son inhibidores enzimáticos de la neuraminidasa de estos virus. La inhibición de la neuraminidasa permite que la hemaglutinina vírica se una al ácido siálico de otras partículas víricas para formar coágulos e impedir la liberación de los virus. Estos fármacos reducen la duración de la enfermedad cuando se administran durante las 48 horas siguientes al inicio de la infección.

Inmunomoduladores⁽⁷⁶⁾

Se han aprobado formas de interferón- α modificadas por ingeniería genética para su administración en el ser humano. Los interferones actúan uniéndose a los receptores de la superficie celular e iniciando una respuesta celular antivírica. Además, los interferones estimulan la respuesta inmunitaria y favorecen la eliminación inmunitaria de la infección vírica. El interferón- α es activo frente a muchas infecciones víricas, incluidas las hepatitis A, B y C, VHS, papilomavirus y rinovirus.

Se ha aprobado para el tratamiento del condiloma acuminado (verrugas genitales, una presentación del papilomavirus) y la hepatitis C (en especial con ribavirina). El interferón natural origina unos síntomas similares a los de la gripe en muchas infecciones virémicas y del aparato respiratorio, y el compuesto sintético tiene efectos similares durante el tratamiento.

Imiquimod, un ligando de receptores tipo *toll*, estimula respuestas inmunitarias para atajar la infección vírica. Este abordaje terapéutico puede activar respuestas protectoras locales frente a los papilomavirus, los cuales suelen eludir los mecanismos de control inmunitario.

Figura 15. Solución inyectable de interferón- α



(42) Drugs.com (s.f.). Recuperado el 12 de febrero del 2015 a las 16:25 h, de <https://www.drugs.com/drug/interferon-alfa-n3-human-leukocyte-derived.html>

Oncológicos⁽⁷⁶⁾

La administración de fármacos antineoplásicos en ciclos repetidos por vía intravenosa es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del enfermo oncológico. Las diferencias entre el manejo de estas sustancias y el de otros fármacos, la necesidad de repetidas punciones, determinan la importancia de la adecuada elección del acceso venoso, central o periférica y la localización de esta última. 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. Información referente a algunos agentes polifuncionales y potenciales agentes alquilantes son mostrados en la tabla 16.

Tabla 16. Agentes alquilantes polifuncionales y probables agentes alquilantes

Agentes alquilantes	Dosis del agente único	Toxicidad Aguda	Toxicidad retardada
Mecloretamina (mostaza nitrogenada, HN2, mustargen)	0.4 mg/kg IV en dosis única o dividida	Náuseas y vómito	Depresión moderada de la cuenta sanguínea periférica. Las dosis excesivas producen depresión grave de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y hemorragia. En ocasiones se presenta alopecia y cistitis hemorrágica con ciclofosfamida. La cistitis puede prevenirse con hidratación adecuada. El busulfán se relaciona con pigmentación de la piel, fibrosis pulmonar e insuficiencia suprarrenal.
Clorambucilo (leukeran)	0.1 a 0.2 mg/kg/día por vía oral; 6 a 12 mg/día	Ninguna	
Ciclofosfamida (cytoxan)	3.5 a 5 mg/kg/día vía oral por 10 días; 1g/m ² IV como una sola dosis	Náuseas y vómito	
Melfalán (alkeran)	0.25 mg/kg/día vía oral por 4 días cada 4 a 6 semanas		
Tiotepa (trienotiofosforamida)	0.2 mg mg/kg/día IV por 5 días	Ninguna	
Busulfán (myleran)	2 a 8 mg/día por vía oral; 150 a 250 mg/curso	Ninguna	
Carmustina (BCNU)	200 mg/m ² IV cada 6 semanas	Náuseas y vómito	Leucopenia y trombocitopenia. En raras ocasiones hepatitis.
Lomustina (CCNU)	150 mg/m ² por vía oral cada 6 semanas	Náuseas y vómito	
Semustina (meti-CCNU)	150 mg/m ² por vía oral cada 6 semanas	Náuseas y vómito	
Altretamina (hexametilmelamina)	10 mg/kg/día por 21 días	Náuseas y vómito	Leucopenia, trombocitopenia y neuropatía periférica.
Procarbacin (matulane)	50 a 200 mg/día por vía oral	Náuseas y vómito	Depresión de la médula ósea, depresión del SNC.
Dacarbacin	300 mg/m ² IV al día por 5 días	Náuseas y vómito	Depresión de la médula ósea.
Cisplatino (platinol)	20 mg/m ² /día IV por 5 días o 50 a 70 mg/m ² como una sola dosis cada 3 semanas	Náuseas y vómito	Disfuncional renal. Disfunción del nervio acústico.
Carboplatino (paraplatin)	360 mg/m ² IV cada 4 semanas	Náuseas y vómito	Leucopenia y trombocitopenia. En raras ocasiones neuropatía o disfunción hepática.

(76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.

Alquilantes polifuncionales⁽⁷⁶⁾

Los principales alquilantes útiles clínicamente tienen una estructura que contiene una fracción bis(cloroetil)amina, etilenimina o nitrosurea. Los alquilantes ejercen efectos citotóxicos mediante la transferencia de sus grupos alquilo a diversos constituyentes celulares. Las alquilaciones del DNA dentro del núcleo probablemente representan las principales interacciones que conducen a la muerte celular. Sin embargo estos fármacos también reaccionan de manera química con los grupos sulfhidrilo, amonio, hidroxilo, carboxilo y fosfato de todos los nucleófilos celulares. El mecanismo general de acción de estos medicamentos implica la ciclación intramolecular para formar un ion etilenoimonio que puede transferirse directamente, o mediante la formación de un ion carbonio, un grupo alquilo a un constituyente celular. Además de la alquilación, un mecanismo secundario que presentan las nitrosoureas implica la carbamoxilación de los residuos de lisina de proteínas a través de la formación de isocianatos.

El principal sitio de alquilación dentro del DNA es la posición N7 de la guanina; sin embargo, de igual modo son alquiladas otras bases en grados menores, incluyendo N1 y N3 de la adenina, N3 de la citosina y O6 de la guanina, así como los átomos de fosfato y proteínas relacionadas con el DNA. La alquilación de la guanina puede resultar de una mala codificación a través de bases anormales que se aparean con la timina o en la despurinación mediante la división de los residuos de guanina. Este último efecto lleva a la rotura de la cadena de DNA mediante la escisión de la estructura de azúcar-fosfato del DNA.

❖ Efectos farmacológicos

Los agentes alquilantes activos tienen efectos vesicantes directos y pueden dañar los tejidos en el sitio de la inyección así como producir toxicidad sistémica.

Las toxicidades, por lo general, están relacionadas con la dosis y se presentan particularmente en los tejidos de rápido desarrollo como la médula ósea, tracto gastrointestinal y gónadas. Después de una inyección intravenosa, suelen presentarse náuseas y vómito en 30 a 60 minutos con la mecloroetamina, ciclofosfamida o BCNU. La inyección subcutánea de mecloretamina o BCU produce necrosis de los tejidos y costrificación. La toxicidad más importante de los agentes alquilantes se lleva a cabo en la médula ósea y se manifiesta en una supresión de la mielopoyesis relacionada con la dosis.

Las cuentas leucocitarias y absoluta de granulocitos alcanzan su punto bajo 10 a 12 días después de la inyección de mecloretamina o ciclofosfamida, con la consecuente recuperación dentro de 21 (ciclofosfamida) a 42 días (mecloretamina).

Después de la recuperación hematopoyética, tal vez se administren estos agentes de nuevo sobre un esquema de dosificación intermitente a intervalos suficientes como para permitir la recuperación de la cuenta sanguínea. Son esenciales cuentas sanguíneas durante la administración de estos agentes, debido al desarrollo de leucopenia o trombocitopenia graves, lo cual requiere la suspensión del tratamiento.

Nitrosoureas (Carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) y semustina (metil-CCNU)⁽⁷⁶⁾

Estos fármacos parecen requerir de una biotransformación para lograr su acción antitumoral, la cual se presenta por descomposición no enzimática para liberar derivados con acciones tanto alquilantes como carbomilantes. Las nitrosoureas son bastante liposolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica, lo que las hace útiles en el tratamiento de tumores cerebrales. Se cree que la función de las nitrosoureas se lleva a cabo por el entrecruzamiento a través de la alquilación del DNA.

Fármacos relacionados que posiblemente actúen como alquilantes⁽⁷⁶⁾

Una diversidad de otros compuestos tienen mecanismos de acción que implican una alquilación. Estos incluyen procarbina, dacarbina, altretamina (hexametilmelanina), cisplatino y carboplatino.

Dacarbina⁽⁷⁶⁾

Es un compuesto sintético que actúa como agente alquilante después de su activación metabólica por las enzimas microsomales hepáticas por N-desmetilación oxidativa al derivado monometilo que se descompone de manera espontánea en 5-aminoimidazol-4-carboxamida, que se excreta en la orina y diazometano. Este último genera un ión metil carbonio que se cree es la especie probablemente citotóxica. Sus principales aplicaciones son en el melanoma, enfermedad de Hodgkin y algunos sarcomas de tejido blando. En estos dos últimos su actividad es potenciada por la doxorubicina.

Cisplatino y Carboplatino⁽⁷⁶⁾

El cisplatino, es un complejo metálico inorgánico descubierto por Rosenberg y colaboradores, que observaron que los complejos de platino neutros inhiben la división e inducen el desarrollo de filamentos en *Escherichia coli*. El mecanismo de acción preciso del cisplatino no se ha definido, se cree que actúa de manera similar a los agentes alquilantes. Elimina las células en todas las etapas del ciclo celular, inhibe la biosíntesis de DNA y se fija al DNA por la formación de entrecruzamientos intercadena.

Antimetabolitos (análogos estructurales)

Antagonistas de la purina

Fosfato de fludarabina⁽⁷⁶⁾

Es desfosforilado rápidamente in vivo a 2-fluoro-arabinofuranosiladenina y luego se fosforila de manera intracelular, por acción de la desoxicitidina cinasa a trifosfato. Éste interfiere en la síntesis del DNA mediante la inhibición de la DNA polimerasa y la ribonucleótido reductasa. Se usa de modo principal en el tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas, la mayor parte es excretada en la orina; su toxicidad limitada por la dosis es mielosupresiva.

Cladribina⁽⁷⁶⁾

Es fosforilada por la deoxicitidina cinasa y se incorpora al DNA. Este fármaco causa roturas en las tiras de DNA (supuestamente por medio de interferencia con la reparación de DNA) y pérdida de NAD (por activación de la sintasa de poli[ADP-ribosomal]). Se recomienda para el tratamiento de la leucemia de células pilosas y se administra en infusión continua por 7 días, bajo estas condiciones, su toxicidad consiste en supresión transitoria de la médula ósea. La mielosupresión puede estar relacionada con infección.

Antagonistas de la pirimidina

Fluorouracilo⁽⁷⁶⁾

Sufre una biotransformación anabólica a metabolitos de nucleótidos de ribosilo y desoxirribosilo. Uno de estos metabolitos, el 5-fluoro-2'-desoxiuridina 5'- fosfato (FdUMP), forma un complejo ternario covalentemente unido con la enzima timidilato sintetasa y su cofactor N^{5,10}- metilene tetrahidrofolato, una reacción crítica para la síntesis de nucleótidos de

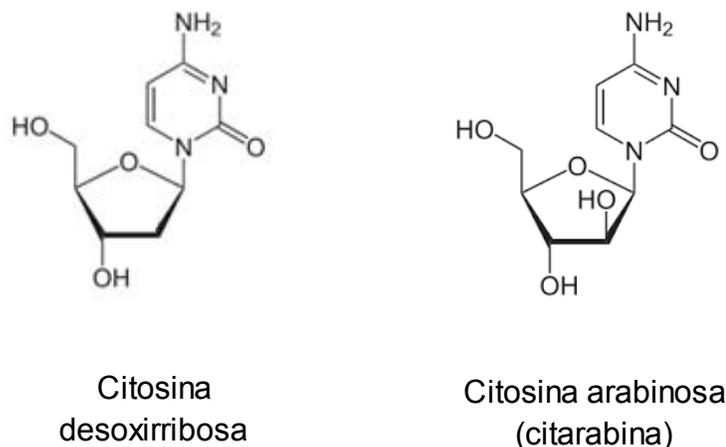
timina. Esto se manifiesta en la inhibición de la síntesis de DNA a través de la “muerte por falta de timina”. El 5-FU después de la conversión a trifosfato de 5-fluorouridina se incorpora en el RNA e interfiere con el procesamiento y función del RNA. La citotoxicidad del 5-FU se debe entonces a sus efectos tanto sobre el DNA como RNA. El fluorouracilo se utiliza sistemáticamente en el tratamiento de una diversidad de adenocarcinomas. Sus principales toxicidades son la mielosupresión y la mucositis.

Citarabina⁽⁷⁶⁾

Es un antimetabolito específico de fase S que es convertido por la desoxicitidina cinasa a 5' mononucleótido (AraCMP). El AraCPM se metaboliza luego a trifosfato (AraCTP) el cual inhibe competitivamente la DNA polimerasa.

Esto resulta en el bloqueo de la síntesis de DNA en tanto que continúa la formación de RNA, proteínas y conduce a un desarrollo desbalanceado. La citarabina también se incorpora en el RNA y DNA. La incorporación en el DNA lleva a la interferencia con la elongación de las cadenas y un ligamento defectuoso de los fragmentos del DNA recién sintetizado. El tiempo de retención celular para el AraCTP parece correlacionarse con su mortalidad para las células malignas.

Figura 16. Semejanza estructural entre citosina desoxirribosa y citarabina



(76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.

Después de la administración intravenosa el fármaco es rápidamente depurado siendo desaminado la mayor parte de éste en una forma inactiva.

Es importante la proporción de enzima anabólica desoxicitidina cinasa para la inactivación catalítica de la citidina desaminasa debido a la citotoxicidad de la citarabina. En vista de la especificidad de la fase S de la citarabina, el medicamento depende en gran parte de un esquema y se administra ya sea por infusión continua o cada 8 a 12 horas por 5 a 7 días. Su actividad se limita casi por completo al tratamiento de la leucemia mielógena aguda, para la cual es el principal fármacos los efectos adversos incluyen náuseas, mielosupresión grave y grados variables de estomatitis y alopecia.

Gemcitabina⁽⁷⁶⁾

La gemcitabina es fosforilada por nucleósidos cinasas a las formas de nucleósidos di y trifosfatadas, las cuales inhiben la síntesis de DNA.

La inhibición se considera que conlleva dos acciones: inhibición de la ribonucleósido reductasa por el difosfato de gemcitibina, la cual reduce el nivel de desoxirribunucleósido trifosfatos requeridos para la síntesis de DNA; y la incorporación de trifosfato de gemcitabina en el DNA.

Siguiendo la incorporación del nucleótido de gemcitabina, sólo un nucleótido adicional puede ser segregado a la cadena de DNA en crecimiento, quedando en terminación de la cadena. La gemcitabina se utiliza en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas y del cáncer pancreático. Se administra por vía intravenosa en infusión y se excreta en la orina. La mielosupresión es la principal toxicidad dependiente de la dosis.

Tabla 17. Análogos estructurales: dosificación y toxicidad

Agente quimioterapéutico	Dosis del agente solo	Toxicidad retardada
Capecitabina (Xeloda)	2 500 mg/m ² /día vía oral durante 14 días seguidos por 7 días de descanso. Repetir cada 3 semanas.	Mielosupresión, síndrome mano y pie, náuseas y vómito.
Cladribina (Leustatin)	0.09 mg/kg/día por 7 días por infusión IV continua en solución estéril.	Mielosupresión intensa durante dos semanas después del tratamiento.
Citarabina (ara-C, Cytosar-U)	100 mg/m ² /día por 5 a 10 días, ya sea por infusión IV continua o SC cada 8 h.	Náuseas y vómito, depresión de médula ósea, megaloblastosis, leucopenia, trombocitopenia.
Fludarabina (Fludara)	25 mg/m ² /día por cinco días cada 28 días (administrarla IV durante 30 minutos).	Mielosupresión. Nota: Las altas dosis pueden producir una neurotoxicidad grave.
Fluorouracilo (5-FU, Aduvicol)	15 mg/kg/día IV por cinco días en infusión por 24 h; 15 mg/kg IV semanalmente.	Náuseas, ulceración bucal y gastrointestinal, depresión de la médula ósea.
Gemcitabina (Gemzar)	1 000 mg/m ² IV cada semana durante siete semanas seguidas con una semana de descanso.	Náuseas, vómito, diarrea, mielosupresión.
Mercaptopurina (6-MP, Purinethol)	2.5 mg/día vía oral.	De ordinario bien tolerada. Las dosis más altas pueden causar depresión de la médula ósea.
Metotrexato (ametofterina, MTX)	2.5 a 5 mg/día vía oral (Rheumatrex); 10 mg por vía intratecal (Folex) 1 o 2 veces por semana.	Ulceración oral y del tracto gastrointestinal, depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia.
Tioguanina (6-TG)	2 mg/kg/día vía oral.	De ordinario bien tolerada. Las dosis más altas pueden causar depresión de la médula ósea.
Sustancias de apoyo con todos los fármacos Alopurinol (Zyloprim)	300 a 800 mg/día vía oral para la prevención o alivio de la hiperuricemia.	De ordinario ninguna. Aumenta los efectos y toxicidad de la mercaptopurina cuando se usa en combinación.

(76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.

Alcaloides vegetales

❖ **Vinblastina**⁽⁷⁶⁾

Alcaloide derivado de *Vinca rosea*, la planta de la margarita. Su mecanismo implica despolarización de los microtúbulos, que son parte importante del citoesqueleto y del huso mitótico. Se fija específicamente en la proteína microtubular tubulina en forma dimérica; el complejo fármaco-tubulina se adhiere al extremo en formación de microtúbulos. Esto produce la detención del proceso mitótico en la metafase, la disolución del huso mitótico y la interferencia con la segregación de cromosomas.

La toxicidad incluye náuseas, vómito y una depresión de la médula así como alopecia. Tiene importancia en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin sistémica y otros linfomas.

❖ **Vincristina**⁽⁷⁶⁾

También es un derivado alcaloide de la *V. rosea* estrechamente relacionado en cuanto a estructura con la vinblastina. Su mecanismo de acción es semejante al de la vinblastina y de igual modo parece ser un veneno para el huso y produce la detención del ciclo mitótico sin embargo la vincristina tiene un espectro de actividad muy diferente, además de toxicidades cualitativamente diferentes. La vincristina se utiliza con considerable éxito en combinación con prednisona para remitir la inducción en la leucemia aguda en niños. Produce una importante incidencia de neurotoxicidad que limita su uso a cursos cortos; en ocasiones produce depresión de la médula ósea.

❖ **Vinorelbina**⁽⁷⁶⁾

Alcaloide semisintético de la vinca cuyo mecanismo de acción es idéntico al de la vinblastina y la vincristina, por ejemplo, inhibición de la mitosis de células en metafase por medio de su interacción con tubulina. A pesar de sus semejanzas en el mecanismo de acción, Vinorelbina tiene una indicación clínica diferente: cáncer pulmonar de células grandes avanzado.

❖ **Camptotecinas (Topotecan e Irinotecan)**⁽⁷⁶⁾

Son productos naturales que interfieren con la actividad de la topoisomerasa I, la enzima responsable de cortar y volver a unir las cadenas únicas de los filamentos y DNA.

La inhibición de la enzima provoca daños del DNA. El topotecan se ha evaluado en varios estudios y la experiencia preliminar indica que tiene valor en el control de la metástasis del cáncer de ovario incluyendo los neoplasmas resistentes a cisplatino.

Los efectos adversos que limitan el uso relacionado con la dosis neutropenia, trombocitopenia y anemia. Son comunes náuseas, vómito y alopecia.

El Irinotecan es un precursor que es metabolizado al inhibidor activo de la topoisomerasa I, el SN-38. Está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer rectal y del colon, incluyendo la enfermedad que no responde al fluorouracilo. El efecto adverso más común es la diarrea, que puede ser grave y producir hipovolemia en algunos casos. El efecto adverso limitante de la dosis con frecuencia es la mielosupresión.

❖ **Taxanos (Paclitaxel y Docetaxel)**⁽⁷⁶⁾

El paclitaxel es un éster alcaloide derivado del tejo occidental (*Taxus brevifolia*) y del tejo europeo (*Taxus baccata*) las funciones del fármaco como un uso mitótico venoso a través del aumento de la polimerización de la tubulina. Esta promoción de microtúbulos producida por paclitaxel ocurre en ausencia de proteínas relacionadas con los microtúbulos (PRM) y trifosfato de guanosina. El paclitaxel tiene actividad importante en cáncer de mama avanzado y del ovario. La neuropatía periférica, la neutropenia y la trombocitopenia son las toxicidades limitantes de la dosis.

Un fármaco relacionado, el docetaxel ha sido aprobado para uso en cáncer avanzado de la mama. Su principal toxicidad es la supresión de la médula ósea especialmente en pacientes con trastornos hepáticos previos.

Antibióticos utilizados en la quimioterapia contra el cáncer

❖ **Antraciclinas (Doxorrubicina y Daunorrubicina)**⁽⁷⁶⁾

Los antibióticos antraciclinas aislados de *Streptomyces peucetius* variante *caesius*, se encuentran entre los anticancerosos citotóxicos más útiles. Los dos representantes doxorrubicina y daunorrubicina son aprobados por la FDA y en uso general. La daunorrubicina se utiliza en el tratamiento de la leucemia aguda. La doxorrubicina tiene un amplio espectro de potente actividad contra muchos tipos diferentes de cánceres.

Se han documentado tres principales acciones para las toxicidades orgánicas y tumorales de las antraciclinas. Estas incluyen: 1) fijación de alta afinidad al DNA a través de la intercalación con el bloqueo consecuente de la síntesis de DNA y RNA y la división de la cadena de DNA a través de efectos de la topoisomerasa II, 2) fijación a las membranas para alterar la fluidez y el transporte de iones y 3) generación del radical libre semiquinona y de radicales de oxígeno a través de procesos reductivos mediados por enzimas.

Esta última puede ser responsable de la toxicidad cardiaca a través del daño mediado por los radicales de oxígeno a las membranas.

La doxorubicina es un anticanceroso muy importante, con mayor aplicación clínica en carcinomas de ovario, mama, endometrio, ovario, testículos, tiroides y pulmón; así como en el tratamiento de muchos otros sarcomas, incluyendo el neuroblastoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, y rhabdomyosarcoma. De igual modo útil en los cánceres hematológicos, incluyendo leucemia aguda, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y los linfomas difusos no Hodgkin. Por lo general, se administra en combinación con otros agentes (p.ej., ciclofosfamida, cisplatino y nitrosureas) con los cuales frecuentemente es sinérgica, produciendo remisiones prolongadas que se observan cuando se usan como un solo agente.

El principal uso de la daunorrubicina es en el tratamiento de la leucemia aguda y para este propósito el fármaco puede tener una actividad ligeramente mayor que la doxorubicina. No obstante la daunorrubicina parece tener un espectro de utilidad más estrecho; su eficacia en tumores sólidos parece ser limitada.

❖ **Dactinomicina**⁽⁷⁶⁾

En una antibiótico antitumoral aislado de un microorganismo *Streptomyces*. Esta se fija fuertemente al DNA de doble cadena mediante su intercalación entre los pares de bases adyacentes guanina-citosina. La dactinomicina inhibe todas las formas de síntesis de RNA dependiente de DNA, siendo la formación de RNA ribosomal más sensible a la acción del fármaco. La replicación se reduce de manera menor, pero la síntesis de proteínas de proteínas es bloqueada en células afectadas. La intensidad de respuesta a la dactinomicina al parecer depende de la capacidad celular de la acumulación y retención del antibiótico.

Debido a que el fármaco es irritante para los tejidos, suele administrarse con precaución para evitar la extravasación. Es utilizada conjuntamente con cirugía y vincristina (con o sin radioterapia) en el tratamiento adyuvante del tumor de Wilms. De igual modo se utiliza junto con metotrexato para proporcionar una terapia potencialmente curativa a pacientes con carcinoma gestacional localizado o diseminado.

❖ **Plicamicina**⁽⁷⁶⁾

Es uno de los antibióticos de cromomicina aislado de *Streptomyces plicatus*. El mecanismo de acción al parecer implica su fijación al DNA, posiblemente mediante un complejo antibiótico-Mg²⁺; esta interacción interrumpe la síntesis de RNA dirigida por el DNA, además el fármaco ocasiona que disminuyan las concentraciones plasmáticas de calcio.

Al parecer por una acción sobre los osteoclastos que es independiente de su acción sobre las células tumorales y es útil en hipercalcemia. Tiene cierta utilidad en los cánceres testiculares refractarios al tratamiento estándar, pero se utiliza más en la reversión de la hipercalcemia grave relacionada con una neoplasia maligna.

Tabla 18. Fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer producidos naturalmente

Fármaco	Dosis del agente solo	Toxicidad aguda	Toxicidad retardada
Bleomicina (Blenoxante)	Hasta 15 unidades/m ² IV dos veces a la semana hasta una dosis total de 200 mg/m ² .	Reacciones alérgicas, fiebre, hipotensión.	Edema de manos, fibrosis pulmonar, estomatitis, alopecia.
Dactinomicina (actinomicina D, cosmegen)	0.04mg/kg IV a la semana.	Náuseas y vómito.	Estomatitis, malestar gastrointestinal, alopecia, depresión de médula ósea.
Daunorrubicina (daunomicina, cerubidine)	30 a 60 mg/m ² al día IV por 3 días o 30 a 60 mg/m ² IV a la semana.	Náuseas, fiebre, orina roja (no hematuria).	Cardiotoxicidad, depresión de la médula ósea, alopecia.
Docetaxel (Taxotere)	100 mg/m ² IV durante más de 1h cada 3 semanas.	Hipersensibilidad.	Neutropenia, retención de líquidos neurotoxicidad.
Doxorrubicina (Adriamycin)	60 mg/m ² al día IV por tres días o 30 a 60 mg/m ² IV semanalmente.	Náuseas, orina roja (no hematuria).	Cardiotoxicidad, alopecia, depresión de la médula ósea, estomatitis.
Etopósido (Vepesid)	50 a 100 mg/m ² al día por cinco días.	Náuseas, vómito, hipotensión.	Alopecia, depresión de la médula ósea.
Idarubicina (Idamycin)	12 mg/m ² IV al día por tres días (con citarabina).	Náuseas y vómito.	Supresión de la médula ósea, mucositis, cardiotoxicidad.
Irinotecan (Camptosar)	125 mg/m ² IV una vez a la semana por cuatro semanas; repetir cada seis semanas.	Diarrea, náuseas, vómito.	Diarrea (grave) supresión de la médula ósea.
Paclitaxel (Taxol)	130 a 170 mg/m ² IV a lo largo de 3 o 24 h cada 3 a 4 semanas.	Náuseas, vómito, hipotensión, arritmias.	Depresión de la médula ósea.
Plicamicina (mitramicina, Mithracin)	25 a 50 µg/kg IV cada tercer día por ocho días.	Náuseas y vómito.	Trombocitopenia, hepatotoxicidad.
Topotecan (Hycamtin)	1.5 mg/m ² IV durante cinco días, repetir 21 días por cuatro cursos de tratamiento.	Náuseas y vómito.	Depresión de la médula ósea.
Vinblastina (Velban)	0.1 a 0.2 mg/kg IV a la semana.	Náuseas y vómito.	Alopecia, pérdida de los reflejos, depresión de la médula ósea.
Vincristina (Oncovin)	1.5 mg/m ² IV (máximo: 2 mg a la semana).	Ninguna.	Arreflexia, debilidad muscular, neuritis periférica, íleo paralítico, depresión leve de la médula ósea, alopecia.

(76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.

4. Normatividad en México⁽³⁸⁾

Actualmente en México se cuenta con las siguientes normas oficiales mexicanas que se pueden aplicar a los centros de mezclas, preparación de mezclas IV y al resto de los materiales, procesos y recursos que se ven involucrados en su preparación. A continuación se enlistan las más significativas:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-249-SSA1-2010. Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012. Instalación y operación de la farmacovigilancia.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-001-STPS-2008. Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo-condiciones de seguridad.
6. 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.
7. Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008. Colores y señales de seguridad e higiene e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tubería.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.
9. Norma BS-EN-ISO-14644-1:1999. Clean rooms and associated controlled environments, classification of air clean lines (clasificación de líneas de aire limpio, salas limpias y entornos controlados asociados).

5. Propuesta de perfil del profesional farmacéutico responsable de las mezclas parenterales

De las normas oficiales mexicanas, anteriormente mencionadas, la más importante y la más reciente es la NOM-249-SSA1-2010, ya que nos habla de los lineamientos que se deben seguir en los centros de mezclas para la preparación de mezclas estériles de medicamentos y nutrientes, así como del tipo de instalaciones requeridas para su preparación.

Según la OMS la atención farmacéutica es un concepto de práctica profesional en la que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico, es el compendio de las actitudes, inquietudes, funciones, comportamientos, compromisos, valores éticos, conocimientos, responsabilidades y destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con el objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida de los pacientes. Es necesario recordar que el farmacéutico es el responsable de la elaboración y entrega de preparaciones estériles en la correcta composición, pureza, estabilidad y esterilidad con un acondicionamiento adecuado e identificación apropiada para el paciente.

La preparación de mezclas parenterales podría parecer una actividad que cualquier persona con capacitación podría realizar, sin embargo es importante recordar que el producto final se administrará vía intravenosa a un paciente cuyo estado fisiológico es delicado, por lo tanto no habrá ninguna barrera que impida que la salud del paciente empeore en caso de que el producto no garantice su aptitud de uso, es decir; que no cumpla con los atributos de calidad requeridos para su administración, por esta razón se vuelve imperante la presencia de personal con la formación profesional correspondiente.

El centro de mezclas, el mantenimiento del sistema de garantía de calidad y la correcta preparación de las mezclas estériles depende en gran medida del personal. Por ello, debe haber suficiente personal calificado para realizar las funciones que correspondan. En virtud de su formación, el químico farmacéutico biólogo es el personal mejor calificado para la preparación de mezclas estériles, la formación de este profesional sanitario debe incluir habilidades, actitudes, valores y conocimientos específicos, estas características fueron consideradas para proponer un perfil profesional adecuado a las actividades involucradas en la preparación de mezclas parenterales, el cual se encuentra descrito a continuación.

Normatividad

Conjunto de normas que establecen 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.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de la normatividad aplicable, tanto nacional como Internacional.

Título y cédula profesional

Documentos que acreditan que una persona posee la formación profesional adecuada (conocimientos, habilidades, aptitudes) y la autorizan oficialmente para ejercer su profesión.

- **Perfil propuesto:** Mínimo de estudios de licenciatura en el área químico farmacéutica con cédula profesional y/o título (extranjeros).

Seguimiento farmacoterapéutico

Práctica profesional en las que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección de problemas relacionados con la medicación y prevención de resultados negativos asociados a la medicación, de forma continua, sistematizada y documentada.

- **Perfil propuesto:** Capaz de utilizar diversas metodologías de seguimiento farmacoterapéutico en mezclas parenterales (FARM, SOAP, Dáder) con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes en el menor tiempo posible.

Capacitación continua

Proceso de aprendizaje, el cual utiliza un procedimiento sistemático, organizado a través del cual el personal adquirirá los conocimientos y habilidades técnicas necesarias para llevar a cabo las funciones asignadas.

- **Perfil propuesto:** Registros de capacitación (por lo menos una vez al año) que acrediten que posee los conocimientos y habilidades técnicas para la elaboración de una mezcla estéril: medicamentosa y/o nutricional.

Actualización permanente

Implementación intelectual continua, proveniente de fuentes de información confiables que incluyan contenido certero y actualizado.

- **Perfil propuesto:** Conocimientos actualizados con bases sólidas que coadyuven a optimizar la preparación de mezclas parenterales y eviten efectos potenciales que pongan en riesgo la vida del paciente.

Estabilidad

Capacidad de la mezcla parenteral (fármaco(s) y/o nutrimento(s)), de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contienen durante su periodo de vida útil⁽⁷⁹⁾.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de los principales factores que pueden afectar la estabilidad de los componentes que constituyen una mezcla parenteral (incompatibilidades físicas, químicas, condiciones ambientales) con el propósito de optimizar los métodos de preparación como asegurar la vida del paciente.

Criterios de inclusión/ exclusión

Características particulares que debe o no, poseer un paciente para ser candidato a la administración intravenosa de una mezcla parenteral nutricional y/o medicamentosa.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de los criterios generales de inclusión/exclusión en la administración de mezclas parenterales, que coadyuven a la optimización del tratamiento selecto.

Componentes de una MPN

Elementos que en conjunto constituyen una mezcla nutricional y/o medicamentosa (agua, electrolitos, nutrientes, fármacos compatibles, carbohidratos, lípidos, aminoácidos, oligoelementos y vitaminas).

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de comprender la función que realiza cada uno de los componentes que constituyen una mezcla estéril en el organismo, así como comportamientos específicos basados en niveles de evidencia y grados de recomendación.

Niveles de evidencia/ grado de recomendación

Sistema jerarquizado, basado en pruebas o estudios de investigación, que ayuda a los profesionales de la salud a valorar la fortaleza o solidez de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de estrategia terapéutica.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de consultar e interpretar diversas fuentes de información basada en niveles de evidencia y grados de recomendación que lo instruya a tomar decisiones oportunas en la preparación de una mezcla estéril con el fin de asegurar los atributos de calidad.

Cálculo del gasto energético basal (GEB)

Acción de calcular la energía requerida por un paciente para mantener un funcionamiento adecuado en su organismo.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento y habilidad de utilizar correctamente las diferentes fórmulas que soportan una base científica para estimar los requerimientos nutricionales de un paciente con cierta condición fisiológica, teniendo en cuenta parámetros antropométricos y grado de estrés del mismo.

Esterilidad

Completa ausencia de vida o la incapacidad para la reproducción.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento general de los diversos métodos de esterilización (ventajas, desventajas, puntos críticos), factores que impactan directamente la efectividad de los tratamientos antimicrobianos, mecanismo de acción de los agentes antimicrobianos, con el propósito de implementar y asegurar condiciones de esterilidad durante todo el proceso concerniente a la preparación de una mezcla estéril.

Etiología de enfermedades

Estudio del origen o causas de las enfermedades

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de aportar conocimientos, opiniones, decisiones oportunas al tratamiento seleccionado para un paciente con cierta condición fisiológica, con el fin de optimizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente lo antes posible.

Antibioticoterapia

Tratamiento terapéutico para enfermedades de etiología bacteriana que se fundamenta en el uso de antibióticos.

- **Perfil propuesto:** Profesional con conocimiento en características particulares de la diversa gama de antibióticos actuales (farmacodinamia, farmacocinética, criterios de inclusión y exclusión, usos clínicos, RAM's, espectro antibacteriano, etc.) que lo instruyan a optimizar el tratamiento antibacteriano en conjunto con otros profesionales de la salud.

Microorganismos oportunistas

Microorganismo que en condiciones normales de inmunidad no se considera agente patógeno, sin embargo en individuos inmunocomprometidos puede llegar a comportarse como tal.

- **Perfil propuesto:** Profesional con conocimiento en microorganismos oportunistas, que posterior a la lectura de una historia clínica sea capaz de elucidar un posible agente(s) etiológico(s) optimizando así la selección del tratamiento indicado y por lo tanto la preparación de una mezcla medicamentosa.

Problemas relacionados con los medicamentos (PRM's)

Cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que se asocia o se sospecha asociado a una terapia realizada con medicamentos y que interfiere o puede interferir potencialmente con el resultado deseado para el paciente.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de evaluar el tratamiento seleccionado por el médico prescriptor con el propósito de prevenir y resolver problemas relacionados con el medicamento (necesidad, efectividad, seguridad de medicamentos).

Revisión de la prescripción (error de prescripción)

Acto de revisar y observar con detenimiento los elementos que constituyen la orden de preparación (nutrimentos, cantidades, concentraciones, relaciones, medicamentos, etc.) elaborada a partir de la receta otorgada por el médico prescriptor.

- **Perfil propuesto:** Profesional con suficientes conocimientos para detectar incongruencias en la orden de preparación que pueda afectar la estabilidad, atributos de calidad de las mezclas estériles o pueda poner en riesgo la vida del paciente (p.ej. lote, fecha de expiración, cantidades, estatus de los insumos a utilizar).

Proceso LAMDE (farmacocinética)

Acrónimo que hace referencia a los procesos que será sometido un fármaco en el organismo en función del tiempo (liberación, absorción, metabolismo, distribución y excreción).

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de los procesos y características particulares a los que un fármaco y/o nutriente serán sometidos durante su incorporación al organismo, en vía de administración intravenosa.

Fármacos inductores del CYP450

Fármacos que incrementan la tasa metabólica del conjunto de isoformas del citocromo P-450, encargado en gran medida del metabolismo de fármacos.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de consultar y comprender información confiable de la vía metabólica a la que dos o más fármacos se encontrarán sometidos, que le permita detectar errores de prescripción y optimizar el tratamiento de la mezcla parenteral medicamentosa.

Factores determinantes en la estabilidad

Principales causas de inestabilidad en mezclas parenterales (comúnmente de tipo nutricional) relacionadas íntimamente con interacciones de tipo iónico y cambios de pH que derivan en cambios del potencial Z.

- **Perfil propuesto:** Profesional que conoce las principales causas que pueden afectar la estabilidad de una mezcla parenteral, capaz de aplicar conocimientos teóricos que eviten o prevengan consecuencias derivadas en la pérdida de los atributos de calidad.

Régimen de dosificación

Pauta sistematizada de administración de las dosis, mediante la cual se consigue una concentración adecuada para ejercer un efecto biológico.

- **Perfil propuesto:** Profesional de la rama químico farmacéutica capaz de verificar que la dosis de los componentes en la orden de preparación, corresponden con la edad y/o peso del paciente.

Cálculos farmacéuticos (osmolaridad)

Acción de realizar operaciones matemáticas para calcular valores numéricos de osmolaridad, factor determinante en la elección del acceso venoso en la administración de mezclas nutricionales parenterales.

- **Perfil propuesto:** Capaz de realizar operaciones matemáticas para hallar un valor numérico de osmolaridad, que permita seleccionar correctamente el acceso venoso a utilizar (periférico o central) en la administración de una mezcla parenteral nutricional.

Valoración del estado nutricional

Estimar mediante el uso de fórmulas estandarizadas, el estado nutricional del paciente que será sometido a soporte nutricional.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de los métodos utilizados por los médicos para valorar el estado nutricional del paciente, que en caso de detectar incongruencias en la prescripción sea capaz de verificar que las cantidades y concentraciones de nutrientes son las adecuadas.

Cuartos limpios

Área especialmente diseñada para obtener niveles reducidos de contaminación, se controla estrictamente parámetros ambientales como: cantidad de partículas, temperatura/humedad, flujo/volumen de aire e iluminación.

- **Perfil propuesto:** Profesional con conocimiento de las características que debe presentar un cuarto limpio para poder ser funcional durante la preparación de una mezcla parenteral, sensibilizado con la importancia de mantener parámetros ambientales que puedan impactar directamente su calidad.

Farmacoterapia

Ciencia enfocada a la aplicación de los medicamentos para la prevención y tratamiento de enfermedades.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de la acción terapéutica, indicaciones de empleo, grupo farmacéutico de los medicamentos, RAM's, ventajas y especialidades farmacéuticas disponibles en el mercado para preparar una mezcla parenteral medicamentosa.

Educación del paciente/familiares

Estrategias educativas con el fin de estimular la adopción de prácticas saludables y acciones que coadyuvan a asumir compromisos con el cuidado de la salud y por lo tanto la prevención de enfermedades.

- **Perfil propuesto:** Profesional sensibilizado con la importancia de crear estrategias educativas destinadas al paciente y familiares directos que coadyuven a alcanzar los efectos terapéuticos deseados que mejoren la calidad de vida en el paciente sometido a soporte nutricional o medicamentoso en el menor tiempo posible.

Farmacoeconomía (disponibilidad del medicamento)

Aplicación de los métodos y principios de la economía a la farmacoterapia y servicios relacionados con la distribución de atención farmacéutica (evaluación económica de medicamentos y servicios relacionados).

- **Perfil propuesto:** Capaz de determinar la eficiencia (relación entre costes y efectos) de un tratamiento farmacológico y su comparación con otras alternativas farmacéuticas, con el propósito de seleccionar aquella con relación coste/efecto más favorable para el paciente.

Reacción adversa al medicamento (RAM)

Cualquier respuesta a un medicamento que tenga lugar a dosis terapéuticas, es decir; dosis utilizadas normalmente para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de consultar y comprender registros de farmacovigilancia reportados por el centro de mezclas perteneciente, que mediante la relación médico-farmacéutico pueda optarse por un cambio en la formulación con el fin de prevenir reacciones adversas al medicamento.

Aseguramiento de la calidad

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

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de llevar a cabo todas las actividades concernientes al proceso de preparación de mezclas estériles en forma sistemática y de acuerdo con los lineamientos internos del centro de mezclas, que aseguren que el producto cumple con requisitos de calidad establecidos.

Buenas prácticas de preparación de mezclas estériles (BPPME)

Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que las mezclas parenterales elaboradas tengan y mantengan sus características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad.

- **Perfil propuesto:** Profesional con adiestramiento en BPPME, que asegure que las actividades realizadas se encuentran encaminadas a obtener y mantener características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad de las mismas.

Formulación farmacéutica

Búsqueda de los medios por los cuales un principio activo puede ser incorporado en una preparación, la cual representa una forma farmacéutica segura, efectiva y cómoda para su administración.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de resolver problemas de solubilidad de fármacos en preparación de una mezcla parenteral nutricional o medicamentosa, mediante la aplicación de fundamentos fisicoquímicos que incrementen la solubilidad (formación de sales, complejos, cosolvencia, tensoactivos, etc.).

Vía de administración intravenosa

Acceso selecto para incorporar nutrientes y/o fármacos al organismo (diana biológica), mediante administración venosa periférica o central.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de las características particulares de los posibles accesos intravenosos, que permitan seleccionar el adecuado, para administrar una mezcla parenteral nutricional y/o medicamentosa.

Métodos de administración intravenosa

Modo sistemático para incorporar nutrimentos y/o fármacos en solución, directamente al torrente sanguíneo en forma directa o en perfusión; intermitente o continua.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento del conjunto de elementos a considerar en la forma de administrar una mezcla parenteral (directa, perfusión intermitente, ya que están íntimamente relacionados con factores determinantes de las mezclas parenterales.

Hidrosolubilidad de fármacos

Característica de los fármacos íntimamente relacionada con su estructura química, que le confieren la particularidad de ser soluble en agua y limitan su acceso a tejidos grasos y facilitan su eliminación.

Lipofilicidad de fármacos

Característica de los fármacos relacionada con el número y tipo de grupos NO polares presentes en su estructura química, que le confieren la particularidad de ser soluble en lípidos, facilitar su acceso a tejidos grasos y dificultar su eliminación.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de predecir comportamientos de solubilidad del fármaco en solución con el simple hecho de observar su estructura química y forma física, que le permita comparar y proponer en conjunto con el médico alternativas farmacéuticas que presenten un comportamiento en solución más adecuado, optimizando el tiempo de preparación de la mezcla parenteral medicamentosa.

Clasificación de mezcla parenteral

Conjunto de características específicas que permiten determinar el tipo de mezcla parenteral que se pretende preparar.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de preparar e identificar los diferentes tipos de mezclas parenterales (nutrición parenteral central, periférica, normocalórica, hipocalórica, etc.) mediante el conocimiento de características particulares.

Factores determinantes (elección del acceso venoso)

Elementos principales a considerar en la elección del acceso venoso previamente a la administración de una mezcla estéril.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de cuantificar valores confiables de los componentes que constituyen una mezcla parenteral, así como factores determinantes en la elección del acceso venoso (osmolaridad y pH) que coadyuven a seleccionar el acceso adecuado para su administración.

Consideraciones especiales en NPP y NPC

Características esenciales basadas en grados de evidencia y niveles de recomendación que coadyuven a optimizar los tratamientos que involucran la administración de nutrimentos y/o fármacos por accesos periféricos o centrales.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de consideraciones especiales basadas en grados de evidencia y niveles de recomendación que coadyuven a los profesionales de la salud a tomar ciertas precauciones en la preparación y/o administración de una mezcla parenteral nutricional.

Características de la NPP y NPC

Conjunto de elementos particulares que permiten seleccionar el tipo de soporte nutricional (periférico o central) más adecuado para un paciente con cierta condición fisiológica.

- **Perfil propuesto:** Capaz de llevar a cabo una relación farmacéutico-médico que coadyuve a seleccionar el tipo de soporte nutricional más adecuado a las condiciones fisiológicas particulares del paciente.

Sistemas listos para usar (ready to use, RTU por sus siglas en inglés)

Mezcla de cantidades de macronutrientes estandarizadas (2 en 1 ó 3 en 1), que puede contener electrolitos, la adición de vitaminas y oligoelementos debe realizarse de manera extemporánea, se encuentran contenidas en bolsas compartimentales.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de las nuevas formas de comercialización en mezclas parenterales, indicaciones de empleo, características particulares, capaz de discernir el proceso de preparación de una mezcla parenteral convencional y llevar a cabo la preparación de sistemas 2 en 1 ó 3 en 1.

Algoritmo de tratamiento

Término matemático empleado por profesionales de la salud para describir un camino lógico en el diagnóstico o tratamiento de cierta condición fisiológica, suele representarse de forma gráfica.

- **Perfil propuesto:** Capaz de crear caminos lógicos en mezclas nutricionales o medicamentosas, que agilicen y faciliten la selección del tratamiento, con el propósito de alcanzar efectos terapéuticos deseados en el menor tiempo posible.

Parámetros farmacocinéticos

Variables dependientes de las características físico- químicas del fármaco, representadas en fórmulas o modelos matemáticos que permiten establecer un régimen de dosificación.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de calcular e interpretar parámetros farmacocinéticos del fármaco (biodisponibilidad, volumen de distribución, depuración, etc.) que permitan establecer correctamente el régimen de dosificación.

Compatibilidad (componentes)

Cualidad referente a que los componentes de una mezcla parenteral pueden concurrir o interactuar en forma conjunta, sin ocasionar algún efecto que pueda ocasionar la pérdida de los atributos de calidad.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de predecir incompatibilidades mediante un pensamiento lógico de las posibles interacciones químicas entre componentes, que le permita optimizar el método de preparación de una mezcla estéril.

Vía intravenosa (características)

Cualidades propias de la vía intravenosa, que permiten a profesionales de la salud seleccionarla como vía de administración en mezclas parenterales.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de las características particulares de la vía intravenosa, que permiten seleccionarla como el acceso utilizado en la administración de mezclas nutricionales y/o medicamentosas.

Duración de tratamientos

Tiempo que transcurre entre el inicio y fin de la administración de una mezcla parenteral (nutricional y/o medicamentosa).

- **Perfil propuesto:** Conocimiento del tiempo de administración de una mezcla parenteral, característica íntimamente relacionada con la elección del soporte nutricional a implementar, con el objetivo de optimizar el tratamiento.

Orden de adición (componentes)

Forma sistemática de adicionar los componentes que constituyen una mezcla parenteral.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de las principales pautas en el mezclado de los componentes que constituyen una mezcla parenteral, ya que es un punto crucial para evitar incompatibilidades, garantizar la seguridad y efectividad de la mezcla estéril.

Fuerza electrostática

Interacciones electrostáticas responsables de la atracción o repulsión entre componentes con carga eléctrica que constituyen una mezcla parenteral.

- **Perfil propuesto:** Conocimiento de las posibles interacciones electrostáticas que pueden presentarse entre componentes, pudiendo afectar la estabilidad de una mezcla parenteral.

Compatibilidad (contenedor)

Cualidad referente a que los materiales que componen el envase primario de una mezcla parenteral pueden concurrir o interactuar en forma conjunta, sin ocasionar algún efecto que pueda ocasionar la pérdida de los atributos de calidad.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de predecir incompatibilidades mediante un pensamiento lógico de las posibles interacciones químicas entre componentes y envase primario, que le permitan seleccionar el envase primario más adecuado al tipo de mezcla preparada.

Alto sentido de la responsabilidad

Compromiso u obligación de carácter moral que caracteriza al profesional responsable de la preparación de las mezclas parenterales y le permite reflexionar, administrar, orientar y valorar las consecuencias de sus actos.

- **Perfil propuesto:** Profesional consciente de la importancia de mantener y realizar sus actividades en concordancia con las BPPME, ya que la vida de muchos pacientes depende en gran medida de la forma en que realiza sus actividades rutinarias.

Validación farmacéutica

Evidencia documental generada por el farmacéutico a través de la revisión y evaluación de factores primordiales en la prescripción de una mezcla parenteral.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de evaluar y dictaminar errores, durante la revisión de la prescripción médica: selección de la solución intravenosa, concentración, compatibilidad, estabilidad, adecuación posológica, volumen prescrito a las características del paciente, condiciones de administración y duración del tratamiento.

Propiedades físicas, químicas del fármaco

Características propias del fármaco que pueden cambiar la composición de una mezcla parenteral al interactuar con otros componentes.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de comprender, interpretar y relacionar propiedades físicas/químicas de los fármacos, con el propósito de optimizar el método de preparación de una mezcla parenteral.

Examen médico

Pruebas médicas realizadas con el fin de conocer el estado de salud, como una forma de prevenir, evitar y/o atender enfermedades oportunas, así como garantizar las BPPME.

- **Perfil propuesto:** Diagnóstico negativo a enfermedades transmisibles (examen médico de nuevo ingreso, semestral y posterior a ausencia por enfermedades transmisibles).

Historia clínica

Documento médico-legal que reúne la información necesaria para la correcta atención de los pacientes, obtenida por el profesional de la salud.

- **Perfil propuesto:** Ausencia de lesiones abiertas, infecciones o reacciones de hipersensibilidad a algún insumo utilizado en la preparación de mezclas estériles.
En caso de manipular medicamentos citotóxicos, anti y retrovirales no debe presentar estado de gravidez, lactancia, exposición previa a radiación o quimioterapia por tratamiento.

Técnica aséptica

Conjunto de acciones utilizadas en la atención del paciente para lograr mantener los objetos y áreas en su máximo posible, libre de microorganismos, incluye: lavado de manos con solución aséptica, uso de guantes, mascarilla simple (cubre-boca) y solución aséptica en el sitio a manipular.

- **Perfil propuesto:** Profesional con adiestramiento en habilidades prácticas sobre técnicas asépticas, indumentaria, equipo de protección para evitar riesgos de salud ocupacional, lavado de manos, sensibilizado con la importancia de mantener condiciones de esterilidad durante todo el proceso concerniente a la preparación de mezclas para infusión intravenosa.

Microbiología médica

Ciencia que estudia la diversidad de microorganismos patógenos (bacterias, virus, hongos y parásitos) que son capaces de producir enfermedad en el hombre.

- **Perfil propuesto:** Comprensión de los aspectos fundamentales de los microorganismos: morfología, estructura, capacidades metabólicas, fisiología, como base de aplicación al diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas. Consciente de que la seguridad del paciente depende en gran medida de su desempeño como profesional de la salud.

Etiología

Estudio de las causas, factores de una enfermedad y el conjunto de estas causas por sí mismas.

- **Perfil propuesto:** Profesional con conocimiento de los posibles factores que pueden ocasionar una alteración del estado fisiológico, así como sintomatología, signos del paciente, puesto que representa el punto de partida para establecer el tratamiento adecuado.

Llenado simulado

Proceso que consiste en calificar 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.

- **Perfil propuesto:** Aprobación del llenado simulado inicial y semestralmente; con evidencia documental, en caso de no aprobar o cuyos viales presenten contaminación microbiológica, el personal deberá capacitarse y evaluarse nuevamente para asegurar la corrección de las deficiencias respecto a las prácticas asépticas.

Sistemas críticos⁽⁸²⁾

Aquellos sistemas que tienen impacto directo en los procesos y productos que son: agua, aire (comprimido y ambiental) y vapor limpio.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de comprender, discernir e identificar sistemas críticos con el propósito de evaluar, controlar, y evitar un riesgo potencial que impacte directamente la calidad de la mezcla estéril y por lo tanto la seguridad del paciente.

Sistema de desviaciones e investigaciones⁽⁸⁰⁾

Conjunto de elementos que detectan, notifican, registran, investigan, evalúan, dictaminan y controlan cualquier incumplimiento de las BPPME y/o procedimientos, actividades, fórmulas, especificaciones, tendencias, equipos, sistemas o parámetros, que ocurra durante la preparación, acondicionamiento, análisis y almacenamiento de una mezcla estéril (desde la adquisición de insumos hasta el embalaje del producto terminado).

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de utilizar diversas metodologías de análisis mediante herramientas de la calidad, que permitan registrar, evaluar, controlar e investigar cualquier incumplimiento en las BPPME en forma estructurada, lógica y por lo tanto su consecuente determinación de la causa(s) raíz, con el fin de dictaminar el destino de una mezcla estéril.

Acción correctiva y acción preventiva (CAPA's)⁽⁸⁰⁾

Acción correctiva: Acción tomada para eliminar la causa raíz existente, defecto o cualquier otra situación no deseada con el fin de prevenir su recurrencia en el mismo proceso, producto o sistema (Ejemplos: re-validación de procesos, cambio en la frecuencia de mantenimiento, compra y/o modificación de equipos, etc.)

Acción preventiva: Acción tomada para eliminar la causa raíz de una no conformidad potencial, defecto o cualquier otra situación no deseada a fin de prevenir su ocurrencia. Una acción preventiva se relaciona a procesos y sistemas en donde se podría observar la misma desviación que fue corregida.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de discernir y proponer acciones preventivas y/o correctivas con el fin de evitar la ocurrencia o recurrencia de cualquier defecto, situación no deseada o no conformidad potencial, asegurando así la calidad de las mezclas estériles.

Inspección visual⁽⁸¹⁾

Acción de medir, examinar y comparar con especificaciones una o más características de la mezcla estéril para establecer su conformidad.

- **Perfil propuesto:** Personal sometido a controles semestrales de agudeza visual, adiestrado, calificado, capaz de inspeccionar las mezclas estériles para asegurar su integridad física/apariencia, incluyendo la cantidad final de llenado antes y después de etiquetarlas y empacarlas.

Validación de procesos

Evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimientos del proceso, sistema o método, para demostrar su funcionalidad, consistencia y robustez.

- **Perfil propuesto:** Profesional con conocimientos de validación en procesos, que comprenda la importancia de tener evidencia documental de que el proceso de preparación de mezclas estériles es consistente y cumple con el fin para lo cual fue diseñado.

Sistemas de control en procesos

Conjunto de elementos documentales, mecánicos, eléctricos y electrónicos cuya función es asegurar que el producto terminado cumpla con determinados atributos de calidad o que en caso de no cumplirlos, sea segregado y/o expulsado del proceso.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de realizar e interpretar controles en proceso, que aseguren que los atributos de calidad y condiciones de esterilidad permanecen durante todo el proceso concerniente a la preparación de mezclas estériles (control visual, gravimétrico, físico-químico, microbiológico).

Calibración de instrumentos de medición

Demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, 5en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.

- **Perfil propuesto:** Personal sensibilizado con la importancia de mantener y utilizar instrumentos calibrados durante la preparación de una mezcla estéril con el fin de asegurar que las cantidades añadidas corresponden con lo indicado en la orden de preparación y así garantizar su aptitud de uso.

Calificación de instalaciones, sistemas y equipos (desempeño, diseño, instalación y operación)

Evidencia documental que demuestran que las instalaciones, sistemas críticos, equipos, se diseñaron desempeñan, operan y se han instalado cumpliendo criterios de aceptación previamente establecidos, la calificación debe ser concluida antes de validar los procesos.

- **Perfil propuesto:** Personal que comprenda la importancia de tener y mantener calificados los equipos, instalaciones y sistemas críticos con el propósito de demostrar que se desempeñan cumpliendo criterios de aceptación previamente establecidos y que tanto la instalación como la operación se realizan de acuerdo a las especificaciones de diseño.

Sistemas computarizados⁽⁸²⁾

Cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado, o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.

- **Perfil propuesto:** Personal que comprenda el funcionamiento general de los sistemas computarizados y posea registros de capacitación en operación, con el propósito de evitar errores que puedan impactar directamente la calidad de las mezclas estériles.

Control de cambios⁽⁸³⁾

Evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad de un producto o la información regulatoria sometida.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de utilizar diferentes herramientas de la calidad (5M's, diagrama causa-efecto, árbol de fallas, línea del tiempo, etc.) con el propósito de evaluar correctamente cualquier cambio técnico o regulatorio que pudiera impactar la calidad de la mezcla estéril.

Calificación del personal⁽⁸⁴⁾

Comprobación de que el personal cuenta con la capacitación, educación y experiencia, o combinación de ellas para llevar a cabo las funciones asignadas.

- **Perfil propuesto:** Personal con formación en el área químico farmacéutica y registros de capacitación que demuestren que posee los conocimientos y habilidades necesarias para la preparación de mezclas medicamentosas y/o nutricionales.

Auditorías

Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos.

- **Perfil propuesto:** Profesional con conocimiento en auditorías internas y externas que conoce tanto los flujos de la gestión administrativa como los del proceso concerniente a la preparación de una mezcla estéril en un centro de mezclas en particular, capaz de generar en conjunto con otros profesionales de la salud una opinión favorable en el auditor.

Seguridad

Valoración del beneficio que produce una mezcla parenteral frente a sus posibles riesgos en un momento dado.

- **Perfil propuesto:** Personal capaz de aplicar los conocimientos propuestos con el fin de valorar adecuadamente la relación riesgo-beneficio en el uso de una mezcla estéril, considerando en primer lugar la seguridad del paciente.

Fisicoquímica farmacéutica

Rama de la química que estudia la aplicación de los fundamentos fisicoquímicos involucrados en el desarrollo y diseño de medicamentos.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de resolver problemas de formulación, compatibilidad o solubilidad mediante la aplicación de fundamentos fisicoquímicos.

Buenas prácticas de documentación (BPD)⁽⁸⁵⁾

Elemento de las buenas prácticas de preparación de mezclas estériles, conjunto de lineamientos que indican las acciones a seguir para el correcto manejo de los documentos y sirven como base para el adecuado funcionamiento y desarrollo del sistema de documentación.

- **Perfil propuesto:** Profesional con adiestramiento en BPD's, que comprenda la importancia de tener documentos en concordancia con este elemento y que en caso de ser necesario exista la posibilidad de reconstruir una historia, localización de un elemento o de una actividad por medio de registros de identificación.

Análisis de riesgo⁽⁸⁶⁾

Observación de las actividades de un trabajador en su puesto de trabajo detectando las actividades de mayor a menor riesgo, para determinar medidas de eliminación o control de los riesgos asociados a esas actividades y en caso necesario implementar el uso de EPP.

- **Perfil propuesto:** Personal capaz de detectar un riesgo potencial en su puesto de trabajo, que lo conlleve a exigir medidas de eliminación o control de riesgos asociados a la preparación de una mezcla estéril medicamentosa y/o nutricional, con el propósito de mantener su integridad física/mental como trabajador del centro de mezclas.

Equipo de protección personal (EPP)⁽⁸⁶⁾

Conjunto de elementos y dispositivos de uso personal, diseñados específicamente para proteger al trabajador contra accidentes y enfermedades que pudieran ser causados con motivo de sus actividades de trabajo. En caso de que en el análisis de riesgo se establezca la necesidad de utilizar ropa de trabajo con características, esta será considerada equipo de protección personal.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de percibir riesgos potenciales a los que se encuentra expuesto como responsable de la preparación de mezclas estériles (citotóxicos), por lo tanto comprender el fundamento general y el uso adecuado de los equipos de protección personal utilizados.

Unidad de trabajo controlada⁽⁸²⁾

Espacio físico dentro de un área de manufactura o control de un sistema de aire independiente que permite el control de variables ambientales como temperatura, humedad, dirección de flujo y calidad de aire, en punto(s) específico(s) en donde se realizan operaciones de muestreo, surtido, control microbiológico y exposición de producto a granel.

- **Perfil propuesto:** Personal sensibilizado con la importancia de mantener variables ambientales controladas que pudieran impactar directamente la calidad de las mezclas estériles (p.ej. temperatura, humedad, dirección de flujo y calidad de aire) durante todo el proceso concerniente a la preparación de mezclas medicamentosas y/o nutricionales.

Modelo compartimental

Representación matemática del cuerpo o de una región corporal que se crea para el estudio de los procesos biológicos implicados en la conducta cinética de un fármaco, después de haber sido incorporado al organismo, permitiendo una mejor comprensión de los efectos farmacocinéticos del mismo.

- **Perfil propuesto:** Profesional capaz de comprender la utilidad de un modelo compartimental aplicable a la vía intravenosa (monocompartimental) que mediante el uso de esta representación, facilite la comprensión de la cinética del fármaco en el organismo.

6. Conclusión

Considerando las actividades que realiza el responsable de la preparación de mezclas parenterales estériles, se propuso un perfil profesional adecuado a dichas actividades, como puede observarse las actividades que realiza este profesional, involucran la aplicación de diversos conocimientos, habilidades, actitudes y valores, todos estos destinados a asegurar que las mezclas parenterales tengan y mantengan sus características de identidad, pureza, seguridad, eficacia, calidad y así garantizar su aptitud de uso.

7. Bibliografía

(1) Norma oficial mexicana NOM-249-SSA1-2010, mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su fabricación [en línea]. Diario oficial de la federación, México 2011 [fecha de consulta: 10 de enero del 2015 a las 10:00 h]. Disponible en:

<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Normas/249ssa12010.pdf>

(2) Matute, J.F.; Molero, G.R.; Latasa, M.L. Unidad de mezclas [en línea]. Sociedad española de farmacia hospitalaria (SEFH), España (s.f.) [fecha de consulta: el 10 de enero del 2015 a las 10:40 h]. Disponible en:

<http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/auxiliares/area9.pdf>

(3) Universidad Autónoma de México, facultad de química, México 2015. Recuperado el 10 de enero del 2015 a las 11:20 h, de:

http://www.quimica.unam.mx/cont_espe2.php?id_rubrique=63&id_article=252&color=227AB9&rub2=208

(4) Navarrete, Rocío. Tesis. Descripción de las actividades del qfb en la preparación de mezclas intravenosas en una central de mezclas del sector privado [en línea]. UNAM, FES Cuautitlán, 2008 [fecha de consulta: 10 enero 2015 a las 11:50 h]. Disponible en:

<[http://132.248.9.195/ptd2012/sin_sello/0676886/0676886_A1.pdf#search=%22Descripci%C3%B3n de las actividades del QFB en la preparaci%C3%B3n de mezclas intravenosas en una central de mezclas del sector privado%22](http://132.248.9.195/ptd2012/sin_sello/0676886/0676886_A1.pdf#search=%22Descripci%C3%B3n%20de%20las%20actividades%20del%20QFB%20en%20la%20preparaci%C3%B3n%20de%20mezclas%20intravenosas%20en%20una%20central%20de%20mezclas%20del%20sector%20privado%22)>

(5) Asociación argentina de farmacéuticos de hospital. Preparación y fraccionamiento de medicamentos parenterales [en línea]. Argentina, 2007 [fecha de consulta: 10 de enero del 2015 a las 12:20 h]. Disponible en:

http://www.aafhospitolaria.org.ar/imagenes/descargas/aafh_Norma_de_parenterales_2007_AAFH.pdf

(6) Climente, Mónica; Jiménez, Víctor. N. Manual para la atención farmacéutica [en línea]. Sociedad española de farmacia hospitalaria, España 2005 [fecha de consulta: el 10 de enero del 2015 a las 12:50 h]. Disponible en:

http://sefh.es/bibliotecavirtual/manual_AF/Manual_AF05_3edHpeset.pdf

(7)Federación farmacéutica internacional. Buenas prácticas de educación farmacéutica [en línea]. Netherlands 2000 [fecha de consulta: el 10 de enero del 2015 a las 13:40 h].

Disponible en:

https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=191&table_id=

(8)Organización mundial de la salud (OMS), México 2015. Recuperado el 10 de enero del 2015 a las 13:50 h, de: <http://equipo3qfb.blogspot.mx/2010/10/definicion-de-qfb-segun-la-oms.html>

(9) Universidad Autónoma de Baja California, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 11:10 h, de:

http://fcqi.tij.uabc.mx/usuarios/qfb/perfil_egreso.php

(10)Universidad Autónoma de Campeche, México 2012. Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 11:30 h, de:

http://fcqb.uacam.mx/?modulo_micrositio=paginas&acciones_micrositio=ver&id_pagina=ekJc

(11)Universidad Autónoma de Chiapas, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 12:00 h, de: <http://www.unach.mx/oferta-educativa/licenciaturas>

(12) Universidad Autónoma de Coahuila, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 13:10 h, de:

http://www.admisiones.uadec.mx/aspirantes/wf_repo_me2.aspx?esci=145

(13) Universidad Autónoma Metropolitana, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 13:20 h, de:

<http://www.xoc.uam.mx/oferta-educativa/divisiones/cbs/licenciaturas-posgrados/pplic/qfb/egreso/>

(14) Universidad Autónoma de México, FES Zaragoza, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 13:40 h, de: <http://www.zaragoza.unam.mx/main.php>

(15) Universidad Juárez del Estado de Durango, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 14:00 h, de:

http://www.ujed.mx/portal/Publico/QuiBioTec_Perfil.aspx

(16) Universidad Autónoma del Estado de México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 14:20 h, de: <http://www.uaemex.mx/fquimica/>

(17) Universidad de Guadalajara, México (s.f.). Recuperado el 16 de enero del 2015 a las 14:40 h, de: <http://cuci.udg.mx/quimicofb/perfil-egreso>

(18) Universidad de Guanajuato, México (s.f.). Recuperado el 20 de enero del 2015 a las 13:10 h, de: <http://www.dcne.ugto.mx/>

(19) Universidad Autónoma de Guerrero, México (s.f.). Recuperado el 20 de enero del 2015 a las 13:15 h, de: <http://www.uagro.mx/>

(20) Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, México 2015. Recuperado el 20 de enero del 2015 a las 13:30 h, de:
<http://www.umich.mx/licenciatura-quimico-farmacobiologia.html>

(21) Universidad Autónoma de Nayarit, México 2011. Recuperado el 20 de enero del 2015 a las 14:00 h, de: <http://www.uan.edu.mx/es/quimico-farmacobiologo>

(22) Universidad Autónoma de Nuevo León, México 2015. Recuperado el 20 de enero del 2015 a las 14:20 h, de: <http://www.uanl.mx/oferta/licenciaturas.html>

(23) Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, México (s.f.). Recuperado el 20 de enero del 2015 a las 14:40 h, de: <http://www.cquimicas.uabjo.mx/index.php>

(24) Benemérita Universidad de Puebla, México (s.f.). Recuperado el 22 de enero del 2015 a las 10:00 h, de:
http://cmas.siu.buap.mx/portaI_pprd/wb/EDUCATIVA/quimico_farmacobiologo_1

(25) Universidad Autónoma de Querétaro, México (s.f.). Recuperado el 22 de enero del 2014 a las 10:10 h, de:
<http://www.uaq.mx/index.php/oferta-educativa/programas-educativos/fq/licenciaturas-fq/quimico-farmaceutico-biologo>

(26) Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México (s.f.). Recuperado el 22 de enero del 2014 a las 10:30 h, de:
<http://cienciasquimicas.uaslp.mx/index.php/licenciaturas/carreras/quimico-farmacobiologo>

(27) Universidad Autónoma de Tamaulipas, México (s.f.). Recuperado el 22 de enero del 2015 a las 10:50 h, de: <http://www.uamra.uat.edu.mx/politicas-3.html>

(28) Universidad Autónoma de Yucatán, México 2015. Recuperado el 22 de enero del 2015 a las 11:15 h, de: <http://www.quimica.uady.mx/#>

(29) Universidad Autónoma de Zacatecas, México (s.f.). Recuperado el 26 de enero del 2015 a las 11:10 h, de:

<http://148.217.18.210/ofertaeducativa/view/ofertaEducativa.php?idPrograma=154020&idUnidad=20800>

(30) Secretaría de salud. Ley general de salud (capítulo IV, artículo 224) [en línea]. México 2006 [fecha de consulta el 26 de enero del 2015 a las 12:00 h]. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/lgs/lgs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf

(31) Palomino, Edgar. Industria farmacéutica, formas farmacéuticas (generalidades) [en línea]. México 2011 [fecha de consulta el 28 de enero del 2015 a las 17:00 h]. Disponible en: <http://es.calameo.com/read/0002565869e516bfe2a92>

(32) Alpízar, María del Socorro. Esterilidad (presentación). Facultad de Química, 2014, UNAM.

(33) Alpízar, María del Socorro. Parenterales de gran volumen (presentación). Facultad de Química, 2014, UNAM.

(34) Sánchez, Ernesto. Guía para la administración segura de medicamentos vía parenteral [en línea] hospital “Juan Ramón Jiménez”. España, 2011 [fecha de consulta: 01 de febrero del 2015 a las 16:30 h]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/syrah1977/guia-de-administracion-segura-de-medicamentos-via-parenteral-2011-26601082>

(35) Esteve. J; Mitjans. J; Enfermería. Técnicas clínicas. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002.

(36) Lacasa, C; Giráldez, J; Ildoate, A. Administración intravenosa de medicamentos: aspectos técnicos [en línea], sociedad española de farmacia hospitalaria (SEFH). España, 2006 [fecha de consulta: 01 de febrero del 2015 a las 17:40 h]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/mivyna/miv04.pdf>

(37) Hernández, Letzaida; Pereda, Laura. Mezclas intravenosas [en línea], colegio de farmacéuticos, Venezuela 2015 [fecha de consulta: 01 de febrero del 2015 a las 18:20 h].

Disponible en:

http://colfardmcyem.org/hospitalaria/MEZCLAS_INTRAVENOSAS_Letzaida_Laura.pdf

(38) Lara, Adriana. Tesis. Manual de control de calidad farmacéutica y farmacoterapéutica para mezclas intravenosas [en línea]. UNAM, FES Cuautitlán, 2013 [fecha de consulta: 05 de febrero 2015 a las 16:40 h]. Disponible en:

<http://132.248.9.195/ptd2013/noviembre/0704943/0704943.pdf#search=%22Farmacoterap%C3%A9utica para Mezclas Intravenosas%22>

(39) Fundación cardiovascular de Colombia. Mixmedical, central de mezclas farmacéuticas. (s.f.). Recuperado el 05 de febrero del 2015 a las 17:20 h, de <http://mixmedical.blogspot.mx/>

(40) Pisa farmacéutica. SAFE, centro de mezclas. (s.f.). Recuperado el 05 de febrero del 2015 a las 18:00, de <http://www.safeph.com.mx/mezclas-parenterales/>

(41) Menéndez, María. Guía para el desarrollo de servicios farmacéuticos hospitalarios (preparación de mezclas de uso intravenoso) [en línea]. Sociedad española de farmacia hospitalaria, España 19997 [fecha de consulta: 07 de febrero del 2015 a las 10:00 h].

Disponible en:

<http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ops/mezclasi v.pdf>

(42) Drugs.com (s.f.). Recuperado el 12 de febrero del 2015 a las 16:25 h, de <https://www.drugs.com/drug/interferon-alfa-n3-human-leukocyte-derived.html>

(43)Gomis, Pilar; Valero, María de los Ángeles. Tratado de nutrición clínica, capítulo 7 (nutrición parenteral) [en línea]. Sociedad española de nutrición parenteral y enteral, España 2010 [fecha de consulta 12 de febrero del 2015 a las 16:50 h]. Disponible en:

<http://media.axon.es/pdf/79411.pdf>

(44)Gómez, Carmen; Parra, Paola; García, Francisco. Nutrición parenteral en el paciente quirúrgico [en línea], Fresenius Kabi. España, 2013 [fecha de consulta: 12 de febrero del 2015 a las 17:15 h]. Disponible en:

http://www.fresenius-kabi.es/pdf/nutri_info/Nutri_Info_10.pdf

(45)Celaya, S. Soporte nutricional en el paciente oncológico: nutrición parenteral [en línea]. Hospital clínico de zaragoza, España 2004 [fecha de consulta: 16 de febrero del 2015 a las 16:15 h]. Disponible en:

http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_12.pdf

(46)Mesejo, N.; Carbonell, N.; Castro, O. Conceptos básicos de la nutrición enteral y parenteral, otros abordajes terapéuticos de la malnutrición [en línea]. Servicio de medicina intensiva, hospital clínico universitario de Valencia, España 2010 [fecha de consulta: 16 de febrero del 2015 a las 17:00 h]. Disponible en:

<https://pqax.wikispaces.com/file/view/NUTRICION+ENTERAL+Y+PARENTERAL.pdf>

(47)Centro nacional de excelencia tecnológica en salud (CENETEC). Nutrición parenteral en pediatría [en línea]. Secretaria de salud, México 2008 [fecha de consulta: 20 de febrero del 2015 a las 16:45 h]. Disponible en:

http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/121_GPC_NUTRICION_PARENTERAL_PED/SSA_121_08_EyR.pdf

(48)Gómez, Carmen; Reuss, José Manuel. Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos [en línea]. Novartis consumer health S.A., Barcelona 2004 [fecha de consulta: 20 de febrero del 2015 a las 17:30 h]. Disponible en:

<http://docplayer.es/6224288-Manual-de-recomendaciones-nutricionales-en-pacientes-geriatricos.html>

(49)Centro nacional de excelencia tecnológica en salud (CENETEC). Evaluación y manejo nutricional en el anciano hospitalizado [en línea]. Secretaría de salud, México 2012 [fecha de consulta: 25 de febrero del 2015 a las 16:30 h]. Disponible en:

http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/553_GPC_Nutricixnenadultomayor/GER_EvaluacionNutricionalAncianoHospitalizado.pdf

(50)Santana, Sergio; Barreto, Jesús; Martínez, Carmen; Espinosa, Alicia. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de nutrición parenteral [en línea]. Hospital clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Cuba 2007 [fecha de consulta: 25 de febrero del 2015 a las 17:30 h]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/267403289_DISENO_E_IMPLEMENTACION_DE_UN_ESQUEMA_INTRA_HOSPITALARIO_DENUTRICION_PARENTERAL_II_NUTRICION_PARENTERAL_CENTRAL

(51)Cervera, Mercedes; Urgelés, Joan Ramón. Nutrición parenteral central o periférica [en línea], Hospital universitario “Son Espases”, España, 2012 [fecha de consulta: 28 de febrero del 2015 a las 13:00 h]. Disponible en:

http://www.fresenius-kabi.es/pdf/nutri_info/Nutri_Info_07.pdf

(52)García, A.; Ayúcar, A.; Sagalés, M.; Zarazaga, A. Nutrición parenteral periférica [en línea]. II mesa de trabajo Baxter-sociedad española de nutrición parenteral y enteral (SENPE), España 2007 [fecha de consulta: 28 de febrero del 2015 a las 14:40 h]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22n2/original2.pdf>

(53)Patiño, J.F. Metabolismo, nutrición y shock, 4ª edición [en línea]. Editorial médica panamericana, Bogotá 2006 [fecha de consulta: 02 de marzo del 2015 a las 16:20 h]. Disponible en:

https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=byrA9axJu4kC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Metabolismo,+Nutrici%C3%B3n+y+Shock.+4a+Edici%C3%B3n&ots=fnmkgrYrY&sig=nuTESKxKwcPr2ihK56ik_cK0Thk#v=onepage&q=Metabolismo%2C%20Nutrici%C3%B3n%20y%20Shock.%204a%20Edici%C3%B3n&f=false

(54)Gennaro, Alfonso R. Remington farmacia, 20ª edición, tomo 1 [en línea]. Editorial médica panamericana, Bogotá 2003 [fecha de consulta: 02 de marzo del 2015 a las 16:45 h]. Disponible:

https://books.google.com.mx/books?id=Av4llsyH-qcC&pg=PA289&lpg=PA289&dq=Remington+Farmacia+osmolaridad&source=bl&ots=Vo8vW3Lth8&sig=_TNB3i4dv5w2WTIHbetougBnAA&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjn04n06cPKAhXInYMKHVFgDs8Q6AEIJAC#v=onepage&q=Remington%20Farmacia%20osmolaridad&f=false

(55)Ñuñez, Isela. Nutrición parenteral: macronutrientes, electrolitos y vitaminas [en línea]. Revista gastrohnutp, volumen 13, Colombia 2011 [fecha de consulta: 05 de marzo del 2015 a las 17:00 h]. Disponible en:

<http://revgastrohnutp.univalle.edu.co/a11v13n2s1/a11v13n2s1art6.pdf>

(56)Suárez, Mariela. Consideraciones farmacéuticas a tener en cuenta en la indicación de nutrición parenteral total (NPT) [en línea]. Farmacéutica hospital de niños “Ricardo Gutiérrez”, Argentina 2010 [fecha de consulta: 05 de marzo del 2015 a las 17:45 h]. Disponible en: http://www.aanep.com/docs/consideraciones_farmacaceuticas_NPT.pdf

(57)B. Braun sharing expertise, España (s.f.). Recuperado el 09 de marzo del 2015 a las 16:10 h, de: <http://www.bbraun.es/>

(58) Planas, M.; Puiggrós, C.; Sánchez, I.; Tutusaus, M.; Rodríguez, T.; Pérez, C.; Gómez, R. Empleo de productos listos para su uso (ready to use: RTU) en nutrición parenteral domiciliaria [en línea]. Grupo aula médica, Madrid 2006 [fecha de consulta: 09 de marzo del 2015 a las 17:15 h]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309225689012>

(59)Bustos, Gloria, responsable de farmacovigilancia. Guía de uso Olimel/PeriOlimel (preparación y administración), Baxter S.L., España 2014. Recuperado el 16 de marzo del 2015 a las 17:30 h de: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPC_Oliomel-Periolimel-04-Nov-2014.pdf

(60)Abdel, Aomar; Álvarez, Julia. Guía de actuación: soporte nutricional en el paciente quirúrgico [en línea]. Editorial Glosa, S.L. Nestlé España S.A., 2009 [fecha de consulta: 18 de marzo del 2015 a las 16:12 h]. Disponible en: http://www.aecirujanos.es/images/stories/recursos/publicaciones/publicados_aec/2015/guia_actuacion_soporte_nutricional.pdf

(61)Guía de práctica clínica (GPC). Seguridad en la terapia nutricional especializada. Nutrición parenteral y nutrición enteral [en línea]. Instituto mexicano del seguro social, México 2014 [fecha de consulta 18 de marzo del 2015 a las 16:25 h]. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-713-14-Nutricionparenteralyenteral/713GER.pdf>

(62) Ramírez, Santos; Ramón, Isauro; Domínguez, Arturo; Barba, Citlalli. Respuesta Metabólica al Trauma [en línea]. Medicrit revista de medicina interna y crítica, México 2008 [fecha de consulta: 05 de abril del 2015 a las 17:35 h]. Disponible en: <http://www.medicrit.com/rev/v5n4/54130.pdf>

(63) Elaboración propia consultando: wikipedia (s.f.). Recuperado el 05 de abril del 2015 a las 18:00 h, de: <https://es.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Portada>

(64) Moreno, J.M. Composición de las fórmulas de nutrición parenteral. Nutrición hospitalaria [en línea]. Grupo aula médica, España 2009 [fecha de consulta: 11 de abril del 2015 a las 10:00 h]. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/pdf/3092/309226753009.pdf>

(65) Gomis, Pilar; Valero, María de los Ángeles. Tratado de nutrición: nutrición clínica, tomo IV, capítulo 7: nutrición parenteral [en línea]. Editorial "Panamericana", España 2010 [fecha de consulta: 11 de abril del 2015 a las 11:00]. Disponible en:
<http://media.axon.es/pdf/79411.pdf>

(66) Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [en línea]. Dirección general de cartera básica, Madrid 2014 [fecha de consulta: 17 de abril del 2015 a las 17:00 h]. Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>

(67) Tejeda, Adell; Álvarez, Cebrián, Colomer, Juan. Administración intravenosa de medicamentos: aspectos clínicos [en línea]. Sociedad española de farmacia hospitalaria, España 2006 [fecha de consulta: 17 de abril del 2015 a las 17:45 h]. Disponible en:
<http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/mivyna/miv07.pdf>

(68) Mendoza, Nicandro. Farmacología médica [en línea]. Universidad Nacional Autónoma de México, facultad de medicina, México 2008 [fecha de consulta: 13 de mayo del 2015 a las 18:00 h]. Disponible en:
https://books.google.com.mx/books?id=EUBNE4Y0v9sC&pg=PA120&lpg=PA120&dq=Buxton+ILO.+Farmacocin%C3%A9tica+y+Farmacodinamia.+Din%C3%A1mica+de+la+absorci%C3%B3n,+distribuci%C3%B3n,+acci%C3%B3n+y+eliminaci%C3%B3n+de+los+f%C3%A1rmacos&source=bl&ots=z-tSYXCQjQ&sig=3dZlu-yZNEGHDKGGGfPmoEqH2R0&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwi87Z6b_MPKAhWrnlMKHTYEB28Q6AEIGjAA#v=onepage&q=Buxton%20ILO.%20Farmacocin%C3%A9tica%20y%20Farmacodinamia.%20Din%C3%A1mica%20de%20la%20absorci%C3%B3n%20C%20distribuci%C3

%B3n%2C%20acci%C3%B3n%20y%20eliminaci%C3%B3n%20de%20los%20f%C3%A1rmas
cos&f=false

(69)Tejeda, Adell; Álvarez, Cebrián; Juan, Colomer. Administración intravenosa de medicamentos: aspectos clínicos [en línea]. Sociedad española de farmacia hospitalaria (SEFH), España 2006 [fecha de consulta: 01 de junio del 2015 a las 16:12 h]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/mivvyna/miv07.pdf>

(70)Zaforteza, Concha; Nicolau, Jaime. Generalidades: farmacodinamia y farmacocinética [en línea]. Universidad de las Islas Baleares., España, 2007 [fecha de consulta: 08 de junio del 2015 a las 17:05 h]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/krisssmp1/tema-2farmacocinetica>

(71) Bertram, Katzung. Farmacología básica y clínica. Editorial manual moderno, 8a edición, Colombia, 2002, pp. 48.

(72)Espinosa, Beatriz; Hernández, Teresa; García, Mireya. Guía de compatibilidades en vía parenteral para un hospital de segundo nivel [en línea]. Facultad de estudios superiores "Zaragoza". México, 2010 [fecha de consulta: 12 junio del 2015 a las 13:00 h]. Disponible en: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:w8U9MROUvUYJ:www.enfermeriaaps.com/portal/download/FARMACOLOGIA/Guia%2520de%2520compatibilidades%2520de%2520farmacos%2520en%2520via%2520parenteral.%25202010.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=mx>

(73) R. Murray, Patrick; S.Rosenthal, Ken; A. Pfaller, Michael. Microbiología médica, 5a edición. Elsevier mosby; 2006. pp. 203-212.

(74)Lynne, Amber. Mechanism of action of a novel antifungal compound [en línea]. The University of Mississippi, Oxford 2012 [fecha de consulta: 06 de julio del 2015 a las 16:25 h]. Disponible en: <http://thesis.honors.olemiss.edu/232/1/Mechanism%20of%20Action%20of%20a%20Novel%20Antifungal%20Compound.pdf>

(75) T. Mandigan, Michael; M. Martinko, John; D. Brock, Thomas. Brock biology of microorganisms, 1th ed. Pearson prentice hall, 2006.

- (76) G. Katzung, Bertram. Farmacología básica y clínica. Manual moderno, 8a edición 2002, pp. 915- 947.
- (77) K. Taubenberger, Jeffery; H. Reid, Ann; G. Fanning, Thomas. Capturing a killer flu virus. Scientific american™, USA 2009.
- (78) J. Reina; Peramivir. Un nuevo y potente inhibidor de la neuraminidasa para el tratamiento de las infecciones gripales. Revista española quimioterapia, diciembre 2006; vol. 19 (N° 4): 317-322.
- (79) Entrega de muestras de estabilidad, 039-PT-26-00420 v3.0. Boehringer Ingelheim Promeco.
- (80) Administración del sistema de desviaciones e investigaciones, 039-PNO-00-00006 v18.0. Boehringer Ingelheim Promeco.
- (81) Inspección de procesos de acondicionamiento, muestreo y valoración de producto terminado, 039-PNO-27-00980 v6.0. Boehringer Ingelheim Promeco.
- (82) Liberación de áreas, unidades de trabajo, equipos, sistemas críticos y sistemas computarizados productivos, 039-PNO-27-00991 v3.0. Boehringer Ingelheim Promeco.
- (83) Sistema de control de cambios local, 039-PNO-00-00005 v15.0. Boehringer Ingelheim Promeco.
- (84) Capacitación y calificación del personal, 039-PNO-00-00852 v10.0. Boehringer Ingelheim Promeco.
- (85) Buenas prácticas de documentación, 039-PNO-00-01012 v2.0. Boehringer Ingelheim Promeco.
- (86) Uso de equipo de protección personal, 039-PNO-33-00665 v5.0. Boehringer Ingelheim Promeco.