

Elaboración de mezclas parenterales para tratamientos oncológicos

Autores: Farm. Mariana Abraham¹- Farm. María Eugenia Giugovaz² -Farm. Santiago Isolabella³- Farm. Yanina Larrarte⁴- Farm. María Eugenia Martínez Mónaco⁵-Farm. Adrián Ruiz⁶

¹ Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil V. Tetamanti (Mar del Plata) _Especialista en Farmacia Hospitalaria

² Hospital Interzonal General de Agudos San Roque de Gonnet (Buenos Aires) _Especialista en Farmacia Hospitalaria

³ Sanatorio Juncal Temperley (Buenos Aires)

⁴ Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario Esteban Echeverría - Monte Grande (Buenos Aires)

⁵ Sanatorio Sagrado Corazón (CABA) _Especialista en Farmacia Hospitalaria

⁶ Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce, Dr. Néstor Kirchner (Buenos Aires) _Especialista en Farmacia Hospitalaria

Contenido

OBJETIVO	2
INTRODUCCIÓN	2
CONSIDERACIONES GENERALES	3
PROCEDIMIENTO	3
4.1. Selección de la medicación fuera del área de elaboración	3
4.2 Ingreso material al área de elaboración	3
4.3. EPS del operador	3
4.4 Purgado.	4
4.5. Elaboración	4
CONFLICTO DE INTERESES	6
BIBLIOGRAFÍA	6
Anexo 1. Extracto de la lista aprobada por la FDA de nombres de medicamentos genéricos con letras mayúsculas (caso mixto) y de la lista del ISMP de nombres de drogas adicionales con letras mayúsculas.	8
Anexo 2. Modelo de rótulo de las dosis	9
Anexo 3. Modelo de orden de trabajo	10

INTRODUCCIÓN

Los términos *hazardous drugs* o medicamentos peligrosos (HD) fueron introducidos por primera vez por la American Society Hospital Pharmacy (ASHP) en 1990 (1) y posteriormente adoptados por la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) dos entidades de los Estados Unidos de América, siendo nombrados por primera vez por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en su alerta publicada en 2004 para aquellos medicamentos que presentan una o más de las siguientes características de peligrosidad en humanos (2)

- Carcinogenicidad en modelos animales, en la población de pacientes, o ambas, según lo informado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC).
- Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo (o deterioro de la fertilidad en estudios con animales o en pacientes tratados).
- Toxicidad reproductiva.
- Toxicidad en órganos a bajas dosis. Evidencia de toxicidad grave en órganos o de otro tipo a dosis bajas en modelos animales o pacientes tratados.
- Genotoxicidad (es decir, mutagenicidad y clastogenicidad en sistemas de prueba a corto plazo).
- Nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a medicamentos existentes que se determinaron como peligrosos según los criterios anteriores.

En el año 2004 NIOSH publicó la primera lista de medicamentos peligrosos (2), que se actualizó en 2010 (3), 2012, 2014 y 2016 (4).

NIOSH agrupa los medicamentos peligrosos en tres grupos:

- Grupo 1: medicamentos antineoplásicos.
- Grupo 2: medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio.
- Grupo 3: medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal.

OBJETIVO

Describir la práctica estandarizada por medio de la cual se realiza la elaboración de preparados parenterales estériles para tratamientos oncológicos y de otras terapias con medicamentos peligrosos (HD).

Especificar los estándares de calidad para la manipulación de medicamentos peligrosos (HD) promoviendo la seguridad del paciente, minimizando el riesgo ocupacional, la contaminación microbiológica y optimizando el cuidado del medio ambiente.

CONSIDERACIONES GENERALES

- Todo material que entre en contacto con HD durante las distintas etapas desde su recepción hasta su dispensación será descartado como residuo peligroso Y3 en bolsa o descartador amarillo según corresponda.
- Todo proceso de elaboración debe partir de la validación farmacéutica de la prescripción médica entendido como una integración de conocimientos farmacéuticos en el equipo de salud que provee cuidados a un paciente.
- Las tareas dentro del área de elaboración deben realizarse con el equipo de protección personal (EPP) sin excepción.
- Todas las tareas de soporte donde se recepcionen, almacenen o se dispensen citostáticos deben realizarse con guantes. Los mismos deberán cambiarse cada 30 minutos, previa higiene de manos, o en caso de rotura o contaminación (7)
- Los guantes dentro del área de elaboración deben ser libres de polvo para evitar incrementar la cantidad de partículas en suspensión.
- Las manos protegidas no deben entrar en contacto con la cara, nariz, boca o cabello.
- El personal que ingrese a las áreas clasificadas no podrá utilizar joyería (collares, pulseras, anillos, reloj, etc), tampoco maquillaje de ningún tipo, así como elementos personales (ej. teléfono celular) dado que pueden provocar una exposición prolongada en caso de contaminación.
- Utilizar jeringas con conexión luer lock, la cual está diseñada para que el cierre entre aguja y jeringa sea firme, minimizando el riesgo de separación de las piezas o usar sistemas cerrados sin agujas.

PROCEDIMIENTO

4.1. Selección de la medicación fuera del área de elaboración

- a. Los HD deben estar almacenados separados del resto de los medicamentos de la farmacia.
- b. La medicación debe estar identificada según el sistema de letras mayúsculas para los medicamentos LASA (del inglés, *look alike, sound alike*) y *separados estratégicamente para evitar posibles confusiones*. (Ver anexo 1). (11,12)
- c. Se recomienda seleccionar la medicación por paciente, separándolos en bandejas independientes para evitar errores.

4.2 Ingreso material al área de elaboración

- a. Lavado de sachets
 - i. Las soluciones de pequeño y gran volumen a utilizar se limpiarán cuidadosamente con solución antiséptica (alcohol 70°) antes de su introducción en la cabina.
- b. Limpieza de materiales de elaboración
 - i. Limpieza exterior de material con alcohol 70°, siempre que sea posible.
 - ii. Limpieza en seco de partículas visibles en el caso de superficies de celulosa o porosas, que no permitan la limpieza en húmedo.
- c. El material ingresado al área no podrá superar la cantidad necesaria para un día de elaboración con el máximo de las preparaciones elaboradas según el histórico del sector.

4.3. EPP del operador

Se sugiere seguir las recomendaciones indicadas en el documento “Seguridad y salud ocupacional en la manipulación de fármacos peligrosos” (8)

4.4 Purgado

Se realizará en la mesada del área de elaboración (ISO 7 grado C) o dentro cabina de seguridad biológica (CBS).

Purgado de envases de perfusión de dos puertos

- a. Colocarse guantes estériles
- b. Abrir los contenedores plásticos de suero y guía según corresponda.
- c. Proceder a realizar la conexión de la guía con el suero sin tocar ninguna de las conexiones.
- d. Proceder al purgado de la misma eliminando el aire en toda la tubuladura

4.5. Elaboración

Toda la operatoria se llevará adelante en salas limpias que se clasifican según la norma UNE-EN ISO 14644-1. El nivel de la clasificación de la sala se ha de corresponder con las actividades y los productos a preparar. (1), el gradiente de presiones entre salas y sus características están expresadas en el documento "Estándares de calidad aplicables a infraestructura para preparaciones estériles de farmacia peligrosos en farmacia hospitalaria (13)

a. Reconstitución de liofilizados

i) Ingresar los materiales necesarios para la elaboración

(1) medicamentos por la derecha

(2) envase de perfusión purgado por la izquierda

*para el caso de personas diestras, se invierten los lados en el caso de personas zurdas

ii) Trabajar en la cabina bajo flujo laminar vertical

iii) Colocar el segundo par de guantes estériles y libres de polvo

iv) Comprobar si la droga, la dosis, el vehículo, el volumen y el envase de perfusión son los apropiados para la preparación consignada en la hoja de trabajo.

v) Tomar el frasco ampolla del lado derecho de la cabina, previamente desinfectado con alcohol 70% e introducir una aguja de venteo que permita equilibrar las presiones o utilizar sistema cerrado de transferencia.

vi) Tomar una jeringa y una aguja 18G o 21G según el volumen a trasvasar o sistema cerrado de transferencia. Realizar la conexión mientras se mantiene el flujo de aire laminar sobre las conexiones

vii) Desencapuchar la aguja o sistema de transferencia

viii) Reconstituir la ampolla con el solvente y el volumen adecuado según el medicamento. El solvente deberá ser incorporado de manera lenta y sobre las paredes del vial.

ix) Repetir procedimiento dependiendo de la cantidad de ampollas requeridas para completar la dosis.

b. Toma de la dosis del medicamento seleccionado

i) Tomar una jeringa y una aguja o sistema cerrado de transferencia. Realizar la conexión bajo la corriente de flujo laminar de aire sobre las mismas

ii) Desencapuchar la aguja. También puede usar un sistema cerrado de transferencia

iii) Extraer la solución de la ampolla, enrasando la jeringa hasta el volumen necesario sin superar las $\frac{3}{4}$ partes de la misma (9)

iv) Controlar que la cantidad de viales enteros y de los restos coinciden con el volumen extraído.

- c. Enviar la dosis en jeringa para push
 - i) retirar el volumen de medicamento del cono de la jeringa
 - ii) colocar un tapón ciego estéril en la punta ajustando lo suficiente para evitar pérdidas

- d. Adición de la solución a un envase de perfusión
 - i) Acercar el sachet al centro del campo de trabajo
 - ii) Tomar la jeringa cargada con droga según el rótulo del sachet y pinchar a través del sello de silicona por el centro del puerto, ubicando el bisel de la aguja en el interior del sachet o utilizar un conector para uso del sistema cerrado de transferencia
 - iii) Inyectar la solución concentrada de droga en el interior del sachet con solvente.
 - iv) Retirar la aguja y limpiar con gasa estéril el punto de inyección o desconectar la jeringa del conector.
 - v) Descartar la aguja.
 - vi) Deberán las ampollas vacías acumularse del lado izquierdo para que se proceda al control y posterior descarte.

- e. Rotulado de la preparación. Cada envase de una preparación estéril debe estar etiquetado adecuadamente.
 - i) Colocar el rótulo correspondiente a la preparación controlando contra la hoja de trabajo. Características y contenido del rótulo. La etiqueta debe contener la siguiente información, como mínimo: identificación de farmacia; identificación del fármaco (principios activos, concentración, forma farmacéutica, vía de administración, volumen, solvente); volumen de sobrellenado, cuando se ha producido un sobrellenado; precauciones especiales (por ejemplo, si el producto es citotóxico); método de almacenamiento; fecha en que la preparación fue realizada; fecha de vigencia y número de lote de preparación. (5) Si se realiza inserción en puerto y purgado de guía de administración, agregar al rótulo la leyenda "Con guía para venoclisis". Si la administración requiere filtro se recomienda agregar al rótulo la leyenda "Administrar con filtro en línea" (ver Anexo 2).
 - ii) Si el preparado debe ser protegido de la luz, se debe adherir un rótulo al sachet y un segundo rótulo -idéntico al anterior- por encima del envase opaco protector externo.

- f. Control de calidad de cada dosis fraccionada: Como verificación final, el preparador deberá revisar cada paso en el proceso de preparación, para garantizar la precisión y la integridad. (6).
 - i) Observar la preparación terminada para asegurarse de que tenga la apariencia esperada e investigar cualquier discrepancia y tomar las medidas correctivas adecuadas antes de dispensar la dosis al paciente. (6)
 - ii) Controles de composición:
 - (1) verificación de rótulos,
 - (2) características organolépticas,
 - iii) prueba de fugas en sachet (y guía, si aplica).

- g. Liberación, almacenamiento y dispensación de las dosis.
 - i) Las dosis que han cumplido satisfactoriamente todos los controles de calidad serán liberadas.

- (1) Se sugiere agregar un rótulo verde autoadhesivo con la leyenda “APROBADO”.
 - (2) Se sugiere agregar un rótulo celeste autoadhesivo con la leyenda “REFRIGERADO” para las dosis que deben ser conservadas entre 2 y 8°C.
 - (3) Las dosis liberadas podrán ser mantenidas en custodia en el sector, en condiciones apropiadas (de luz, humedad y temperatura) hasta su dispensación.
 - (4) Se recomienda registrar la dispensación con los datos mínimos de fecha, hora, número de preparación, firma, aclaración y DNI de quien recibe la dosis.
- ii) Las dosis que no han cumplido satisfactoriamente todos los controles de calidad serán evaluadas para su re acondicionamiento o descarte según criterio.
- (1) se debe registrar el incidente
 - (2) las causas posibles
 - (3) las acciones tomadas
 - (4) cualquier condición que pueda haber afectado la preparación (ej. falta de capacitación del personal)

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. [Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria \(sanidad.gob.es\)](http://sanidad.gob.es)
2. [Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración \(insht.es\)](http://insht.es)
3. https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2010-167_sp/apendice.html
4. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O’Callaghan JP. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2016-161 (Supersedes 2014-138).
5. Hazardous sterile preparation assessment criteria. Ontario College of pharmacists. Disponible en: [HAZARDOUS STERILE PREPARATION ASSESSMENT CRITERIA \(ocpinfo.com\)](http://ocpinfo.com) último acceso 01/04/2023
6. USP General Chapter <795> Pharmaceutical compounding – nonsterile preparations
7. Gerardo Cajaraville, María José Tamés. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. Disponible en <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf>
8. Grupo AAFHFO. Seguridad y salud ocupacional en la manipulación de fármacos peligrosos. Disponible en <https://aafh.org.ar/upload1/8qyEqctSiqx3ArAW5cEYHM7SoHUYspigK68cukvw.pdf> en
9. Safe Handling of Hazardous Chemotherapy Drugs in Limited-Resource Settings. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28554/9789275118016-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

10. US Food and Drug Administration (FDA) and Institute for Safe Medication Practices (ISMP). FDA and ISMP Lists of Look-Alike Drug Names with Recommended Tall Man Letters. ISMP; 2023. Disponible en: <https://www.ismp.org/recommendations/tall-man-letters-list>
11. Detección, análisis y prevención en el uso de medicamentos con similitud fonética, ortográfica o de envasado en Argentina. *Revista Argentina De Salud Pública*, 1(3), 30–35. Confalone Gregorián, M., Bugna, L., Calle, G., Fontana, M., González Capdevila, G., Morales, S., & Rousseau, M. (2010). Recuperado a partir de <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/435>
12. Medicamentos con nombre o aspecto parecido. https://www.seguridadpaciente.es/?jet_download=4012
13. Grupo AAFHO. Estándares de calidad aplicables a infraestructura para preparaciones estériles de farmacia peligrosos en farmacia hospitalaria. <https://aafh.org.ar/upload1/NquYHc0EOz7TzDd0dZEkurAltkGrugdw9oDIAnoX.pdf>
14. Farmacopea Argentina 7ed. CAP. 1025. Buenas prácticas para la manipulación de medicamentos citostáticos endovenosos en centros asistenciales. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/libro_cuarto.pdf

Anexo 1. Extracto de la lista aprobada por la FDA de nombres de medicamentos genéricos con letras mayúsculas (caso mixto) y de la lista del ISMP de nombres de drogas adicionales con letras mayúsculas. (10)

Tabla 1. Medicamentos peligrosos LASA

Nombre de la droga	Se confunde con
CARBOplatin	CISplatin
CISplatin	CARBOplatin
cycloPHOSphamide	cycloSERINE— cycloSPORINE
DACTINomycin	DAPTOmycin
DAUNOrubicin	DOXOrubicin
DOXOrubicin	DAUNOrubicin - IDArubicin
DOCEtaxel	PACLitaxel
epiRUBicin	eriBULin
eriBULin	epiRUBicin
IDArubicin	DOXOrubicin — idaruCIZUmab
inFLIXimab	riTUXimab
ISOtretinoin	tretinoin
LEVOleucovorin	leucovorin
mitoMYcin	mitoXANTRONE
mitoXANTRONE	mitoMYcin
PACLitaxel	DOCEtaxel
PAZOPanib	PONATinib
PEMEtrexed	PRALAtrexate
PONATinib	PAZOPanib
PRALAtrexate	PEMEtrexed
riTUXimab	inFLIXimab
SORafenib	SUNItinib
SUNItinib	SORafenib
vinBLAStine	vinCRIStine

vinCRISStine

vinBLASStine

Anexo 2. Modelo de rótulo de las dosis

Se recomienda usar un único color liso, uniforme como fondo del rótulo. La distribución, la tipografía y el resalte son sólo a modo ilustrativo.

Figura 1. Rótulo medicamentos peligrosos

Elaborado: 02/04/2023 10:32 hs.		Vence: 11/04/2023 10:32 hs.	
Farmacia AAFHO			
Paciente: Jorge Luis Del Río		DNI 36.363.636	
Sala: Hospital de día		Cama/sillón: 8	
Epirubicina 160 mg			
Diluyente: solución fisiológica		Volumen final: 80 ml	
Vía de administración: intravenosa		Velocidad: 240 ml/h	
Conservación: refrigerado. Proteger de la luz.			
Con guía para perfusión intravenosa.			
Administrar con filtro en línea.			

Anexo 3. Modelo de orden de trabajo

Figura 2. Hola de trabajo

ORDEN DE PRODUCCIÓN DE CITOSTÁTICOS

Fecha: / /

Paciente: _____

Nº HC: _____

Cama: _____

Peso: _____ Kg

Talla: _____ cm

S.C.: _____ m²

PRESENTACIÓN	Nº FRASCOS	RECONSTITUCIÓN	DOSIS	VOLUMEN
CARBOPLATINO 450 mg FA	1	45 ml AD	322,0 mg	32,2 mL

SOLVENTE: DX 5% x 250 ml

INSTRUCCIONES: Extraer 32,2 mL del sachet de DX x 250 mL y agregar el volumen de principio activo indicado en la orden de producción.

VOLUMEN FINAL: 250 mL

OBSERVACIONES: Proteger de la luz