



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“DETECCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS ERRORES DE
MEDICACIÓN EN LA PRESCRIPCIÓN DE MEZCLAS
INTRAVENOSAS CITOSTÁTICAS EN UN HOSPITAL”**

T E S I S

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

P R E S E N T A:

EDGAR ESPINA JIMÉNEZ

ASESORA: M en FC Ma. Eugenia R. Posada Galarza O.

ESTADO DE MÉXICO, 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**DETECCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN EN LA
PRESCRIPCIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS CITOSTÁTICAS EN UN HOSPITAL**

I.- INTRODUCCIÓN.....	4
II.- HIPOTESIS.....	6
III.- OBJETIVOS.....	6
IV.- GENERALIDADES.....	7
1. Sistema de Dispensación por dosis unitaria de Mezclas Intravenosas Citostáticas.....	7
2. Análisis de prescripción.....	11
2.1 Estudios Retrospectivos y Prospectivos.....	11
3. Errores de Medicación.....	16
3.1 Origen y tipificación de Errores de Medicación.....	16
4. Procedimientos de validación en la prescripción de Mezclas Intravenosas Oncológicas.....	28
5. Importancia clínica de la detección de errores de prescripción.....	32
5.1 Tipificación de la gravedad del Error de Medicación, Problemas relacionados con Medicamentos y/o Morbilidad Farmacoterapéutica.....	34
6. Mezclas Intravenosas Citostáticas.....	38
6.1 Preparación de Mezclas Intravenosas Citostáticas.....	42
6.2 Estabilidad de Mezclas Intravenosas Citostáticas.....	72
7. Riesgos relacionados con los fármacos Citostáticos.....	73
8. Control de Calidad.....	79
V.- METODOLOGÍA.....	84
VI.- RESULTADOS.....	86
VII.- ANÁLISIS.....	104
VIII.- CONCLUSIONES	118
IX.- BIBLIOGRAFÍA.....	120
X.- ANEXOS.....	126

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de diferentes tipos de acontecimientos adversos por medicamentos según su significación clínica.....	33
Tabla 2. Escala para la valoración de la gravedad inicial del Error de Medicación/ Problema Relacionado al Medicamento según la Morbilidad Farmacoterapéutica potencial en el paciente.....	35
Tabla 3. Escala para la valoración de la gravedad final del Error de Medicación/ Problema Relacionado al Medicamento según la Morbilidad Farmacoterapéutica real en el paciente al finalizar el seguimiento.....	37
Tabla 4. Reacciones adversas producidas por la quimioterapia.....	40
Tabla 5. Clasificación de partículas aéreas.....	45
Tabla 6. Límites recomendados de Contaminación Microbiológica.....	45
Tabla 7. Relación entre la Clasificación ISO, la clasificación Eudralex y la Norma Federal US FS 209E.....	46
Tabla 8. Frecuencia mínima de monitorización física.....	52
Tabla 9. Frecuencia mínima de monitorización microbiológica.....	53
Tabla 10. Indumentaria requerida para los diferentes grados de sala.....	56
Tabla 11. Procedimiento de vestido y desvestido del personal.....	68
Tabla 12. Clasificación de los Citostáticos según los efectos de extravasación.....	76
Tabla 13. Tratamiento químico de la extravasación para algunos citostáticos.....	78
Tabla 14. Indicadores de calidad.....	81
Tabla 15. Tipos de cáncer, número de casos, porcentaje de casos, sexo y edad identificados, así como los fármacos citostáticos usualmente empleados.....	86
Tabla 16. Errores de medicación contra porcentaje de casos detectados....	101

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Procedimiento de dispensación de mezclas intravenosas citostáticas.....	10
Figura 2. Fuentes de Error de Medicación y procesos multidisciplinarios para su prevención y la resolución, a.1)prescripción manual; a.2)prescripción electrónica; *Se obvia en prescripción electrónica. CB (código de barras).....	24
Figura 3. Secuencia y origen de las causas relacionadas con la morbilidad farmacoterapéutica registrada en los pacientes.....	25
Figura 4. Cabina de Seguridad Biológica con flujo de aire laminar vertical para fármacos citotóxicos.....	62

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Ejemplo de Modelo de prescripción médica de medicamentos citostáticos.....	126
Anexo 2. Glosario.....	127
Anexo 3. Esquemas terapéuticos empleados en diversos tipos de cáncer Hematológico y no Hematológico.....	131
Anexo 4. Estabilidad química de mezclas intravenosas citostáticas.....	163

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentaje de casos para cada uno de los tipos de cáncer identificados.....	92
Gráfico 2. Errores de Medicación y porcentaje de casos correspondientes.....	102

I INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad con múltiples caras, clínicamente se diferencian más de dos centenares de tipos de cáncer, con diferentes formas de evolución, pronóstico y posibilidades de tratamiento. Para entender el cáncer y combatirlo adecuadamente, tenemos que considerar sus aspectos biológicos, sus efectos sobre las personas que lo padecen y sus repercusiones en la gestión asistencial. Desde un punto de vista asistencial, el cáncer es un objetivo importante tanto por el elevado consumo de recursos que precisa como por la complejidad de las medidas organizativas para su control. Afortunadamente tener cáncer ya no es una sentencia de muerte ni siquiera cuando evoluciona hacia las metástasis. Aunque algunos tumores son todavía refractarios a los tratamientos oncológicos, de forma general, la situación ha cambiado mucho en los últimos años¹.

Todo ello está siendo posible gracias al perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas y terapéuticas. Es ya ampliamente conocido que el diagnóstico en fases tempranas eleva las posibilidades de un tratamiento eficaz y de curación en todos los tumores, teniendo en cuenta que siempre se busca en primer lugar la seguridad y eficacia en los tratamientos².

En la actualidad se disponen de algunos fármacos que actúan frente a alteraciones moleculares específicas y empezamos a poder predecir la respuesta de cada enfermo concreto a cada fármaco y adelantarnos a minimizar su toxicidad, aunque la individualización tiene también otra faceta en Oncología. La atención de los pacientes oncológicos debe ser personalizada, adaptada a sus características y a su medida.

Los tratamientos antineoplásicos son complejos y agresivos, con toxicidades importantes que obligan a mantener un equilibrio entre el beneficio y el riesgo por lo que es de suma importancia la prescripción y así disminuir los errores que se dan durante éste proceso. Esto es un tema de rigurosa actualidad y de preocupación constante para el grupo de farmacéuticos del hospital. Los errores de prescripción están descritos como una de las fuentes mas importantes de errores de medicación³.

Detectar los errores en la prescripción de fármacos antineoplásicos es una labor prioritaria de la farmacia oncológica: dosificaciones incorrectas, omisión involuntaria de algún fármaco en la prescripción o transcripción, administración de dosis subterapéuticas, la variabilidad de la dosis de un mismo fármaco cuando se utiliza frente a distintos tumores, etc. pero también brinda una oportunidad de integración del farmacéutico en el equipo asistencial junto con médicos y enfermeras con el fin de procurar un uso racional de los medicamentos^{1,3}.

Aunque los errores observados con más frecuencia en el ámbito hospitalario son los de administración, transcripción y validación, se ha demostrado que los de prescripción son los que causan un mayor número de acontecimientos adversos en los pacientes³.

Se pretende lograr que los errores de medicación durante la prescripción de oncológicos tengan un menor grado de incidencia gracias la detección por parte del farmacéutico en una central de mezclas intravenosas ubicada en el Hospital ABC (American British Cowdray) y con la ayuda de los médicos y enfermeras implicados en el proceso de validación-dispensación y administración posterior.

Y a su vez analizar la contribución del servicio de farmacia en la detección de éstos en tratamientos contra el cáncer y proponer alternativas al seguimiento terapéutico de los mismos con lo cual se pretende mejorar la salud de la comunidad.

II HIPÓTESIS

La detección y análisis de errores de medicación en la prescripción de mezclas intravenosas citostáticas sirve como apoyo al personal involucrado en la terapia oncológica, haciendo más seguras y eficientes estas actividades.

III OBJETIVO GENERAL

Detectar y analizar los errores de medicación en la prescripción de mezclas intravenosas citostáticas a través de un estudio prospectivo en el Hospital ABC (American British Cowdray) para establecer lineamientos de control que permitan disminuir estos errores de manera que se racionalice la terapia.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Revisar en las diferentes fuentes de información, las pautas que permitan llevar a cabo el estudio de detección y análisis de errores de medicación en la prescripción de mezclas intravenosas citostáticas.
- Llevar a cabo la revisión de órdenes médicas oncológicas y solicitudes de mezclas intravenosas citostáticas con el fin de detectar errores de medicación en el proceso de prescripción.
- Identificar y evaluar las situaciones reales de solicitud de mezclas intravenosas citostáticas, así como las causas, factores y problemáticas de los errores de medicación.
- Evaluar la legislación sanitaria existente tanto nacional e internacional que regule la manipulación de agentes antineoplásicos.
- Elaborar propuestas que ayuden a la reducción de errores de medicación durante la prescripción de medicamentos citostáticos.

IV GENERALIDADES

1. SISTEMA DE DISPENSACIÓN POR DOSIS UNITARIA DE MEZCLAS INTRAVENOSAS CITOSTÁTICAS

Todas las mezclas intravenosas incluyendo las de citostáticos que son prescritas por el médico son consideradas como Dosis Unitaria, ya que se generan individualizando y ajustando las dosis para cada paciente.³⁷ El proceso de distribución por dosis unitaria inicia cuando llega al servicio de farmacia una prescripción u orden médica que implica la administración de una mezcla intravenosa, entonces se pone en marcha un mecanismo de trabajo para su preparación y dispensación, el cual incluye las siguientes etapas:^{4,5}

1. Recepción de la prescripción médica
2. Revisión farmacéutica (elaboración del perfil intravenoso)
3. Realización de cálculos farmacéuticos
4. Elaboración de etiquetas de identificación de cada mezcla intravenosa
5. Preparación de la mezcla intravenosa
6. Acondicionamiento, distribución y conservación

El sistema de dispensación se ilustra en la Figura No.1 (p. 10).

• *Recepción de la prescripción médica*

El servicio de Farmacia recibe las órdenes médicas, las cuales incluyen generalmente toda la medicación indicada, ésta es revisada por el farmacéutico, quien retiene una copia (para el expediente del paciente) y el original lo remite a la Central de Mezclas para su preparación.

- **Revisión farmacéutica**

A partir de la prescripción médica el farmacéutico elabora el perfil intravenoso , con el objeto de llevar un mejor control y seguimiento de la quimioterapia del paciente. El perfil intravenoso es un documento en donde se anotan tanto los datos del paciente (como son: nombre, edad, sexo, diagnóstico, peso, alergias, cama, número hospitalario, servicio), así como los datos de la mezcla intravenosa (medicamento citostático, dosis, solución intravenosa, caducidad, fecha y hora de preparación y administración, volumen total, velocidad de infusión, farmacéutico responsable de la preparación). Este documento es útil para detectar interacciones farmacológicas, reacciones adversas, dosificaciones incorrectas o fuera de protocolo y problemas de compatibilidad y estabilidad de las mezclas intravenosas citostáticas, se debe revisar y actualizar diariamente, para evitar la duplicidad de prescripciones.^{4,5,6}

- **Etiquetado**

Las etiquetas deben diseñarse de tal forma que se asegure la máxima legibilidad, contraste, durabilidad y en un color o sello distintivo que permita diferenciar con claridad una mezcla intravenosa citostática de quimioterapia de una que no lo es. El nombre del medicamento y la concentración deben ser las partes más destacadas de la etiqueta, conteniendo también los datos del paciente.⁴⁰ Las etiquetas deberán colocarse en el sentido en que se facilite su lectura, en el caso de jeringas e infusores, la etiqueta no debe tapar la escala de graduación.⁵

- **Acondicionamiento, distribución y conservación**

Estas operaciones se realizan en el área de acondicionamiento de la Central de Mezclas, en donde las mezcla intravenosa citostática se empacan con cubiertas de plástico (bolsas) que se cierran por autosellado o por termosellado (selladora eléctrica), las cuales pueden ser transparentes u opacas (sí el medicamento es fotosensible). Se conservan en refrigerador (4-8 °C) o a temperatura ambiente, según

la estabilidad del preparado.⁹ Las mezclas preparadas y acondicionadas se clasifican por pacientes, horarios de administración y Unidades de enfermería del Hospital a donde serán destinadas.⁵

La dispensación y distribución de los medicamentos citostáticos preparados estará a cargo de los farmacéuticos:

- Se entregarán los citostáticos preparados corroborando los nombres de pacientes y números de cama o habitación y servicio.
- Todos los días se confeccionará un listado global de los pacientes que reciben tratamiento y de los medicamentos citostáticos preparados y luego se archivará en una carpeta. Estos listados diarios servirán como control de dispensación y serán firmados por la enfermera o auxiliar que los reciba.
- La dispensación de infusores requiere precauciones especiales. Los farmacéuticos son responsables de la programación y dispensación para la administración domiciliaria. En estos casos, el farmacéutico confeccionará un listado de control con agenda de dispensación donde se anotará la fecha de entrega del siguiente infusor.
- Durante la distribución de citostáticos se tendrá especial cuidado con los envases de vidrio para evitar que se dañen.

Las mezclas intravenosas citostáticas se entregarán al personal de enfermería quien se encargará de efectuar una revisión del preparado, de su conservación, manipulación, administración y eliminación de residuos evitando cualquier riesgo de contaminación. Cuando al paciente se le administra este medicamento a domicilio, se recomienda que la enfermera se encargue de entregar a un miembro de la familia o al propio paciente los preparados, acompañados de información verbal más un folleto informativo.

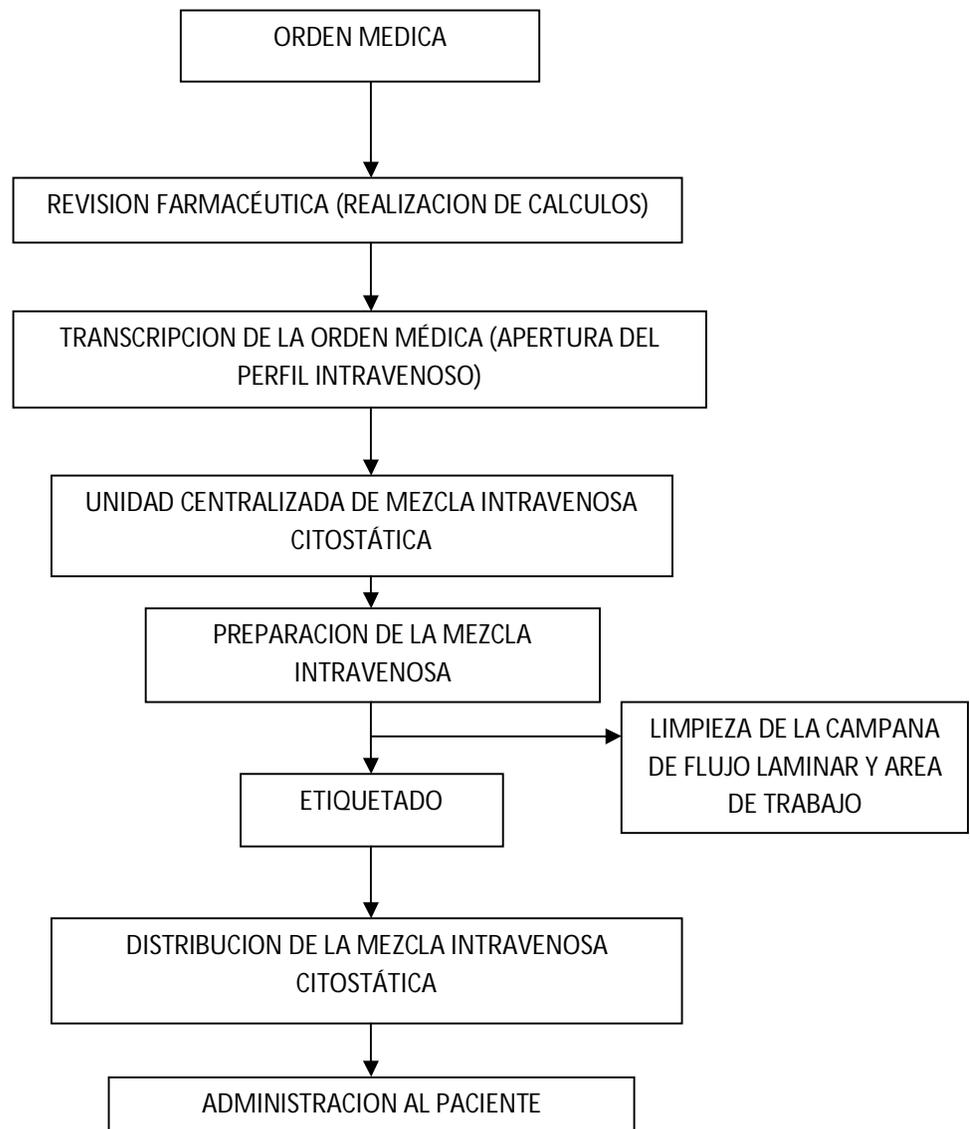


Figura No. 1.- Procedimiento de dispensación de mezclas intravenosas citostáticas

2. ANÁLISIS DE PRESCRIPCIÓN

Se entiende por prescripción médica el documento normalizado por el cual los facultativos médicos legalmente capacitados prescriben la medicación al paciente anotando las advertencias pertinentes que pueda considerar el médico dirigidas al farmacéutico para su dispensación por el área de farmacia⁷.

2.1 ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y PROSPECTIVOS

ESTUDIOS RETROSPECTIVO

El objetivo principal de los estudios retrospectivos es probar alguna hipótesis planteada sobre la etiología de una enfermedad, es decir, que estos se dedican al análisis de una presunta relación entre algún factor o característica sospechosa y el desarrollo de cierto padecimiento⁷.

Los estudios retrospectivos se realizan basándose en observaciones clínicas, o a través de análisis especiales, estos revisan situaciones de exposición a factores sospechosos, comparando grupos de individuos enfermos (casos), con grupos de individuos sanos (controles). A partir de la frecuencia observada en cada uno de los grupos expuestos al factor en estudio se realiza un análisis estadístico. Si luego de haber realizado un análisis estadístico de los datos, se logra determinar la presencia del factor en estudio, entonces se puede realizar una asociación entre dicho factor y la enfermedad^{7,8}.

Básicamente se puede decir que este tipo de estudios busca las causas a partir de un efecto que ya se presentó. Los estudios retrospectivos parten de un efecto y regresan a buscar la causa. Es como si fuésemos hacia atrás, por esto es retrospectivo.

Hay algo que debemos tener claro y es que toda investigación realizada con datos del pasado no es un estudio retrospectivo, ya que no se debe enfatizar en la fecha que esto sugiere sino en la secuencia con la que el investigador observa los diferentes fenómenos del estudio^{7,8}.

Los estudios de casos y controles aparecen con mucha frecuencia en la literatura médica, su realización es económica además de rápida, puesto que se utiliza información ya recolectada, sin embargo, con mucha frecuencia es el investigador quien va coleccionando los casos y los controles^{7,8}.

Este tipo de estudio nos permite medir diversos factores como por ejemplo: la proporción de casos con el factor, proporción de controles con el factor, proporción de casos sin el factor, proporción de controles sin el factor, fuerza de asociación entre las variables, precisión de la fuerza de asociación, entre otras^{7,9}.

Además posee las siguientes ventajas: son bien rápidos, de bajo costo, fáciles desde el punto de vista metodológico, se logra profundizar en el estudio de variables, son de mucha utilidad a la hora de estudiar enfermedades raras. Pero como es normal en todo estudio, también existen desventajas, tales como: con frecuencia están sujetos a sesgos (errores que afectan las observaciones de una investigación), mide solo de manera indirecta el riesgo de la enfermedad, generalmente estudian una o muy pocas variables y son inapropiados para medir variables intermedias o modificadas en el tiempo^{7,8,9}.

Colección retrospectiva de datos

Simplemente se podrían describir como, estudios que se realizan a partir de fuentes secundarias, tales como: archivos, historias clínicas de hospitales, cementerios, registro civil, informes de laboratorio, entre otras. En muchos casos la información ha sido captada por otros con anterioridad.

ESTUDIOS PROSPECTIVO

Este estudio posee una característica fundamental: es la de iniciarse con la exposición de una supuesta causa y posteriormente seguir a través del tiempo a una población determinada hasta determinar o no la aparición del efecto. Este tipo de estudio es muy utilizado en epidemiología⁷.

Cuando se realiza un estudio prospectivo, una vez planteada la hipótesis, se define la población que participará en la observación, esta puede ser a partir de un grupo de edad, individuos que practican una profesión e inclusive a todo un sector o comunidad. Se dividen los grupos en función de su exposición o no a un supuesto factor causal, el cual puede ser un factor individual, ambiental o ambos⁷.

La población sujeta al estudio (expuesto y no expuesto), se observa a través del tiempo. El seguimiento se realiza mediante la aplicación de cuestionarios, exámenes clínicos periódicos, seguimiento de registros especiales y rutinarios, entre otros. La duración del seguimiento varía de algunos meses hasta varios años, hasta que se presente el efecto postulado en nuestra hipótesis^{7,8}.

Diversas situaciones como los recursos económicos disponibles, tamaño de la población estudiada, disponibilidad de facilidades diagnósticas, entre otras situaciones, deben considerarse en torno al periodo que tardará el estudio. Su mayor utilidad radica en la prueba de hipótesis sobre la etiología de enfermedades más o menos comunes. Este tipo de estudio, además de que permiten medir múltiples variables para estimar el riesgo que representa cada una de las variables en la génesis de la enfermedad, también evitan el sesgo de memoria y contribuyen a medir la incidencia y el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad^{7,10}.

Los problemas de este tipo de estudio son relativos al alto costo, su periodo de latencia y a que durante su realización se llegue a producir un descubrimiento que "tumba" la hipótesis planteada inicialmente, la que dió origen al estudio^{7,8,9,10}.

En la selección del grupo de estudio se deben tener en cuenta los siguientes factores: disponer de un grupo de alta exposición, los grupos de exposición deben tener facilidades especiales, de preferencias estudiar exposiciones ambientales. Aunque existen diversas dificultades, como: problemas con la comparación interna, comparación con otros grupos y la comparación con la población general^{7,10}.

Tipos de estudios prospectivos:

1. **Concurrentes.** Los grupos expuestos se obtienen tanto de la población general como de grupos selectos de población, es decir, se utilizan grupos expuestos no solo de grupos selectos de población, sino también de la población general.
2. **No concurrentes.** En estos la cohorte de seguimiento es histórica. El seguimiento es hacia atrás. Se pueden realizar en poblaciones de censos tomadas del pasado, así como de registros oficiales como no oficiales. También se utilizan grupos selectos de poblaciones expuestos y no expuestos a un determinado factor^{7,10}.

Colección prospectiva de datos

En la colección prospectiva de datos, como su nombre lo indica, la información se obtiene directamente de la fuente, tan pronto como esta se genere. Este estudio tiene ventajas en la colección de datos, ya que los datos son captados por el propio investigador, esto hace que los datos sean más confiables. Pero no se deben confundir con los estudios prospectivos, ya que no son iguales.

De entre las actividades rutinarias efectuadas por el farmacéutico, destaca la monitorización de las prescripciones farmacológicas de cada enfermo ingresado en el hospital. Esta actividad permite identificar posibles problemas relacionados con la terapéutica farmacológica, así como prevenirlos o resolverlos, según sea el caso. Con la intervención del farmacéutico se pretende optimizar la prescripción minimizando el riesgo para el paciente y aumentando, de esta manera, la calidad asistencial. La implicación del farmacéutico en la monitorización de la terapéutica farmacológica supone la necesidad de comunicar a los médicos aquellas incidencias detectadas en las prescripciones, en cuanto a propuestas de

sustitución de un principio activo por otro, modificación de dosis, frecuencia, vía de administración, etc^{7,10}.

Durante este proceso, el farmacéutico clínico dispone de la opción de registrar comentarios acerca de las incidencias que se detecten sobre las prescripciones farmacológicas de cada paciente. Todas las observaciones realizadas quedan reflejadas en el documento de la orden médica y/o en la gráfica de enfermería. Este hecho permite que durante el pase de visita diario el médico pueda acceder fácilmente a la información remitida por el farmacéutico con referencia a las prescripciones del día anterior.

En la terapia farmacológica frente al cáncer, se manejan un número relativamente pequeño de fármacos, por lo que se podría suponer que el riesgo de cometer errores en su uso, sería menor que en otras patologías. Sin embargo, este tipo de terapia entraña una gran complejidad por los siguientes motivos:

1. Gran diversidad de protocolos para tratar los tipos de tumores más frecuentes.
2. Coexistencia de protocolos de investigación con escalada de dosis o de protocolos de modificación de intensidad de dosis.
3. Variabilidad de dosis de un mismo fármaco cuando se utiliza frente a distintos tumores.
4. Utilización de estos fármacos, en donde la dosis no está claramente establecida.

Esto, unido a la presión asistencial que existe en la mayoría de los hospitales, hace que aumente la probabilidad de que se cometan errores en el sistema de utilización de estos medicamentos (selección, prescripción, validación, preparación, dispensación, administración y seguimiento) y al mismo tiempo disminuye la probabilidad de que puedan ser detectados antes de que produzcan daño al paciente^{10, 11}.

3. ERRORES DE MEDICACIÓN

Un error de medicación es cualquier actuación, prevenible, que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estas actuaciones pueden estar relacionadas con los procedimientos, con la práctica profesional, con el medicamento y con los sistemas, incluidos fallos en la prescripción, comunicación, preparación, etiquetado, envasado, dispensación, administración o seguimiento de la evolución del paciente¹².

3.1 ORIGEN Y TIPIFICACIÓN DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN

La ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) en cuestiones hospitalarias se enfoca en el rol que juega el farmacéutico en el proceso de medicación, por lo cual está enfocada en seis pasos en el proceso de uso y medicación: prescripción, transcripción, dispensación, administración, monitoreo y educación del paciente, y año con año, ésta sociedad se enfoca en dos de los seis pasos mencionados. Algunos autores han sugerido distintos sistemas de categorización. En muchos de los casos, la diferencia radica en primeramente la nomenclatura. A continuación se muestran algunas de las causas de errores de medicación basada en seis categorías comúnmente vistas por el ISMP (Institute for Safe Medication Practices)^{13,14}.

1. Comunicación fallida
2. Práctica de distribución de medicamento pobre
3. Mal cálculo de dosis
4. Problemas de medicamentos e instrumentos
5. Administración errónea del medicamento
6. Poca educación del paciente

1. Comunicación fallida

Letra

La ilegibilidad de la letra o bien problemas ortográficos pueden confundir la distinción entre dos medicamentos con nombres similares. Además que muchos medicamentos suenan parecido, especialmente cuando se habla por teléfono, pronunciación mala o mala pronunciación. Los problemas son cuando el medicamento es administrado por la misma vía y en la misma dosis.

Medicamentos con nombre similar

Mezclar los nombres son más de un tercio de los errores de medicación reportados a la USP MERP (U.S. Pharmacopeia Medication Errors Reporting Program) y sus colegas publicaron los nombres de más de 1 000 productos que han sido confundidos con otros. Por ejemplo, cuando el medicamento gastrointestinal Losec (omeprazol) fue anunciado en USA, prescripciones médicas fueron leídas equivocadamente frecuentemente como Lasix (furosemida). El fabricante y la FDA recibieron muchos errores reportados que la FDA tuvo que ordenar el cambio de nombre.

Ejemplos de “suena como” en nombres de medicamentos que han causado errores de medicación incluyen al Bristaxol (paclitaxel) un agente citostático, suena como Paxil (paroxetina). En nombres genéricos también pueden causar problemas, aun cuando el nombre del medicamento es claro. Dado el gran número de medicamentos disponibles, es esperado que no se conozcan a fondo todo. Así, cuando se enfrentan con un nombre nuevo (ejem; Losec) el que lo lee automáticamente piensa en Lasix, un producto con el cual está familiarizado. Esta tendencia natural se le llama “tendencia de confirmación.”

Ceros y puntos decimales

Escribir de prisa las prescripciones puede causar problemas, aun cuando el nombre del medicamento es claro. Una prescripción médica de “vincristina 2.0 mg” fue leída mal por personal clínico como “20 mg” porque el punto decimal fue confundido en la orden médica. El paciente murió después de recibir una sobredosis masiva. En otro caso, un niño recibió 0.17 mg de digoxina en lugar de 0.017 mg porque el punto decimal fue colocado mal durante el cálculo de la dosis. Los ceros son una frecuente causa de sobredosis. Falta de ceros antes de un punto decimal lleva un error de dosis.

Sistema métrico

Cuando el sistema métrico no es reforzado como un método estándar para expresar dosis, la substitución puede contribuir a un error. Por ejemplo, una enfermera necesita 1/200 grano (0.3 mg) tabletas de nitroglicerina en lugar de 2 x 1/100 grano (0.6 mg cada una, o 1.2 mg dosis total).

Abreviaciones

Los errores de medicación ocurren comúnmente por un error para estandarizar abreviaturas. Si una abreviación es idiosincrática, esta puede no ser encontrada aun si el lector consulte un diccionario médico. Los problemas también existen con el uso de la computadora la ayuda nemotécnica y siglas usadas para designar regímenes de quimioterapias de cáncer.

La abreviatura con el gran potencial de causar daño de ser el uso de la “U” para la palabra “units (unidades)”. Los pacientes han sufrido daño y muertes debido a la confusión que crea “U” como cero 0 o a los números 4 y 6.

Muchas de las abreviaciones tienen varios significados o son fácilmente mal leídas. “D/C” es comúnmente usado para indicar ambas “descarga” y “discontinuo.” No es siempre posible entender en qué contexto está escrito.

Las compañías farmacéuticas inadvertidamente contribuyen a los problemas de confusión con abreviaturas. Una compañía usaba “HS” como parte de un nombre de un estrógeno para designar que es la mitad de la potencia del medicamento. Cuando algunas enfermeras y farmacéuticos vieron las prescripciones, ellos pensaron que “HS” significaba *hora somni (hora de dormir)*. Los pacientes erróneamente recibieron la potencia completa a la hora de dormir.

Ordenes médicas ambiguas o incompletas

Un error de medicación fatal ocurrió en el Dana Farber Cancer Institute en Boston, Massachusetts. Una mujer que estaba siendo tratada de cáncer de mama metastásico murió por cardiotoxicidad después de una sobredosis de medicación. La medicación en cuestión, ciclofosfamida, fue pedida en una dosis de “4 g/m² días 1-4. El médico entendió que un total de 4 g/m² en un periodo de 4 días (1 g/m² diario por 4 días). Otros médicos lo interpretaron como 4 g /m² cada día por 4 días. En el día 4, la paciente recibió un total de 26.8 g de ciclofosfamida en lugar de 6.25 g—una sobredosis masiva.

Las órdenes médicas incompletas causan ambigüedad. Ejemplos incluyen situaciones en donde la ruta de administración, dosis o dosificación no está especificada. Por ejemplo, un médico escribió para un recién nacido “digoxina 1.5 cc.” No especificó que tan concentrado, aun cuando había dos tipos de presentación en los Estados Unidos (ámpulas de 0.5-mg/mL en 2 mL ; y 0.1mg/mL en 1 mL , la cual es designada a pacientes pediátricos). La enfermera administró la incorrecta. Teniendo las dos la misma concentración o dosis por peso métrico especificada en la receta, una sobredosis pudo ocurrir.

2. Mala distribución de medicamentos

Una unidad de distribución de medicamento ha demostrado que reduce la incidencia de errores de medicación. Así como un sistema que evita fallas, su intención es identificarlos por parecido para que puedan ser identificados. Con el sistema de dosis-unidad, las órdenes se visualizan en una pantalla y son transcritas por farmacéuticos y enfermeras. Las dosis son preparadas, empaçadas, selladas y checadas por personal y dispensadas a las enfermeras, las cuales realizan un chequeo adicional para mayor precisión.

Recientemente, muchas instalaciones y hospitales han eliminado ciertos aspectos del sistema como parte de los esfuerzos para reducir costos. Hoy en día, vías de dosis-múltiple han tomado el lugar de dosis-unidad. Si la vía incorrecta está a punto de usarse o una jeringa no está sellada, ya no hay un sistema que cheque o detecte estos problemas. La probabilidad que se presente un error parecido incrementa. El problema no es que un departamento es más preciso que otro, pero ha sido checado unas veces menos a través del sistema.

Las etiquetas generadas por computadoras también pueden ser causa de errores. Si un farmacéuta entrega un medicamento confiado en la etiqueta hecho por una computadora pero la prescripción está mal ingresada, un error será inevitable. Un equipo automático al no tener un chequeo también puede causar un problema severo. Hasta el modo en que están ordenados los medicamentos pueden afectar la precisión. Por ejemplo, tener un producto peligroso cerca de uno que no lo sea y que sean parecidos han sido causas de varios accidentes letales al confundirlas.

Conceder el acceso a los medicamentos al personal sin capacitación, sin supervisión; puede causar problemas serios. En algunos hospitales que no tienen farmacéuticos o médicos en horarios nocturnos, enfermeras han entrado a la

farmacia a horas no regulares y han equivocado medicamentos causando lesiones a los pacientes.

3. Mal cálculo de dosis

El mal cálculo de la dosis es particularmente común con medicamentos usados en pacientes pediátricos y con productos administrados por vía intravenosa. Estudios demuestran que errores en los cálculos de dosis en pediátricos no solo son comunes sino que potencialmente graves: éstos errores ocurren un 15% de las ocasiones.

4. Problemas relacionados con medicamentos y dispositivos médicos

Los profesionales de la salud tienen la costumbre de leer la etiquetas 3 veces: cuando obtienen un artículo, al usarlo, o cuando lo regresan al almacén o lo descartan. Los problemas relacionados con las etiquetas o el empaque son el segundo motivo de errores reportados por la USP. En total son el 20% de todos los reportes. Algunas veces el etiquetado a destiempo suele ser una de las problemáticas. El problema es que empaquetan artículos parecidos y los mezclan. En el Veterans Administration Hospital en Omaha, Nebraska., tres pacientes tuvieron un paro cardiorrespiratorio al recibir mivacurio en lugar de metronizadol (antibiótico). La mano facturadora empacó cada artículo con la etiqueta del otro.

El nombre correcto del medicamento no estaba en la etiqueta. Y se tuvo este error varias veces, hasta que descubrieron que el error provenía del empaque, el cual estaba errado además de que no era visible por el diseño del empaque.

EL diseño de los medicamentos facilita, en vez de evitar los errores de medicación algunas veces. Muchas muertes han ocurrido a causa de la concentración equivocada de dextrosa que fue colocada en el componente y no fue revisada adecuadamente.

Las bombas de infusión, incluyendo las usadas para pacientes controlados con analgesia, también presentan retos de seguridad. Rangos de dosificación y concentración han sido desprogramados, las líneas se cruzan entre dos canales de infusión resultando una infusión del medicamento incorrecto, el fluido de soluciones sin control, que sucede cuando la abrazadera del control de fluido no está cerrada después de que el set intravenoso es retirado de la bomba, han sido causa de muchas muertes y heridas.

5. Administraciones erróneas

Tener el medicamento correcto para el paciente correcto y la vía correcta es esencial. Los pacientes son algunas veces mal identificados aun con las medidas de seguridad correctas. Los medicamentos pueden ser administrados por la vía incorrecta. Por ejemplo, medicamentos líquidos orales como el Kaopectate han sido administrados vía intravenosa. Gotas para el oído han sido puestas en los ojos y gotas de ojos en los oídos. Medicamentos tópicos han sido tragados.

6. Poca educación del paciente de la medicación

Los profesionales de la salud que brindan información a los pacientes tienen un rol importante para asegurar el uso seguro de los medicamentos. Los pacientes que saben para que sirven cada uno de los medicamentos, como deben ser tomados, como se ven y cómo funcionan son excelentes para minimizar la posibilidad de errores de medicación. Es esencial para los pacientes que sean informados acerca de sus medicamentos y cuidar todos los puntos ya mencionados. Los pacientes deben ser motivados a preguntar y recibir información satisfactoria.

El proceso de detección de errores de medicación (EM) comprende la identificación de cualquier actuación prevenible que puede causar daño al

paciente (*morbilidad farmacoterapéutica*) o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos (PRM), cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor, y que incluye tanto los errores de *omisión* como los de *actuación* (ver figura 2).

Un *error de medicación* puede ser, según su estado¹⁵:

- **Error de Medicación potencial:** circunstancias o acontecimientos con capacidad de causar un error.
- **Error de Medicación real:** cuando ya se ha producido en cualquiera de las fases del proceso de utilización de medicamentos.

El momento en que se actúe de la secuencia cronológica relacionada con la morbilidad farmacoterapéutica (figura 3) ayuda a tipificar diferentes situaciones, tal y como se diferencian a continuación¹⁵:

- a) Identificar una circunstancia con capacidad de producir un error de medicación (potencial).
- b) Identificar un error de medicación real (ya se ha producido en fase de prescripción, dispensación, etc) y que no llega a alcanzar al paciente pero, de haber sucedido, no produciría un problema relacionado al medicamento (dosis aisladas de fármaco de amplio índice terapéutico).
- c) Identificar un error de medicación real (ya se ha producido en fase de prescripción, dispensación, etc) y que no llega a alcanzar al paciente pero, de haber sucedido, produciría un problema relacionado al medicamento (potencial).
- d) Identificar un problema relacionado con el medicamento real que tiene como origen un error de medicación (real), como sucedería cuando éste ya ha alcanzado al paciente, y que aún no ha llegado a provocar morbilidad farmacoterapéutica en el paciente (morbilidad farmacoterapéutica potencial).
- e) Identificar morbilidad farmacoterapéutica (real) en el paciente (efecto clínico negativo o subóptimo), que se debe a un problema relacionado al medicamento (por ejemplo, dosis alta de fármaco nefrotóxico).

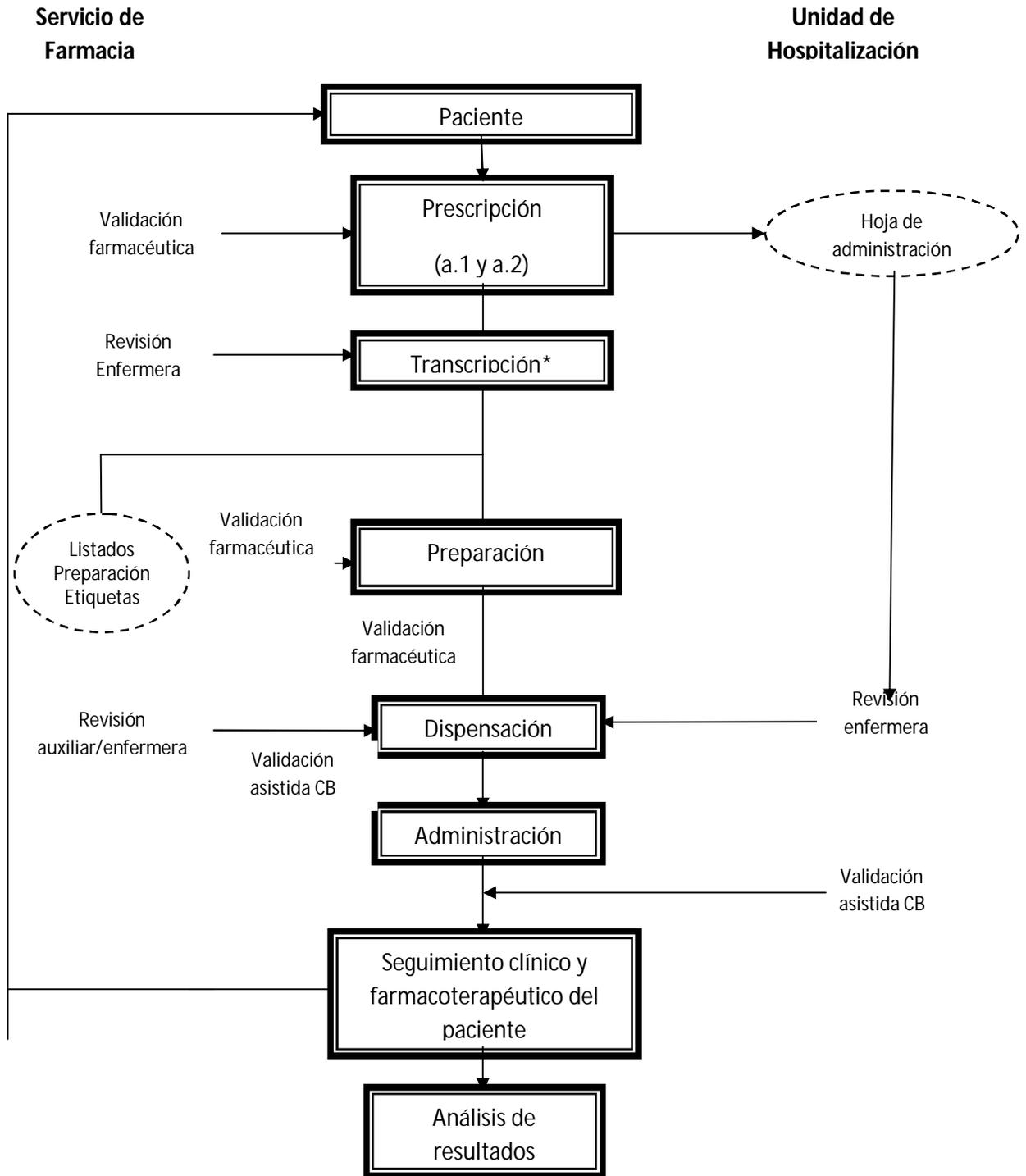


Figura No. 2.- Fuentes de errores de medicación y procesos multidisciplinarios para su prevención y/o resolución. a.1) prescripción manual; a.2) prescripción electrónica; * Se obvia en prescripción electrónica. CB (código de barras).

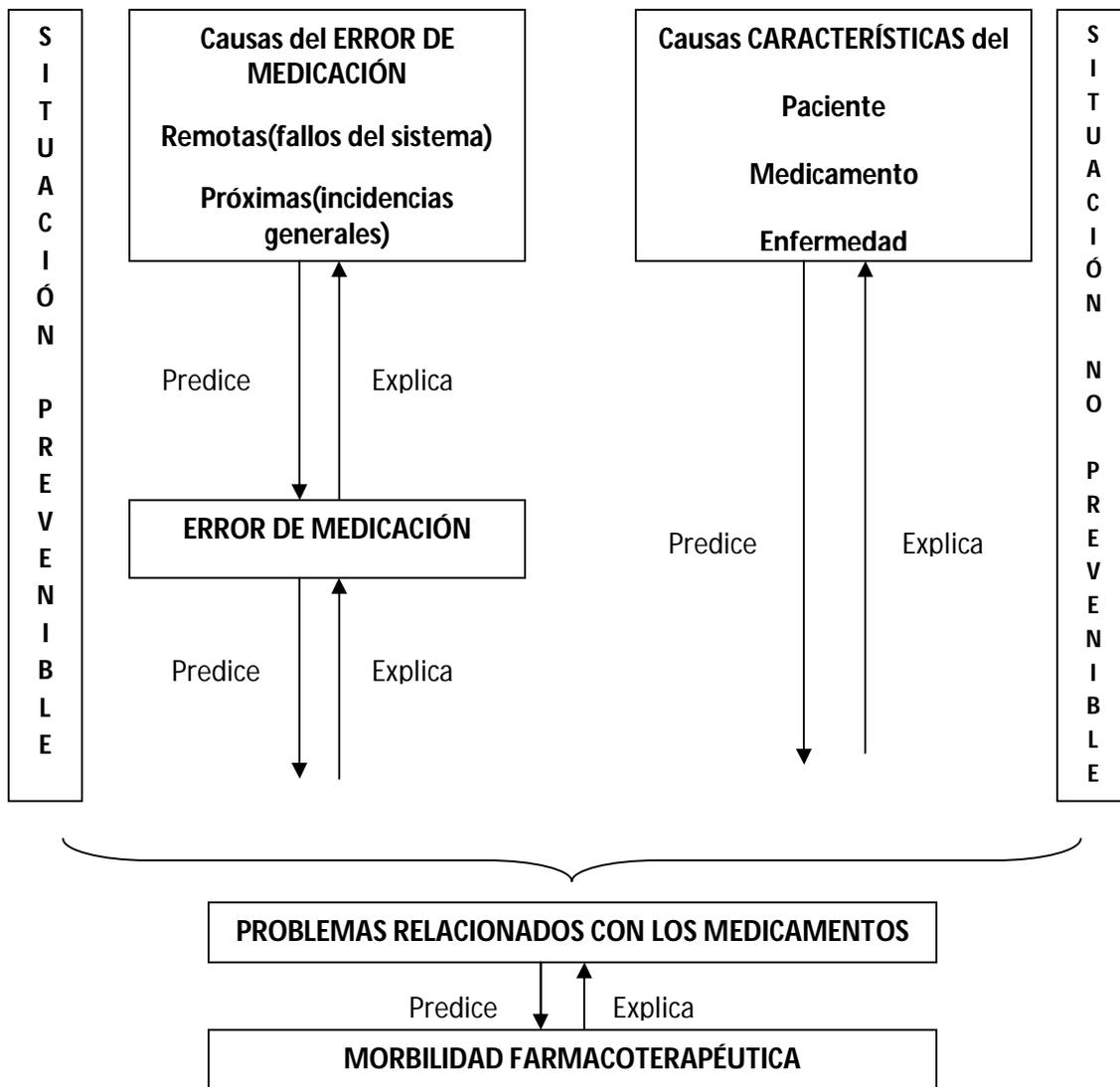


Figura No. 3 .- Secuencia y origen de las causas relacionadas con la morbilidad farmacoterapéutica registrada en los pacientes.

Para la tipificación del Error de Medicación, se consideran imprescindibles los siguientes elementos¹⁵:

- **Fase del sistema de utilización de medicamentos en que se produce**
- **Medicamento, esquema, protocolo o medicamentos implicados (nombre comercial y forma de presentación)**
- **Categoría del Error de Medicación (omisión o actuación)**
- **Tipo de Error de Medicación :**

1. Dosis (omitida, duplicada o errónea)
2. Medicamento (omitido o erróneo)
3. Horario
4. Intervalo posológico
5. Vía de administración (intravenosa, oral, otras)
6. Velocidad de administración
7. Método de administración
8. Condiciones de preparación (mezclas intravenosas...)
9. Duplicidad
10. Duración del tratamiento
11. Otro

- **Causa próxima (inmediata) del Error de Medicación^{15,16}:**

1. Falta de conocimiento sobre el medicamento
2. Falta conocimiento sobre paciente
3. Incumplimiento de normas/protocolos
4. Fallos de memoria/descuidos
5. Prescripción ilegible/incompleta
6. Identificación del paciente
7. Revisión de prescripción
8. Transcripción en la Unidad de Hospitalización
9. Transcripción en el Servicio de Farmacia

- 10.Preparación en la Unidad de Hospitalización
- 11.Preparación en el Servicio de Farmacia
- 12.Revisión de la dispensación
- 13.Uso de equipos administración
- 14.Seguimiento inadecuado

- **Causa remota (fallos del sistema)^{15,16}:**

1. Difusión de la información
2. Logística (recepción, altas,..)
3. Prescripción manual
4. Prescripción informatizada
5. Transcripción manual
6. Transcripción informatizada
7. Almacenamiento de medicamentos
8. Comunicación inter o intra-servicios
9. Falta de estandarización
10. Dotación de personal o asignación de tareas
11. No determinada
12. Otra

- **Si alcanza o no al paciente**
- **Gravedad (repercusiones clínicas reales o previstas en el paciente)**
- **Personal implicado**

4. PROCEDIMIENTOS DE VALIDACIÓN EN LA PRESCRIPCIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS ONCOLÓGICAS

Idealmente los farmacéuticos deberían recibir las prescripciones en formato electrónico o al menos impresas. En cualquier situación, la prescripción debe cumplir con los siguientes criterios de seguridad de medicamentos¹⁷:

1. Todas las prescripciones deben escribirse con el nombre genérico completo del fármaco.
2. No deben utilizarse abreviaturas (por ejemplo, no es aceptable utilizar CDDP para Cisplatino).
3. Escribir completa la palabra “unidades”, ya que la letra “U” puede confundirse con un cero.
4. En el caso de decimales, siempre se debe utilizar el cero antes de la coma (por ejemplo 0,5 mg y no escribir .5 mg). Por el contrario, nunca utilizar ceros después de la coma (por ejemplo escribir 2 mg y no escribir 2.0 mg).

En la medida de lo posible, el farmacéutico oncólogo clínico, responsable de revisar la prescripción de quimioterapia no debe ser el mismo que realiza su preparación. Deben realizarse tantas validaciones independientes como requiera el proceso de validación. Deben desarrollarse procedimientos normalizados de trabajo que incluyan documentación con registro de la firma que certifica que todas las revisiones requeridas se han realizado. Debe registrarse cualquier problema detectado y corregido, para permitir el análisis posterior y establecer posibles acciones preventivas futuras.

La Institución puede desarrollar una hoja de trabajo estandarizada (hoja preimpresa) por paciente que registre la fecha, datos demográficos del paciente, régimen de quimioterapia, dosificación y volúmenes de cada fármaco y cualquier otro dato relevante^{17,18}.

Validación Clínica

Se recomienda que un farmacéutico clínico valide la prescripción antes de preparar la quimioterapia. Este farmacéutico debe trabajar con otros profesionales sanitarios a fin de garantizar un tratamiento farmacoterapéutico óptimo en los pacientes oncológicos. El trabajo clínico que requiere este proceso de validación supera el alcance de este documento, pero se recuerda que hay varias validaciones esenciales y que deben realizarse antes de iniciar el proceso de preparación¹⁸.

Régimen de Quimioterapia

El régimen de quimioterapia prescrito debe documentarse en la historia clínica del paciente. La Institución debe desarrollar un conjunto de protocolos normalizados disponibles para su utilización. El farmacéutico debe trabajar con otros profesionales sanitarios en el diseño de los protocolos o esquemas farmacoterapéuticos de antineoplásicos y de tratamientos de soporte, dirigidos a la provisión de una farmacoterapia óptima para los pacientes con cáncer¹⁷.

Para mantener la mejor práctica posible, es importante que estos protocolos de tratamiento sean revisados y actualizados con regularidad. Tanto para situaciones de incumplimiento de un protocolo normalizado como para la utilización de un protocolo no normalizado, debe seguirse un procedimiento consensuado. Es recomendable que las desviaciones de los protocolos normalizados se produzcan únicamente después de consultar con el médico responsable del paciente. Para cada tratamiento individual, el farmacéutico debe validar el número de ciclo, el día del ciclo y que haya transcurrido el tiempo adecuado desde la última administración¹⁸.

El farmacéutico debe documentar las modificaciones acordadas incluyendo las referencias manejadas para este fin (nivel de evidencia).

Perfil del Paciente

Es recomendable establecer y mantener en el Servicio de Farmacia los datos de los pacientes que están recibiendo quimioterapia. Para conseguir este objetivo de forma efectiva, los farmacéuticos deben contar con un acceso fácil y rápido a los parámetros de los pacientes, que incluyan talla, peso, superficie corporal calculada, médico prescriptor, diagnóstico y estadio, régimen de quimioterapia, indicación, datos de laboratorio relevantes, alergias y reacciones adversas a fármacos, historia farmacoterapéutica y tratamiento actual. Esta información debe estar actualizada, y consultarse previamente a cada nueva administración de quimioterapia¹⁸.

Superficie Corporal del Paciente

El Servicio de Farmacia debe disponer de procedimientos para revisar el valor de superficie corporal calculada por el prescriptor. Idealmente debe ser una función automatizada del aplicativo informático que se utilice para el procesamiento de las prescripciones citotóxicas. Debe desarrollarse un procedimiento normalizado de trabajo que incluya la documentación firmada de la realización de esta doble validación. También debe documentarse cualquier actuación correctiva ejecutada por el farmacéutico¹⁹.

Cálculos de Dosificación

La prescripción debe revisarse respecto al régimen normalizado de quimioterapia prescrito. Las dosis calculadas por el prescriptor deben ser validadas de nuevo por el farmacéutico utilizando el valor de superficie corporal. También debe considerarse la función renal y hepática y cualquier posible interacción entre

fármacos. Si es posible, los cálculos deben estar automatizados mediante la prescripción informatizada y disponerse en la historia clínica del paciente. Las instituciones pueden decidir fijar una dosis máxima diaria y definir dosis máximas acumuladas dentro del proceso de validación. Debe documentarse que esta validación se ha realizado y registrarse cualquier actuación correctiva realizada^{15,19}.

Premedicación

Debe comprobarse que se han incluido en la prescripción del tratamiento antineoplásico la premedicación adecuada. Esta medicación puede incluir pautas antieméticas, antihistamínicos, esteroides, fluidos y diuréticos²⁰.

Parámetros de Laboratorio

Se recomienda que el farmacéutico revise los parámetros de laboratorio previo al inicio de la preparación citotóxica. Esto incluye un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos y, cuando sea aplicable, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, pruebas de función hepática, pulmonar y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

A medida que estén disponibles nuevos agentes, pueden requerirse otras pruebas. Si la quimioterapia se prepara con antelación, deben aplicarse procedimientos estrictos que garanticen que la quimioterapia no se dispensa o bien no se administra hasta que los resultados de laboratorio son revisados y validados, ya sea por el farmacéutico o por el médico prescriptor^{20,21}.

5. IMPORTANCIA CLÍNICA EN LA DETECCIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN

Al detectar errores de medicación en las prescripciones cuidamos la salud del paciente, ya que existen errores que pueden afectar la salud e integridad del paciente. En este campo puede intervenir el farmacéutico coordinando esfuerzos en la prevención de errores en la medicación con fármacos potencialmente peligrosos como lo son los medicamentos citostáticos.

Por lo que al hablar de importancia clínica nos referimos al daño que pueda generar un error de medicación sobre el paciente (morbilidad farmacoterapéutica).

TIPIFICACIÓN DE LA MORBILIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

Este concepto hace referencia a la consecuencia, resultado o efecto clínico del problema relacionado con el medicamento/error de medicación, en el paciente. Si el paciente se identifica con consecuencias clínicas por el problema relacionado con el medicamento se registra como morbilidad farmacoterapéutica real y si aún no la presenta como morbilidad farmacoterapéutica potencial. Cuando el origen del problema relacionado con el medicamento es un error de medicación, la morbilidad farmacoterapéutica será *prevenible*. Si se identificaron otros orígenes del problema relacionado al medicamento, la morbilidad farmacoterapéutica se clasificará como *no prevenible*¹⁵.

Tanto si la morbilidad farmacoterapéutica se registra como falta o fallo del tratamiento o como efecto *adverso*, se recomienda utilizar para su clasificación un sistema oficial que incluya el órgano o sistema afectado y el grado. En este manual se sigue la CTCAE v3.0 (“Common Terminology Criteria for Adverse Events”) del NCI (“National Cancer Institute”)²².

La causalidad entre un acontecimiento adverso y un medicamento puede clasificarse en seis categorías, según el algoritmo de la Sociedad Española de Farmacovigilancia basado en el desarrollado por Karch y Lasagna: *definitiva, probable, posible, improbable, condicionado e inclasificable*²².

En la tabla 1 se describen diferentes tipos de morbilidad farmacoterapéutica, con y sin significación clínica que ayudan a la toma de decisiones¹⁵.

Tabla No. 1.- Descripción de diferentes tipos de acontecimientos adversos por medicamentos según su significación clínica.

Acontecimientos Adversos por Medicamentos con significación clínica
<p>Acidemia: Reducción del pH por debajo de 7,2. Alcalemia: Aumento del pH por encima de 7,55. Anemia severa: Reducción de la hemoglobina por debajo de 7 g/dL. Bradicardia severa: frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto. Cetoacidosis diabética: glucosa en sangre mayor que 400 mg/dL, acompañado de disminución de pH (menor que 7.35) y del HCO₃ (menor que 22 mEq/L), elevación del anión GAP (menor que -2 ó mayor que 2) con síntomas clínicos (poliuria, vómitos, letargia). Crisis hipertensiva: Tensión arterial diastólica mayor que 120 mmHg o tensión arterial sistólica mayor que 200 mmHg. Excesiva anticoagulación: Valores de INR (razón normalizada internacional) mayor o igual a 4, acompañados de síntomas clínicos y mayor que 6 con o sin sintomatología hemorrágica. Fibrilación auricular: Aumento de la frecuencia cardíaca por encima de 160 latidos por minuto. Hemorragia mayor: Hemorragia interna o externa masiva (tracto gastrointestinal o urogenital). Hipercalcemia: calcio corregido según albuminemia superior a 14 mg/dL. Hiperuricemia: ácido úrico en sangre por encima de 15 mg/dL Hipocalcemia: calcio corregido según albuminemia inferior a 7 mg/dL. Hipoglucemia: glucosa en sangre inferior a 50 mg/dL, acompañado de síntomas (palidez, sudoración, ansiedad, palpitaciones). Hipopotasemia: potasio plasmático inferior a 2,5 mEq/L. Insuficiencia renal aguda o deterioro de la función renal asociada a fármacos: Insuficiencia renal aguda: incremento de la creatinina plasmática (doble del valor basal o</p>

aumento menor o igual que 0.5 mg/dL); incremento de la concentración plasmática de potasio; acidosis metabólica y retención de agua y sodio. Deterioro de la función renal: si sólo cumple el primer criterio.

Leucopenia: leucocitos inferiores a 2.500 células/milímetro cúbico.

Neutropenia: neutrófilos inferiores a 500 células/milímetro cúbico.

Sedación o somnolencia excesiva: valor inferior a siete en la escala de Glasgow o superior a cuatro en la escala de Ramsey.

Trombopenia: plaquetas inferiores a 20,000 células/mm³ cúbico.

Acontecimientos Adversos por Medicamentos sin significación clínica

Hiperfosfatemia: concentración plasmática de fósforo por encima de 5 mg/dL

Hiperglucemia moderada: valores de glucosa en sangre por encima de 180 mg/dL mantenidos durante más de 5 días.

Hipermagnesemia: concentración plasmática de magnesio entre 4 y 6 mg/dL

Hipertensión: tensión arterial sistólica superior a 180 mmHg durante más de 5 días.

Hipertrigliceridemia: triglicéridos en sangre entre 400 y 1000 mg/dL

Hipofosfatemia: concentración plasmática de fósforo entre 2,5 y 1 mg/dL.

Hipomagnesemia: concentración plasmática de magnesio inferior a 1,2 mg/dL

Hipopotasemia leve: potasio plasmático entre 2,5 y 3,5 mEq/L

5.1 TIPIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ERROR DE MEDICACIÓN, PROBLEMA RELACIONADO CON EL MEDICAMENTO Y/O MORBILIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

En la fase de identificación del problema relacionado con el medicamento o error de medicación puede registrarse un valor para la *gravedad inicial* (GI), en función de la morbilidad farmacoterapéutica real (presente en el momento de identificación) o la máxima prevista (potencial) en el paciente. Ahora bien, la gravedad que se registrará para el paciente será siempre la máxima gravedad potencial asignada al problema relacionado con el medicamento o error de medicación identificado, de acuerdo con criterios claramente predeterminados y consensuados con todos los profesionales que participan en el Programa de Atención Farmacéutica. Como *gravedad final* (GF) se registrará el valor en el paciente al finalizar el problema relacionado al medicamento. Este resultado permite evaluar, en términos de gravedad evitada, el impacto del farmacéutico.

Para su clasificación, se propone la escala de 1 a 5 que describen las tablas 2 (*gravedad inicial*) y 3 (*gravedad final*)^{15,22}.

<p>Tabla 2. Escala para la valoración de la gravedad inicial del Error de Medicación/Problema Relacionado al Medicamento según la morbilidad farmacoterapéutica potencial en el paciente.</p>
<p><i>1. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que no provocaría daño o que provocaría daño reversible (sin cambio en signos vitales) que requeriría aumento de monitorización.</i></p> <p>Ejemplos: error de dispensación de dosis aislada de un fármaco con baja probabilidad de producir daño en el paciente; actuaciones con impacto en eficiencia exclusiva o fundamentalmente: paso de vía IV a oral sin retirada de acceso intravenoso, ajuste de dosis de fármacos a viales completos; recomendaciones de monitorización farmacocinética sin necesidad de cambio de posología; dosis baja (menor o igual 0.5) de fármaco de baja utilidad terapéutica ; dosis alta (menor que 4 veces) de fármaco de amplio índice terapéutico ó menor que 1.5 si alta probabilidad de daño.</p>
<p><i>2. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que provocaría daño reversible (sin cambio en signos vitales) que requeriría modificación del tratamiento.</i></p> <p>Ejemplos: reacción alérgica a un fármaco sin alta probabilidad de afectación sistémica (alergia leve bien documentada, alergia leve no documentada con fiabilidad o documentada a otro fármaco con baja sensibilidad cruzada); paso de vía intravenosa a oral con retirada de acceso intravenoso; paso de nutrición parenteral total a nutrición enteral sin retirada de acceso intravenoso; dosis baja (mayor que 0.5) de fármaco de alta utilidad terapéutica; dosis alta (4-10 veces) de fármaco de amplio índice terapéutico ó 1.5-4 si alta probabilidad de daño; dosis alta (menor que 1.5 veces) de fármaco de estrecho índice terapéutico.</p>
<p><i>3. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que</i></p>

provocaría daño reversible que requeriría tratamiento adicional, ingreso hospitalario o aumento de la estancia.

Ejemplo: reacción alérgica a un fármaco con alta probabilidad de afectación sistémica (alergia moderada bien documentada, alergia moderada documentada a otro fármaco con alta sensibilidad cruzada); paso de nutrición parenteral total a nutrición enteral con retirada de acceso venoso; dosis baja (menor o igual 0.5) de fármaco de alta utilidad terapéutica; dosis alta (mayor que 10 veces) de fármaco de amplio índice terapéutico ó 4-10 si alta probabilidad de daño, dosis alta (1.5-4 veces) de un fármaco de estrecho índice terapéutico ó 4-10 veces con baja probabilidad de daño irreversible; extravasación de citostáticos con lesión reversible.

4. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que provocaría daño irreversible o discapacitante en el paciente.

Ejemplo: dosis alta (mayor que 10 veces) de fármaco de amplio índice terapéutico con alta probabilidad de daño irreversible o discapacitante; dosis alta (4-10 veces) de fármaco de estrecho índice terapéutico o más de 10 veces con baja probabilidad de causar o contribuir a la muerte; dosis baja de fármaco de alta utilidad terapéutica con alta probabilidad de daño irreversible o discapacitante, teratogenia mayor, extravasación de citostáticos con lesión irreversible.

5. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que provocaría la muerte del paciente

Ejemplo: dosis alta (mayor que 10 veces) de un fármaco de estrecho índice terapéutico con alta probabilidad de causar o contribuir a la muerte; administración intratecal de medicamento contraindicado por dicha vía: vincristina.

¹Considerar diagnóstico presuntivo o definitivo, gravedad de la patología, situación clínica, indicación y eficacia del tratamiento, tratamiento sinérgico o único...

²Considerar incidencia y gravedad del efecto adverso más frecuente o más grave, factores de riesgo/predisponentes de morbilidad, relación dosis máxima/dosis actual, situación clínica...

Tabla 3. Escala para la valoración de la gravedad final del *Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación* según la morbilidad farmacoterapéutica real en el paciente al finalizar el seguimiento.

1. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que no ha provocado daño o que ha provocado daño reversible (sin cambio en signos vitales) pero ha requerido aumento de monitorización.

2. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que ha provocado daño reversible (sin cambio en signos vitales) pero ha requerido modificación del tratamiento.

3. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que ha provocado daño reversible que ha requerido tratamiento adicional, aumento de la estancia o ingreso hospitalario.

4. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que ha provocado daño irreversible o discapacitante.

5. Problema Relacionado al Medicamento/Error de Medicación que ha provocado la muerte del paciente.

6. MEZCLAS INTRAVENOSAS CITOSTÁTICAS

Los fármacos citotóxicos son sustancias químicas que afectan al crecimiento y la proliferación de células, la mayoría de ellos se unen directamente al material genético en el núcleo de las células, o afectan a la síntesis de las proteínas celulares. Por lo general, los fármacos citotóxicos no distinguen entre células normales y células cancerosas. Los fármacos citotóxicos se administran con frecuencia a pacientes inmunodeprimidos y debido a que la mayoría de estos fármacos son mielosupresores, los pacientes presentan alto riesgo de desarrollar infecciones graves²³.

Los medicamentos citostáticos empleados en la quimioterapia son químicamente distintos y se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción en:²⁴

- Agentes alquilantes: mostazas nitrogenadas, etilaminas, nitrosureas, etc.
- Antimetabolitos: antagonistas de folatos, de bases púricas y pirimídicas.
- Productos naturales: alcaloides de la vinca, derivados del podofilo, enzimas, etc.
- Antibióticos: cromomicinas, glucopéptidos, naftacénicos, etc.
- Misceláneos: complejos de metales pesados, citoprotectores, hormonas, etc.

El mecanismo de acción por el cual los citostáticos suprimen la proliferación de neoplasias, se basa en la inhibición de uno o más fase del ciclo celular. El ciclo celular se refiere a las 5 fases del crecimiento y replicación celular que ocurre durante su ciclo de vida²⁴.

Los agentes alquilantes por ejemplo se unen al ADN dentro del núcleo de la célula afectando la mitosis, los antimetabolitos sirven de substratos falsos en las rutas bioquímicas del proceso de división celular, y los alcaloides de plantas ejercen su acción uniéndose a la tubulina e inhibiendo el ensamblaje de los microtúbulos²⁴.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS TÓXICOS

El objetivo de la quimioterapia es alcanzar una toxicidad selectiva frente a las células tumorales manteniendo las células normales del huésped. Sin embargo, en pocas excepciones, los citostáticos también afectan a otras células del organismo provocando toxicidad. Existen factores que pueden contribuir al desarrollo de la toxicidad como son:

- El tipo de medicamento citostático
- La dosis

- El protocolo de administración
- La vía de administración
- Factores intrínsecos del paciente.

Los citostáticos afectan con gran rapidez a las células en división, desafortunadamente las dosis para lograr una respuesta terapéutica máxima son tóxicas, es por esto que las células normales que se dividen activamente como médula ósea, piel, mucosa gastrointestinal (folículos pilosos) y tejido fetal, son las más susceptibles de intoxicación.^{24,25} Los medicamentos que producen toxicidad con más frecuencia son: los alcaloides de la vinca los cuales producen neurotoxicidad, la ciclofosfamida e ifosfamida producen cistitis hemorrágica y mielosupresión, las antraciclinas producen cardiomiopatías, la bleomicina fibrosis pulmonar y la asparaginasa reacciones alérgicas. En la tabla 4 se muestran los efectos adversos más frecuentes

Es importante que los pacientes conozcan que su medicación puede producir efectos adversos, por lo que debe existir vigilancia, cuidado y educación del paciente por parte del químico farmacéutico y del resto de los profesionales de salud.^{24,25}

Tabla No. 4.- Reacciones adversas producidas por la quimioterapia.²⁴

Depresión de médula ósea	La mielosupresión es factor limitante de la dosis, la Leucopenia y la trombocitopenia son indicadores de depresión medular
Náuseas y vómito	Los citostáticos estimulan la zona cerebral desencadenando al quimiorreceptor que afectó al centro del vómito.
Esomatitis	Es una inflamación de la mucosa bucal. Son signos de estomatitis el eritema y edema, que

	pueden progresar a úlceras dolorosas.
Alopecia	Estos medicamentos dañan los folículos pilosos, por lo que los pacientes pueden perder parte o todo el cabello, incluyendo el cuero cabelludo, pestañas, cejas, vello de axilas y pubis.
Diarreas y estreñimiento	La diarrea se debe a la irritación directa de la mucosa intestinal a causa de la muerte de células en división rápida, que recubren el aparato digestivo. El estreñimiento es un síntoma temprano de neurotoxicidad.
Piel y mucosas	La dermatitis y la extravasación

En casi todos los tumores malignos es más eficaz el empleo de dos o más citostáticos combinados que el tratamiento con un sólo agente. Los requisitos que deben cumplirse son que los medicamentos de una combinación no sumen sus efectos tóxicos en el mismo tejido; al mismo tiempo tengan diferentes mecanismos de acción a nivel celular y molecular y de ser posible, tengan efecto antineoplásico aditivo o sinergista sobre el tumor por tratar²⁵. En la sección de Anexos (ver Anexo 3) se muestran algunos esquemas de quimioterapia, tanto esquemas individuales, como esquemas combinados

Un principio importante para el uso de quimioterapia es que se usen dosis altas en tiempos cortos, con intervalos de descanso entre cada ciclo terapéutico, para permitir la recuperación de tejidos normales. A largo plazo, debido al efecto acumulativo del tratamiento, podrá haber un grado de inmunodeficiencia, así como toxicidad en tejidos normales, cuya magnitud dependerá de la naturaleza de los fármacos y la duración del tratamiento.²⁵

Vías y formas de administración

La quimioterapia se administra a través de diferentes vías, entre ellas se encuentran: oral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intratecal, e intracavital.²⁶

La vía más común es la intravenosa. La distribución de fármacos en el sistema venoso a través de un equipo de infusión colocado vía periférica o central, comprende diferentes formas de administración entre ellas se encuentran:²⁶

- **En bolo (inyección directa):**

Son aquellos que se preparan en jeringas de volúmenes entre 0.1 y 50 ml y se administran en forma directa a la vena (entre 3 y 10 minutos).

- **Perfusión intermitente:**

Se diluyen en bolsas de PVC (cloruro de polivinilo) o EVA (etileno vinil acetato), y se administran generalmente a través de los brazos laterales generalmente entre 30 minutos a 2 horas).

- **Perfusión continua:**

Recomendada sólo si el fármaco no es vesicante, las mezclas intravenosas se preparan diluyendo el medicamento en contenedores de cloruro de polivinilo, etileno vinil acetato o vidrio en volúmenes mayores a 100 ml, y son infundidos durante varias horas (24 horas).

Casi todos los antineoplásicos se administran por vía intravenosa diluidos en soluciones salinas o glucosadas. La preparación de mezclas intravenosas con citostáticos entraña un riesgo para la persona que la realiza, especialmente si es su trabajo habitual, por ello este tipo de mezclas, deben prepararse en un sitio adecuado denominado Central de mezclas dedicado exclusivamente a ello, provisto

de características específicas, con flujo aéreo laminar, así como contar con equipo de seguridad para la protección del personal que manipula estos medicamentos.^{26,27}

Por esta razón, cuando se preparan citotóxicos vía parenteral y con el fin de prevenir la contaminación microbiana, se deberán cumplir estrictamente los procedimientos asépticos. Además, el hecho de que muchos de estos agentes tengan estrecho índice terapéutico, exige garantizar su correcta preparación. Los Servicios de Farmacia deben implantar y cumplir procedimientos de revisión estrictos.

6.1 PREPARACIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS CITOSTÁTICAS

INSTALACIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN ESTÉRIL DE CITOTÓXICOS Y EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL

Las instalaciones para la reconstitución de agentes citotóxicos deben asegurar tanto la protección del producto como la protección de los manipuladores. La manipulación aséptica de los fármacos debe realizarse en un ambiente controlado a fin de garantizar la esterilidad del producto final. Se requieren medidas de protección adicional para garantizar la seguridad de los preparadores²⁸.

INSTALACIONES

Debido al riesgo de contaminación, la reconstitución citotóxica debe ser realizada en una sala dedicada exclusivamente a esa tarea con equipos igualmente exclusivos para este proceso y exclusivamente lo podrá realizar el personal del Servicio de Farmacia entrenado y calificado en estos procesos²⁸.

La estructura de la instalación citotóxica debe diseñarse para permitir el acceso fácil y adecuado del personal y equipos de limpieza. Las superficies de la sala

deben diseñarse para minimizar la generación de partículas y evitar su acumulación. El diseño debe facilitar su limpieza efectiva. Las paredes deben recubrirse con una superficie suave, duradera, con alumbrado incorporado al techo y con la menor cantidad posible de repisas o estantes sobresalientes. Los suelos deben ser en lo posible no porosos y continuos, sin cortes o separaciones. Se ha comprobado que las baldosas de vinilo atrapan y retienen fármacos. Debe contarse con instalaciones para el lavado ocular de emergencia para uso del personal²⁸.

Los ojos contaminados deben someterse a irrigación sostenida con un irrigador ocular comercial o con cloruro sódico (0,9%). Debido al potencial daño por presión de agua en los ojos, no se recomienda irrigar el ojo directamente desde un grifo abierto. También se debe considerar la instalación de una ducha de emergencia^{28,29}.

CLASES DE SALA LIMPIA

Las normas internacionales ISO 14644-1 hacen una clasificación general de la sala limpia (“Clase”)³⁰. Esta clasificación se basa en el máximo nivel de contaminación por partículas. Para medicamentos estériles, la clasificación de la sala debe referirse a la clasificación (“Grado”) generada por “EudraLex Good Manufacturing Practices” (Normas de correcta Fabricación de Eudralex), Fabricación de Productos Medicinales Estériles y el borrador de directrices PIS/S se aplica a la industria farmacéutica mientras que las directrices preliminares de PIC/S se dirigen a los Servicios de Inspección Farmacéutica de los que dependen los Servicios de Farmacia de hospital^{31,32}.

Esta clasificación tiene en cuenta tanto la contaminación por partículas como la microbiológica. La sala debe estar diseñada para facilitar la asepsia en el manejo y preparación de tratamientos citotóxicos, así como soportar, en caso de surgir fallos en la cabina de seguridad biológica/aislador, derrames en el exterior de los mismos. Los requerimientos de “Clase” o de “Grado” de los ambientes dependerán del tipo de preparación y del equipo utilizado.

La preparación de los medicamentos citotóxicos estériles se puede definir como una preparación aséptica y con el uso de técnicas asépticas se realiza en un ambiente Grado A. En la Tabla 5 (contaminación por partículas) y en la Tabla 6 (contaminación microbiológica) se indican las características de un ambiente Grado A. El ambiente Grado A corresponde aproximadamente a la Clase 5 de las normas ISO³³.

TABLA 5. Clasificación de Partículas Aéreas

	En reposo		En funcionamiento	
GRADO	Número máximo permitido de partículas/m ³ igual a o superior a			
	0.5 µm	5µm	0.5µm	5µm
A	3500	1	3500	1
B	3500	1	350 000	2000
C	350 000	2000	3 500 000	20000
D	3 500 000	20000	NO DEFINIDO	NO DEFINIDO

TABLA 6. Límites Recomendados de Contaminación Microbiológica.

GRADO	Muestra de Aire ufc/m³	Placas de sedimentación(90 mm de diámetro) ufc/4 hrs	Placas de contacto (55 mm de diámetro) ufc/bandeja	Impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

En la Tabla 7 se resume la relación entre la clasificación ISO³¹, la clasificación EudraLex³², y la norma federal 209E de los EEUU, con relación a la contaminación por partículas.

Tabla 7. Relación entre la Clasificación ISO³¹, la Clasificación EudraLex³² y la Norma Federal US FS 209E³³.

Número máximo permitido de partículas/m³ igual a o superior					
Grado/Clase	0.1µm	0.2µm	0.3µm	0.5µm	5µm
Clase 5 ISO (US FS 100)	100 000	23 700	10 200	3520	29
Grado A y B (en reposo)	/	/	/	3500	1
Clase 7 ISO (US FS 10.000)	/	/	/	352 000	2930
GRADO C				350 000	2000
Clase 8 ISO (US FS 100.000)	/	/	/	3 520 000	29 300
GRADO D				3 500 000	20 000

Nota: La norma Federal US FS 209E ha sido sustituida por la norma ISO 14644-1. teniendo en cuenta que tal vez algunos proveedores y usuarios no han realizado el respectivo cambio, estos datos se suministran solo a modo de información. Tanto las cabinas de flujo laminar como los aisladores son capaces de garantizar el ambiente Grado A. La principal diferencia entre estas dos tecnologías viene dada en los requerimientos del ambiente inmediato al equipo utilizado.

El llenado de productos esterilizados al final del proceso, debe realizarse en un entorno al menos de Grado C. Debe destacarse que la antesala a una sala de presión positiva puede estar bajo Clase 8 ISO (ver Tabla 7) pero una antesala que lleve a una sala de presión negativa debe cumplir al menos con el criterio de Clase 7 ISO (ver Tabla 7) de manera que el aire dirigido hacia el ambiente de presión negativa esté bajo la misma Clase 7 ISO (ver Tabla 7). Debe instalarse un indicador de presión de fácil monitorización para garantizar que la sala está correctamente presurizada. La cabina de seguridad biológica y el aislador para la preparación aséptica deben expulsar el 100% del aire hacia el exterior mediante filtración HEPA^{31,32,33}.

GRADIENTES DE PRESIÓN

De acuerdo con la fracción 797 de la USP no existe alternativa para la presión en la sala de preparación; por tanto la presión debe ser negativa y además es necesario establecer gradientes de presiones dentro de la instalación de preparación citotóxica con el doble objetivo de proteger a los operarios y de mantener la esterilidad del producto parenteral. Existen dos posibilidades: gradientes de presión positiva y negativa con el entorno inmediato.

(a) Gradiente de Presión Positiva

La presencia de presión de aire positiva en la sala de preparación y la presión de aire negativa en las esclusas estancas y en la antesala, motiva la captación de aire potencialmente contaminado hacia las zona de presión negativa.

(b) Gradiente de Presión Negativa

La presencia de presión de aire negativa en la sala de preparación y la presión de aire positiva de las esclusas estancas y en la antesala; en este caso, la presión de aire positiva de las esclusas actúa como barrera de aire potencialmente contaminado.

(c) Gradientes de Presión entre Salas Adyacentes

EudraLex³² recomienda una diferencia de presión de 10-15 pascales (Pa) entre salas adyacentes de grados diferentes.

Nota: no aplicable en caso de salas con presión negativa.

Por ejemplo, a continuación se presenta una configuración de graduación típica para una sala limpia utilizada para preparación aséptica:

- 10-15 Pa entre Grado A y B
- 8-10 Pa entre Grado B y C
- 2-6 Pa entre Grado C y D
- 2 Pa entre Grado D y el entorno inmediato

Debe destacarse que este ejemplo de graduación debe adaptarse a fin de lograr la diferencia de presiones antes propuesta (a) ó (b) para la preparación aséptica de fármacos tóxicos.

En todos los casos, se recomienda colocar la sala donde se almacenen los agentes citotóxicos bajo presión negativa a fin de evitar la diseminación de la contaminación en caso de rotura. De acuerdo con la fracción 797 de la USP los

fármacos peligrosos utilizados para preparaciones estériles (PE) requieren que la cabina de seguridad biológica (CSB) o el aislador (Clase 5 ISO) se ubiquen en una sala Clase 7 ISO (ver Tabla 7) físicamente separada; es decir, una sala diferente, del resto de áreas de preparación, con presión negativa mínima de 2,4905 Pa en relación a la presión positiva de la antesala adyacente. Debe garantizarse flujo de aire hacia adentro para retener en el ambiente cualquier fármaco^{31,32}.

RENOVACIÓN DE AIRE

Se requiere una renovación mínima del aire del área, de 20 volúmenes por hora. Aquellas áreas que generen grandes cantidades de partículas, por ejemplo, las zonas de cambio de indumentaria, pueden requerir una frecuencia de recambio de aire de hasta 60 volúmenes por hora³¹.

EXTRACCIÓN DEL AIRE DEL ÁREA DE TRABAJO AL EXTERIOR

El aire del área de trabajo debe ser liberado hacia la atmósfera para evitar la exposición del personal. Se utilizan filtros HEPA para reducir la contaminación del aire liberado al ambiente. Sin embargo, algunos fármacos antineoplásicos pueden evaporarse y pasan a través de los filtros HEPA. Algunos países, como Australia, exigen el uso de filtros de carbón activado para retener vapores de citotóxicos. Sin embargo, debe destacarse que estos filtros no garantizan una retención total.

La ubicación del punto de salida de aire al exterior es normalmente de 2 m por encima de la construcción más cercana³³.

TEMPERATURA Y HUMEDAD

A fin de prevenir la contaminación microbiológica y garantizar el confort del personal que trabaja dentro del área, la temperatura de las salas limpias debe ser controlada. Se acepta una temperatura dentro del rango de los 18-22 ° C.

Debe controlarse la humedad a fin de prevenir la corrosión y la condensación en las superficies de trabajo y ofrecer comodidad a los preparadores. Además, para aquellos aisladores esterilizados con vapor de peróxido de hidrógeno, la humedad del entorno debe estar estrictamente controlada. La zona de confort del personal se encuentra por lo general en el rango de humedad relativa del 30% al 70%. Para los aisladores esterilizados con peróxido de hidrógeno se debe alcanzar un nivel de humedad relativa del 50%, controlada entre el 40% y el 60%³³.

ACCESO DEL PERSONAL A LA SALA LIMPIA

El acceso a la sala limpia se realiza a través de una antesala. Es necesario establecer un bloqueo de aire efectivo entre la sala citotóxica y el ambiente externo. Se deben implantar procedimientos adecuados para prevenir la apertura simultánea de puertas y esclusas. Si se utilizan puertas interbloqueadas, debe instalarse un interruptor de control para situaciones de emergencia. Es recomendable que las puertas se equipen con un sistema de alarma sonora o visual para evitar la apertura de ambas de forma simultánea. Esta antesala debe ser el único acceso a la sala limpia de citotóxicos. Si es posible, dicha antesala no podrá compartir el acceso a otras salas limpias, a fin de evitar la contaminación cruzada. La antesala debe contar con vestuario para permitir que el personal utilice la indumentaria adecuada antes de acceder a la sala limpia, además de recibir ventilación a través de un filtro HEPA. Debe colocarse un espejo de cuerpo entero en la antesala para que el personal pueda asegurarse de estar adecuadamente vestido antes de entrar en la sala limpia. Debe considerarse la utilización de alfombras antideslizantes. Se deben de utilizar marcadores

horizontales (suelo) para diferenciar las fases del cambio. Debe prestarse atención a la salida de personal e identificar zonas de circulación separadas que permitan el desecho de la indumentaria y guantes de protección antes de abandonar la zona de acceso restringido³³.

ESCLUSAS

Las esclusas de paso son esenciales para prevenir el acceso directo entre la sala limpia y el ambiente externo. Existen dos posibilidades para ubicar estas esclusas, pueden ubicarse entre la sala limpia y la antesala o entre la sala limpia y el ambiente externo. Si se selecciona esta última opción, es necesario utilizar puertas dobles interbloqueadas y filtros HEPA. Es recomendable que las puertas se equipen con un sistema de alarma sonora o visual para evitar la apertura de ambas de forma simultánea. A fin de minimizar la posibilidad de contaminación cruzada, es preferible utilizar sistemas diferentes para la entrada y retirada de productos^{30,32,33}.

ALMACENAMIENTO

De acuerdo con la fracción 797 de la USP los fármacos peligrosos deben almacenarse por separado con respecto a otros productos a fin de evitar la contaminación y exposición del personal. Esta zona de almacenamiento se ubicará preferiblemente dentro de un área de contención como una sala de presión negativa. El área de almacenamiento debe contar con suficiente ventilación general de salida, por ejemplo, al menos 12 renovaciones de aire por hora para diluir y eliminar los contaminantes aéreos. Los fármacos peligrosos deben manejarse con precaución, utilizando guantes de quimioterapia adecuados durante su distribución, recepción, almacenamiento, preparación, administración y desecho³⁵.

MONITORIZACIÓN DE LAS INSTALACIONES

Se requiere establecer un programa activo de monitorización de las instalaciones. En áreas de trabajo controladas, los parámetros sujetos a monitorización son la contaminación microbiológica, la contaminación por partículas, los filtros HEPA, el flujo de aire y los gradientes de presión. Deben de inspeccionarse visualmente y con regularidad las superficies y juntas para descartar grietas y otros daños en las mismas. Las especificaciones a seguir dependen del grado de la sala. La idoneidad de la sala y del equipo deben evaluarse antes de iniciar la sesión de trabajo ayudados con una lista preimpresa de aspectos a comprobar (check-list). Revisar los gradientes de presión antes de entrar en la sala limpia. Considerar la instalación de manómetros con alarmas de presión, preferiblemente visuales, para alertar al personal sobre diferencias de presión inadecuadas³³.

Debe evaluarse con regularidad la contaminación por partículas y la velocidad del aire. Revisar la contaminación microbiológica diariamente con muestreos de superficies de trabajo (placas de contacto de 55 mm de diámetro). Las muestras de aire pasivo se recogen sobre placas de sedimentación (placas Petri de 90 mm de diámetro) de forma diaria y las muestras de aire activo de forma regular. Es necesario realizar las pruebas con una mayor frecuencia en caso de detectarse alguna anomalía o de realizarse algún trabajo de mantenimiento o de reparación.

Tabla 8.- Frecuencia mínima de monitorización física

Cabinas de Flujo Laminar (CFL)/ Cabinas de Seguridad Biológica (CSB):	Frecuencia
Gradientes de presión entre salas	Antes de iniciar la sesión de trabajo, habitualmente, diaria
Gradientes de presión de los filtros HEPA del área de trabajo	Antes de iniciar la sesión de trabajo, habitualmente, diaria
Contaje de Partículas	Anual, en reposo y funcionamiento
Tasa de renovaciones de aire por hora en las salas	Anual
Velocidad del aire en el área de Trabajo	Anual
<i>Verificación de la integridad de los filtros HEPA</i>	Anual
<i>Aisladores</i>	
<i>Integridad del guante</i>	Revisión visual en cada sesión
Gradientes de presión de los filtros HEPA	Antes de iniciar la sesión de trabajo, habitualmente, diaria
<i>Prueba de mantenimiento (control) de la presión del aislador (con guantes)</i>	Semanal

Tabla 9.- Frecuencia mínima de monitorización microbiológica

Placas de sedimentación	Cada sesión de trabajo en la zona Grado A (Clase 5 ISO) Una vez a la semana en la sala limpia
Muestras de superficie	Semanal
Muestras de aire activo	Semanal
Impresión de guantes (5 dedos)	Al finalizar cada sesión de trabajo

MONITORIZACIÓN MICROBIOLÓGICA

El muestreo de **aire pasivo** se realiza mediante placas de sedimentación, que deben colocarse según un plan de muestreo previamente definido. Este plan debe desarrollarse conjuntamente con el servicio de microbiología de la institución. Se deben exponer las placas de sedimentación bajo condiciones normales de operación durante un período de 4 horas. Los niveles máximos aceptables de contaminación microbiológica dependen del grado ambiental³²:

Grado Ambiental A <1 ufc*/placa

Grado Ambiental B 5 ufc/placa

Grado Ambiental C 50 ufc/placa

Grado Ambiental D 100 ufc/placa

El muestreo **de aire activo** se realiza mediante biorecolectores. El método de muestreo se basa en recoger un volumen dado de aire durante un período de tiempo definido. El aire se lleva hacia una superficie con agar nutritivo a una velocidad para que las partículas contaminantes choquen sobre la superficie. El método de muestreo de aire activo es más sensible que el muestreo de aire

pasivo. Los niveles máximos aceptables de contaminación microbiológica dependen del grado ambiental³²:

Grado Ambiental A <1 ufc/m³ de la muestra de aire

Grado Ambiental B 10 ufc/m³ de la muestra de aire

Grado Ambiental C 100 ufc/m³ de la muestra de aire

Grado Ambiental D 200 ufc/m³ de la muestra de aire

La monitorización microbiológica de las superficies se puede hacer mediante placas de contacto o con el uso de hisopos. Las placas presentan un mayor grado de reproducibilidad que los hisopos (no se dispone de recomendaciones en cuanto a niveles máximos aceptables) y son más fáciles de utilizar. Sin embargo, los hisopos pueden resultar útiles para la recogida de muestras en lugares inaccesibles (esquinas). Para el método de las placas, el procedimiento estándar consiste en aplicar una presión manual leve durante 2-5 segundos. Los niveles máximos aceptables de contaminación microbiológica para las placas de contacto dependen del grado ambiental³²:

Grado Ambiental A <1 ufc/placa

Grado Ambiental B 5 ufc/placa

Grado Ambiental C 25 ufc/placa

Grado Ambiental D 50 ufc/placa

***ufc = unidad formadora de colonias**

MUESTREO DE PARTÍCULAS DEL AIRE

El muestreo de partículas del aire se lleva a cabo para verificar que el ambiente cumple con las especificaciones. La determinación de partículas se basa en el uso de un contador sensible de partículas para medir la concentración de las mismas por tamaños considerando el umbral establecido. Los niveles máximos aceptables de contaminación por partículas dependen del grado ambiental (ver Tabla 5)³³.

Los límites permitidos se establecen en estado de reposo y bajo condiciones de funcionamiento habituales. Las condiciones en estado de reposo deben alcanzarse tras un período corto de limpieza, 15-20 minutos (valor guía), al finalizar las operaciones. Para el ambiente grado A, se acepta que las especificaciones “en funcionamiento” pueden no alcanzarse en condiciones habituales debido a la naturaleza del trabajo que se esté realizando (por ejemplo, durante la apertura de envases estériles). En este caso, puede generarse un conteo de partículas que exceda las especificaciones sin comprometer la calidad de funcionamiento. En consecuencia, el control de partículas debe enfocarse en condiciones “de reposo”³³.

INDUMENTARIA Y EQUIPOS DE PROTECCIÓN PERSONAL

La selección y utilización correcta del equipo de protección personal se requiere para asegurar la esterilidad del producto final y la protección del operario. El equipo de protección personal debe usarse para proteger al personal durante la reconstitución de citotóxicos y durante otras actividades en las que es posible entrar en contacto con fármacos peligrosos. Dichas actividades incluyen la apertura de embalajes de fármacos, manejo de biales o productos finales, etiquetado o desecho de residuos. El equipo de protección personal incluye guantes, batas o trajes, botas o calzas, mascarillas, gorros y gafas de seguridad. El equipo de protección personal requerido depende del grado de la sala en la que

se trabaja. El nivel más alto de protección se requiere en las zonas Grado A/B donde realizan las manipulaciones asépticas (una cabina en una sala Grado B). La Tabla 10 muestra ejemplos de los equipo de protección personal requeridos^{34,35}.

Tabla 10: Indumentaria requerida para los diferentes grados de la sala^{34,35}

Grado de la Sala	Equipo de Protección Personal Requeridos
Grado D	<ul style="list-style-type: none"> -Gorro/protector de barba -Indumentaria de Protección Habitual
Grado C	<ul style="list-style-type: none"> -Gorro/protector de barba -Indumentaria con puños cerrados a las muñecas y cuello alto <p>La indumentaria no debe ceder fibras o partículas</p>
Grado A/B	<ul style="list-style-type: none"> -Gorro u otra forma de cubrir la cabeza -Mascarilla -Guantes estériles, sin talco -Botas o calzas estériles o desinfectadas -Indumentaria estéril que no ceda fibras o partículas -Indumentaria estéril capaz de retener las partículas que libera el operario.

(a) Batas

Se recomienda el uso de trajes o batas desechables de polipropileno o recubiertas con polietileno, para que no cedan partículas y no sean absorbentes³⁶. La bata utilizada debe poseer las siguientes características:

- Largas y cerradas en el cuello
- Mangas largas con puños elásticos ajustados cerrados a la altura de la muñeca
- Manguitos protectores desechables para cubrir las muñecas y los brazos
- Material impermeable en la parte frontal y mangas
- Estériles
- No ceder partículas

Los trajes completos (incluyen capucha y calzas) son muy adecuados para evitar la contaminación microbiológica y química³³.

(b) Calzas:

- Si se usan los zapatos en la zona de producción, deben ser de uso exclusivo para este propósito
- Deben utilizarse en el caso de cualquier contaminación accidental

(c) Mascarillas

Deben usarse mascarillas quirúrgicas durante la preparación en la sala limpia o blanca. Es necesario el uso de una mascarilla (tipo P2 o P3 para sólidos y líquidos) al cambiar el prefiltro, en el caso de contaminación accidental y para preparaciones orales. Las mascarillas quirúrgicas comunes no ofrecen protección contra los aerosoles.

(d) Gafas de seguridad

Se recomiendan las gafas de seguridad cuando exista riesgo de salpicaduras. En general, el panel frontal de vidrio de la cabina de seguridad biológica debe ofrecer protección adecuada ante cualquier posible formación de aerosoles durante la

reconstitución de fármacos citotóxicos. Deben usarse gafas de seguridad al limpiar derrames.

(e) Guantes

Los guantes a utilizar deben estar probados como resistentes a quimioterapia y etiquetados como guantes de quimioterapia. Los guantes a utilizar deben presentar las siguientes características:

- Estériles, sin talco
- De látex (considerar a los trabajadores sensibles al látex), nitrilo o neopreno con la condición de que hayan sido validados para la reconstitución de fármacos citotóxicos. Puede utilizarse un doble par de guantes. El guante exterior debe extenderse por encima del puño de la bata. Los guantes deben cambiarse al menos cada 30 minutos o en caso de daño o contaminación evidente. Los guantes no deben descontaminarse con alcohol.

(f) Gorros

Debe cubrirse el cabello con un gorro o una capucha integrada al traje. Puede ser necesario que los hombres con barba la cubran con un protector para este propósito.

(g) Equipo de protección personal para usuarios de aisladores y cabina de seguridad biológica

El tipo de equipo de protección personal depende del grado de la sala donde está ubicado el aislador o la cabina de seguridad biológica (ver la Tabla 6).

DISPOSITIVOS ESPECIALES

El objetivo de los dispositivos especiales empleados para la preparación de mezclas intravenosas citostáticas es prevenir o minimizar cualquier posibilidad de contaminación.

Estos dispositivos especiales pueden agruparse en 3 categorías³³:

- (a) Dispositivos para proteger al personal que manipula los medicamentos
- (b) Dispositivos para proteger al personal que prepara la medicación
- (c) Dispositivos para proteger al personal que administra la medicación

EQUIPAMIENTO Y PROTECCIÓN AMBIENTAL

Es necesario disponer de un equipamiento específico para la preparación de citotóxicos inyectables. Estos equipos incluyen las cabinas de seguridad biológica y los aisladores. Debido al alto riesgo de exposición que tienen los trabajadores, nunca deben utilizarse cabinas de flujo laminar horizontal en la preparación de citotóxicos.

Cabinas de Seguridad Biológica

Existen varios tipos de cabinas de seguridad biológica (CSB). Se clasifican en 3 clases principales (I, II, III). La cabina de seguridad biológica clase I tipo A está diseñada para proteger únicamente al operario y al ambiente y no debe utilizarse para la preparación de productos estériles, por lo que no se describe en esta sección^{33,34,35}.

Cabinas de Seguridad Biológica Clase II

Son cabinas de seguridad biológica ventiladas con protección del operario, del producto y del ambiente de trabajo. La cabina de seguridad biológica clase II tipo A posee una entrada de flujo de aire frontal para la protección del personal, un flujo de aire laminar vertical con filtración HEPA para la protección del producto y aire expulsado filtrado a través de un filtro HEPA para la protección del ambiente. Existen 4 sub-clasificaciones o tipos de cabina de seguridad biológica clase II (A1, A2, B1, B2). Deben utilizarse únicamente cabina de seguridad biológica clase II diseñadas y construidas para la preparación de citotóxicos. Debido a que algunos fármacos citotóxicos se evaporan y pasan a través de los filtros HEPA (por ejemplo, ciclofosfamida), deben evitarse las cabinas de seguridad biológica en las que el aire es expulsado hacia la sala de trabajo. Las cabinas clase II tipo A no se recomiendan ya que no son adecuadas para la manipulación de químicos volátiles tóxicos (A1) o lo son únicamente para cantidades mínimas de químicos volátiles (A2), a menos que se utilicen dispositivos especiales de contención (dispositivos a prueba de fugas o herméticos) durante la preparación. En las cabinas clase II tipo A, el 30-70% del aire se recircula dentro de la cabina. Una cabina clase II tipo A1 posee una presión positiva, y una cabina clase II tipo A2 posee una presión positiva rodeado por una presión negativa. Las cabinas clase II tipo B1 (con recirculación parcial del aire entrante) o preferiblemente las clase II tipo B2 (extracción total) son adecuadas para la preparación citotóxica. Las cabinas clase II tipo B2 mantienen una velocidad mínima de flujo entrante de 0,35 m/s. Poseen flujo de aire vertical, que pasa por filtros HEPA y lo aspiran desde el entorno de trabajo o del exterior. Estas cabinas extraen todo el aire entrante y el aire vertical, hacia la atmósfera después de pasar por filtros HEPA, sin recircularlo dentro de la cabina o devolverlo a la sala de trabajo. También poseen conductos y presiones de presión negativa con salida directa al exterior³³.

La cabina de seguridad biológica clase II especialmente diseñada para las preparaciones citostáticas debe disponer de 3 filtros HEPA. La Figura 4 muestra la posible distribución de una cabina de seguridad biológica con flujo de aire laminar vertical para fármacos citostáticos³³.

Habitualmente se utilizan filtros adicionales que no son HEPA (prefiltros) para incrementar el ciclo de vida útil de los filtros HEPA. De utilizarse, estos prefiltros se instalan por delante del filtro HEPA de extracción.

MONITORIZACIÓN

La monitorización debe realizarse con regularidad. El propósito es controlar si la cabina de seguridad biológica funciona según las especificaciones. Deben de realizarse una serie de pruebas físicas en el momento de la instalación, cuando se realicen cambios (por ejemplo al reemplazar un filtro HEPA) y periódicamente como medida preventiva. Las pruebas físicas incluyen la verificación de la integridad de los filtros HEPA (prueba DOP), verificación de la velocidad del flujo de aire, verificación de la direccionalidad del flujo de aire (prueba de humo), verificación de la retención del flujo de aire (prueba de disco de yoduro potásico), verificación de la presión diferencial, verificación de la contaminación por partículas, verificación de la temperatura y la humedad y también la prueba del nivel de ruido. La frecuencia con la que deben realizarse estas pruebas varía en función de la prueba. La prueba de fuga (únicamente para cabina de seguridad biológica clase III y aisladores) y la prueba de humo deben llevarse a cabo mensualmente. Las pruebas de velocidad del aire y el contaje de partículas se realizan cada tres meses y la prueba DOP cada 6 o 12 meses^{33,36}.

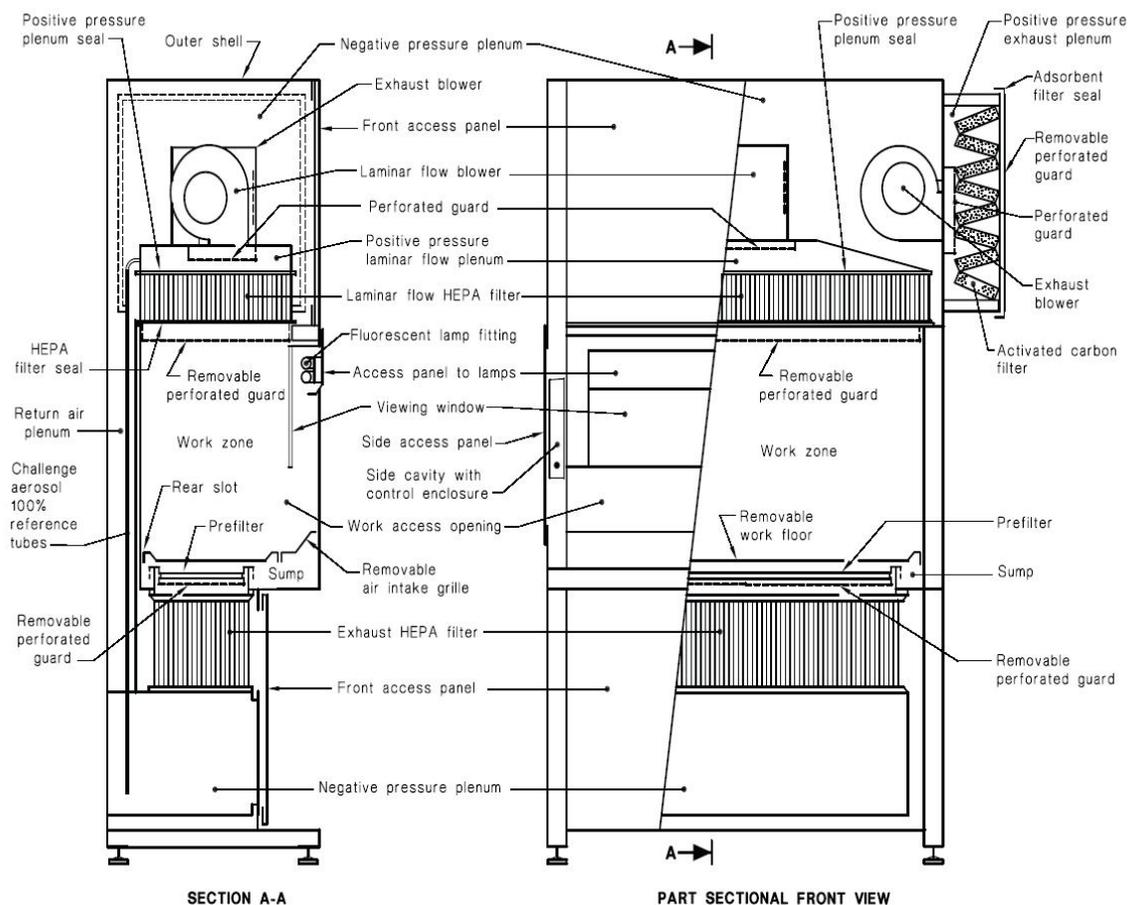


Figura 4.- Cabina de seguridad biológica con flujo de aire laminar vertical para fármacos citotóxicos.

MONITORIZACIÓN DE CONTAMINACIÓN QUÍMICA

El muestreo de superficies y el muestreo para detectar la presencia de partículas de fármacos en el ambiente, han sido los dos procedimientos principales para determinar la contaminación en las áreas de trabajo con fármacos citotóxicos. Para determinar el nivel y el grado de contaminación y para establecer niveles seguros de sustancias peligrosas, se han utilizado estos métodos de manera rutinaria en distintos ámbitos laborales^{33,37}.

ESTRATEGIAS DE MUESTREO

El método principal empleado para monitorizar la contaminación química (citotóxicos) en las instalaciones ha sido la recuperación del fármaco citotóxico (marcador) mediante la toma de muestra en la superficie de trabajo con un paño (papel). Se han desarrollado muestreos relativamente sensibles y métodos analíticos para los fármacos citotóxicos más comúnmente utilizados y han sido empleados como marcadores de contaminación de superficie. Los fármacos más comúnmente sometidos a muestreo incluyen: ciclofosfamida, ifosfamida, 5-fluorouracilo, metotrexato, paclitaxel, doxorubicina y sales de platino (cisplatino y carboplatino)³⁷.

MUESTREO DE CONTAMINACIÓN DE SUPERFICIES

Los estudios de contaminación de superficies con fármacos citotóxicos típicamente emplean una matriz de recolección (ej, toallitas de papel o papel de filtro) y un cosolvente para facilitar la recuperación de los fármacos en estudio. Se han desarrollado estrategias específicas para la toma de muestras de otros agentes químicos en el ámbito industrial y se han aplicado al muestreo de fármacos citotóxicos^{38,39}. Según estudios publicados, debe desarrollarse un esquema de muestreo para la instalación sanitaria que incorpore las áreas de interés. Cualquier programa diseñado para examinar la contaminación de superficies por fármacos citotóxicos en la Instalación sanitaria, debe disponer de recursos para llevar a cabo las técnicas analíticas apropiadas para identificar y cuantificar los fármacos a determinar. Diversos métodos analíticos han sido utilizados en investigación y se encuentran disponibles en la literatura publicada.

Estos métodos incluyen la cromatografía líquida de alta resolución con detector ultravioleta (HPLC-UV), la cromatografía de gases-espectrometría de masas o espectrometría de masas-masas (GC-MS o GC-MS-MS) o cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas-masas (LC-MS-MS). Los compuestos

que contengan platino pueden analizarse utilizando voltimetría o espectrometría de masas de plasma acoplada inductivamente (ICP-MS). Si se contratan laboratorios externos para analizar muestras de superficies, el almacenaje y transporte debe documentarse y controlarse cuidadosamente. Para el análisis deben incluirse tanto los controles negativos (en blanco) como los positivos (muestras aditivadas de fármaco) y deben codificarse las muestras de manera que permitan su análisis de forma ciega^{38,39}.

MUESTREO DEL AIRE

En menor grado, se han utilizado muestreos del aire para la detección de fármacos citotóxicos y la evaluación de la contaminación ambiental en áreas de trabajo donde se manejan. Los fármacos más comúnmente utilizados en este tipo de muestreo incluyen: ciclofosfamida, ifosfamida, 5-fluorouracilo y metotrexato. La mayoría de los estudios han utilizado filtros de fibra de vidrio o de papel para capturar partículas presentes en el aire. Un material sólido absorbente puede ser más eficiente para la recogida de partículas de fármacos citotóxicos³³.

MUESTREO BIOLÓGICO

Se han empleado una gran cantidad de métodos para monitorizar la exposición del trabajador a fármacos citotóxicos. Estos incluyen: determinar la mutagenicidad en la orina de los trabajadores o medir efectos de la exposición como aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas y la prueba de proliferación micronucleica en linfocitos de los trabajadores. Otros estudios han medido las mutaciones y los daños del ADN. Sin embargo, estos resultados no son específicos y pueden ser afectados por el tabaco y otros factores. Más recientemente, la determinación de fármacos citotóxicos y/o otros metabolitos en la orina de los trabajadores ha sido empleada para monitorizar la exposición a estos fármacos. Este método es muy específico para los fármacos que se analizan y puede ser muy sensible, dependiendo del fármaco y del método analítico que se

aplique. Los mismos fármacos que han sido ensayados en los estudios de muestreo ambiental son los que se utilizan para monitorizar la exposición del trabajador y, hasta la fecha, han sido utilizados principalmente en estudios de investigación y no para la monitorización rutinaria.

Los métodos de análisis empleados en orina para la monitorización de la exposición del trabajador a fármacos citotóxicos son similares a los de muestreo ambiental. Se recogen las muestras de trabajadores potencialmente expuestos y éstas pueden tratarse mediante diversos procedimientos. El análisis de fármacos citotóxicos en la orina ha sido utilizado para determinar si los trabajadores han sido expuestos a estos fármacos. No obstante, debido a que no se han establecido límites para fármacos citotóxicos en orina, este procedimiento únicamente ha sido utilizado en investigación. La ciclofosfamida, ifosfamida, 5-fluorouracilo, metotrexato y sales de platino han sido los fármacos más comúnmente analizados en los estudios publicados en la literatura³³.

TÉCNICAS ALTERNATIVAS

El uso de marcadores fluorescentes ha sido empleado en algunas situaciones para simular la contaminación ambiental con fármacos citotóxicos. En la literatura de Kromhout et al.⁴⁰ se menciona el desarrollo de un método fluorescente semi-cuantitativo para evaluar la contaminación ambiental, y Spivey y Connor⁴¹ emplearon un marcador fluorescente para demostrar fuentes de contaminación ambiental durante la preparación y administración simulada de fármacos. Existen kits de pruebas ya preparados que utilizan un marcador fluorescente para evaluar las aptitudes y el entrenamiento del trabajador durante la preparación y administración del tratamiento.

Una prueba combinada (visual bajo luz ultravioleta y determinación cuantitativa utilizando un fluorímetro) usando clorhidrato de quinina como marcador, presenta

la ventaja de ser incolora y que los guantes, las hojas de trabajo, etc., pueden pasar una prueba cuantitativa que indique las cantidades exactas de derrame durante las actividades⁴².

PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA

LIMPIEZA DE CABINAS.

La limpieza, desinfección y organización de las cabinas es responsabilidad de personal entrenado (farmacéuticos) siguiendo procedimientos escritos. El personal que realiza la limpieza deberá utilizar el equipo de protección personal (gafas de seguridad o protector facial, doble guantes, bata cerrada frontalmente impermeable con mangas largas y puños cerrados, mascarilla– P2/3 en Europa/Australia y N95 en Norte América-, y gorros desechables), para trabajos de limpieza y descontaminación. Debe de asegurarse que los guantes utilizados son químicamente resistentes a los detergentes, agentes de limpieza, desinfectantes y desactivantes utilizados. Deben utilizarse protectores faciales si existe riesgo de salpicaduras. Deben lavarse profusamente las manos con agua y jabón inmediatamente después de despojarse de los guantes^{33,35,36}.

DESINFECTANTES Y DETERGENTES

Deben seleccionarse y utilizarse desinfectantes y detergentes para evitar la contaminación microbiana. Debe prestarse especial atención a las compatibilidades, efectividad y a los residuos inapropiados o tóxicos. Por ejemplo, el alcohol isopropílico (AIP) al 70% puede albergar esporas microbianas resistentes. Por lo tanto, el alcohol isopropílico a utilizar en la sala blanca debe o ser filtrado, a través de membranas de 0.2 µm de poro para asegurar un alcohol isopropílico estéril, o adquirir etanol al 70% directamente de un proveedor externo. Debe destacarse que en algunos aisladores, el alcohol isopropílico al 70% no debe utilizarse debido a incompatibilidad con el neopreno de los guantes. En este caso, únicamente puede utilizarse alcohol isopropílico al 50%. El alcohol

isopropílico estéril debe analizarse periódicamente para detectar contaminación microbiana³³.

La selección de los productos debe realizarse en función de la carga biológica, el tiempo y la aplicación del producto, equipos utilizados y problemas eventuales de resistencia. Las soluciones diluidas deben conservarse en envases previamente limpios. Éstas no deben almacenarse durante períodos largos a menos que se haya establecido la estabilidad microbiológica y química. Los envases que no estén totalmente llenos, no deben rellenarse. Las soluciones de limpieza deben aplicarse al paño y nunca aplicarse en forma de aerosol dentro de la cabina de seguridad biológica para evitar dañar el filtro HEPA³³.

MATERIALES DE LIMPIEZA

Los productos de limpieza (por ejemplo, paños, mopas y desinfectantes) que se utilizan en salas limpias deben ser de materiales que cedan la mínima cantidad de partículas. Se recomienda utilizar materiales desechables que puedan eliminarse conjuntamente con otros residuos citotóxicos^{33,35}.

PROCESO DE LIMPIEZA

AL INICIO DE LA SESIÓN, TRAS DERRAME DE LÍQUIDOS

Al iniciarse cada sesión de preparación de las mezclas intravenosas y tras derramarse algún líquido, deben retirarse todos los objetos de la cabina/aislador. Primero se limpian todas las superficies con agua estéril para irrigación y detergente para eliminar el material derramado y los residuos solubles en agua. A continuación se desinfectan las superficies con alcohol isopropílico al 70% estéril, u otro agente antimicrobiano efectivo, que se mantiene durante el tiempo suficiente para que ejerza su efecto. El alcohol isopropílico al 70% puede dañar la superficie plástica transparente de algunos aisladores³³.

Una vez mencionado lo relacionado a las instalaciones, equipo y vestido, se procede a mencionar las actividades previas al ingreso del área de preparación.

COLOCACIÓN DEL EQUIPO DE PROTECCIÓN

La colocación adecuada del equipo disminuye el riesgo de contaminación (tabla 11).^{43,44}

Tabla No. 11. Procedimiento de vestido y desvestido del personal

Pasos para el vestido	Pasos para el desvestido
<ol style="list-style-type: none"> 1. Colocarse la cofia. 2. Colocarse la mascarilla protectora de alta filtración. 3. Ponerse el overol cuidando que no tenga contacto con el suelo. 4. Colocarse el cubre-calzado 5. Colocarse los lentes de seguridad. 6. Ponerse el mandil desechable. 7. Lavarse las manos, las uñas y los antebrazos con técnica aséptica utilizando jabón bactericida, con ayuda de un cepillo . 8. Secarse las manos perfectamente, para evitar la proliferación de hongos al paso del tiempo. 9. Colocarse los guantes ajustándolos de tal forma que las mangas del overol queden dentro de los guantes. 	<p>El desvestido se realizará de la manera opuesta al proceso de vestido:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retirar primero los guantes evitando tocarlos por la parte externa. 2. Desabrochar el mandil y desecharlo dentro del área de preparación. 3. Quitarse el overol y desecharlo. Sí el operador reingresa al área de preparación podrá volver a utilizarlo sólo si no ha sido contaminado. 4. Retirar el cubrecalzado y desecharlo dentro del área de preparación. 5. Retirar los lentes de seguridad. 6. Retirar la mascarilla y desecharla. 7. Lavarse las manos para evitar dejar residuos que causen alergias.

Normas de trabajo en la Cabina de Seguridad Biológica Clase II

El uso de técnicas asépticas adecuadas de operación dentro de la cabina asegurará la permanencia de un ambiente limpio y buenas condiciones de trabajo. Además son esenciales para la protección del trabajador, ya que la manipulación de citostáticos puede ocasionar la formación de aerosoles. Esta generación de aerosoles incluye: ³⁵

- Al sacar la aguja del vial.
- Transferir medicamentos con jeringas y agujas a través de un filtro.
- Rompiendo ampollitas.
- Sacar el aire de la jeringa con el medicamento.

Consideraciones Generales

- Previo al inicio de las operaciones, la cabina de seguridad biológica deberá encenderse por lo menos 15 minutos antes para garantizar que el flujo aéreo laminar realice un barrido de los contaminantes. ³³
- Evitar introducir al interior de la campana papeles como envolturas de jeringas, agujas, etc. así como lápices, plumas, etiquetas o cualquier objeto de cartón. ²⁷
- Cubrir la mesa de trabajo con un mantel protector de material absorbente, de preferencia plastificado en su revés, con el fin de retener posibles derrames que se originen durante la operación. El mantel se desechará al finalizar el turno de trabajo o inmediatamente si se ha derramado una cantidad considerable. ^{28,29}
- Los frascos, ampollitas, viales y otros objetos que se utilicen en la preparación deberán lavarse previamente con agua y jabón y limpiarse con un lienzo humedecido en alcohol al 70%, esto evitara la saturación rápida de los filtros. ^{28,33}
- Colocar los materiales sobre la mesa de trabajo (como se muestra en la figura 21), con un mínimo de 5 a 7 centímetros aproximadamente de

distancia, evitando sobrecargar el área de trabajo y obstruir el flujo de aire, el cual debe bañar a todos los objetos.

- Las manipulaciones dentro de la cabina deben realizarse en forma normal, evitando movimientos rápidos, excesivo e inusuales. Esto previene la turbulencia del aire, el cual puede generar contaminación.^{33,35}
- El material y equipo intravenoso (agujas, jeringas, contenedores, etc.) empleado será estéril.^{33,35}
- Las jeringas y agujas usadas deberán contar con envolturas selladas y enroscarse para prevenir derrames accidentales, debido a que el flujo aéreo actúa como vector dentro de la campana.^{27,28,29}
- No se deberá tocar el embolo de las jeringas, para evitar su contaminación.

Técnicas de preparación

A. Sí el medicamento se presenta en viales de polvo para liofilizado

La reconstitución de los medicamentos debe realizarse evitando crear sobre presión en el interior del frasco, para impedir la generación de aerosoles alrededor del punto de inyección de la aguja o al retirar ésta.

La técnica para la reconstitución de citostáticos se describe a continuación:
^{27,28,29,33,35,45}

1. Desinfectar el tapón del vial con alcohol al 70%, dejar evaporar.
2. Tomar el volumen necesario de diluyente, utilizando una jeringa cuya capacidad no sobrepase las partes del volumen a inyectar.
3. Introducir la aguja dentro del vial formando un ángulo de 45° con la superficie del tapón y el bisel hacia arriba y contra el operador. Cuando ha penetrado la mitad del bisel, la aguja se colocará en forma perpendicular al tapón, a la vez que continúa la introducción, manteniendo siempre una presión negativa en el interior del vial.
4. Antes de retirar la aguja del vial, extraer una pequeña cantidad de aire, jalando el

embolo de la jeringa hacia atrás, para evitar la salida de medicamento en forma de aerosol por la presión interna del vial. Son útiles las agujas con filtro hidrofóbico de venteo con poros de 0.22 μm para eliminar la presión.

5. Colocar una gasa estéril alrededor de la aguja en el momento de la extracción para evitar aerolizaciones y goteos.

6. Agitar el vial con movimiento suave de inversión hasta lograr la disolución homogénea del medicamento. El empleo de un agitador mecánico o de una unidad de rodillos acelerará la operación.

7. Para extraer la solución reconstituida no se debe introducir aire en el interior del vial, salvo que la presión diferencial que se cree haga imposible la operación, en este caso la cantidad de aire inyectado debe ser no mayor del volumen de la solución a extraer.

8. Antes de sacar la aguja realizar el aforo del volumen dentro del vial.

9. Eliminar las burbujas de aire colocando el tapón protector a la aguja y una gasa estéril alrededor.

10. Inyectar el medicamento al contenedor final (bolsa , frasco o infusor).

B. Si el medicamento se presenta en ampolleta:

Cuando la presentación comercial del citostático es en ampolleta se recomienda la técnica siguiente:

1. Limpiar el cuello de esta con alcohol al 70%, dejar evaporar.

2. Asegurarse que no quede líquido en la parte superior antes de abrir la ampolleta.

3. Rodear el cuello de la ampolleta con una gasa estéril impregnada en alcohol al 70%, con la finalidad de evitar cortes y retener el medicamento que pudiera derramarse.

4. Abrir la ampolleta en dirección contraria al operador

5. Retirar el líquido de la ampolleta, utilizando una jeringa cuya capacidad no sobrepase la cantidad del volumen a extraer.

6. Eliminar las burbujas de aire como se indicó.

7. Inyectar el medicamento al contenedor final (bolsa , frasco o infusor), colocando en la jeringa un filtro de membrana de 5 μm .

6.2 ESTABILIDAD

Para la administración de un medicamento citostático intravenoso, se requiere generalmente en forma previa, la reconstitución de la presentación farmacéutica (en polvo o solución) y la posterior dilución con solución salina o glucosada. Estos procedimientos afectan las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y por lo tanto alteran su estabilidad.

La estabilidad de una mezcla intravenosa, es el tiempo durante el cual permanece apta para su administración. Por otro lado, se denomina incompatibilidad, cuando por diversas causas físico-químicas se producen productos inadecuados para la administración al enfermo. La estabilidad de un medicamento (90%) se expresa en unidades de tiempo y es el período en el cual la pérdida de actividad del principio activo nunca es superior al 10% de la prevista. En el caso que los productos de la degradación sean tóxicos, no se acepta ningún porcentaje de pérdida de actividad, por razones de seguridad. La pérdida de actividad puede producirse por cambios químicos o físicos. Los cambios físicos que contribuyen a la pérdida de actividad son: alteraciones en la solubilidad y fenómenos de adsorción y absorción de fármacos a las paredes de los envases. Las reacciones de degradación química más frecuentes son la hidrólisis, descarboxilaciones, reacciones de óxido-reducción, racemizaciones, etc^{24,47}.

Factores que determinan la estabilidad de los citostáticos

Los factores que contribuyen a la estabilidad de los medicamentos son: ²⁴

- a. La naturaleza del medicamento citostático: Las nitrosoureas se alteran con facilidad, a diferencia del fluorouracilo, que es más estable.
- b. El tipo de diluyente: Las soluciones más empleadas son fisiológicas y dextrosa al 5%. Cada principio activo debe de diluirse en un fluido específicamente recomendado para evitar alteraciones. Por ejemplo, el Cisplatino es el más estable cuando se reconstituye en solución fisiológica (NaCl al 0.9%), en lugar de agua.

En cambio, el Carboplatino se degrada a mayor velocidad en presencia de NaCl (Cloruro de Sodio).

c. La concentración de la solución: El etopósido es más estable a concentraciones bajas.

d. La naturaleza del envase y condiciones de envasado: Según el tipo de envase se puede producir la adsorción y/o absorción de medicamento al recipiente que lo contiene. Entre los materiales de envase más usados se encuentra el vidrio, cloruro de polivinilo (PVC), prolipropileno (PP), etileno vinil acetato (EVA), polietileno (PE).

e. Las condiciones ambientales: La temperatura acelera la degradación de fármacos, por ejemplo, las soluciones de Mitoxantrona, Cisplatino y Etopósido no deben refrigerarse ya que se cristalizan, por lo que se recomienda mantenerse a temperatura ambiente. Las radiaciones de luz también aceleran la degradación como es el caso de la Doxorubicina y el Cisplatino.

En la sección de Anexos se incluyen estabilidades de algunos citostáticos (ver Anexo 4)²⁴.

7. RIESGOS RELACIONADOS CON LOS FÁRMACOS CITOSTÁTICOS

Los citotóxicos utilizados en el tratamiento de cáncer que se preparan en los Centros Hospitalarios tienen propiedades peligrosas bien definidas, lo que ocasiona graves riesgos en la salud de las personas que por motivos profesionales están expuestos a ellos. Por lo que es importante minimizar los riesgos de contaminación en todos los procesos que involucran la preparación y administración de estos medicamentos. El aumento de la utilización de medicamentos citostáticos, así como el conocimiento de los riesgos que implica la manipulación inadecuada, ha llevado a la elaboración de normas y recomendaciones estrictas para su manejo.

Las enfermedades ocupacionales resultan del contacto con sustancias químicas peligrosas o bien con los desechos tóxicos que se originan al procesarlas. Estas sustancias se encuentran en grandes volúmenes en los centros de trabajo y los trabajadores que no son protegidos adecuadamente, se exponen a sufrir enfermedades ocupacionales graves.^{24,48}

Los medicamentos que representan peligro ocupacional incluye cualquiera que presente las siguientes características:^{24,43}

a. Genotoxicidad o daño en el material genético. La teratogenicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad y clastogenicidad, son tipos específicos de genotoxicidad.

b. Carcinogenicidad en modelos animales, en paciente o ambos, según lo reportado por la IARC (Agencia Internacional en la Investigación sobre el Cáncer).

c. Teratogenicidad o daño a la fertilidad en estudios en animales o en pacientes tratados.

d. Evidencia de toxicidad en órganos vitales a bajas dosis en modelos animales o pacientes tratados.

El riesgo ocupacional por la exposición citotóxica puede resumirse en 4 actividades en el manejo de estos medicamentos:

- 1^a. Reconstitución y mezclado.
- 2^a. Administración de la quimioterapia.
- 3^a. Limpieza de las áreas de trabajo y manejo de desechos.
- 4^a. Manejo de excretas del paciente.

En el caso de la contaminación accidental del personal con un agente citotóxico, debe seguirse el siguiente procedimiento:

- (a) Toda la indumentaria de protección claramente contaminada debe desecharse en el contenedor de residuos citotóxicos.
- (b) Retirar toda la ropa contaminada y en caso de estar muy contaminada, desecharla al contenedor de residuos citotóxicos. La ropa mínimamente contaminada debe lavarse separadamente y enjuagarse con abundante agua.
- (c) Utilizar una ducha de emergencia si es necesario. Si no se dispone de ella, el área contaminada de la piel debe lavarse con jabón y enjuagarse con abundante agua.
- (d) En caso de contaminación ocular, los ojos deben ser irrigados profusamente con cloruro sódico al 0.9% u otra solución de irrigación oftálmica. No se recomienda irrigar directamente el ojo bajo un chorro de agua, ya que la presión del agua puede dañarlo. En todos los casos en los que el ojo haya podido verse afectado, debe proveerse atención especializada.
- (e) Si se lesiona la piel, el área afectada debe irrigarse con agua y controlar el sangrado.
- (f) Debe prestarse atención médica tan pronto como sea posible.
- (m) Debe prepararse un Informe de incidentes si es norma de la Institución.

Extravasación

La extravasación es la salida accidental (infiltración) de los fluidos y/o medicamentos intravenosos al tejido intersticial durante su administración. Es una de las principales complicaciones en la administración de citostáticos y aunque es poco frecuente, sus consecuencias pueden ser graves, ya que este fenómeno está asociado con el riesgo de necrosis extensa de la piel y del tejido subcutáneo. Por este motivo se deben tomar medidas preventivas para evitar que suceda.²⁴

La sintomatología de la extravasación incluye los siguientes signos locales: hinchazón, eritema, dolor que puede ser intenso, ardor, comezón y hematoma.

Estos signos se confirman por la disminución del flujo de la infusión y la falta de retorno venoso a la aspiración²⁵.

Clasificación de citostáticos por su daño tisular

Los fármacos citostáticos se clasifican (como se muestra en la tabla 12), en base a los efectos de su extravasación en: Vesicantes, Irritantes y Poco irritantes^{24,25}.

Tabla No. 12 Clasificación de los citostáticos según los efectos de extravasación
24,25

Poco irritantes	Irritantes	Vesicantes
Asparaginasa	Carmustina	Actinomicina D
Bleomicina	Dacarbacina	Adriamicina
Ciclofosfamida	Etopósido	Daunorrubicina
Carboplatino		Epirubicina
Cisplatino		Idarrubicina
Citarabina		Mitomicina
Fluorouracilo		Mitoxantrona
Ifostamida		Vinblastina
Melfalán		Vincristina
Metotrexato		Vinorelbina
Paclitaxel		

Factores de riesgo para la extravasación

Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de la extravasación:²⁵

a) En relación con el paciente:

- Pacientes que por su edad o patología no pueden comunicar sus síntomas (niños, ancianos, en coma, etc.).

- Pacientes con mala integridad venosa
- Pacientes con historia de enfermedades vasculares periféricas, diabetes, etc.
- Pacientes que han recibido previamente radioterapia en la zona de punción.
- Pacientes sometidos a terapia intravenosa previa de larga duración.
- Elección inapropiada del catéter utilizado.
- Realización de la administración por personal con escasa experiencia.
- Localización inapropiada de la punción.

b) En relación con el medicamento citostático:

- El tipo de medicamento.- Existe un mayor peligro con los vesicantes, ya que estos son capaces de producir ulceraciones y necrosis de tejido, pudiendo afectar también las articulaciones, tendones, etc., cercanos al lugar donde se ha producido la extravasación.
- La concentración.- Porque a mayor concentración mayor el riesgo de daño tisular.
- El tiempo de administración.- Cuando más lenta se administre el medicamento, menor cantidad se extravasa, sin embargo también se detecta con mayor dificultad.

Tratamiento de la extravasación

Dentro de las medidas para el tratamiento que deben adoptarse se incluyen: ^{24,25,33}

Inespecíficas: Suspender inmediatamente la infusión y extraer de 3 a 5 ml. de sangre para eliminar parte del fármaco.

Específicas: Utilizando agentes químicos (antídotos), que contrarresten los efectos tóxicos de los citostáticos, como los que se enlistan en la tabla 13.

Tabla No. 13 Tratamiento químico de la extravasación para algunos citostáticos ²⁵

Medicamento	Técnica de tratamiento	Dosis	Mecanismo de Acción
Dactinomicina	Tiosulfato de sodio (10%)+6ml. de Agua estéril ó Acido ascórbico (50 mg/ml)	4 ml 1 ml	Reducción de enlaces ADN
Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina	Bicarbonato de sodio, 8.4%+ Dexametasona. Pintar con dimetilsulfóxido durante una semana Puede ser útil la infiltración tópica de Hialuronidasa (150mcg/ml) No aplicar calor	5 ml 1.5 ml 1 ml	Reducción de enlaces ADN Inhibición de la reacción inflamatoria Aumenta la absorción
Carmustina	Infiltrar solución de glucosa o fisiológica. Puede ayudar la administración tópica de corticosteroides		Dilución e inhibición de la reacción inflamatoria
Etopósido	Hialorunidasa (150 mcg/ml)+ calor	1 ml	Aumenta la absorción
Melfalán	Tiosulfato de sodio, 2.96% ó Acido ascórbico (50 mg/ml)	1 ml 1 ml	
Mitomicina	Tiosulfato de sodio, 10% (4ml + 6ml de agua estéril) ó Acido ascórbico (50mg/ml) ó Bicarbonato de sodio (1mol)	4 ml 1 ml 5-20 ml	Inactivación directa
Vinblastina Vincristina	Tiosulfato de sodio, 8.4% ó Hialorunidasa (150 mcg/mg) + calor	5 ml 1 ml	Precipitación química Aumenta la absorción

8. CONTROL DE CALIDAD

La calidad, que se define como *"cubrir las necesidades del cliente"*, es uno de los elementos básicos en la práctica farmacéutica diaria, especialmente el control de calidad relacionado con los medicamentos IV, pues esta forma de dosificación representa el 45 % del total de los medicamentos utilizados.²⁶ W. Edward Demming, un estadístico americano recalca que el aumento de la calidad conduce a mejorar la productividad, eliminando la repetición de los trabajos, esto es, la necesidad de hacer trabajar más porque se hizo mal la primera vez y la calidad no resultó satisfactoria. La mejora en la productividad conduce a un menor costo, porque se ahorran tiempo y materiales por la eliminación de las repeticiones de los trabajos, optimizando de mejor manera los recursos. Los costos inferiores proporcionan a su vez un precio ventajoso y una posición competitiva. Para desarrollar un programa de calidad se toman en cuenta varios aspectos: en primer lugar hay que adquirir el concepto de control de calidad. La calidad empieza con un compromiso máximo del personal que labora en la central de mezclas citostáticas. En segundo lugar los individuos clave (farmacéuticos, técnicos, enfermeras, etc.), deben ser entrenados adecuadamente. En tercer lugar, hay que definir al cliente, establecer sus necesidades y deseos, desarrollando indicadores para su evaluación.⁴⁸

De acuerdo con la ASHP existen actividades básicas que los farmacéuticos deben realizar como parte de su desempeño profesional, estas actividades cubren muchas de las necesidades que los pacientes oncológicos (clientes) tienen, como las citadas a continuación:

1. Brindar a los pacientes una atención farmacéutica que incluya la prevención y el tratamiento de la enfermedad.
2. Información/educación acorde a su nivel educativo acerca de:
 - La preparación del paciente antes de recibir la quimioterapia o cualquier otro tratamiento.
 - El tratamiento farmacológico: uso adecuado de medicamentos, desarrollo de reacciones adversas, interacciones farmacológicas, toxicidad, etc.

- El tratamiento no farmacológico: dieta, hábitos de higiene, tipo de actividad, etc.
3. Atender las necesidades emocionales del paciente.
 4. Brindar atención y asesoramiento a los pacientes en casa.

Evaluación de la calidad

La evaluación del proceso de elaboración de mezclas intravenosas citostáticas, es una actividad que permite validar los programas de trabajo en curso. Para esto es preciso definir criterios basados en las normas de funcionamiento del servicio y los estándares mínimos que sirvan como guía para establecer indicadores de evaluación de la calidad. Los estándares se establecen generalmente tomando en cuenta tres puntos de referencia: el paciente, el hospital y el farmacéutico.

Para evaluar la calidad de una central de mezclas citostáticas, según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la calidad se define en base a los siguientes términos: indicadores de calidad, datos de referencia y organización de un programa de garantía de calidad.

Indicadores de calidad

Los *Indicadores de calidad*, son parámetros de fácil obtención y aplicación, en algunos casos de generación automática que muestran aspectos importantes de calidad de la asistencia de las actividades que se quieren medir. Proporcionan elementos sencillos para medir los trabajos realizados y pueden ser objetivados en momentos puntuales, o bien de forma continuada, para que se monitorice la actividad del servicio asistencial estudiado. La utilización de indicadores es básica y especialmente útil en el momento de establecer programas de garantía de calidad asistencial.^{47,48} Los indicadores pueden establecerse desde la perspectiva clínica, técnica y económica, según la tabla 14.

Tabla No. 14.- Indicadores de calidad

Clínicos: -Reducción de los efectos adversos. -Reducción de los errores de medicación. -Aumento de la calidad de de los fluidos IV y de las MIV. -Reducción de la morbilidad.
Técnicos: -Exactitud en la concentración de los aditivos. -Métodos de administración -Desarrollo de programas de información - Posibilidad de reciclaje de MIV no utilizada
Económicos: -Disminución de los costos de la terapia. -Información integrada.

Los indicadores de calidad en la preparación de mezclas intravenosas, pueden ser de estructura (planta física, recursos), de proceso o de resultados. Algunos indicadores son:

- Errores de preparación detectados en medicamentos citostáticos.
- Identificación incompleta de medicamentos citostáticos.
- Identificación de errores de prescripción.
- Cuantificación de órdenes médicas incompletas y/o no escritas con claridad.
- Número de controles positivos en el análisis de la contaminación ambiental del área estéril.
- Número de controles positivos de contaminación de la Cabina de Seguridad Biológica.

- Número de controles positivos de contaminación de los guantes de los operadores
- Cuantificación de accidentes de contaminación citotóxica de las áreas y/o del personal.
- Eliminación adecuada de los desechos biológico-infecciosos.

Datos de referencia

Los datos *de referencia*, son aquellos valores de carácter estructural o de actividad que sirven para calcular un índice y así poder comparar los resultados entre hospitales y/o compararlos con los valores estándar determinados.

Los datos que se utilizan como referencia, se pueden recolectar durante todo del proceso de preparación como:^{33,46,47}

- Número de preparaciones de medicamentos citostáticos en un mes.
- Número de controles ambientales del área estéril.
- Número de controles realizados a la cabina de seguridad biológica.
- Número de mezclas intravenosas recicladas.
- Cursos de actualización y entrenamientos adquiridos por el personal.

Programa de garantía de calidad

La organización de un *programa de garantía de calidad asistencial*, presupone la realización de un profundo ejercicio de autoevaluación de la práctica diaria por parte de los profesionales implicados en la asistencia, al mismo tiempo que la voluntad de aceptación de los propios errores, pieza clave para el mejoramiento de cualquier actividad.⁴⁸

Los programas de garantía de la calidad para la preparación de citostáticos, están basados en los objetivos establecidos para la elaboración de toda mezcla intravenosa como son:^{46,47,48}

- Garantizar que las mezclas intravenosas sean terapéuticamente apropiadas para el paciente.
- Garantizar que estén libres de contaminantes microbianos y pirogénicos.
- No superar los niveles máximos de partículas aceptados.
- Etiquetar correctamente.
- Asegurar que se conserven, distribuyan y administren debidamente.
- Garantizar la seguridad de los pacientes que reciben medicamentos citostáticos.
- Prevenir la contaminación del medio ambiente.
- Garantizar la seguridad del personal que manipula los medicamentos citostáticos.

V METODOLOGÍA

1.- De la población total que acude al Hospital ABC durante el periodo del 1 de Abril al 30 de Septiembre del 2009 se incluirá en el estudio a la población que requiere algún tipo de mezcla intravenosa citostática.

2.- Identificar los medicamentos citostáticos más frecuentemente indicados en mezclas intravenosas.

3.- Identificar las condiciones generales de solicitud y envío de las mezclas intravenosas citostáticas.

4.- Identificar puntos críticos en la prescripción que sean determinantes en la aparición de un error de medicación.

5.- Identificar el/los tipo(s) de errores de medicación y porcentaje (%) de casos durante la prescripción de mezclas intravenosas citostáticas. El estudio de detección de los errores de medicación se llevará a cabo de la siguiente manera:

5.1.- Se revisarán todas las órdenes médicas en las que se prescribieron fármacos citostáticos con intención antineoplásica, así como las solicitudes de preparación de mezclas intravenosas. Para la validación farmacéutica de las ordenes médicas se seguirían las características químicas correspondientes a cada fármaco, obtenidas por una revisión bibliográfica previa.

Las variables a analizar son:

- a) Dosis prescrita más alta de la real
- b) Dosis prescrita más baja de la real
- c) Ausencia de dosis en la prescripción
- d) Nombre de medicamento erróneo
- e) Ausencia de un medicamento en la orden médica
- f) Fecha y hora de solicitud
- g) Ausencia de la firma del prescriptor
- h) Posología
- i) Datos del paciente incompletos o erróneos (Nombre, sexo, peso, talla, episodio, edad, alergias, diagnóstico)
- j) Tiempo de perfusión incorrecto.
- k) Vía de administración
- l) Diluyente inadecuado.
- m) Datos relacionados a la terapia (número de ciclo, total de ciclos, terapia de hidratación, terapia antiemética, régimen empleado)

6.- Identificar los factores que favorecen la aparición de dichos errores.

7.- Una vez que se haya llevado a cabo la detección de errores de medicación, se llevará a cabo el análisis de los mismos con el fin de establecer las consecuencias y propuestas para la prevención y/o reducción de los mismos.

VI RESULTADOS

1.- Durante el periodo del 1 de Abril al 30 de Septiembre del 2009 ingresaron tanto al Hospital como al Centro de Cáncer un promedio de 66 pacientes (100%) por mes, siendo así 35 pacientes (53.03%) promedio por mes con algún tipo de cáncer. Del 100 % de la población total tan solo el 53.03% requirió al menos de una mezcla intravenosa citostática y aproximadamente el 95% requirió al menos de una mezcla intravenosa de otro tipo.

2.- Del total de la población delimitada se encontraron un total de 36 tipos de cáncer que en algún momento requirieron de algún tipo de mezcla intravenosa citostática, con un total de 213 pacientes diagnosticados con algún tipo de cáncer, con una variación de sexo, edad, y además los fármacos citostáticos más frecuentemente indicados. En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos:

Tabla No. 15.- Tipos de cáncer , número de casos, porcentaje de casos, sexo y edad identificados, así como los fármacos citostáticos usualmente empleados .

Diagnóstico	Número de casos	Porcentaje de Número de casos (%)	Sexo	Edades más frecuentes (en años)	Fármacos citostáticos comúnmente utilizados
Anemia refractaria	1	0.469	1M	60	Azacitidina

Leiomiomasarcoma uterino	3	1.408	3M	De 40 a 60	Ifosfamida Doxorrubicina Gemcitabina Docetaxel Bevacizumab
Leucemia linfoide (aguda y/o crónica)	8	3.75	3 M 5 H	De 5 a 10 De 25 a 35 De 60 a 65	Citarabina Metotrexato Etopósido Rituximab Cisplatino Pemetrexed Clofarabina Azacitidina Vincristina Dacarbazina
Leucemia Mieloide (aguda y/o crónica)	3	1.408	2 M 1 H	De 5 a 10 De 60 a 65	Etopósido Citarabina Azacitidina Mitoxantrona
Cáncer de recto y/o Cáncer de colon	27	12.67	17 H 10 M	De 40 a 80	Bevacizumab Oxaliplatino Fluorouracilo Irinotecan Cetuximab Carboplatino Etopósido Cisplatino
Linfoma no Hodgkin	16	7.511	7 M 9 H	De 40 a 70	Rituximab Citarabina Metotrexato Ifosfamida Ciclofosfamida Doxorrubicina Etopósido Vincristina Fludarabina

					Alemtuzumab
Linfoma Hodgkin	4	1.877	1 M 3 H	De 50 a 60	Rituximab Vinblastina Doxorrubicina Dacarbazina Ciclofosfamida Fludarabina Mitoxantrona Bleomicina
Otros Linfomas (Enfermedad de Waldestrom)	1	0.469	1 H	De 56	Rituximab Bortezomib
Cáncer de Ovario	13	6.103	13 M	De 50 a 70	Gemcitabina Cisplatino Paclitaxel Carboplatino
Cáncer de Pulmón	10	4.694	5 H 5 M	De 50 a 70	Gemcitabina Paclitaxel Carboplatino Pemetrexed Bevacizumab Docetaxel Vinorelbina
Anemia Hemolítica autoinmune (AIHA)	1	0.469	1M	43	Rituximab
Cáncer de Mama	61	28.638	61 M	De 20 a 70	Trastuzumab Paclitaxel Becacizumab Gemcitabina Docetaxel Doxorrubicina Ciclofosfamida Carboplatino Fluorouracilo

					Metotrexato Vinorelbina Doxorrubicina liposomal pegilada Cisplatino
Rabdomiosarcoma embrionario	2	0.938	2 M	De 1 a 10	Doxorrubicina Azacitidina Ciclofosfamida
Cáncer testicular	6	2.816	6 H	De 20 a 35	Etopósido Ifosfamida Cisplatino Gemcitabina Paclitaxel Bevacizumab Bleomicina
Histiocitosis de células de Langerhans	2	0.938	2 M	De 1 a 10	Clofarabina Vinblastina
Cáncer renal	2	0.938	2 H	De 50 a 60	Ciclofosfamida Ifosfamida Etopósido Carboplatino
Cáncer gástrico	5	2.347	3 M 2 H	De 20 a 70	Docetaxel Cisplatino Fluorouracilo Oxaliplatino Bevacizumab Paclitaxel Epirubicina
Cáncer de páncreas	6	2.816	2 M 4 H	De 50 a 60	Oxaliplatino Gemcitabina Fluorouracilo Carboplatino
Cáncer de vejiga	7	3.286	1 M 6 H	De 40 a 70	Gemcitabina Cisplatino

					Carboplatino Bevacizumab
Mielosarcoma uterino	1	0.469	1 M	34	Trabectedina
Cáncer bucal	2	0.938	1 M 1 H	De 60 a 70	Cisplatino Doxorrubicina Vincristina Rituximab Ciclofosfamida
Cáncer de próstata	6	2.816	6 H	De 50 a 70	Docetaxel Paclitaxel Carboplatino Etopósido Goserelin
Cáncer de faringe	2	0.938	2 H	De 60 a 70	Docetaxel Cetuximab Fluorouracilo
Ependinoma	1	0.469	1 H	2	Cisplatino Etopósido
Neuroblastoma	1	0.469	1 H	2	Ciclofosfamida
Cáncer de esófago	1	0.469	1 H	46	Paclitaxel Bevacizumab Trastuzumab
Meduloblastoma	1	0.469	1 H	15	Vincristina Ciclofosfamida
Enfermedad de Devic	1	0.469	1 H	35	Rituximab
Melanoma	6	2.816	3 M 3 H	De 50 a 60	Vinblastina Cisplatino Interferon alfa 2b Interleucina Carboplatino Paclitaxel Dacarbazina Cetuximab

Cáncer epidermoide	3	1.408	2 M 1 H	De 50 a 80	Fluorouracilo Oxaliplatino Cetuximab
Lupus eritematoso generalizado	2	0.938	2 M	De 25 a 30 De 50 a 60	Ciclofosfamida
Sarcoma histiocítico	1	0.469	1 M	40	Gemcitabina Bevacizumab
Cáncer cervicouterino	2	0.938	2 M	De 40 a 50	Cisplatino Paclitaxel Carboplatino
Sarcoma sinovial	1	0.469	1 H	10	Ifosfamida Doxorrubicina
Mieloma múltiple	3	1.408	3 H	De 40 a 50	Bortezomib
Adenocarcinoma de vagina	1	0.469	1 M	80	Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina
TOTAL	213 Pacientes		129 M 84 H		

M = Mujer
H = Hombre

A continuación se muestra la representación gráfica del porcentaje (%) de casos para cada uno de los tipos de cáncer:

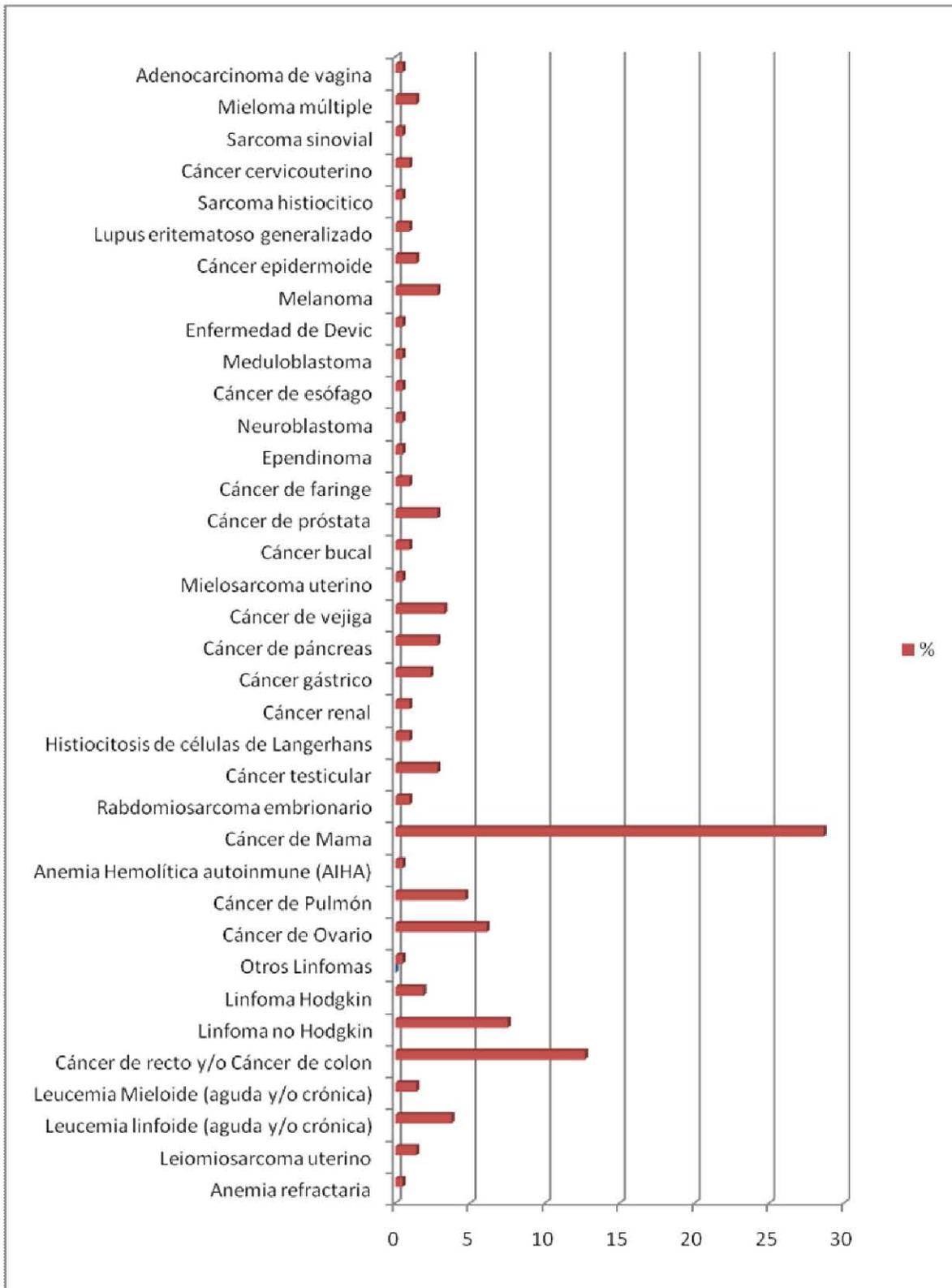


Gráfico No. 1.- PORCENTAJE (%) DE CASOS PARA CADA UNO DE LOS TIPOS DE CÁNCER IDENTIFICADOS

3.- Antes de identificar las condiciones reales e ideales de prescripción de las mezclas intravenosas citostáticas debemos mencionar que existen dos tipos de solicitud utilizadas en el ABC, una de ellas es para aquellos pacientes hospitalizados o bien ambulatorios que acuden al hospital y el segundo tipo de solicitud es para aquellos pacientes ambulatorios que acuden al centro de cáncer el cual es una institución creada por el hospital para tratar a pacientes ambulatorios con cáncer. Para el hospital la solicitud de mezclas intravenosas la realiza el personal de enfermería directamente en central de mezclas en donde dejan los formatos de solicitud indicando la hora a la cual se genera dicha solicitud y es recibida por el personal farmacéutico. Y en cuanto al centro de cáncer las solicitudes se realizan vía fax y una vez enviadas a la central de mezclas el personal de enfermería se encarga de llamar al personal farmacéutico para corroborar la recepción y datos indicados en la solicitud.

El formato de solicitud de mezcla intravenosa citostática que se maneja para los pacientes dentro del hospital es menos elaborado y es un formato universal, es decir, se maneja el mismo formato para todos los tipos de mezclas intravenosas lo cual implica que deba ir acompañado de la copia de la prescripción original. Y para el caso del centro de cáncer se maneja un formato más elaborado por lo que no se envía copia de la prescripción original.

Teniendo conocimiento de lo anterior se establecen las **condiciones ideales** de solicitud de mezclas intravenosas citostáticas:

- a) Condiciones ideales para las solicitudes generadas dentro del Hospital
- Todas las solicitudes deberán tener completa y correctamente: Datos del paciente (Nombre, edad, peso en kg, estatura en centímetros, sexo, No. de cédula o de registro, ubicación, diagnóstico), fecha de solicitud, datos del medicamento solicitado (nombre comercial, nombre genérico, dosis, tipo de solución, volumen, número de bolos,

vía de administración, fecha de aplicación del tratamiento), nombre y firma del médico o en su caso enfermera que transcriba al formato de solicitud, nombre y firma del farmacéutico que recibe la solicitud.

- Todas las solicitudes deberán ser entregadas en formato original y acompañada de la copia de la prescripción original de la(s) mezcla(s) intravenosa(s) citostática(s) con el nombre y firma del médico y ambas deberán coincidir con lo que se está solicitando.

b) Condiciones ideales para las solicitudes del centro de cáncer

- Todas las solicitudes deberán de tener completa y correctamente las siguientes secciones por las que se compone el formato:

1) Datos clínicos (nombre del paciente, fecha de nacimiento, edad, peso en kg, estatura en cm, sexo, No. de cédula o de registro, ubicación, estado civil, fecha y hora de la solicitud, embarazo(en caso del sexo femenino), diagnóstico primario, superficie corporal, número de ciclo, ciclo único o múltiple, frecuencia en días del ciclo, nombre de la quimioterapia (esquema), alergias, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

2) Esquema de hidratación (inicio de hidratación, horas antes del inicio del tratamiento, tiempo de hidratación en minutos, volumen total de hidratación en ml, tipo de solución a utilizar, electrolitos en caso de ser requeridos y especificar cuál(es) y cantidad en meq/L).

3) Esquema antiemético (tiempo de administración previo a la quimioterapia en minutos y número de días por los que se administrará, nombre comercial y genérico del principio activo, vía de administración).

4) Ordenes Médicas y Quimioterapia. En la parte de órdenes médicas deberá indicarse si es requerida o no una biometría

hemática, posteriormente indicar si se requiere alguna de las siguientes ordenes: dieta, premedicación, evaluación, hidratación u otras e indicar la fecha y hora.

En la parte de quimioterapia se deberán indicar los siguientes datos: Nombre del medicamento (genérico y comercial), dosis por unidad de medida, dosis total, ruta/diluyente/volumen, frecuencia, duración de la infusión, esquema de administración, dosis por ciclo y por último en éste apartado deberá estar indicado el nombre y firma del médico, así como fecha y hora y un número telefónico donde pueda ser localizado.

5) Al momento de indicar la preparación de la mezcla intravenosa citostática se llena un último apartado en el que se indica si se encuentra o no el paciente en condiciones de recibir su tratamiento, Nombre y firma del médico y por último fecha y hora.

Y en cuanto a lo que realmente sucedió durante el estudio podemos observar las **condiciones reales** de solicitud de mezclas intravenosas citostáticas que fueron las siguientes:

- a) Condiciones reales de las solicitudes generadas dentro del hospital
- Las solicitudes presentaron datos faltantes o erróneos, por lo que las condiciones ideales de solicitud de una mezcla intravenosa citostática no se cumplieron al 100%. Las situaciones reales comúnmente ocurridas son:

*Solicitudes incompletas.- Al menos el 10% de las solicitudes omiten datos importantes del paciente como lo es su peso y diagnóstico,

edad, sexo, etc; o bien datos relacionados con el/los medicamento(s) y/o la prescripción como lo es la omisión del nombre genérico y/o comercial, dosis, vía de administración y diluyente con su respectivo volúmen. A su vez al decir incompleta también engloba el que cada solicitud haya sido recibida con su respectiva copia de la prescripción médica, lo cual sí ocurrió aunque con una menor tendencia, siendo aproximadamente <1% de las solicitudes totales e inclusive se consideró incompleta aquella solicitud que no tuviera nombre y/o firma del médico y/o enfermera que genera la solicitud, nombre y/o firma del farmacéutico que recibe dicha solicitud, así como el nombre y firma del médico en la copia de la prescripción. Esto genera incertidumbre en cuanto a una adecuada prescripción y posiblemente está sujeta a un error de medicación.

* Solicitudes incorrectas.- Otra situación real que bien se dió conjuntamente o por separado de la anterior fue la recepción de las solicitudes con datos erróneos ya sean del paciente o relacionados con el medicamento y/o prescripción como lo fueron: peso, diagnóstico, nombre del paciente, nombre del principio activo, dosis, vía de administración, diluyente y volumen, tiempo de infusión, número de bolos. Y esto también genera incertidumbre en cuanto a una adecuada prescripción y probablemente está sujeta a un error de medicación.

*Solicitudes completas y correctas.- La última situación real que se dió fue la cual coincide con lo ideal, que fue recibir solicitudes de mezclas intravenosas citostáticas completas, es decir, sin omisión o error de algún dato requerido en el formato utilizado dentro del hospital y a su vez anexada la copia de la prescripción original con el nombre y firma del médico, las cuales representan alrededor del 90%

de las solicitudes totales. Esto da mayor confiabilidad aunque no queda exenta la posibilidad de existir algún error de medicación.

b) Condiciones reales de las solicitudes generadas dentro del Centro de Cáncer

- Del mismo modo que las solicitudes generadas dentro del hospital, las condiciones reales de las solicitudes que provienen del Centro de Cáncer fueron similares siendo así las siguientes:

*Solicitudes incompletas.- El 100% de las solicitudes provenientes del Centro de Cáncer estaban incompletas, entendiendo por incompletas el faltar al menos un dato requerido por el formato empleado en cualquiera de sus secciones mencionadas anteriormente.

Los datos omitidos que generan mayor impacto son aquellos que se encontraron en la sección de datos clínicos en donde al menos un 20% de las solicitudes omitían datos relacionados al paciente como peso, estatura y/o superficie corporal, diagnóstico y al menos el 80% de las solicitudes omitían datos relacionados al tratamiento de quimioterapia como el No. de ciclo, frecuencia y nombre de la quimioterapia.

En cuanto al esquema de hidratación al menos el 60% de la solicitudes omitió por completo ésta sección lo cual es de verdadera importancia en el tratamiento de quimioterapia y esto nos hace dudar que se esté llevando un esquema de hidratación previo a la aplicación de la quimioterapia.

Con respecto al esquema antiemético la omisión de datos no era algo frecuente, obteniéndose <1% de las solicitudes aquellas que no lo indicaban. Esto reduce la posibilidad de generarse errores de medicación, ya que la terapia antiemética es de suma importancia para evitar principalmente reacciones adversas o reducir toxicidad en el empleo de medicamentos citostáticos.

Y por último pero no menos importante la sección de órdenes médicas y quimioterapia juega un papel muy importante dentro de la solicitud, siendo la primordial para la preparación de la mezcla intravenosa y de suma importancia en la detección de errores de medicación, y es así una sección en la que al menos el 60% de las solicitudes tenían incompleta la información requerida en el formato dentro de las órdenes médicas y al menos el 20% omitían por completo ésta sección y alrededor de un 40% de las solicitudes presentaron un llenado incompleto de la parte de la quimioterapia en uno o más de los datos relacionados a la mezcla intravenosa citostática. A todo esto le sumamos la importancia de la firma y nombre del médico que prescribe, así como la fecha y hora, siendo el 0% de las solicitudes aquellas que no contaban con éste último requerimiento.

*Solicitudes incorrectas.- Este caso fue menos común y se consideró una solicitud incorrecta por parte del centro de cáncer a la cual tuviera un dato erróneo en cualquiera de las partes que conforman al mismo.

Aproximadamente tan solo el 5% de las solicitudes provenientes del centro de cáncer tuvieron algún error, de las cuales el 3% fueron errores en la sección de datos clínicos, el 2% en la indicación de la quimioterapia. No se detectaron errores en la sección de esquema

de hidratación y antiemético, siendo así el único caso de solicitudes incorrectas.

*Solicitudes completas y correctas.- Aunque debería ser la situación real ideal, ésta no se dió, considerando que una solicitud completa es aquella que cuenta con todos y cada uno de los datos que son parte del formato. Siendo ésta la situación real que no se observó durante el periodo de estudio.

Ya que se han mencionado las situaciones ideales y reales de solicitud de mezclas intravenosas citostáticas, se debe mencionar la **situación real de envío** de las mismas. En el caso de las mezclas que se envían para pacientes ambulatorios que acuden al hospital por su tratamiento de quimioterapia o bien para pacientes hospitalizados como lo son los ubicados en la unidad de trasplantes el envío se realiza a través del personal de enfermería el cual acude a la central de mezclas intravenosas a recoger la(s) mezcla(s) intravenosa(s) solicitada(s) en el horario en que fueron solicitadas. En caso de que el personal de enfermería no acuda a la hora para la cual solicitaron la mezcla, entonces el personal de central de mezclas (farmacéuticos) deberá hacer entrega de las mismas en el servicio correspondiente a la solicitud.

En cuanto al centro de cáncer el envío de las mezclas intravenosas se hace únicamente a través del personal de enfermería que acude a central de mezclas a la hora a la cual requirieron la mezcla. Para ambos casos al momento de que se recibe la mezcla por el personal de enfermería, deben de firmar de recibido indicando su nombre completo y firma, además de la hora de recepción tanto la ideal como la real.

Para un mayor entendimiento de las situaciones reales mencionadas y con respecto a cada una de las partes conformadas por las solicitudes empleadas

tanto en el hospital como en el centro de cáncer se pueden observar dichos formatos en la sección de Anexos (ver Anexo1).

4.- Durante la prescripción de mezclas intravenosas citostáticas es importante identificar los puntos críticos que puedan generar un error de medicación, como lo son ciertos datos de gran importancia que no se deben omitir o ser incorrectos durante la prescripción de un medicamento citostático. Es por eso que se identificaron los siguientes puntos críticos:

- Datos del paciente.
- Medicamento indicado con dosificación y posología.
- Diluyente.
- Número de ciclo y tipo de ciclo.
- Esquema de quimioterapia utilizado.
- Duración del tratamiento.
- Esquema antiemético
- Vía de administración
- Velocidad de infusión.
- Número de bolos por tratamiento.
- Horario
- Estudios de laboratorio u órdenes médicas específicas.

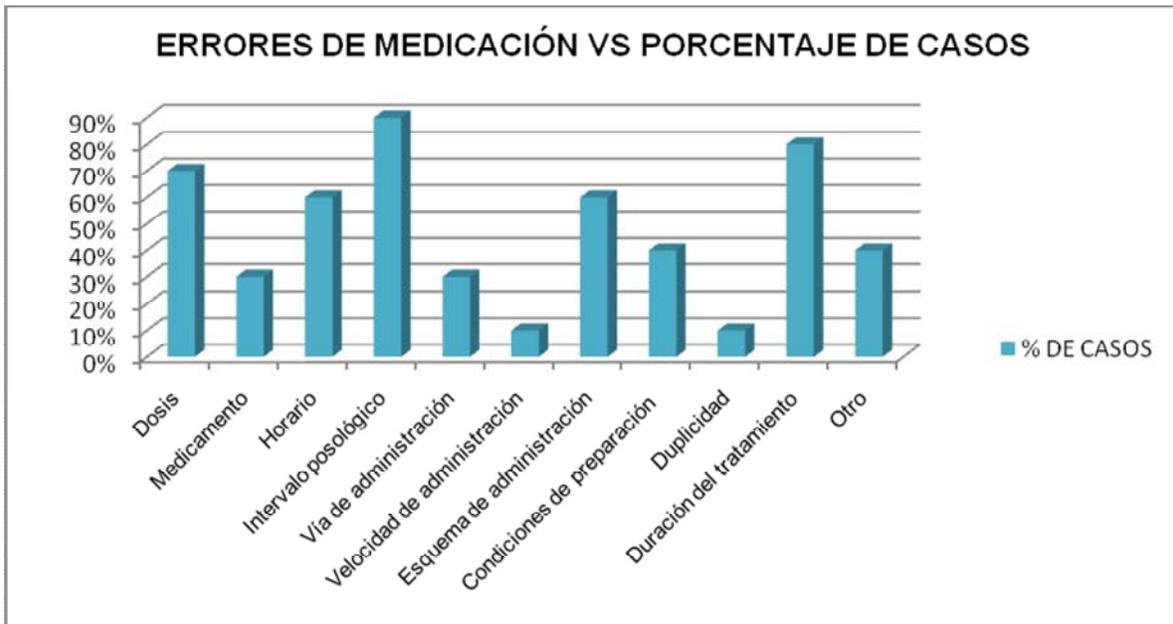
Cada uno de éstos puntos críticos son clave en la detección de errores de medicación por estar directamente relacionados con la prescripción de mezclas intravenosas citostáticas y a su vez son dependientes de ciertos factores que pueden favorecer o no la aparición de los mismos.

5.- Los errores de medicación que se detectaron se ubican dentro del proceso de prescripción que es tan solo una de las partes del proceso de utilización de

medicamentos y para la tipificación de los mismos debemos saber que por su estado pueden ser errores de medicación reales o potenciales lo cual fue mencionado anteriormente y que para su tipificación deben de considerarse ciertos aspectos, por lo que se lograron identificar únicamente errores reales ya que se produjo durante el proceso de prescripción y no podemos clasificarlos como errores potenciales debido a que desconocemos si alcanzaron al paciente y esto ya que no se llevó a cabo un seguimiento terapéutico de cada uno de los pacientes involucrados. Una vez clasificados por su estado, se puede clasificar por categoría y en éste caso se presentaron las dos categorías posibles que son: errores de medicación por omisión o actuación. Siendo así la detección de los siguientes errores de medicación del análisis de 691 solicitudes de mezclas intravenosas citostáticas:

TABLA No. 16.- Errores de medicación detectados y porcentaje (%) de casos correspondientes.

TIPO DE ERROR DE MEDICACIÓN	PORCENTAJE DE CASOS
Dosis	70%
Medicamento	30%
Horario	60%
Intervalo posológico	90%
Vía de administración	30%
Velocidad de administración	10%
Esquema de administración	60%
Condiciones de preparación	40%
Duplicidad	10%
Duración del tratamiento	80%
Otro	40%



Gráfica No.2 .- Errores de medicación VS porcentaje de casos detectados.

6.- La aparición de errores de medicación se vio favorecida por algunos factores, dentro de los cuales se encuentran los siguientes:

- Forma habitual de prescribir del médico
- Conocimientos básicos o nulos de mezclas intravenosas citostáticas
- Falta de conocimiento sobre el medicamento
- Incumplimiento de normas/protocolos
- Fallos de memoria/descuidos
- Prescripción ilegible/incompleta
- Identificación del paciente
- Revisión de prescripción
- Prescripción manual
- Transcripción manual

- Comunicación inter o intra-servicios
- Falta de estandarización
- Dotación de personal o asignación de tareas
- Carga de trabajo

VII ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para asegurar una medicación segura, los profesionales dedicados a la salud deben estar al tanto de “las cinco consignas correctas” al administrar un medicamento: “paciente correcto, medicamento correcto, dosis correcta, la vía correcta y al momento correcto” aunque lo que usualmente ocurre en los reportes de los hospitales es la división de éstas consignas en categorías como errores de: “paciente incorrecto”, “medicamento incorrecto”, “dosis incorrecta” etc; y aunque muchas categorías pueden ser muy útiles como recolección de datos y administración, no revelan la fuente real del error. Además lo asocian con la persona más cercana asociada con el error y pasan por alto la contribución de los pacientes, distribuidores, la industria farmacéutica, y el personal del sistema de salud.

Cuando es relevante un error de medicación, preguntarse quien estuvo involucrado es lo de menor importancia lo importante es saber que salió mal, como salió mal y por qué. Esta filosofía es la base para acercarnos a la educación acerca de la prevención de errores de medicación que es promovido por el Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Aparte de estar involucrados con U.S. Pharmacopeia Medication Errors Reporting Program (USP MERP) y Food and Drug Administration’s (FDA) MedWatch Program, ISMP también ha revisado miles de reportes de errores de medicación y visitado miles de sitios donde ocurren accidentes¹³. En todos estos casos las causas son multifactoriales, estando involucrados varias personas con diversos rangos de responsabilidad. Al mismo tiempo involucran diferentes circunstancias.

Siendo así necesaria la detección e identificación de las causas verdaderas que dan origen a los errores de medicación en donde el médico, enfermera, y farmacéutico juegan un papel primordial en el uso seguro de los medicamentos,

siendo de gran importancia en cada una de las partes del proceso de Atención Farmacéutica y a su vez a la correcta utilización de los medicamentos y es así que varios pasos son requeridos para prevenir los errores de medicación que se detectaron en éste estudio realizado. Los pasos recomendados son las siguientes medidas y se relacionan directamente con la quimioterapia: brindar la información necesaria a los profesionales de la salud, verificar la dosis, establecer límites de dosis, estandarizar el vocabulario de las prescripciones, trabajar con el fabricante de los medicamentos, brindar información pertinente a los pacientes e improvisar la comunicación.

Brindar información a los profesionales de la salud

La única razón importante de porque los errores de medicación llegan a los pacientes es que la información acerca del paciente y el medicamento no está disponible cuando es necesaria. Idealmente, cada institución debe de proveer un sistema computarizado que tome en cuenta la información importante del paciente y la haga disponible. Sin embargo, son pocos hospitales los que tienen un sistema computarizado que muestra la información específica y general de cada paciente disponible para los practicantes a la hora de prescribir, entregar, o administrar medicamentos. Por lo tanto, los practicantes confían demasiado en los métodos tradicionales educacionales para recaudar información.

Proceso educacional

El sistema educacional debe ser personalizado de acuerdo a como estará involucrado en prescribir, dispensar o administrar medicamentos antineoplásicos. Antes de que estos privilegios le sean otorgados, todos los profesionales de la salud (médico, enfermera, farmacéutico) deben seguir un programa de orientación; esto es un requerimiento de la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO). Este certificado es necesario antes de prescribir o entregar medicamentos antineoplásicos. También deberá indicarse cuando un nuevo

agente es añadido al formulario o involucrado cuando la institución esté llevando a cabo algún protocolo de investigación.

La educación farmacéutica no debe ser limitada para los especialistas clínicos o a los hospitales de oncología. A pesar de los esfuerzos para restringir los horarios de administración para proveer personal óptimo, la quimioterapia en las tardes o fines de semana. Por lo tanto, todo el personal farmacéutico debe involucrarse en un programa para asegurar cobertura las 24 horas. Los farmacéuticos que practican en hospitales que no cuentan con procesos estandarizados se enfrentan a problemas únicos.

Además, los oncólogos independientes que no participan en estudios cooperativos prescriben órdenes diferentes. Por ejemplo, un oncólogo independiente probablemente pruebe un nuevo régimen después de leer un artículo nuevo o modificar el protocolo. Aun cuando los protocolos son seguidos, otros protocolos pueden especificar diferentes métodos de administración. Otro obstáculo para la estandarización es el uso de ambos, la superficie corporal del cuerpo y el peso para calcular la dosis. Y este es una de las causas más comunes de errores de medicación dentro de éste estudio, puesto que diversos oncólogos se basan en artículos para establecer los regímenes terapéuticos de quimioterapia.

Los farmacéuticos deben iniciar y participar en las sesiones educativas para otros profesionales de la salud, como lo son las conferencias, pláticas o cursos que se ofrecen comúnmente dentro de las instalaciones en éste caso, del hospital o del Centro de Cáncer. Los farmacéuticos están calificados únicamente para instruir al nuevo personal e instruir a los médicos acerca de las políticas institucionales sobre prescribir y administrar antineoplásicos.

Materiales de referencia

Los materiales de referencia deben ser desarrollados, creados y estar disponibles para todos los profesionales de la salud involucrados en prescribir, entregar y administrar los medicamentos. Estos recursos deben cubrir el uso apropiado de estos agentes, precauciones, efectos adversos, límites de dosis y dosis para terapias y terapias múltiples. Recursos excelentes han sido publicados, pero los textos solos no son suficientes porque son rápidamente anticuados. Los recursos específicos, especialmente de centros de investigación de cáncer deben ser también mejorados. Un medio que pueda ser fácilmente actualizado es preferible. Los sumarios de las instituciones así como cuadernos, bases de datos, y combinaciones de eso trabajan bien, como lo es en el hospital ABC que cuenta con una base de datos muy completa disponible para central de mezclas, y elaborada por farmacéuticos que laboran ahí, que ayuda a mejorar servicio de atención farmacéutica que se le otorga al paciente. Estos materiales de referencia deben ser colocados también en todas las locaciones. Además, de copias completas de protocolos de tratamientos, a lo largo de una hoja con el consentimiento del paciente, debe estar disponible en todas las áreas de farmacia que trabajen con agentes antineoplásicos.

Existen diversos recursos de información y que son de fácil acceso y de bajo costo y que pueden ser implementadas por cualquier hospital como apoyo como lo son: CancerNet, controlada por National Center Institute y Micromedex, que es una base de datos de medicamentos con el que cuenta el hospital ABC que da información de dosis y entre otras cosas de interacciones, incompatibilidades, reacciones adversas, etc., con la cual cuenta el equipo de farmacéuticos clínicos y gracias a éste sistema muchos errores de medicación se previenen.

Verificando la dosis

Cada institución debe desarrollar un proceso para verificar la dosis con los manuales necesarios. El proceso debe mostrar el médico que prescribe, empleado, enfermera, farmacéutico y todo el personal que interviene. A causa del inherente riesgo de la malinterpretación oral al ordenar un medicamento, se recomienda que dichas ordenes médicas no se acepten al tratarse de agentes citostáticos. Las órdenes por fax (para el caso del Centro de Cáncer) son aceptadas bajo ciertas circunstancias, pero no deben ser aceptadas a menos que sean muy claras. También estos medicamentos deben ser ordenados solo durante horas de trabajo específicas para asegurar que solo el personal capacitado se vea involucrado en el proceso.

Todas las dosis deben calcularse independientemente por el médico que prescribió la orden médica, el farmacéutico que entrega el medicamento y el personal de enfermería involucrado. Esto es muy importante en quimioterapias, porque repetir dosis dentro de un ciclo o durante ciclos múltiples multiplica el error de cálculo. Esto implica que la prescripción debe especificar ambas, dosis de acuerdo con la superficie corporal, el peso y la cantidad calculada. Los médicos se deben animar a especificar las dosis en este formato cuando ordenan quimioterapia y checar dos veces el cálculo de la dosis (ejemplo; “25 mg/SC = [50mg]” para un paciente que su superficie corporal es igual a 2 m^2). Además, las modificaciones de dosis deben hacerse por la supresión de la medula ósea o disfunción renal. Los farmacéuticos deben familiarizarse y tener acceso a la información del laboratorio. Se puede introducir un software para realizar el ajuste automático de dosis y éste deberá ligar apropiadamente las pruebas de laboratorio con el criterio del ajuste de dosis para que los ajustes necesarios de dosis se hagan automáticamente. Esto debe ayudar a asegurar que los responsables de prescribir, entregar y administrar un medicamento interpreten correctamente los requerimientos del protocolo de dosis.

Al llevar a cabo la verificación de dosis se debe especificar que el que prescribe tiene que identificar el protocolo (ejemplo; por listado del número de protocolo, número de revisión institucional, o una cita pública) en la orden médica. Si el régimen no es familiar, el farmacéutico debe verificar la dosis revisando al menos dos fuentes literarias diferentes, ya que la información puede ser errónea y esto ocasionar un error de medicación letal que podría conllevar a una sobredosis.

Estableciendo Límites de dosis para medicamentos citostáticos

En el caso, por ejemplo; cuando una dosis prescrita excede una presente dosis única o una dosis acumulada. Los farmacéuticos deben trabajar con los médicos, enfermeras y los demás profesionales de la salud para identificar los límites de dosis y establecer un proceso de revisión (involucrando a los médicos y los farmacéuticos) requerido antes que un medicamento exceda el límite preestablecido.

En la actualidad se han dado casos de toxicidad severa y muertes que han sido atribuidas a sobredosis por algunos medicamentos citostáticos durante la monoterapia, incluyendo Ciplastino, Melfalan, Mitoxantrona, Vinblastina y Vinicristina, también como en los pacientes que reciben politerapia¹³. Sin embargo, interrupciones en el sistema, una falla en la prescripción o de los farmacéuticos y enfermeras podrían dañar la salud del paciente. Con límites preestablecidos y un proceso de revisión para excepciones, la posibilidad de que se dé una dosis incorrecta y sea administrada se reduce de gran manera. Cada institución debe de formar un comité de comprensión de oncólogos, farmacéuticos y enfermeras para establecer dosis máximas para todos los agentes antineoplásicos aprobados por la FDA. La dosis debe estar basada en libros y estudios clínicos en la respectiva institución. Al menos cuatro medidas límites de dosis son necesarias para los agentes antineoplásicos: la medida máxima para una dosis única, la medida máxima por cada 24 horas, la medida máxima por cada ciclo de terapia (diferente para cada medicamento) y la medida máxima por paciente en toda su vida. Estos

límites deben ser descritos en términos de miligramos, unidades o unidades por metro cuadrado de superficie corporal o mililitros o unidades por kilogramo de peso.

Aunque establecer dosis máximas pueda ser un reto en otros hospitales, cada oncólogo debe estar de acuerdo por adelantado a límites en los cuales ningún medicamento debería ser distribuido más allá de los límites establecidos. Podrá no ser factible establecer límites estrictos para todos los agentes antineoplásicos a causa de las diversidades de dosis y tratamientos usados para diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, es más seguro establecer un límite y revisar el proceso cuando el límite es excedido.

Los farmacéuticos deben trabajar con programadores o vendedores de software para desarrollar advertencias electrónicas y que no se permita que la orden médica no sea procesada cuando los límites sean excedidos. Por ejemplo, si el máximo de una dosis de carboplatino debe ser de 1200 mg, un sistema que aumente el criterio del farmacéutico y que no le permita distribuir otra dosis en al menos 3 semanas. Si una dosis es ordenada antes, el farmacéutico deberá contactar al que prescribió la orden médica para verificar la dosis e identificar el protocolo del tratamiento antes de dar la dosis. Si el farmacéutico no está de acuerdo con la decisión del que la prescribió y no se llega a un acuerdo un comité ya preestablecido lo juzgará.

Marcar las etiquetas de los medicamentos puede ayudar algunas veces a disminuir el parecido y prevenir un error como colocar un mensaje que diga la dosis límite del oncológico correspondiente directo en el empaque. Colocar indicaciones en el contenedor puede ser apropiado para otros medicamentos, especialmente para la Vincristina. Los farmacéuticos quizá quieran añadir sus propias advertencias de dosis en ciertos medicamentos.

Las advertencias acerca de los límites de dosis no deben ser restringidas en el empaque o la envoltura. Las consideraciones deben ser dadas y tienen que incluir límites de dosis y protocolos de quimioterapia en órdenes impresas. Los farmacéuticos deben incluir dosis máximas desarrolladas en hojas. Los límites tienen que ser comunicados durante la orientación de los empleados en programas de servicio y ser colocados en lugares estratégicos donde puedan ser vistos los límites: en donde son prescritos, guardados, distribuidos y administrados los medicamentos.

Otros tipos de límites relacionados con la administración deben ser establecidos también, tales como el mínimo de duración de la infusión y la ruta apropiada. Ha habido varios casos reportados de muerte después una inadvertida administración intratecal de Vincristina; es raro que sobrevivan. Estos casos reportados incitó a ISMP a pedir a U.S. Pharmacopeia (USP)¹³ que publicaran una distribución estándar oficial. Cuando la Vincristina es distribuida en otro que no sea su contenedor original, el medicamento debe ser envuelto en un empaque que declare lo siguiente: "No remover la envoltura hasta su inyección. Fatal si es dado por vía intratecal. Para uso intravenoso solamente." Recientemente, la FDA pidió a la industria farmacéutica que provean una envoltura y sello para facilitar su distribución. También ahora se les pide que incluyan un sello que pueda ser puesto para que indique el poder ser usado después. Otro fármaco que ha causado intoxicación grave después de administrarlo por vía intratecal es la doxorubicina. Los fármacos que son convenientes para administración intratecal pueden ser altamente tóxicos si la dosis fue hecha para uso sistemático y es administran por vía intratecal.

Estandarizando el vocabulario de prescripción

Los errores con respecto al vocabulario de prescripción es una causa mayor de errores de medicación. Las conversaciones de los oncólogos expertos están

repletas de abreviaciones, siglas y nombres acuñados. La razón de esto es reducir grandes cantidades de información.

Estos atajos podrán ser convenientes para los especialistas, pero un obstáculo para otros profesionales de la salud menos familiarizados con el tratamiento de quimioterapia y pueden ser fácilmente malinterpretadas. Por ejemplo la abreviación "MTX" ha sido malinterpretada por "Mustragen" (mecloretamina), cuando MTX refiere a Metotrexato siendo así un gran riesgo de error de medicación.

Una fuente igual de problemas de errores de medicación es la confusión entre la dosis individual y la dosis total en un curso de terapia. Por ejemplo, la orden de "cisplatino 100 mg/m² infusiones continuas, días 1-4" es ambigua. El que prescribió pretendía que el paciente recibiera un total de 100 mg/m² sobre el periodo entero de los 4 días, una dosis sobre el límite usual de 120 mg/m² por ciclo, que usualmente es repetido 4 semanas. La orden puede ser malinterpretada y el medicamento será distribuido como 100 mg/m² diaria por 4 días. El paciente moriría en una situación de éste tipo. Un ejemplo de la forma correcta de prescribir sería la siguiente: "cisplatino 25 mg/sc m/día (o diario) como una infusión continua I.V. 24 horas en 7/5/95,7/7/95, y 7/8/95."

Un protocolo de estudio puede ser una fuente de un error de medicación si es sujeto a la mala interpretación. Los farmacéuticos practicantes y enfermeras deben estar involucrados en las etapas tempranas del desarrollo del protocolo para asegurar que los regímenes de dosis son fáciles de entender, bien escritos y lo más simple como sea posible. Una vez que los protocolos son escritos, los patrones de prescripción deben ser revisados rutinariamente para asegurar el cumplimiento. De no ser así esto indicaría que se necesita ser más claro.

Como con otras clases de fármacos, los puntos decimales deben ser puestos con criterio. La falta de puntos decimales han sido responsables de sobredosis.

Mientras que cuidar los ceros es primordial, el moverlos por error debe ser omitido porque pueden llevar a una sobredosis (ejemplo; sulfato de vincristina 1.0 mg puede leerse como 10 mg), ya que como se mencionó anteriormente, los ceros no deben de colocarse en casos de dosis que sean cerradas como lo indica el ejemplo anterior ya que esto puede ser letal.

Es una necesidad la de indicar tanto la dosis de acuerdo con la superficie corporal y la dosis calculada como previamente ya se mencionó por lo que el método para calcular la dosis conforme a la superficie corporal debe ser estandarizada ya que hacer uso de diversas fórmulas pueden llevar a dosis clínicas diferentes, especialmente en niños. De la misma manera, la dosis para supresión de médula ósea, disfunción renal, falla hepática y otros deben ser estandarizados.

Varias de las recomendaciones hechas en esta sección y en las anteriores pueden ser añadidas a las órdenes de quimioterapias. Cada instalación debe crear sus propias formas y asegurar que sigan el proceso indicado ya aprobado. Los farmacéuticos deben contribuir al desarrollo de estos procesos para asegurar que se pueda usar e interpretar de forma fácil y que se apege a la ASHP's Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals^{13,17}. Otra ventaja de estos procesos es que nos ayudan a poder separar órdenes antineoplásicas de otras órdenes de medicación. El color, tono y otros métodos son usados para distinguir las órdenes.

El siguiente índice de guías para escribir órdenes para medicamentos citostáticos están basados en guías establecidas por Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹³ y es una recomendación a seguir con el fin de disminuir y/o prevenir errores de medicación:

- Siempre checar dos veces que la dosis coincida con el protocolo.

- Solamente usar el nombre genérico completo del medicamento. No referirse a los medicamentos por marcas, apodos, abreviaciones, siglas, o nombres de compañías ni usar los nombres comunes de los medicamentos.
- Prescribir las dosis en peso métrico o gramos. Incluyendo el intervalo de dosis.
- No usar abreviaciones peligrosas.
- Usar un cero al principio (ejemplo “0.1mg”)
- No usar los ceros después del punto (ejemplo, “10.0mg”)
- Redondear las dosis menores de 5 mg al número entero más cercano (ejemplo, 6 mg, no 5.8 mg)
- Fechar todas las órdenes con el mes, día y año.
- Especificar la ruta de administración y la duración de la infusión en horas para todas las inyecciones.
- Ingresar los datos de la superficie corporal actual del paciente o el peso en la orden de medicación.

Trabajando con los fabricantes

Los problemas en las nomenclaturas ocurren cuando los nombres de diferentes medicamentos suenan o se parecen similares. Sustituir accidentalmente Vincristina por Vinblastina lleva a una sobredosis masiva. De la misma manera, los nombres “Mitoxantrona,” “Mitomicina,” y “Mithracin” (claritromicina) son fácilmente confundidos.

Los farmacéuticos necesitan trabajar con los fabricantes y la FDA. La siguiente expresión aparece en el empaque del Ciclofosfamida y también aparece en muchos libros:

Además de algunas instancias de disfunción cardíaca que han sido reportadas siguiendo la dosis recomendada de ciclofosfamida,

no se ha establecido ninguna relación aun. Se ha observado cardiotoxicidad en algunos pacientes recibieron dosis altas de ciclofosfamida alrededor de 120 a 270 mg/kg administrado sobre un periodo de pocos días, usualmente como una porción de un régimen intenso poliquimioterapéutico o junto con procedimientos quirúrgicos.

No se da a entender si 270 mg/kg fueron dados diario por varios días o en dosis divididas en varios días. La alternativa es obviamente una sobredosis masiva. En realidad, 270 mg/kg administrados sobre un periodo de pocos días es el límite probado y estudiado.

Brindar información al Paciente

Los farmacéuticos tienen la responsabilidad de brindar información a los pacientes acerca de su medicación. Uno de los ejemplos que se dan es la pancitopenia transitoria que ocurre cuando los pacientes no entienden los tratamientos complicados y se equivocan al dejar de tomar Clorambucilo, Lomustina, o Procarbazina²⁵.

Un paciente debe estar informado del productor y el nombre genérico de cada agente antineoplásico que recibe, la indicación, la dosis, los posibles efectos adversos y métodos para prevenir estos efectos adversos. El paciente debe estar interesado en otras opciones terapéuticas, incluyendo terapias alternativas y no aprobadas. Los farmacéuticos pueden contar con material educativo para los pacientes y dirigirlos al National Cancer Institute, librerías o tiendas de libros para una información más extensa.

Los farmacéuticos deben ser los abogados de los pacientes y ofrecer consejos de cómo los pacientes pueden protegerse de los errores de medicación. Por ejemplo, los pacientes internos deben checar que su pulsera es checada antes

de cada curso de quimioterapia ; un paciente externo debe repetir su nombre con el personal de enfermería responsable de la aplicación del tratamiento. La importancia de checar dos veces los detalles de la quimioterapia no debe ser sobrestimada.

Diversas formas de consentimiento deben ser designadas para leerse y completarse. Los pacientes deben ser informados de su derecho de preguntar sus dudas y tener respuestas satisfactorias. Después del plan terapéutico es descrito al paciente o familiar, el paciente se le debe dar el tiempo necesario para entender el tratamiento y lo que debe esperar de él. Los pacientes deben listar los miembros de su familia que puedan entender el lenguaje de la medicación.

El personal sanitario siempre debe tomarse el tiempo para escuchar las preguntas de los pacientes que tengan acerca de la quimioterapia. Los pacientes alertas son la última línea de defensa contra los errores de medicación.

La responsabilidad de los farmacéuticos no termina con tan solo otorgar la información tradicional de los medicamentos. Los farmacéuticos deben explicar su rol a los pacientes.

Mejorando la Comunicación

La mala comunicación de los médicos, farmacéuticos y enfermeras pueden causar errores de medicación. Los profesionales de la salud deben identificar los errores potenciales y soluciones. Discusiones multidisciplinarias pueden ocurrir espontáneamente, después de un error con el motivo de mejorar y cometer menos errores. Si otros profesionales de la salud no especifican sugerencias, los farmacéuticos pueden preguntar y discutirlo. ¿Qué debe hacer el farmacéutico en un desacuerdo con el prescriptor? ¿Si la discrepancia no

puede ser resuelta el farmacéutico debe reusarse a dar el medicamento? Los farmacéuticos deben ser capacitados para manejar este tipo de situaciones.

Participación del farmacéutico

El farmacéutico se debe involucrar en todos los aspectos en donde los agentes citostáticos sean entregados. Pueden ayudar a establecer políticas en la administración de medicamentos.

Cada organización debe establecer un mínimo de participación por parte del farmacéutico con el estado de los pacientes externos así como revisar sus prescripciones, información de los medicamentos y revisar los medicamentos, y en éste caso las mezclas intravenosas.

La participación de los farmacéuticos en el tratamiento de quimioterapia es muy poca en varios hospitales. En algunas instituciones las enfermeras preparan las dosis y son checadas por técnicos y no por farmacéuticos, o bien por el mismo personal de enfermería, lo cual hace peligroso reducir al personal a un solo sector.

VIII CONCLUSIONES

- Se llevó a cabo la detección de errores de medicación durante la prescripción siendo los más frecuentes errores de: dosis, medicamento, horario, intervalo posológico, vía de administración, esquema de administración, condiciones de preparación y duración de tratamiento.
- Los factores que contribuyen con la aparición de los errores son: la forma habitual de prescribir del médico, conocimientos básicos o nulos de mezclas intravenosas, falta de conocimiento sobre el medicamento, incumplimiento de normas/protocolos, fallos de memoria/descuidos, prescripción ilegible/incompleta, identificación del paciente, revisión de prescripción, prescripción manual, transcripción manual, comunicación inter o intra-servicios, falta de estandarización, dotación de personal o asignación de tareas, carga de trabajo.
- Los lineamientos que permitan disminuir la incidencia de dichos errores son: establecer límites de dosis para los agentes antineoplásicos, establecer procedimientos de verificación de dosis y trabajar para estandarizar el vocabulario de prescripción, así como la mejora continua de comunicación y brindar información al paciente acerca de su tratamiento.
- La importancia clínica de los errores de medicación radica en el daño que pueda generar un error de medicación sobre el paciente (morbilidad farmacoterapéutica), que conlleve a poner en riesgo su salud o inclusive su vida.
- La importancia de la participación del farmacéutico en el tratamiento de quimioterapia es la detección de posibles errores de medicación durante la

prescripción y así evitar que lleguen al paciente ocasionándole daños perjudiciales a la salud.

- La importancia de la detección de errores de medicación en la prescripción de mezclas intravenosas citostáticas radica en reducir la aparición e incidencia de los mismos, logrando así que se racionalice la terapia y por consiguiente otorgar una mejora de calidad de vida al paciente con cáncer.

IX BIBLIOGRAFÍA

- 1) Uribe, M. (1995). **Tratado de Medicina Interna**. 2^a edición. Tomo 2. Panamericana. México. Pag. 1680-1692.
- 2) Díaz-Carrasco, M.S; Pareja, A; Yachachi, A; Cortés, F; Espuny, A. 2007. **Errores de prescripción en quimioterapia FARM HOSP**. Vol. 31. N° 3. Pag. 161-164.
- 3) Goyache, M.P; Vicario Zubizarreta, M. J; García Rodríguez, M.P; Cortijo Cascajares, S; Esteban Gómez, M.J; Herreros de Tejada, A. 2004. **Errores de Prescripción en citostáticos: Análisis de sus causas y propuestas para prevenirlos**. Servicio de Farmacia Hospital 12 de Octubre, Madrid.
- 4) Girón A.N., D' Alessio R. 1997. **Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitaria**. OPS. Pag. 21-24, 35-36.
- 5) **Normativas de Citostáticos**. 1997. Servicio de Farmacia. INSALUD. Madrid: España. Obtenido de: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/mpcitos3normas.pdf>. Consultado el 2 de Febrero del 2009.
- 6) Berrios, N; Saravia, J; Domecq, C. 1993. **Análisis comparativo de los tiempos empleados en la dispensación de medicamentos por dosis unitaria y tradicional**. *Revista de la O.F.I.L.* 3(1): 12-17.
- 7) Flores Olmos, P. 1998. **Estudio prospectivo y análisis del servicio farmacéutico por la farmacia Torre de Consultorios del Hospital ABC**. México. Pag. 25-35.

- 8) Otero López, M.J; Martín Muñoz, R; Santos Ramos, B; Puigventós Latorre, F; Delgado Sánchez, O. 2003. **Seguridad de Medicamentos: Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de los errores de medicación.** Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). 35; 222-243.
- 9) Covian Galaza, V. 2001. **Normas y procedimientos de prevención y control de las principales infecciones intrahospitalarias.** Cuautitlán, Estado de México. Pag. 40-50.
- 10) American Society of Health-System Pharmacists. 1998. **Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medications errors, adverse drug events, and drug reactions.** Am J Health-Syst Pharm. 55: 165-6.
- 11) Cohen, M.R. 1999. **Medication Errors.** American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. Pag 11-21, 151-181.
- 12) Pedersen, Craig A., Schneider, Philip J., Scheckelhoff, Douglas J. 2008. **ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing.** Am J Health-Syst Pharm. 65:827-43.
- 13) Climente Martí, M.; Jiménez Torres, V. 2005. **Manual para la Atención Farmacéutica.** 3ª edición. AFAHPE. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia. Pag. 19-36.
- 14) Massoomi, F., Neff, B., Pick A., Danekas P. 2008. **Implementation of a safety program for handling hazardous drugs in a community hospital.** Am J Health-Syst Pharm. 65:861-5.
- 15) Connor T. H, McDiarmid, Melissa A. 2006. **Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings.** *CA Cancer J Clin.* 56;354-365

- 16) Brown Jamie N., Barnes Connie L., Beasley Beth, Cisneros Robert, Pouns Melanie, Herring Charles. 2008. **Effect of pharmacists on medication errors in a emergency department.** Am J Health-Syst-Pharm. 65:330-3.
- 17) Wesolowski Carol. 2009. **Preventing medication errors in hospitalized children.** Am J Health-Syst-Pharm. 66:287-90.
- 18) Bonal de Falgas Joaquín, Castro Isabel. 1989. **Manual de Formación para farmacéuticos clínicos,** Ed. Ediciones Díaz de Santos; S.A; Madrid España.
- 19) National Cancer Institute. 2005. **Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. (CTCAE).** Obtenido de: <http://ctep.cancer.gov/>. Consultado el 2 de Febrero del 2010. 21: 247-254.
- 20) Ibrahim, N. 2006. **Cytotoxic Drugs Handbook.** 1ª edición. Riyadh Armed Forces Hospital Department of Pharmaceutical Services. Pag. 6-16, 21-28.
- 21) Jiménez Torres N. V. 2006. **Oncología Farmacéutica.** 1ª ed., Universidad de Valencia, Valencia; España, pag. 209-222.
- 22) Jiménez Torres N.V. 1999. **Mezclas Intravenosas y nutrición artificial,** 4ª ed. , Valencia.
- 23) Quiroz Loriega Martha E. 1999. **Elaboración de un protocolo de validación para el proceso de preparación de mezclas intravenosas en un hospital.** Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. Estado de México. Pag 50-93.
- 24) Barbaricca Maricel Inés, Menéndez Ana María. 2002. **Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios Reconstitución y Dispensación de Medicamentos Citostáticos.** Buenos Aires Argentina. Pag 5-7.

- 25) Petrogiovanna Alcázar Paola Carolina. 2000. **Implementación de una central de mezclas**. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1.UNAM. Estado de México. Pag 6-14, 23-53.
- 26) ISO (International Organization for Standardization). 1999. **Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: classification of air cleanliness**.
- 27) EudraLex. 2003. **Medicinal Products for Human and Veterinary Use: good Manufacturing Practice**. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. Volume 4. [citado en Enero 2007]. Obtenido de: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>
- 28). **PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of Medicinal Products in Pharmacies**. 2006. [citado en Febrero 2007]. Obtenido de: <http://www.picscheme.org/index.php> EudraLex.
- 29) ISOPP International Society of Oncology Pharmacists Practitioners. 2008. **Estándares de Práctica para el Manejo Seguro de Citotóxicos**. Journal of Oncology Pharmacy Practice, Volúmen 13. Pag. 1-5, 17-39, 47-56.
- 30) ISO (International Organization for Standardization). 2004. **Cleanrooms and associated controlled environments- Part 7: Separative devices (clean air hoods, glove boxes, isolators, mini-environments)**.
- 31) USP (U.S. Pharmacopeia) and The National Formulary. 2005. **Pharmaceutical compounding — sterile preparations (general test chapter 797)**. 23rd ed. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention. 2471—2477.
- 32) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). 2004. **NIOSH Alert: Preventing**

occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Publication No. 165.

33) Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. 2003. **Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agent : A review of analytical methods.** J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 789:169-209

34) ASTM (American Society for Testing and Materials) D666-01. 2005. **Standard Practice for Field Collection of Organic Compounds from Surface Using Wipe Sampling.** ASTM International.

35) OSHA (Occupational Safety and Health Administration). **Evaluation Guidelines for Surface Sampling Methods.** [citado en Febrero 2007]. Obtenidode:<http://osha.gov/dts/sltc/methods/surfacesampling/surfacesampling.html>. Consultado en Febrero del 2009.

36) Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R. 2000. **Postulating a dermal pathway for exposure to antineoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys.** Ann Occup Hyg. 44:551-560.

37) Harrison BR, Godefroid RJ, Kavanaugh EA. 1996. **Quality-assurance testing of staff pharmacists handling cytotoxic drugs.** Am J Health Syst Pharm. 53:402-407.

38) Bonabry P. 2006. **Use of a tracer for handling techniques assesement.** Workshop plenary session lecture presented at: 4th European GERPAC conference. Presq'ile de Giens Hye'res.

39) ASHP. 1990. **Technical assistance on Handling cytotoxic and hazardous drug.** *Am J Hosp Pharm* 47: 1033-49, 1990.

40) Harrison B.R. 1981. **Developing guidelines for working with antineoplastic**

drug. *AmJHospPharm.* 38:1686-92.

41) Proyecto de norma oficial mexicana. **Proy-Nom-059-SSA1-2004, Buenas practicas de fabricacion para establecimientos de la industria quimico farmaceutica dedicados a la fabricacion de medicamentos** (modifica a la nom-059-ssa1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).

42) Friben WR. 1998. **Control of the aseptic processing enviroment,** *Am J Hosp Pharm.* 38:652-659.

43) Newton David W. 2009. **Drug Incompatibility Chemistry.** *Am J Health-Syst Pharm.* 66:348-57.

44) Letayf J., González C. 1994. **Seguridad, higiene y control ambiental.** McGraw-Hill. México. Pag. 59-62, 301-303.

45) Statland B.E., Westgard J.O. Control de calidad. 1997, **Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio.** 9ª edición. Bernard H.J (De). Masson-Salvat Medicina. México. Pag. 83-84.

46) Barbaricca M.I., Menéndez A.M. 1997. **Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Reconstitución y Dispensación de Medicamentos Citostáticos.** OPS.

47) Menéndez AM. 1997. **Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Preparación de Mezclas de uso Intravenoso.** OPS.

48) Delgado, E., Hidalgo, F. J., García Marco, D., De Juana, P., Bermejo, T. 1995. **Desarrollo de un programa de garantía de calidad de la información pasiva en un centro de información de medicamentos de ámbito hospitalario.** Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). *Farm Hosp.* 19 (5): 283-288.

X ANEXOS

1 Ejemplo de modelo de prescripción médica de medicamentos citostáticos

PRESCRIPCIÓN MÉDICA

CENTRAL DE MEZCLAS INTRAVENOSAS

QUIMIOTERAPIA

Paciente: _____ No. Hospitalario: _____

Diagnóstico: _____

Servicio/Cama: _____

Sexo: _____ Peso: _____

Alergias: _____

Edad: _____

MEDICAMENTOS	DATOS	DILUYENTE	VOLUMEN	TIEMPO
Ciclofosfamida	750 mg	Sol. Fisiologica	250 ml	cada 8hr.
Metotrexate	60mg	Dextrosa 5%	100 ml	cada 12 hr.
5-FU	900mg	Dextrosa 5%	100 ml	cada 24 hr

Médico Responsable: _____ Clave: _____

Firma: _____ Fecha y Hora: _____

Personal que recibe la orden: _____

Clave: _____ Hora y Fecha: _____

Obeservaciones: _____

2

GLOSARIO

A

ADITIVO: Medicamentos para uso intravenoso en presentación de ampollitas o viales con polvo para reconstituir.

AIP: alcohol isopropílico.

ANTESALA: Área limpia que precede a la zona o sala intermedia, donde se adecua el personal con el equipo de protección.

ANTINEOPLÁSICO: Agente que inhibe o destruye las células neoplásicas o los tumores.

C

CALIDAD: Conjunto de bondades y característica de un producto o servicio que satisface plenamente las necesidades del cliente.

CARCINÓGENO; Cualquier agente o sustancia que produce cáncer.

CARCINOMA: Enfermedad epitelial maligna diseminada por sangre o linfa.

CENTRAL DE MEZCLAS DE CITOSTATICOS (CMC): Es el lugar del servicio de Farmacia donde se realiza la recepción de la prescripción, la elaboración, acondicionamiento y distribución de las mezclas intravenosas de citostáticos.

CITOSTÁTICO: Agente químico que previene la multiplicación y el crecimiento de células.

CITOTÓXICO: Agente químico que destruye las células.

CONTAMINACIÓN: Todo cambio indeseable en las características físicas, químicas o biológicas del aire, agua o de la tierra, que sea perjudicial para el hombre, para otros seres vivos, procesos industriales, condiciones de vida y/o propiedades culturales.

CONTROL AMBIENTAL: Es el conjunto de medidas que se realizan para disminuir al mínimo la emisión de contaminantes al ambiente.

CORROSIVIDAD. Sustancia con propiedades acidas o alcalinas.

D

DESACTIVACIÓN: Proceso de volverse inactivo o de hacer inactivo.

DESCONTAMINACIÓN: Proceso mediante el cual se confiere inocuidad a un objeto o área por medio de agentes químicos o biológicos.

DESINFECTAR: Destruir microorganismos patógenos o inhibir su crecimiento y/o actividad vital.

DETERGENTE: Agente de limpieza con propiedades humectantes y emulsificantes (tensoactivo).

E

EDEMA: Acumulación excesiva de líquido en espacios tisulares debido a un aumento de la trasudación de líquido a partir de los capilares sanguíneos.

ESTERILIZAR: Destruir gérmenes patógenos por medio de su limpieza.

EXCRETA: Material de desecho arrojado del cuerpo.

EXPLOSIVIDAD: Es la capacidad de una sustancia para expandir sus moléculas en forma brusca y destructiva.

EXTRAVASACIÓN: Paso de un líquido corporal hacia fuera de su lugar. Salida de sangre hacia los tejidos después de la ruptura de un vaso.

F

FLUIDOS INTRAVENOSOS: Se denomina así a los vehículos tales como las soluciones de cloruro de sodio al 0.9%, dexírosa al 5%, etc., y a los aditivos SV en disolución como ampicilina, cloruro de potasio, ranitidina, etc.

G

GENOTÓXICO: Agente o sustancia que es tóxico o dañino al material genético o a la descendencia de algún organismo.

H

HEPA: "High Efficiency Particulate Air". Filtro de alta eficiencia de partículas en el aire.

I

INFLAMABILIDAD: Es la capacidad de una sustancia para producir combustión de sí misma, con desprendimiento de calor.

IRRITANTE: Agente que produce, induce u origina irritación.

M

MATERIAL DE LIMPIEZA: Que limpia por arrastre (como papel absorbente, esponja, gasa, paño, etc.).

METÁSTASIS: Aparición en un punto del organismo, de un fenómeno patológico presente ya en otra parte.

MEZCLA INTRAVENOSA (MIV): Este término se refiere a preparaciones extemporáneas que se obtienen a partir de la incorporación de aditivos a envases que contienen disoluciones para fluido terapia IV. También se les puede definir como una mezcla de uno o más principios activos disueltos o en suspensión en un vehículo idóneo.

MONOTERAPIA: Tratamiento con un único fármaco.

MUTÁGENO: Agente o sustancia que causa la mutación genética.

N

NEOPLASIA: Formación de tejido nuevo de cáncer. Cualquier crecimiento anormal, ejemplo: tumor.

O

ONCOLOGÍA: Estudios de las neoplasias.

P

PELIGRO: Cualquier condición de la que pueda esperarse con bastante certeza que cause o sea la causa de daños físicos, lesiones y enfermedades.

Q

QUIMIOTERAPIA: Prevención o tratamiento de las enfermedades mediante agentes químicos.

R

RIESGO: Posibilidades de pérdida y et grado de probabilidad de que ocurran.

REACTIVIDAD: Capacidad de una sustancia para combinarse con otras y producir un compuesto de alto riesgo, ya sea inflamable, explosivo, tóxico o corrosivo.

RUBOR: Sensación subjetiva transitoria de calor, acción o proceso de la inflamación.

S

SALA LIMPIA O BLANCA: Área designada para la preparación de productos estériles (espacio en el que la concentración de partículas en el ambiente está controlada, es decir, está construido y se utiliza de forma que se minimiza la introducción, generación y retención de partículas dentro del mismo).

SARCOMA: Tumor maligno cuyo parénquima se compone de células anaplásicas semejantes a las del tejido conjuntivo del organismo.

T

TERATOGENO: Agente o sustancia que induce malformaciones o monstruosidades.

TOXICIDAD: Es la capacidad de una sustancia para producir daños a la salud de las personas que están en contacto con ella.

TÓXICO: Sustancia de naturaleza química, natural o artificial que tiene la capacidad para producir efectos dañinos en un organismo vivo.

V

VESICANTE: Agente que produce vesículas.

Z

ZONA TAMPÓN O SALA INTERMEDIA: Área en la cual se ubica la superficie limpia de trabajo (equipo de ventilación).

3 Esquemas terapéuticos empleados en diversos tipos de cáncer Hematológico y No-Hematológico.

Leucemia Mielógena Aguda (LMA)			
Regimenes de combinación (Inducción)			
RÉGIMEN	ESQUEMA	POTENCIAL EMETOGENICO	REFERENCIAS
Idarrubicina/ Citarabina/ Etopósido	<p>Idarrubicina (5 mg/m²/d administración I.V lenta, días 1-5)</p> <p>Citarabina(2,000mg/m²/d cada 12 horas por infusión durante 3 horas, días 1-5)</p> <p>Etopósido(100mg/m²/d por infusión durante 1 hora, días 1-5)</p> <p>O bien</p> <p>Idarrubicina (6mg/m²/d bolo I.V, días 1-5)</p> <p>Citarabina (600mg/m²/d I.V por un mínimo de 2 horas, días 1-5)</p> <p>Etopósido (150mg/m²/d por un mínimo de 2 horas, días 1-3.</p>	Moderado	<p>Mehta J, Powles R, Singhal Set al.</p> <p>Idarrubicina, citarabina a elevada dosis, y etopósido para inducción de remisión en leucemia aguda. Semin Hematol. 1996;33(suppl 3):18-23.</p> <p>Carella AM, Carlier P, Pungolino E, et al.</p> <p>Idarrubicina en combinación con dosis intermedia de citarabina y vepesid en el tratamiento refractario o pacientes que reinciden rápidamente con la leucemia aguda mieloide.1993;7:196-199.</p>
5 + 2	<p>Para reinducción o consolidación:</p> <p>Citarabina 100mg/m²/d</p>	Moderado	<p>Skeel RT, Lachant NA, eds. Handbook of Cancer Chemotherapy. 4th ed.</p>

	I.V por infusión continua, días 1-5 Combinado con Daunorrubicina 45mg/m ² /d I.V, días 1-2 O bien Mitoxantrona 12mg/m ² /d I.V, días 1-2		Boston, Mass; Little, Brown and Co; 1995:400.
7 + 3	Citarabina 100mg/m ² /d I.V por infusión continua, días 1-7 Combinado con Daunorrubicina 45mg/m ² /d i.V, días 1-3 O bien Mitoxantrona 12mg/m ² /d I.V, días 1-3	Moderado	Preissler H, Davis RB, Kirshner J, et al. Comparison of three remission induction
7 + 3 + 7	Citarabina 100mg/m ² /d I.V por infusión continua, días 1-7 Daunarrubicina 50mg/m ² /d I.V, días 1-3 Etopósido 75mg/m ² /d I.V por encima de 1 hora, días 1-7	Moderado	
Regímenes Individuales (Post-Remisión)			
Citarabina	Para pacientes ≥ 60 años de edad: Citarabina 100mg/m ² /d I.V por infusión continua, días 1-5 Repetir cada 28 días	Bajo	
HIDAC	Para pacientes ≤ 60 años	Moderado	

	de edad: Citarabina 3000mg/m ² /d I.V por encima de 3 horas, cada 12 horas, días 1, 3, y 5 Repetir cada 28 días		
Leucemia Linfocítica Crónica			
Regímenes de combinación			
Fludarabina/ Rituximab	Fludarabina 25mg/m ² /d I.V, días 1-5, cada 4 semanas Rituximab 375mb/m ² /d I.V (ver referencia para recomendaciones de escalas de dosificación)	Mínimo	
Regímenes Individuales			
Alemtuzumab	Alemtuzumab 3mg diariamente, incrementándose hasta 10 mg diarios y finalmente hasta llegar a 30 mg 3 veces por semana, alternando días, por encima de 12 semanas. Todas las dosis por vía I.V por encima de 2 horas. No exceder de 30 mg por dosis o de 90 mg por semana.	Mínimo	Campath (inserto de empaque). Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; 2007.
Ciclofosfamida	Ciclofosfamida 2-3mg/kg/d PO de 3-6	Bajo	Han T, Rai KR. Management of chronic

	<p>semanas</p> <p>O bien</p> <p>Ciclofosfamida 20mg/kg</p> <p>I.V por encima de 30 minutos, cada 2-3 semanas.</p>		<p>lymphocytic leukemia.</p> <p>Hematol Oncol Clin North Am. 1990;4:431-445.</p>
Fludarabina	<p>Fludarabina 25mg/m²/d</p> <p>I.V por encima de 30 minutos, días 1-5</p> <p>Repetir cada 28 días</p>	Mínimo	<p>The French Cooperative Group on CLL. Johnson S, Smith AG, Loffler H, et al. Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced stage chronic lymphocytic leukemia. Lancet. 1996;347:1432-1438.</p>

Leucemia Mielógena Crónica

Interferon alfa-2a	<p>Interferon alfa-2a 9 millones de unidades/d</p> <p>SC</p> <p>Tolerancia de dosis: 3 millones de unidades/d por 3 días, seguir con 6 millones de unidades/d hasta llegar a la dosis de 9 millones de unidades/d con duración del periodo del tratamiento</p>	Mínimo	<p>Roferon-A (inserto). Nutley, NJ: Roche Pharmaceuticals;2004.</p>
---------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	----------------------------------------------------------------------

Linfoma de Hodgkin

ABVD	Doxorrubicina 25mg/m ² /d I.V, días 1,15 Bleomicina 10 unidades/m ² /d I.V, días 1,15 Vinblastina 6mg/m ² /d I.V , días 1, 15 Dacarbazina 375mg/m ² /d I.V, días 1,15 Repetir cada 28 días	Alto	Harker WG, Kushlan P, Rosenberg SA. Combination Chemotherapy for advanced Hodgkin's disease after failure of MOPP: ABVD and B- CAVe. Ann Intern Med.1984;101:440-446. Long DL. The use of Chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Semin Oncol.1990; 17:716-735.
BEACOPP (dosis elevada)	Bleomicina 10 mg/m ² I.V, día 8 Etopósido 200mg/m ² I.V, días 1-3 Doxorrubicina 35mg/m ² I.V, día 1 Ciclofosfamida 1200mg/m ² I.V, día 1 Vincristina 1.4mg/m ² (máximo 2mg) I.V, día 8 Procarbazina 100 mg/m ² PO,días 1-7 Prednisona 40mg/m ² I.V, días 1-14 Repetir al día 22	Moderado	Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased- dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003;348:2386-2395.
MOPP	Mecloretamina	Alto	DeVita VT Jr, Serpick

	<p>6mg/m²/d I.V, días 1,8</p> <p>Vincristina 1.4 mg/m²/d (máximo 2mg) I.V, días 1,8</p> <p>Procarbazina 100mg/m²/d PO, días 1-14</p> <p>Prednisona 40 mg/m²/d PO, días 1-14, ciclos 1 y 4</p> <p>Repetir cada 28 días</p>		<p>AA, Carbone PP. Combination Chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Semin Oncol.1990;17:716-735.</p>
MOPP/ABVD	<p>Referido a los regímenes de MOPP y ABVD. Meses alternados de MOPP y ABVD</p>	Alto	<p>Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer:Principles & Practices of Oncology. 5th ed.Philadelphia, Pa:JB Lippincott Co; 1997:1839.</p> <p>Longo DL. The use of Chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Semin Oncol.1990;17:716-735.</p>
Linfoma No Hodgkin			
Regímenes de combinación			
CHOP	<p>Ciclofosfamida 750mg/m² I.V, día 1</p> <p>Doxorrubicina 50mg/m² I.V, día 1</p> <p>Vincristina 1.4mg/m² (máximo 2 mg)I.V, día 1</p> <p>Prednisona 50mg/m²/d</p>	Moderado	<p>Bezwoda W, Ristogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in</p>

	<p>PO, días 1-5</p> <p>Repetir cada 21 días</p>		<p>patients with intermediate-and high-grade non-Hodkin's lymphomas. Eur J Cancer. 1995;31A:903-911.</p>
<p>CHOP + Rituximab</p>	<p>Ciclofosfamida 750mg/m² I.V., día 1</p> <p>Doxorrubicina 50mg/m² I.V., día1</p> <p>Vincristina 1.4mg/m² (máximo 2 mg) I.V., día 1</p> <p>Prednisona 40mg/m²/d PO, días 1-5</p> <p>Rituximab 375mg/m² I.V., día 1</p> <p>Repetir cada 21 días para 8 ciclos (linfoma decélulas grandes B)</p> <p>O bien</p> <p>Ciclofosfamida 750mg/m² I.V., día 1</p> <p>Doxorrubicina 50mg/m² I.V., día1</p> <p>Vincristina 1.4mg/m² (máximo 2 mg) I.V., día 1</p> <p>Prednisona 100mg/m²/d PO, días 1-5</p> <p>Rituximab 375mg/m² I.V., dar 7 y 2 días antes del primer ciclo CHOP; después 2 días antes del tercer y quinto ciclo</p>	<p>Moderado</p>	<p>Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med.2002;346:235-242.</p> <p>Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J Clin Oncol.1999;17:268-276.</p>

	<p>CHOP; por último 134 y 141 días después del sexto ciclo CHOP.</p> <p>Repetir CHOP cada 21 días por 6 ciclos (linfoma folicular de bajo grado).</p>		
CNOP	<p>Ciclofosfamida 750mg/m² I.V., día 1</p> <p>Mitaxantrona 10mg/m² I.V., día 1</p> <p>Vincristina 1.4mg/m² (máximo 2 mg) I.V., día 1</p> <p>Prednisona 50mg/m²/d PO, días 1-5</p> <p>Repetir cada 21 días</p>	Moderado	<p>Bezwoda W, Ristogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomized, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. Eur J Cancer.1995;31A:903-911.</p>
COP	<p>Ciclofosfamida 800mg/m² I.V., día 1</p> <p>Vincristina 2mg (dosis total) I.V., día 1</p> <p>Prednisona 60mg/m²/d PO, días 1-5, y disminuir gradualmente por encima de 3 días</p> <p>Repetir cada 14 días</p>	Moderado	<p>Luce JK, Gamble JF, Wilson HE, et al. Combined cyclophosphamide, vincristine, and prednisone therapy of malignant lymphoma. Cancer.1971;28:306-317.</p>
CVP	<p>Ciclofosfamida 300mg/m²/d PO, días 1-5</p> <p>Vincristina 1.2mg/m² (máximo 2mg) I.V., día 1</p> <p>Prednisona 40mg7m²/d</p>	Moderado	<p>Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH, et al. Maintenance of remission with human recombinant with human recombinant</p>

	<p>PO, días 1-5</p> <p>Repetir cada 21 días for 8 ciclos</p>		<p>interferon alfa-2a in patients with stages III and IV low-grade malignant non Hodking's lymphoma. J Clin Oncol. 1998;16:41-47.</p>
DHAP	<p>Dexametasona 40mg/d PO or I.V., por encima de 24 horas, días 1-4</p> <p>Cisplatino 100mg/m² I.V por infusión continua , día 1</p> <p>Citarabina 2,000 mg/m² I.V. encima de 3 horas cada 12 horas por dos dosis, día 2</p> <p>Repetir cada 21-28 días por 6-10 ciclos</p>	Alto	<p>Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Area-C and dexamethasone (DHAP).Blood.1988;71:117-122-</p>
ESHAP	<p>Etopósido 40mg/m²/d I.V., días 1-4</p> <p>Metilprednisolona 500mg/d I.V., días 1-5</p> <p>Citarabina 2,000 mg/m² I.V alrededor de 2-3 horas, día 5</p> <p>Cisplatino 25mg/m²/d I.V por infusión continua, días 1-4</p> <p>O bien</p> <p>Etopósido 60mg/m²/d I.V., días 1-4</p> <p>Metilprednisolona 500mg/d I.V., días 1-5</p>	Alto	<p>Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4 year follow-up study.J Clin Oncol. 1994;12:1169-1176-</p> <p>Rodríguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W, et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma:</p>

	<p>Citarabina 2,000 mg/m² I.V por encima de 2 horas, día 5, seguido inmediatamente del cisplatino</p> <p>Cisplatino 25mg/m²/d I.V por infusión continua, días 1-4</p>		<p>MINE consolidated with ESHAP. J Clin Oncol. 1995;13:1734-1741.</p> <p>Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ, eds. The Cancer Chemotherapy Handbook, 5th ed. St. Louis, Mo: CV Mosby; 1997:397.</p> <p>Casciato CA, Lowitz BB, eds. Manual of Clinical Oncology. 4th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co; 2000:379.</p>
<p>Hyper-CVAD/MTX-Ara-C</p>	<p><u>Inducción</u></p> <p>1: Ciclofosfamida 300mg/m² por encima 3 horas cada 12 horas por seis dosis, días 1-3</p> <p>Doxorrubicina 50 mg/m² por encima de 48 horas seguida de la ciclofosfamida, días 4-5</p> <p>Vincristina 2mg administrados 12 horas después de la última dosis de ciclofosfamida, repetir el día 11</p> <p>Dexametasona 40 mg/d I.V o OP, días 1-4, 11-14</p> <p>Filgastrim 5mcg/kg I.V or SC iniciando 24 horas</p>	<p>Moderado</p>	<p>Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 1998;16:3803-3809.</p>

después de finalizar con
la doxorubicina

Inducción 2 (comenzar
después de la
recuperación clínica y
hematológica del curso

1): **Metotrexato**

200mg/m² bolo I.V., día
1, seguido de

Metotrexato 800mg/m²
por encima de 24 horas,
día 1, seguido de

Citarabina 3,000 mg/m²
I.V. cada 12 horas por 4
dosis, días 2-3 (la dosis
se reduce a 1,000mg/m²
para pacientes menores
a 60 años o con valores
superiores a 1.5mg/dl de
creatinina sérica)

SEGUIDO 6 HORAS

DESPUÉS DE

Leucovorin 15 mg PO
cada 6 horas por 8 dosis
(dosis ajustada por la
concentración de MTX a
las 24 y 48 horas
después de completarse
la infusión de MTX)

Filgastrim 5mcg/kg I.V. o
SC iniciando 24 horas
después de la citarabina
Repetir dichas

	inducciones cada 21 días		
MINE-ESHAP	<p>Mesna 1,330 mg/m²/d I.V por encima de 1 hora, administrado simultáneamente con ifosfamida, luego 500 mg/d PO 4 horas después de haber administrado Ifosfamida, días 1-3</p> <p>Ifosfamida 1,330mg/m²/d I.V por encima de 1 hora, días 1-3</p> <p>Mitoxantrona 8mg/m² I.V., día 1</p> <p>Etopósido 65mg/m²/d I.V, días 1-3</p> <p>Repetir cada 21 días durante seis ciclos, seguido de 3-6 ciclos de ESHAP</p>		
Regímenes Individuales			
Fludarabina	<p>Fludarabina 25mg/m²/d I.V por encima de 10 minutos, días 1-5</p> <p>Reptir cada 21-28 días</p>	Mínimo	Pigaditou A, Rohatiner AXS, Whelan JS, et al. Fludarabine in low grade lymphoma. Semin Oncol.1993;20(suppl 7):24-27.
Rituximab	<p>Rituximab 375 mg/m²/d I.V, días 1,8, 15, 22</p> <p>Infundir a una velocidad de 50 mg/h inicialmente;</p>	Mínimo	McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal

	y en caso de ser tolerada puede modificarse dicha velocidad.		antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol.1998;16:2825-2833. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, et al. IDEC-c2B8(rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood.1997;90:2188-2195.
--	--------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Mieloma Múltiple

Regímenes de combinación

DVD	Doxorrubicina liposomal 40mg/m ² I.V, día 1 Vincristina 1.4mg/m ² (máximo 2 mg) I.V., día 1 Dexametasona 40 mg/d PO, días 1-4 Repetir cada 28 días	Moderado	Rifkin RM, Gregory SA, Morbacher A, Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. Cancer. 2006;106:848-858.
MP	Melfalan 10mg/m ² /d PO,	Mínimo	Southwest Oncology

	días 1-4 Prednisona 60 mg/m ² /d PO, días 1-4 Repetir cada 42 días		Group Study. Remission maintenance therapy for multiple mieloma. Arch Intern Med.1975;135:147-152.
VAD	Vincristina 0.4 mg/d I.V por infusión continua, días 1-4 Doxorrubicina 9mg/m ² /d I.V por infusión continua, días 1-4 Dexametasona 40mg/d PO, días 1-4, 9-12, 17-20 Repetir cada 25 días	Moderado	Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N Engl J Med. 1984;310:1353-1356.
Regímenes Individuales			
Bortezomib	Bortezomib 1.3mg/m ² /d I.V, en bolo, días 1,4,8,11 Repetir cada 21 días	Bajo	Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory mieloma. N Engl J Med. 2003.;348:2609-2617.
Dexametasona	Dexametasona 20mg/m ² /d PO, días 1-4, 9-12, 17-20 Repetir después de 14 días-periodo de recuperación	No aplicable	Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple mieloma. Blood.1992;80:887-890.
Melfalan	Melfalan 90-200 mg/m ² I.V Administrar 1 dosis	Moderado	Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME, et al. High-dose melphalan for multiple myeloma: long

			term follow-up data. J Clin Oncol.1994;12:764-768.
Adenocarcinoma			
Carbo-Tax	<p>Carboplatin dosis definida por medio de la ecuación de Calvert para AUC 6mg/ml/min I.V</p> <p>SEGUIDO DE Paclitaxel 200mg/m² I.V por encima de 3 horas, día 1</p> <p>Filgastrim 300 mcg/d SC, días 5-12</p> <p>Repetir cada 21 días</p>	Moderado	Briasoulis E, Kalofonos H; Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol.2000;18:3101-3107.
EP	<p>Cisplatino 60-100 mg/m² I.V, día 1</p> <p>Etopósido 80-120 mg/m²/d I.V., días 4, 6, 8, o 3, 5, 7</p> <p>Repetir cada 21 a 28 días</p>	Alto	Longeval E, Klastersky J. Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic cell carcinoma and adenocarcinoma. Cancer.1982;50:2751-2756.
Paclitaxel/ Carboplatino/ Etopósido	<p>Paclitaxel 200mg/m² I.V por encima de 1 hora, día 1</p> <p>SEGUIDO DE Carboplatino Dosis establecida por la ecuación de Calvert para AUC 6 mg/mL/min I.V</p> <p>Etopósido 50mg/d PO alternado con 100 mg/d</p>	Moderado	Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Network Study. J Clin Oncol.2006;24:3548-3554.

	PO, días 1-10 Repetir cada 21 días		
Cáncer de Mama			
Regímenes de combinación			
AC	Doxorrubicina 60 mg/m ² I.V, día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² I.V, día 1 Repetir cada 21 días	Alto	Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol. 1990;8:1483-1496.
AC -> Paclitaxel/ Trastuzumab	Doxorrubicina 60 mg/m ² I.V, día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² I.V, día 1 Repetir cada 21 días, por 4 ciclos SEGUIDO DE Paclitaxel 175 mg/m ² I.V. por encima de 3 horas, día 1 Repetir cada 21 días por	Moderado para AC, bajo para Paclitaxel y/o Trastuzumab	Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med.2005;353:1673.1684.

	<p>cuatro ciclos</p> <p>O BIEN</p> <p>Paclitaxel 80 mg/m² I.V por encima de una hora semanalmente durante 12 semanas</p> <p>Trastuzumab (conjuntamente con paclitaxel) 4mg/kg I.V. por encima de 90 minutos, día 1, luego 2mg/kg I.V semanalmente por 51 semanas adicionales</p>		
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

AT	<p>Doxorrubicina 50 mg/m² I.V, día 1</p> <p>SEGUIDO 24 HORAS DESPUÉS DE</p> <p>Paclitaxel 220mg/m² I.V por encima de 3 horas, día 2</p> <p>Repetir cada 21 días por un mínimo de 8 ciclos</p>	Moderado	<p>Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. J Clin Oncol.2001;19:1707-1715.</p>
-----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Leucemia Mielógena Aguda (LMA)

Regimenes de combinación (Inducción)

RÉGIMEN	ESQUEMA	POTENCI AL EMÉTICO	REFERENCIAS
Idarrubicin al	Idarrubicina (5 mg/m ² /d	Moderado	Mehta J, Powles R, Singhal Set al. Idarrubicin, high dose cytarabine, and

Citarabina/ Etopósido	administración I.V lenta, días 1-5) Citarabina (2,000mg /m ² /d cada 12 horas por infusión durante 3 horas, días 1-5) Etopósido (100mg/ m ² /d por infusión durante 1 hora, días 1-5) O bien Idarrubicina (6mg/m ² /d bolo I.V, días 1-5) Citarabina (600mg/m ² /d I.V por un mínimo de 2 horas, días 1-5) Etopósido (150mg/m ² /d por un mínimo de 2 horas, días 1-3.		etoposide for induction of remission in acute leukemia. Semin Hematol. 1996;33(suppl 3):18-23. Carella AM, Carlier P, Pungolino E, et al. Idarrubicin in combination with intermediate-dose cytarabine and VP- 16 in the treatment of refractory or rapidly relapsed patients with acute myeloid leukemia Leukemia.1993;7:196-199.
5 + 2	Para reinducción o consolidación: Citarabina 100mg/m ² /d I.V por infusión continua, días 1-5 Combinado con Daunorrubicina 45mg/m ² /d I.V, días 1-2 O bien	Moderado	Skeel RT, Lachant NA, eds. Handbook of Cancer Chemotherapy. 4th ed. Boston, Mass; Little, Brown and Co; 1995:400.

	Mitoxantrona 12mg/m ² /d I.V, días 1-2		
7 + 3	Citarabina 100mg/m ² /d I.V por infusión continua, días 1-7 Combinado con Daunorrubicina 45mg/m ² /d i.V, días 1-3 O bien Mitoxantrona 12mg/m ² /d I.V, días 1-3	Moderado	Preissler H, Davis RB, Kirshner J, et al. Comparison of three remission induction regimens and two post-induction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. Blood.1987;69:1441-1449. Skeel RT, Lachant NA, eds. Handbook of Cancer Chemotherapy. 4th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co;1995:400.
7 + 3 + 7	Citarabina 100mg/m ² /d I.V por infusión continua, días 1-7 Daunarrubicina 50mg/m ² /d I.V, días 1-3 Etopósido 75mg/m ² /d I.V durante 1 hora, días 1-7	Moderado	Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, et al. Etoposide in acute non-lymphocytic leukemia. Blood. 1990; 75:27-32.
Regímenes Individuales (Post-Remisión)			
Citarabina	Para pacientes ≥ 60 años de edad: Citarabina 100mg/m ² /d I.V por infusión continua, días 1-5	Bajo	Stone RM. Leukemia in the elderly. Hematology. Washington, DC: American Society of Hematology; 1999:510-516. Aviable at: www.hematology.org/education/hema99/stone.pdf .

	Repetir cada 28 días		
HIDAC	Para pacientes ≤ 60 años de edad: Citarabina 3000mg/m ² /d I.V durante 3 horas, cada 12 horas, días 1, 3, y 5 Repetir cada 28 días	Moderado	Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med.1994;331:896-903.
Leucemia Linfocítica Crónica			
Regímenes de combinación			
Fludarabina/ Rituximab	Fludarabina 25mg/m ² /d I.V, días 1-5, cada 4 semanas Rituximab 375mb/m ² /d I.V (ver referencia para recomendaciones de escalas de dosificación)	Mínimo	Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic llymphocytic leukemia:results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood. 2003;101:6-14.
Regímenes Individuales			
Alemtuzumab	Alemtuzumab 3mg diariamente, incrementándose hasta 10 mg diarios y finalmente hasta llegar a 30 mg 3 veces por semana, alternando días, por encima de 12	Mínimo	Campath (package insert). Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; 2007.

	semanas. Todas las dosis por vía I.V por encima de 2 horas. No exceder de 30 mg por dosis o de 90 mg por semana.		
Ciclofosfamida	Ciclofosfamida 2-3mg/kg/d PO de 3-6 semanas O bien Ciclofosfamida 20mg/kg I.V por encima de 30 minutos, cada 2-3 semanas.	Bajo	Han T, Rai KR. Management of chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 1990;4:431-445.
Fludarabina	Fludarabina 25mg/m ² /d I.V durante 30 minutos, días 1-5 Repetir cada 28 días	Mínimo	The French Cooperative Group on CLL. Johnson S, Smith AG, Loffler H, et al. Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced stage chronic lymphocytic leukemia. Lancet. 1996;347:1432-1438.
Leucemia Mielógena Crónica			
Interferon alfa-2a	Interferon alfa-2a 9 millones de unidades/d SC Tolerancia de dosis: 3 millones de unidades/d por 3 días, seguir con 6 millones de unidades/d hasta	Mínimo	Roferon-A (inserto). Nutley, NJ: Roche Pharmaceuticals;2004.

	llegar a la dosis de 9 millones de unidades/d con duración del periodo del tratamiento		
Linfoma de Hodgkin			
ABVD	<p>Doxorrubicina 25mg/m²/d I.V, días 1,15</p> <p>Bleomicina 10 unidades/m²/d I.V, días 1,15</p> <p>Vinblastina 6mg/m²/d I.V , días 1, 15</p> <p>Dacarbazina 375mg/m²/d I.V, días 1,15 Repetir cada 28 días</p>	Alto	Harker WG, Kushlan P, Rosenberg SA. Combination Chemotherapy for advanced Hodgkin's disease after failure of MOPP: ABVD and B-CAVe. Ann Intern Med.1984;101:440-446. Long DL. The use of Chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Semin Oncol.1990; 17:716-735.
BEACOPP (dosis elevada)	<p>Bleomicina 10 mg/m² I.V, día 8</p> <p>Etopósido 200mg/m² I.V, días 1-3</p> <p>Doxorrubicina 35mg/m² I.V, día 1</p> <p>Ciclofosfamida 1200mg/m²I.V, día 1</p> <p>Vincristina 1.4mg/m²(máximo 2mg) I.V, día 8</p> <p>Procarbazina 100</p>	Moderado	Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003;348:2386-2395.

	<p>mg/m² PO, días 1-7</p> <p>Prednisona</p> <p>40mg/m² I.V, días 1-14</p> <p>Repetir al día 22</p>		
MOPP	<p>Mecloretamina</p> <p>6mg/m²/d I.V, días 1,8</p> <p>Vincristina 1.4</p> <p>mg/m²/d (máximo 2mg) I.V, días 1,8</p> <p>Procarbazina</p> <p>100mg/m²/d PO, días 1-14</p> <p>Prednisona 40</p> <p>mg/m²/d PO, días 1-14, ciclos 1 y 4</p> <p>Repetir cada 28 días</p>	Alto	DeVita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination Chemotherapy in the treatment of Hodgkin´s disease. Semin Oncol.1990;17:716-735.
MOPP/ABVD	<p>Referido a los regímenes de MOPP y ABVD.</p> <p>Meses alternados de MOPP y ABVD</p>	Alto	Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer:Principles & Practices of Oncology. 5 th ed.Philadelphia, Pa:JB Lippincott Co; 1997:1839. Longo DL. The use of Chemotherapy in the treatment of Hodgkin´s disease. Semin Oncol.1990;17:716-735.
Linfoma No Hodgkin			
Regímenes de combinación			
CHOP	<p>Ciclofosfamida</p> <p>750mg/m² I.V, día 1</p> <p>Doxorrubicina</p> <p>50mg/m² I.V, día 1</p> <p>Vincristina</p>	Moderado	Bezwooda W, Ristogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermédiaire-and high-

	<p>1.4mg/m² (máximo 2 mg)I.V., día 1</p> <p>Prednisona</p> <p>50mg/m²/d PO, días 1-5</p> <p>Repetir cada 21 días</p>		<p>grade non-Hodkin´s lymphomas. Eur J Cancer. 1995;31A:903-911.</p>
<p>CHOP + Rituximab</p>	<p>Ciclofosfamida</p> <p>750mg/m² I.V., día 1</p> <p>Doxorrubicina</p> <p>50mg/m² I.V., día1</p> <p>Vincristina</p> <p>1.4mg/m² (máximo 2 mg) I.V., día 1</p> <p>Prednisona</p> <p>40mg/m²/d PO, días 1-5</p> <p>Rituximab</p> <p>375mg/m² I.V., día 1</p> <p>Repetir cada 21 días para 8 ciclos (linfoma decélulas grandes B)</p> <p>O bien</p> <p>Ciclofosfamida</p> <p>750mg/m² I.V., día 1</p> <p>Doxorrubicina</p> <p>50mg/m² I.V., día1</p> <p>Vincristina</p> <p>1.4mg/m² (máximo 2 mg) I.V., día 1</p> <p>Prednisona</p> <p>100mg/m²/d PO,</p>	<p>Moderado</p>	<p>Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med.2002;346:235-242.</p> <p>Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. Tretment of patients qith low grade B-cell lymphoma qith the combination of chimeric anti CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J Clin Oncol.1999;17:268-276.</p>

	<p>días 1-5</p> <p>Rituximab</p> <p>375mg/m² I.V., dar 7 y 2 días antes del primer ciclo CHOP; después 2 días antes del tercer y quinto ciclo CHOP; por último 134 y 141 días después del sexto ciclo CHOP.</p> <p>Repetir CHOP cada 21 días por 6 ciclos (linfoma folicular de bajo grado).</p>		
CNOP	<p>Ciclofosfamida</p> <p>750mg/m² I.V., día 1</p> <p>Mitoxantrona</p> <p>10mg/m² I.V., día 1</p> <p>Vincristina</p> <p>1.4mg/m² (máximo 2 mg) I.V., día 1</p> <p>Prednisona</p> <p>50mg/m²/d PO, días 1-5</p> <p>Repetir cada 21 días</p>	Moderado	Bezwooda W, Ristogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomized, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. Eur J Cancer.1995;31A:903-911.
COP	<p>Ciclofosfamida</p> <p>800mg/m² I.V., día 1</p> <p>Vincristina 2mg (dosis total) I.V., día 1</p> <p>Prednisona</p>	Moderado	Luce JK, Gamble JF, Wilson HE, et al. Combined cyclophosphamide, vincristine, and prednisone therapy of malignant lymphoma. Cancer.1971;28:306-317.

	60mg/m ² /d PO, días 1-5, y disminuir gradualmente por encima de 3 días Repetir cada 14 días		
CVP	Ciclofosfamida 300mg/m ² /d PO, días 1-5 Vincristina 1.2mg/m ² (máximo 2mg) I.V., día 1 Prednisona 40mg7m ² /d PO, días 1-5 Repetir cada 21 días for 8 ciclos	Moderado	Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH, et al. Maintenance of remission with human recombinant with human recombinant interferon alfa-2a in patients with stages III and IV low-grade malignant non Hodking's lymphoma. J Clin Oncol. 1998;16:41-47.
DHAP	Dexametasona 40mg/d PO or I.V., por encima de 24 horas, días 1-4 Cisplatino 100mg/m ² I.V por infusión continua , día 1 Citarabina 2,000 mg/m ² I.V. encima de 3 horas cada 12 horas por dos dosis, día 2 Repetir cada 21-28 días por 6-10 ciclos	Alto	Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Area-C and dexamethasone (DHAP).Blood.1988;71:117-122-
ESHAP	Etopósido	Alto	Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker

	<p>40mg/m²/d I.V., días 1-4</p> <p>Metilprednisolona 500mg/d I.V., días 1-5</p> <p>Citarabina 2,000 mg/m² I.V alrededor de 2-3 horas, día 5</p> <p>Cisplatino 25mg/m²/d I.V por infusión continua, días 1-4</p> <p>O bien</p> <p>Etopósido 60mg/m²/d I.V., días 1-4</p> <p>Metilprednisolona 500mg/d I.V., días 1-5</p> <p>Citarabina 2,000 mg/m² I.V por encima de 2 horas, día 5, seguido inmediatamente del cisplatino</p> <p>Cisplatino 25mg/m²/d I.V por infusión continua, días 1-4</p>		<p>S, et al. ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4 year follow-up study.J Clin Oncol. 1994;12:1169-1176-</p> <p>Rodríguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W, et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP.J Clin Oncol.1995;13:1734-1741.</p> <p>Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ, eds. The Cancer Chemotherapy Handbook, 5th ed. St. Louis, Mo: CV Mosby;1997:397.</p> <p>Casciato CA, Lowitz BB, eds. Manual of Clinical Oncology. 4th ed. Boston, Mass: Little, Brown and Co;2000:379.</p>
<p>Hyper-CVAD/MTX -Ara-C</p>	<p><u>Inducción</u></p> <p>1:Ciclofosfamida 300mg/m² por</p>	<p>Moderado</p>	<p>Khouri IF , Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by</p>

encima 3 horas
cada 12 horas por
seis dosis, días 1-3
Doxorrubicina 50
mg/m² por encima
de 48 horas seguida
de la ciclofosfamida,
días 4-5
Vincristina 2mg
administrados 12
horas después de la
última dosis de
ciclofosfamida,
repetir el día 11
Dexametasona 40
mg/d I.V o OP, días
1-4, 11-14
Filgastrim 5mcg/kg
I.V or SC iniciando
24 horas después
de finalizar con la
doxorrubicina
Inducción 2
(comenzar después
de la recuperación
clínica y
hematológica del
curso 1):
Metotrexato
200mg/m² bolo I.V.,
día 1, seguido de
Metotrexato
800mg/m² por

stem-cell transplantation: an active
regimen for aggressive mantle-cell
lymphoma. J Clin Oncol. 1998;16:3803-
3809.

	<p>encima de 24 horas, día 1, seguido de Citarabina 3,000 mg/m² I.V. cada 12 horas por 4 dosis, días 2-3 (la dosis se reduce a 1,000mg/m² para pacientes menores a 60 años o con valores superiores a 1.5mg/dl de creatinina sérica)</p> <p>SEGUIDO 6 HORAS DESPUÉS DE</p> <p>Leucovorin 15 mg PO cada 6 horas por 8 dosis (dosis ajustada por la concentración de MTX a las 24 y 48 horas después de completarse la infusión de MTX)</p> <p>Filgastrim 5mcg/kg I.V. o SC iniciando 24 horas después de la citarabina</p> <p>Repetir dichas inducciones cada 21 días</p>		
MINE-	Mesna 1,330		

ESHAP	<p>mg/m²/d I.V por encima de 1 hora, administrado simultáneamente con ifosfamida, luego 500 mg/d PO 4 horas después de haber administrado Ifosfamida, días 1-3</p> <p>Ifosfamida 1,330mg/m²/d I.V por encima de 1 hora, días 1-3</p> <p>Mitoxantrona 8mg/m² I.V., día 1</p> <p>Etopósido 65mg/m²/d I.V, días 1-3</p> <p>Repetir cada 21 días durante seis ciclos, seguido de 3-6 ciclos de ESHAP</p>		
Regímenes Individuales			
Fludarabina	<p>Fludarabina 25mg/m²/d I.V por encima de 10 minutos, días 1-5</p> <p>Reptir cada 21-28 días</p>	Mínimo	Pigaditou A, Rohatiner AXS, Whelan JS, et al. Fludarabine in low grade lymphoma. Semin Oncol.1993;20(suppl 7):24-27.
Rituximab	<p>Rituximab 375 mg/m²/d I.V, días 1,8, 15, 22</p> <p>Infundir a una</p>	Mínimo	McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of

	<p>velocidad de 50 mg/h inicialmente; y en caso de ser tolerada puede modificarse dicha velocidad.</p>		<p>patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol.1998;16:2825-2833.</p> <p>Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, et al. IDEC-c2B8(rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood.1997;90:2188-2195.</p>
Mieloma Múltiple			
Regímenes de combinación			
DVd	<p>Doxorrubicina liposomal 40mg/m² I.V, día 1</p> <p>Vincristina 1.4mg/m² (máximo 2 mg) I.V., día 1</p> <p>Dexametasona 40 mg/d PO, días 1-4</p> <p>Repetir cada 28 días</p>	Moderado	<p>Rifkin RM, Gregory SA, Morbacher A, Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. Cancer. 2006;106:848-858.</p>
MP	<p>Melfalan 10mg/m²/d PO, días 1-4</p> <p>Prednisona 60 mg/m²/d PO, días 1-4</p> <p>Repetir cada 42 días</p>	Mínimo	<p>Southwest Oncology Group Study. Remission maintenance therapy for multiple mieloma. Arch Intern Med.1975;135:147-152.</p>
VAD	<p>Vincristina 0.4 mg/d I.V por infusión continua, días 1-4</p> <p>Doxorrubicina 9mg/m²/d I.V por</p>	Moderado	<p>Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N Engl J Med. 1984;310:1353-1356.</p>

	<p>infusión continua, días 1-4</p> <p>Dexametasona 40mg/d PO, días 1-4, 9-12, 17-20 Repetir cada 25 días</p>		
Regímenes Individuales			
Bortezomib	<p>Bortezomib 1.3mg/m²/d I.V, en bolo, días 1,4,8,11 Repetir cada 21 días</p>	Bajo	Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory mieloma. N Engl J Med. 2003.;348:2609-2617.
Dexametasona	<p>Dexametasona 20mg/m²/d PO, días 1-4, 9-12, 17-20 Repetir después de 14 días-periodo de recuperación</p>	No aplicable	Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple mieloma. Blood.1992;80:887-890.
Melfalan	<p>Melfalan 90-200 mg/m² I.V Administrar 1 dosis</p>	Moderado	Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME, et al. High-dose melphalan for multiple myeloma: long term follow-up data. J Clin Oncol.1994;12:764-768.

4 Estabilidad química de mezclas intravenosas citostáticas

Fármaco	Compatibilidad	Almacenamiento	Estabilidad	Observaciones
Actinomicina-D	D5W or N.S.	R.T	24 hrs *	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz.
Asparaginasa	D5W or N.S.	F	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Recomendación de 2UI al administrar por primera vez por vía intradérmica.
Azatioprina**	D5W or N.S.	R.T	24 hrs*	
BCG**	N.S.	F	4 hrs	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz
Bleomicina	D5W or N.S.	F	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Para ser preparado en envase de vidrio 1 mg = 1 UI en el sistema americano. 1 mg = 1,000 IU en el sistema británico. N.S.es preferible que D5W. Diluir únicamente en solución salina al administrar en vía intrapeural
Carboplatino	D5W or N.S.	F	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz. Diluir a una concentración final de 0.5mg/ml -10mg/ml. En D5W otorga más estabilidad que en N.S.
Carmustina	D5W or N.S.	F	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Para ser preparado en envase de vidrio.
Cisplatino	N.S.	R.T	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz.

				<ul style="list-style-type: none"> Preparar con D5W no es recomendable.
Fármaco	Compatibilidad	Almacenamiento	Estabilidad	Observación
Ciclofosfamida	D5W or N.S.	F	24 hrs*	
Citarabina	D5W or N.S.	F	24 hrs*	
Dacarbazina	D5W or N.S.	F	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz.
Daunorubicina	D5W or N.S.	F	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz.
Docetaxel	D5W or N.S.	F	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Reconstituir el vial con el diluyente que indica el fabricante. Diluir hasta una concentración final de 0.3mg/ml - 0.74 mg / ml.
Doxorubicina	D5W or N.S.	F	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz.
Epirubicina	D5W or N.S.	F	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz.
Etoposido	D5W or N.S.	R.T	Ver observación	<ul style="list-style-type: none"> Bolo I.V no es recomendable. La estabilidad está sujeta a las siguientes concentraciones: *0.2-0.4mg/ml-24 hrs *0.6mg/ml - 8 hrs *1mg/ml - 2hrs
Fármaco	Compatibilidad	Almacenamiento	Estabilidad	Observaciones
Fludarabina	D5W or N.S.	F	24 hrs*	
Fluorouracilo	D5W or N.S.	R.T	24 hrs*	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz.
Ganciclovir **	D5W or N.S.	F	24 hrs	
Gemcitabina	N.S.	R.T	24 hrs	

Idarubicina	D5W or N.S.	F	24 hrs*	▪ Proteger de la luz.
Ifosfamida	D5W or N.S.	F	24 hrs*	▪ Almacenar ifosfamida + mesna a temperatura ambiente.
Irinotecan	D5W or N.S.	R.T	24 hrs*	▪ Proteger de la luz. ▪ Diluir hasta una concentración final de 0.12mg/ml -1.1 mg/ml.
Melfalan	N.S.	R.T	90 mins	▪ Proteger de la luz. ▪ Diluir hasta una concentración final de 0.1mg/ml - 2 mg/ml.
Metotrexato	D5W or N.S.	R.T	24 hrs*	▪ Proteger de la luz.
Mitomicina - C	D5W or N.S.	R.T	N.S 12 hrs, D5w 3hrs +	▪ Proteger de la luz.
Fármaco	Compatibilidad	Almacenamiento	Estabilidad	Observaciones
Mitoxantrona	D5W or N.S.	F	24 hrs*	▪ Proteger de la luz.
Oxaliplatino	D5W	F	24 hrs	▪ Proteger de la luz.
Paclitaxel	D5W or N.S.	R.T	24 hrs	▪ Diluir hasta una concentración final de 0.3mg/ml - 1.2 mg/ml. ▪ Para ser preparado en envase de vidrio.
Vinblastina	D5W or N.S.	F.	24 hrs*	▪ Proteger de la luz. Letal si se administra por vía intratecal.
Vincristina	D5W or N.S.	F.	24 hrs*	▪ Proteger de la luz. ▪ Letal si se administra por vía intratecal.
Vinorelbina	D5W or N.S.	R.T.	24 hrs	Letal si se administra por vía intratecal..

* La fecha de caducidad debe ser ampliada a cierto límite.

** Estos fármacos no son considerados citostáticos pero si fármacos de alto riesgo.

R.T= temperatura ambiente

F = refrigeración