

NUEVAS TECNOLOGÍAS APLICADAS AL SERVICIO DE FARMACIA: PROCESO DE USO DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS





NUEVAS TECNOLOGÍAS APLICADAS AL SERVICIO DE LA FARMACIA:

PROCESO DE USO DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS



ÍNDICE DE AUTORES

María José Agustín Ferrández
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET
ZARAGOZA
mjagustin@salud.aragon.es

Gerardo Cajaraville Ordoñana
INSTITUTO ONCOLÓGICO
SAN SEBASTIÁN
gcajaraville@onkologikoa.org

Maria Josep Carreras Soler
HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON
BARCELONA
mjcarreras@vhebron.net

Natalia Creus Baró
HOSPITAL CLÍNIC
BARCELONA
ncreus@clinic.ub.es

Anna Farriols Danés
HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON
BARCELONA
afarriol@vhebron.net

Eduard Fort Casamartina
INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA (ICO)
HOSPITAL DURAN I REYNALS
HOSPITALET DE LLOBREGAT
efort@iconcologia.net

Verónica Guillot Yacyszyn
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
VALENCIA
farmaciaclinico_ensayos@gva.es

María Jesús Lamas Díaz
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE
SANTIAGO
SANTIAGO DE COMPOSTELA
maria.jesus.lamas.diaz@sergas.es

Irene Mangues Bafalluy
HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA
LLEIDA
imangues.lleida.ics@gencat.cat

Editado por: **Astellas Pharma, S.A.**
Parque Empresarial La Finca
Paseo del Club Deportivo, 1, Bloque 14, Planta 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)

Coordinación: Maria-Josep Carreras Soler y Julio Martinez Cutillas

Patrocinio: Astellas

Primera edición: Marzo de 2014

ISBN: 978-84-617-1393-6

Diseño: HH Global

Impresión: HH Global

ÍNDICE DE CONTENIDOS

PRÓLOGO.....	1
--------------	---

CAPÍTULO 1

Sistemas de prescripción y validación electrónica de terapia antineoplásica. Herramientas de soporte en la toma de decisiones clínicas y en la garantía de seguridad y eficacia en la prescripción. Prescripción electrónica

• Introducción	1
• Prescripción electrónica asistida (PEA) de tratamientos quimioterápicos en el hospital Universitari Vall d'Hebron	2
• Prescripción electrónica asistida en quimioterapia (PEA QT): Identificación características de especial complejidad.....	3
• Referencias bibliográficas	4

CAPÍTULO 2

Sistemas de prescripción y validación electrónica de terapia antineoplásica. Herramientas de soporte en la toma de decisiones clínicas y en la garantía de seguridad y eficacia en la prescripción. Validación farmacéutica

• Introducción	1
• Herramientas necesarias para la validación farmacéutica	2
• Validación de la elaboración de mezclas de antineoplásicos parenterales.....	3
• Validación clínica farmacéutica.....	3
• Conclusiones.....	3
• Referencias bibliográficas	4

CAPÍTULO 3

Sistemas de control en la elaboración de preparados antineoplásicos. Trazabilidad

• Introducción	1
• Sistemas de control y trazabilidad ISISH@.....	3
• Control cuantitativo.....	3
• Control cualitativo.....	3
• Control de calidad final.....	3
• Referencias bibliográficas	4

CAPÍTULO 4

Sistemas de control en la elaboración de preparados antineoplásicos

• Introducción	1
• Sistemas de control y trazabilidad: código de barras.....	2
• Sistemas de control gravimétrico mediante Genomi OmiSiga@.....	3
• Referencias bibliográficas	4

CAPÍTULO 5

Sistemas de control de dispensación y administración de terapia antineoplásica

• Introducción	1
• Cuestiones importantes a considerar.....	2
• Desarrollo del proyecto.....	3
• Referencias bibliográficas	4

CAPÍTULO 6

Sistemas de control: bombas de infusión inteligentes en la administración de medicamentos antineoplásicos

• Introducción	1
• Cuerpo del artículo.....	10
• Referencias bibliográficas	30

CAPÍTULO 7

Programas de Atención Farmacéutica en el paciente oncohematológico ambulatorio

• Introducción	1
• Atención farmacéutica en las primeras visitas	10
• Atención farmacéutica en visitas sucesivas	10
• Registro de la actividad de la Unidad de Dispensación Ambulatoria relacionada con la Actividad Farmacéutica	20
• Conclusiones.....	30
• Referencias bibliográficas.....	30



CAPÍTULO 8

Farmacogenética, nueva herramienta en la toma de decisiones en oncología

• Introducción	1
• Biomarcadores asociados con farmacodinamia.....	10
• Biomarcadores asociados con farmacocinética.....	10
• Controversias en la traslación a la clínica.....	20
• Conclusiones.....	30
• Referencias bibliográficas.....	30

CAPÍTULO 9

Ensayos clínicos en oncohematología. Unidad de Soporte a la Investigación

• Introducción	1
• Generalidades.....	10
• Inicio de un ensayo.....	10
• Recepción de muestras.....	20
• Almacenamiento.....	30
• Dispensación.....	30
• Aleatorización y asignación de la medicación.....	30
• Control de temperatura en el ámbito domiciliario.....	30
• Registro de la dispensación / Herramientas de gestión.....	30
• Herramientas futuras.....	30
• Referencias bibliográficas.....	30





PRÓLOGO

El proceso de uso de medicamentos citostáticos se configura como uno de los escenarios con mayor complejidad en el abordaje terapéutico y cuyos resultados negativos pueden tener consecuencias más graves para los pacientes y el sistema sanitario.

En efecto, a la alta complejidad del proceso farmacoterapéutico, subsidiario entre otros factores a la combinación de fármacos quimioterápicos, dosis variables y distintas vías de administración; se unen las modificaciones propias que son necesarias para adaptar los esquemas posológicos a las características del paciente y los cambios en su estado funcional. Además de estos hechos en el proceso farmacoterapéutico de uso de medicamentos citostáticos intervienen un número muy elevado de profesionales, y un conjunto de interrelaciones que van cambiando en el tiempo y en la magnitud de las mismas.

No es extraño por tanto, que exista suficiente literatura científica, que evidencie incidencias elevadas de errores, con consecuencias graves para los pacientes. Consecuencias que también generan una segunda víctima, los profesionales sanitarios, y un coste elevado de no calidad para el sistema sanitario

En este entorno, profesionales sanitarios y administración sanitaria tienen la obligación ética de garantizar la calidad de la asistencia a los pacientes, y especialmente la seguridad en el uso de los medicamentos quimioterápicos.

Para avanzar, en la solución de los problemas de seguridad, es prioritario un cambio cultural en los centros sanitarios, y en la percepción global del problema por el sistema sanitario.

Ahora bien, más allá de este cambio cultural, existen actualmente diferentes tecnologías que permiten mejorar los resultados de seguridad en cada uno de los procesos que integran el circuito farmacoterapéutico. En efecto, a los avances producidos en la prescripción electrónica asistida, se han introducido mejoras muy importantes que garantizan la seguridad del proceso de fabricación y elaboración de preparados antineoplásicos. Más aún, los nuevos avances en los sistemas de control mediante bombas de perfusión inteligentes, están suponiendo un cambio en el paradigma de la seguridad, al integrarse en el punto final de la administración, los elementos de seguridad que proporciona la nueva tecnología. Por último, no podemos olvidar que parte del proceso farmacoterapéutico está relacionado con la atención farmacéutica y el seguimiento; y en este sentido, existen nuevas aproximaciones que puedan ayudar a mejorar los resultados en salud del paciente.

En cualquier caso, muchas de estas herramientas tecnológicas se integran para mejorar la seguridad y por tanto la calidad del proceso asistencial. Y por tanto, suponen también una mejora en

el resto de dimensiones de la calidad como son la eficacia, la efectividad de los tratamientos y la eficiencia de los mismos.

La presente monografía, recoge muchos de los importantes avances experimentados, así como las posibilidades nuevas para mejorar la calidad en el proceso del uso de los medicamentos citostáticos.

Su lectura, supone un ejercicio necesario para incrementar el cuerpo doctrinal que sustente las competencias del farmacéutico de hospital, y especialmente el que desarrolla su actividad en el área de farmacia oncológica.

Estoy seguro, que de su lectura detallada y reflexión surgirán nuevas iniciativas y proyectos para implantar en el servicio de Farmacia con el objetivo de mejorar la calidad asistencial en el uso de los medicamentos citostáticos.

Sin duda, de todo ello los mayores beneficiarios serán los pacientes, y por extensión también los profesionales sanitarios y las instituciones.

Por todo ello, mi agradecimiento más sincero y felicitación a todos los que han participado y colaborado para que la obra sea una realidad.

A Astellas, por su participación e interés en el proyecto, que demuestra una vez más su voluntad para mejorar el uso de los medicamentos y garantizar los mejores resultados de salud en los pacientes.

A los autores por su excelente trabajo y profesionalidad, que es fruto del conocimiento y experiencia acumulada.

Y especialmente; a los Coordinadores de la obra, mi reconocimiento y gratitud por el magnífico trabajo realizado. En definitiva, por pensar que se debería hacer, después por implicarse en querer hacerlo y finalmente por conseguir, que con este trabajo se beneficien los pacientes y las Instituciones Sanitarias donde realizan la actividad los farmacéuticos de hospital.

A todos muchas gracias.

Fdo.: Jose Luis Poveda
Presidente SEFH

Maria-Josep Carreras Soler
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona
Servicio de Farmacia
mjcarreras@vhebron.net
Autor para correspondencia

Anna Farriols Danés
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona
Servicio de Farmacia
afarriol@vhebron.net

Margarida Garau Gomila
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona
Servicio de Farmacia
mgarau@vhebron.net

Josep Monterde Junyent
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona
Servicio de Farmacia
jmonterde@vhebron.net



CAPÍTULO 01

Sistemas de prescripción y validación electrónica de terapia antineoplásica.

Herramientas de soporte en la toma de decisiones clínicas y en la garantía de seguridad y eficacia en la prescripción.

Prescripción electrónica en terapia antineoplásica.

INTRODUCCIÓN

PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA ASISTIDA (PEA) DE TRATAMIENTOS QUIMIOTERÁPICOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA ASISTIDA EN QUIMIOTERAPIA (PEA QT): IDENTIFICACIÓN CARACTERÍSTICAS DE ESPECIAL COMPLEJIDAD

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

RESUMEN BREVE

La seguridad del proceso terapéutico en el paciente oncohematológico se inicia en una correcta prescripción de esquemas antineoplásicos. La alta complejidad de esta prescripción predispone a errores cuando se realiza de forma manual. Se describen las características diferenciales de los sistemas electrónicos de prescripción en esta área de la farmacoterapia.

PUNTOS CLAVE

- La alta complejidad del proceso de prescripción de esquemas antineoplásicos puede predisponer a errores de medicación, críticos por la alta toxicidad intrínseca de los citostáticos, y especialmente en procesos manuales de prescripción, como se ha detectado en distintas revisiones.
- La utilización de la informatización de la prescripción como herramienta tecnológica en el área de la terapéutica oncohematológica se ha facilitado por el alto grado de protocolización de esquemas antineoplásicos.
- Los aspectos de especial complejidad son entre otros el cálculo individualizado de la dosis en base a parámetros antropométricos o funcionalidades orgánicas, la prescripción simultánea de distintos fármacos por distintas vías, duraciones, días y en forma de ciclos con una periodicidad determinada. La variabilidad de dosis para un mismo fármaco según los esquemas, la necesidad frecuente de reducción de dosis por toxicidad, la coexistencia de protocolos asistenciales con numerosos protocolos de ensayo clínico, la aparición de nuevos fármacos y los requerimientos específicos de la población pediátrica, constituyen fuente de gran variabilidad e innovación que puede predisponer a los errores asociados a procesos manuales.
- Se enumeran algunos aspectos diferenciales que debería contemplar un programa de prescripción electrónica asistida en quimioterapia antineoplásica.
- A pesar de la bondad de los sistemas electrónicos de prescripción no hay que desconsiderar sus debilidades y sus aspectos susceptibles de mejora.

CUERPO DEL ARTÍCULO

Los errores de prescripción están descritos como una de las fuentes más importantes de errores de medicación, con incidencias entre el 1,5 y el 11% ¹. En quimioterapia la literatura científica recoge numerosos casos clínicos de errores de medicación con citostáticos que tuvieron como consecuencia una toxicidad grave o mortal ². La alta complejidad del proceso farmacoterapéutico del tratamiento antineoplásico es una de las causas que pueden predisponer a errores de prescripción. Los regímenes quimioterápicos combinan en la mayoría de los casos varios fármacos antineoplásicos, con dosis individualizadas por paciente, por vías de administración varias (IV bolus, PF, IC, oral) y administrados en días y duraciones distintas, debiéndose respetar además un período mínimo de días entre ciclos para la recuperación de la toxicidad inherente a estos fármacos (Figura 1).

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

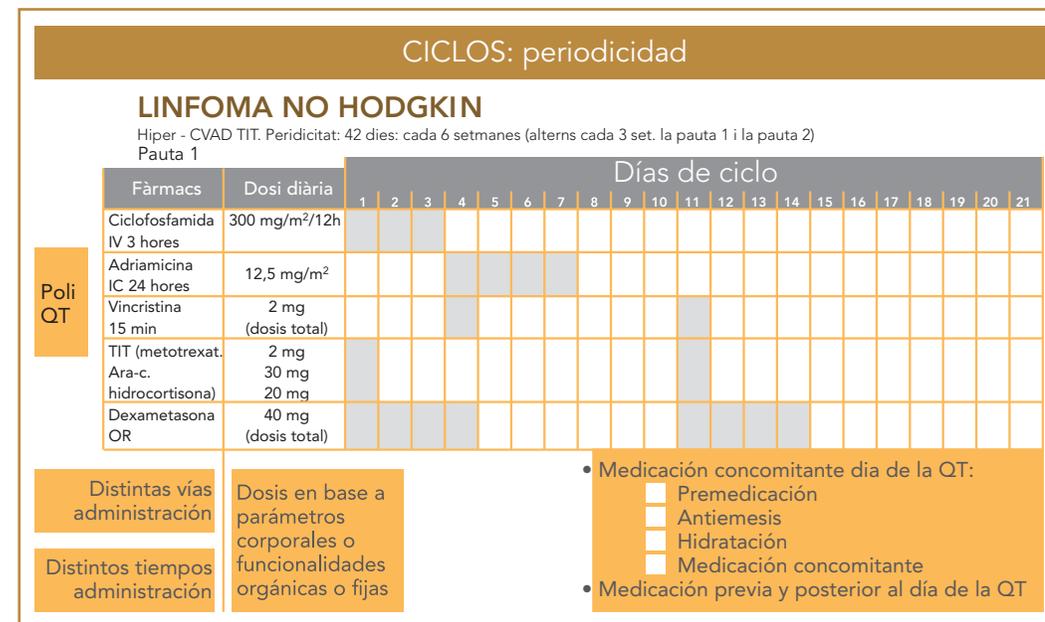


FIGURA 1: ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Hay además gran variabilidad de dosis de un citostático cuando entra a formar parte de diferentes esquemas de quimioterapia, coexisten dosis estándares en unos esquemas con dosis altas con rescate en otros, las dosis individualizadas para cada paciente se calculan según el citostático en función de diferentes parámetros antropométricos o funcionalidades orgánicas, coexisten protocolos de investigación o protocolos de quimioterapia de intensificación con esquemas de quimioterapia estándar, y aparecen como resultado de una intensa investigación en el área de la terapéutica oncohematológica nuevos agentes, que pasan a incorporarse al arsenal terapéutico en esquemas de monoterapia o de combinación con fármacos ya existentes. Además de los fármacos antineoplásicos, y como profilaxis de sus efectos adversos, deben prescribirse también terapias de soporte concomitantes.

Los errores de prescripción han sido los mayoritariamente evaluados o detectados en revisiones de errores de medicación en quimioterapia durante el proceso de validación farmacéutica de la prescripción de quimioterapia ^{3,4}, en revisiones retrospectivas de errores de medicación en la atención ambulatoria a pacientes oncohematológicos ⁵ o en evaluación de los errores en quimioterapia comunicados en un sistema de notificación voluntaria ⁶.

Se han establecido distintas propuestas para la reducción de errores de medicación en quimioterapia asociados a su complejo proceso de prescripción. Las prescripciones "multifuncionales" con lista alfabética de fármacos pueden contribuir a errores de prescripción cuando dos fármacos de nombre similar se sitúan cercanos en la lista. La utilización de órdenes pre-impresas, con

toda la información estandarizada y recogida de forma consistente, clara y completa, disminuye el potencial de error eliminando algunos de los problemas relacionados con la incorrecta interpretación de aspectos y omisión de información frecuentemente asociados a prescripciones no estandarizadas. Sin embargo aún existen los errores debidos a la escritura ilegible, y los errores de transcripción de esta información a las hojas o al sistema de preparación. Las autocopias (por ej. papel-carbón) pueden producir copias de difícil lectura. Finalmente las órdenes pre-impresas que circulan en las distintas unidades clínicas deben ser siempre las últimas y más actualizadas 7.

En esta área de la farmacoterapia el uso de la informatización como herramienta tecnológica se restringió inicialmente al proceso de preparación en las unidades centralizadas de preparación de citostáticos, liderando los farmacéuticos oncológicos su implantación con el convencimiento de que los múltiples controles necesarios para verificar una correcta preparación de la dosis prescrita suponía una carga adicional de trabajo cuando se intentaban aplicar mediante un procedimiento manual y en la práctica casi de imposible implantación, al menos de forma rigurosa y exhaustiva, si no se disponía de gestión informatizada 2,8.

Los errores de prescripción descritos en quimioterapia, la gravedad de los mismos, y la facilidad en informatización de este proceso de prescripción por su alto grado de protocolización, han favorecido el avance de la implantación de prescripción electrónica en el área terapéutica oncohematológica por delante de otros ámbitos de la farmacoterapia. Las guías de la sociedad americana de farmacia hospitalaria para la prevención de errores con agentes antineoplásicos destacan las ventajas de los sistemas informatizados y establecen sus requerimientos 7. Más recientemente esta sociedad profesional ha definido desde una perspectiva más técnica las guías para la implantación de sistemas electrónicos de prescripción 9. La sociedad europea de farmacia oncológica (ESOP) ha publicado unos estándares de calidad para los servicios de farmacia oncológica entre los que se describe la información que debería figurar en toda prescripción de agentes antineoplásicos y define las formas de transmisión electrónica de la misma 10. En nuestro entorno el grupo de trabajo de nuevas tecnologías Tecno de la SEFH ha descrito las características tecnológicas de la prescripción electrónica asistida en quimioterapia con el objetivo de disponer de una herramienta segura y eficaz 11.

Entre las experiencias de informatización de la prescripción de quimioterapia aparecidas en la literatura, Voefray y Col. confirman la reducción de errores tras la implantación de prescripción electrónica de quimioterapia desde un 15% al 5% 12. DuBeshter y col. muestran una eliminación de errores asociados a quimioterapia sin sacrificar eficiencia mediante la prescripción electrónica con algoritmos de detección de errores desarrollados específicamente para oncología 13. En cuanto a antineoplásicos orales, también de estrecho margen terapéutico y con regímenes de dosificación complejos, y que representan una innovación terapéutica creciente y continua, una encuesta en centros americanos mostró que en general había menos estándares de seguridad establecidos que para agentes intravenosos. Collins y col. redujeron significativamente el riesgo de error en un 69% y eliminaron ciertos tipos de errores potencialmente peligrosos mediante la informatización de la prescripción de quimioterapia oral 14.

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

A pesar de la bondad de los sistemas electrónicos, no hay que desconsiderar sus debilidades y sus aspectos susceptibles de mejora. Los estudios sobre prescripción electrónica asistida tienen limitaciones por la corta historia de su implantación, su constante evolución, la mayor focalización en errores potenciales que en reales y por la limitada difusión de esta tecnología en los hospitales. Koppel y col. insisten en la necesidad de evaluar no solamente su contribución a la reducción de errores de medicación sino también la facilitación de ciertos tipos de errores con el uso de esta tecnología 15.

PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA ASISTIDA (PEA) DE TRATAMIENTOS QUIMIOTERÁPICOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D’HEBRON (HUVH)

El Hospital Universitari Vall d’Hebron (HUVH) es un complejo hospitalario que dispone de distintas unidades de atención oncohematológica al paciente adulto y al paciente pediátrico. Los tratamientos antineoplásicos se administran en 4 hospitales de día exclusivamente oncohematológicos y 3 unidades de hospitalización. Las validaciones farmacéuticas de las prescripciones del paciente oncohematológico y las preparaciones de sus tratamientos antineoplásicos son realizadas en la unidad de farmacia oncológica, que para dar soporte a la estructura de los servicios clínicos mencionados está descentralizada respecto el Servicio de Farmacia y satelizada en 3 subunidades ubicadas en las dependencias de las consultas externas y hospitales de día de oncohematología de pacientes adultos (Figura 2).

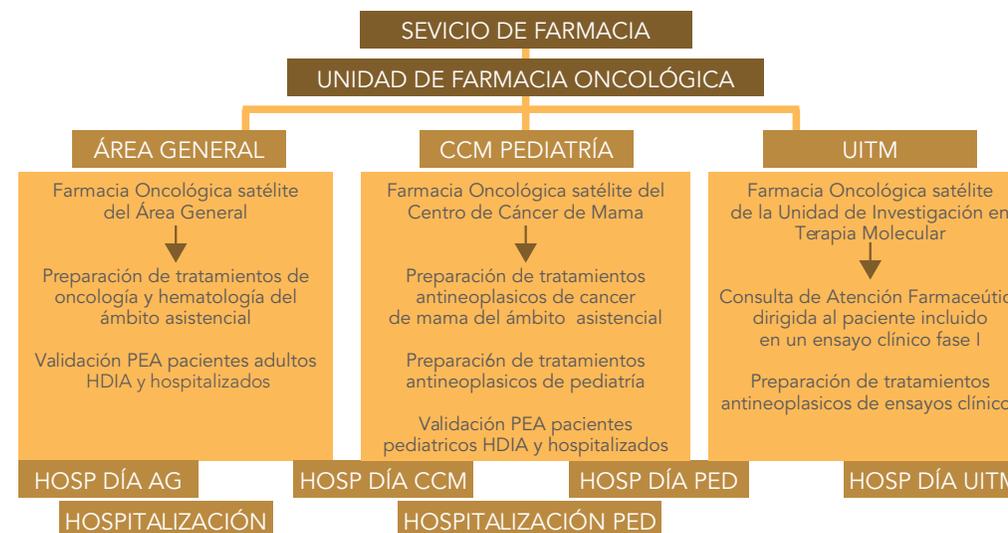


FIGURA 2: ESTRUCTURA UNIDAD DE FARMACIA ONCOLÓGICA

Durante el año 2011 la actividad realizada en cuanto a preparaciones quimioterápicas y ensayos clínicos oncohematológicos se refleja en la Tabla 1.

N° de preparaciones quimioterápicas:	45.226
Pacientes adultos	38.402 84,9%
Ensayo clínico	7.307 19% de las preparaciones de adultos
Pacientes pediátricos	6.824 15,1%
Ensayos clínicos:	
N° ensayos clínicos abiertos	276
N° ensayos clínicos activos	197
N° ensayos clínicos fase I	49
N° pacientes reclutados	675
Innovación farmacoterapéutica en programa de prescripción:	
Nuevos esquemas informatizados	163
Nuevas moléculas informatizadas	88

TABLA 1: ACTIVIDAD UNIDAD DE FARMACIA ONCOLÓGICA HUVH (2011)

A la complejidad de las preparaciones quimioterápicas se le añaden en el HUVH requisitos que deben contemplar la funcionalidad multicentro, requerimientos de ensayos clínicos y de población pediátrica. La prescripción informatizada de los esquemas antineoplásicos se realiza desde el año 2003, mediante un programa en formato carácter (lenguaje COS, Cache Object Script) con módulos de prescripción, agenda de programación de tratamientos, preparación y administración, tanto de quimioterapia como de hidratación y medicación concomitante. Está integrado con el censo de pacientes del hospital y con el aplicativo de trazabilidad y control de calidad cualitativo y cuantitativo de la preparación (ver descripción en otro capítulo de esta monografía). Contempla la realidad multicentro con programación de pacientes en distintos hospitales de día y pantallas de preparación y administración para los pacientes programados en cada uno de los mismos.

Actualmente y dentro del programa ARGOS de renovación de los sistemas de información asistenciales del ICS, con Historia Clínica Electrónica única y compartida, el HUVH tiene plenamente implantado el programa Silicon como aplicación departamental de farmacia, de prescripción, validación y administración electrónica de todos los tratamientos del hospital (Hospitalización, Consultas Externas CEX-Dispensación Ambulatoria, Urgencias, Unidades de Cuidados Intensivos). El módulo Silicon de Hospital de Día de prescripción y administración de esquemas antineoplásicos está en fase de desarrollo. Este módulo estará integrado en la Estación Clínica de Trabajo del paciente dentro de la historia clínica electrónica compartida del ICS, y contemplará todas las fases del circuito de prescripción, programación, validación, preparación y administración, en un único entorno de trabajo (por ej. generación automática de órdenes de visita y peticiones de analítica asociadas a la prescripción de esquemas) (Figura 3).

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA



FIGURA 3: PROCESO DE HOSPITAL DE DÍA ONCOHEMATOLÓGICO EN ENTORNO INTEGRADO (PROGRAMA SILICON, PROYECTO ARGOS ICS)

También contemplará la prescripción de QT para ser preparada y/o administrada en ubicaciones distintas (funcionalidad multicentro), las peculiaridades específicas pediátricas y de ensayo clínico y la integración de la PEA de QT con la PEA de CEX-Dispensación Ambulatoria y la de hospitalización, lo cual permitirá la conciliación de medicación y la generación de una única pantalla de prescripción de todos los tratamientos del paciente, de validación y de administración.

Desde nuestra experiencia en la informatización de este proceso en este complejo entorno asistencial, en la utilización y evolución de un programa ya implantado y en el desarrollo del programa Silicon próximamente a implantar, intentamos enumerar algunos de los aspectos más diferenciales que debería contemplar un programa de prescripción electrónica asistida de quimioterapia antineoplásica.

PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA ASISTIDA EN QUIMIOTERAPIA (PEA QT): IDENTIFICACIÓN CARACTERÍSTICAS DE ESPECIAL COMPLEJIDAD

1. Dosis

- a) Cálculo dosis
 - I. Por superficie corporal: diferentes fórmulas
 - II. Dosis fija (ej. bleomicina esquema BEP)
 - III. Por peso (ej. bevacizumab, trastuzumab)
 - IV. Por funcionalidad orgánica (ej. carboplatino por función renal: medida de la tasa de filtrado glomerular, estimación de la tasa de filtrado glomerular a partir del cálculo del aclaramiento de creatinina por distintas fórmulas)
 - V. Por edad
- b) Ajustes de dosis por peso
 - I. Por peso ideal o por peso real
 - II. Para todos los fármacos del ciclo o independientemente para cada uno de ellos
- c) Redondeo de dosis siguiendo políticas locales del centro o por protocolo de ensayo clínico
 - I. Dose Banding (consenso límite 5% British oncology Pharmacy Association)
 - II. Presentación comercial vial (consenso límite % establecido en la institución)
 - III. Límite precisión del instrumento de medida (jeringa)
 - IV. Presentación comercial formulación vía oral
- d) Modificaciones de dosis
 - I. Por variación de peso o de edad
 - II. Por toxicidad o por disfunción orgánica
 - i. en % respecto dosis base del esquema
 - ii. en dosis base
 - iii. en dosis total calculada
 - iv. para todos los fármacos del ciclo o independientemente para cada uno de ellos
- e) Propagación modificaciones de dosis en esquemas secuenciales

2. Alertas en la prescripción

- a) Dosis (toma, ciclo) máxima y mínima, y acumulada máxima (Figura 4)

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

DOXORUBICINA (ADRIAMICINA)			
	Máximo por día	Máximo por ciclo	Acumulada por esquema
ADULTO	0 mg	0 mg	0 mg
INFANTIL	0 mg	0 mg	0 mg
LACTANTE	0 mg	0 mg	0 mg
NEONATO	0 mg	0 mg	0 mg

Observaciones

Guardar Cancelar

FIGURA 4: DOSIS MÁXIMAS DE UN CITOSTÁTICO DENTRO DE UN ESQUEMA

- I. Por esquema de quimioterapia
 - II. Por grupo poblacional
- b) Vía de administración incorrecta (ej. vincristina intratecal)
 - c) Período mínimo y máximo entre días del ciclo y entre ciclos
 - d) Número máximo de ciclos
 - e) Alergias, reacciones de hipersensibilidad
 - f) Déficits enzimáticos que afecten metabolismo/excreción
 - g) Interacciones con otros fármacos concomitantes
 - h) Patologías de base que contraindican el uso de algún citostático
 - i) Toxicidades previas

3. Visualización de datos en la prescripción

- a) Parámetros antropométricos y clínicos (Figura 5)

Tratamientos de HDIA [Planta] - Microsoft Internet Explorer

Apellidos 124 Apellidos 124, Nombre 124 (2200260) Notas TLU 798987 Inicio 06/07/2009, 00

MUJER Edad 21a [A] Talla 157cm IMC --kg/m² SEC --mg/dl Médico No definido Conf. hasta --

AD Peso 60 kg SE 1.59 m K⁺ --mmol/l Clcr --ml/min Servicio BQ4 Val. hasta --

Alertas

Añadir ciclo/A

[1] Localización [2] Antropométricos [3] Composición [4] Planificación

Localización: Localización Pulmón no microbio>Metastásic primera línea

Esquema HJRM-119 Ensayo Clínico

Antropométricos

Copiar últimos datos físicos Aplicar en los cálculos Peso Real

	Actual	Nuevo
Peso	60 kg (15/07/2009, 11)	60 kg 01/07/2008 01
Talla	157 cm (15/07/2009, 11)	157 cm 01/07/2008 10
SE	1.59 m ² (15/07/2009, 11)	1.59 m ² 01/07/2008 01
IMC	24.24 kg/m ² (15/07/2009, 11)	24.34 kg/m ² 01/07/2008 01
PI	49.66 kg (15/07/2009, 11)	49.66 kg Fórmula Devine 01/07/2008 01
SEC	1 mg/dl (15/07/2009, 11)	1 mg/dl 01/07/2008 10
Clcr	54.52 ml/min (15/07/2009, 11)	54.52 ml/min 01/07/2008 01

<< Anterior Siguiente >> Cancelar

Opciones Confirmar Detallar

Datos antropométricos y clínicos procedentes de la estación Clínica de Trabajo

Introducción de datos antropométricos y clínicos para el cálculo automático de la dosis en este ciclo

FIGURA 5: DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS PARA EL CÁLCULO AUTOMÁTICO DE LA DOSIS

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

- I. Datos históricos de la estación clínica del paciente (introducción desde distintos usuarios de la estación clínica)
 - II. Datos utilizados para el cálculo de cada ciclo en el módulo de esquemas (introducción por el oncólogo/hematólogo prescriptor del esquema)
- b) Niveles de fármacos visualizados (Figuras 6, 7 y 8)

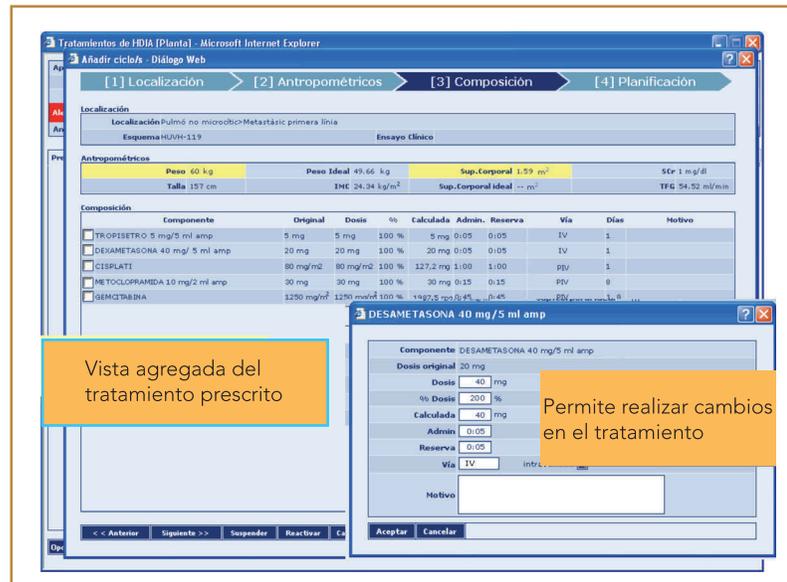


FIGURA 6: VISUALIZACIÓN DE DATOS EN LA PRESCRIPCIÓN: VISTA DE FÁRMACOS CITOSTÁTICOS + ESENCIALES

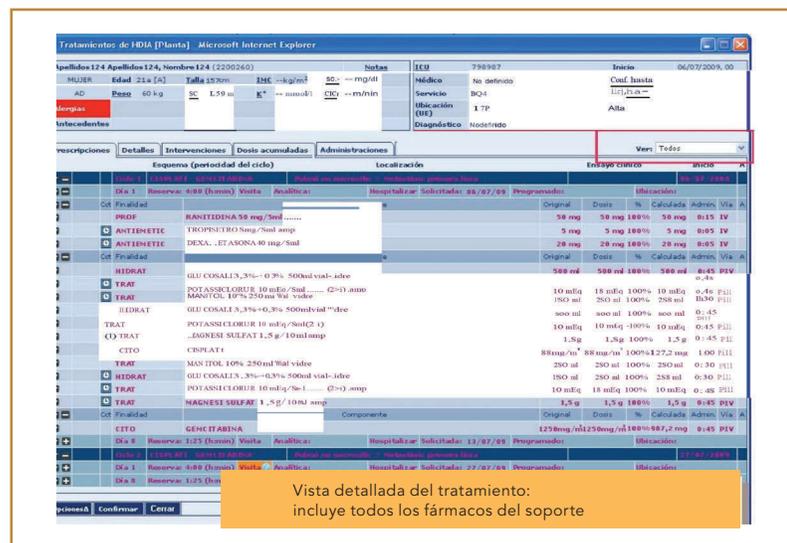


FIGURA 7: VISUALIZACIÓN DE DATOS EN LA PRESCRIPCIÓN: DETALLE DE TODOS LOS FÁRMACOS PRESCRITOS / ADMINISTRADOS



FIGURA 8: VISUALIZACIÓN Y MODIFICACIÓN DE DATOS EN LA PRESCRIPCIÓN: DETALLE DE TODOS LOS FÁRMACOS PRESCRITOS / ADMINISTRADOS

- I. Citostáticos
- II. Citostáticos + "esenciales" (antieméticos, corticoides, ...)
- III. Citostáticos + "esenciales" + resto de fármacos de soporte e hidratación concomitantes
- c) Estados del ciclo
 - I. Prescrito, confirmado, programado, validado, administrado, anulado
- d) Observaciones genéricas del esquema y/o del citostático
- e) Observaciones individualizadas del paciente
- f) Información referente a ensayo clínico
- g) Histórico de ciclos previos
- 4. Mensajería entre distintos actores
- 5. Trazabilidad de las acciones de distintos actores (usuario, acción, fecha y hora)
- 6. Información requerida para generación documentos de prescripción
 - a) Prescripción de quimioterapia y medicación de soporte e hidratación a administrar en el hospital

- b) Prescripción de fármacos de dispensación ambulatoria
- c) Prescripción fármacos de oficina de farmacia
- d) Información sobre uso compasivo, indicación no autorizada, generación de informe, impresos específicos de solicitud, hoja de consentimiento informado

7. Información de prescripción requerida en posterior explotación de datos

- a) Información específica solicitada por administración sanitaria y gestores de recursos (ej. programa registro de pacientes en tratamiento con citostáticos del Catsalut)
- b) Información requerida en estudios de utilización
- c) Información requerida en distintas estadísticas e indicadores de proceso

8. Integraciones

- a) Censo de pacientes
- b) Historial clínico
- c) Parámetros analíticos
 - I. Recepción de datos estructurados para propuesta automática de ajuste de dosis
 - II. Envío automático de petición de analítica
- d) Registro de tumores y laboratorio citología hematológica (estadificación patológica)
- e) Agenda de programación de hospital de día y de consultas externas
- f) Sistemas de trazabilidad y control de calidad en la preparación
- g) Sistemas de trazabilidad y control de calidad en la administración
- h) Dispensación de fármacos concomitantes a hospital de día / hospitalización / dispensación ambulatoria: pyxis-profile, carros de unidosis, sistemas automatizados (ej. Rowa)
- i) Control y gestión de estocs
- j) Registro de actividad
- k) Facturación

9. Requerimientos específicos que afectan la prescripción: ensayos clínicos

- a) Mantenimiento de nuevos maestros: códigos protocolos, esquemas de quimioterapia específicos de ensayo, fármacos, ...
- b) Ajuste de dosis por peso según normas específicas del protocolo: variación de dosis sólo permitida si la variación de peso > 10%, distintas reglas de ajuste de dosis por variación de peso para distintos fármacos, uso distinto de peso real/peso ideal para distintos fármacos
- c) Redondeo dosis a presentación asignada por sistema IVRS
- d) Reglas ajuste de dosis por toxicidad distintas a las estandarizadas en el centro
- e) Escaladas de dosis (protocolos fase I)
- f) Apertura de nuevos brazos con nuevas posologías durante la realización del ensayo (protocolos fase I)

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

- g) Protocolización específica demedicación concomitante distinta a la estandarizada en el centro: hidratación, antiemesis, ...
- h) Requerimientos de fechas de prescripción: límites estrictos de fechas de administración (intervalo mínimo y máximo entre días del ciclo) y horas de administración (muestréos farmacocinéticos, tiempo de descongelación o atemperamiento previo a la preparación...)

10. Requerimientos específicos que afectan la prescripción: población pediátrica

- a) Diferentes edades (neonatos-adolescentes): expresión de la edad en meses y años
- b) Relación superficie corporal/peso en neonatos y lactantes es superior al adulto:
 - I. Ajuste de dosis en niños de peso < 10-12kg ó SC < 0,5m²
 - II. Cálculo/reducción de dosis por peso en lugar de SC
- c) Exactitud de las dosis: dosis de protocolo con 3 decimales
- d) Dosis de fármaco por vía intratecal dependiente de la edad (ej. triple intratecal es distinta según la franja de edad sea < 1 año, 1-2 años, 2-3 años, > 3 años)
- e) Tasa de filtración glomerular estimada a partir del cálculo del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula Schwartz
- f) Volúmenes de las preparaciones adecuados al paciente
- g) Velocidades de infusión por m². Se procura no superar los 125-150ml/m²/h h.
- h) Tener en cuenta la cantidad de sodio de los diluyentes
- i) Frecuentes esquemas con varias pautas diferentes concatenadas (ej. inducción COJEC: ABCBABB CB 3 pautas diferentes cada 10 días)
- j) Otros: adolescentes con esquemas de pediatría o de adultos según el protocolo

11. Requerimientos de funcionalidad multicentro (varios hospitales de día, varias unidades centralizadas de preparación)

12. Integraciones PEA esquema QT con otras prescripciones del paciente

- a) Integración PEA esquema QT y PEA paciente ingresado (ej. pacientes de trasplante de progenitores hematopoyéticos)
- b) Integración PEA esquema QT y PEA de dispensación ambulatoria

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barber N, Rawlins M, Dean Franklin B. Reducing prescribing error: competence, control and culture. *Qual Saf Health Care* 2003; 12 Suppl 1: i29-32.
2. Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica. Documento de consenso para la prevención de errores de medicación en quimioterapia. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/Web_Doc_Con_errores.pdf
3. Díaz-Carrasco MS, Pareja A, Yachachi A, Cortés F, Espuny A. Errores de prescripción en quimioterapia. *Farm Hosp* 2007;31:161-4.
4. Goyache MP, Vicario MJ, García MP, Cortijo S, Esteban MJ, Herreros de Tejada A, *Farm Hosp* 2004;28:361-370.
5. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, Rothschild JM, Leape LL, Bates DW. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer* 2005;104:2477-83.
6. Creus N, Massó J, Sotoca JM, Nigorra M, Castellá M, Valverde M, et al. Errores de medicación y farmacia oncológica. *Farm Hosp* 2002;26 (Supl):110.
7. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59:1648-68. Disponible en: <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/MedMisGdlAntineo.aspx>
8. Cajaraville G. Errores de medicación en quimioterapia. *Farm Hosp*. 1998; 22:43-5.
9. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on pharmacy planning for implementation of computerized provider-order-entry systems in hospitals and health systems. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:e9-31. Disponible en: <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/AutoITGdlCPOE.aspx>
10. QuapoS 4. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service. German Society of Oncology Pharmacy, 4th ed, 2009.
11. Grupo de trabajo de nuevas tecnologías Tecno. Prescripción electrónica asistida (PEA) Quimioterapia. Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/peacitos.pdf>
12. Voeffray M, Pannatier A, Stupp R, Fucina N, Leyvraz S, Wasserfallen J-B. Effect of computerisation on the quality and safety of chemotherapy prescription. *Qual Saf Health Care* 2006;15:418-21.
13. DuBeshter B, Walsh CJ, Altobelli K, Loughner J, Angel C. Experience with computerized chemotherapy order entry. *J Oncol Pract* 2006;2:49-52.
14. Collins CM, Elsaid KA. Using an enhanced oral chemotherapy computerized provider order entry system to reduce prescribing errors and improve safety. *Int J Qual Health Care* 2011;23:36-43.
15. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, Strom BL. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA* 2005;293:1197-1203.

Dra. Irene Manges Bafalluy
Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida
Servicio de Farmacia
imanges.lleida.ics@gencat.cat

CAPÍTULO 02

Sistemas de prescripción y validación electrónica de terapia antineoplásica.

Herramientas de soporte en la toma de decisiones clínicas y en la garantía de seguridad y eficacia en la prescripción.

Validación farmacéutica.

INTRODUCCIÓN

HERRAMIENTAS NECESARIAS PARA LA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

VALIDACIÓN DE LA ELABORACIÓN DE MEZCLAS DE ANTINEOPLÁSICOS PARENTERALES

VALIDACIÓN CLÍNICA FARMACÉUTICA

CONCLUSIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



INTRODUCCIÓN

Resumen breve

La validación farmacéutica de las prescripciones de terapia antineoplásica precisa de sistemas electrónicos de soporte. Únicamente se introducirán en el programa aquellas alertas que mejoren la seguridad y la eficacia del tratamiento. Cada centro debe establecer el alcance de la validación farmacéutica (indicación, dosis, interacciones...).

Puntos clave:

- La validación farmacéutica de la terapia antineoplásica precisa de sistemas electrónicos que faciliten el cuidado del paciente.
- El programa informático debe contener alertas acerca de la estabilidad química pero también de la validación clínica (indicaciones, ajustes de dosis según parámetros analíticos...).
- Para evitar fatiga por exceso de alertas únicamente se introducirán en el programa aquellas que aporten valor clínico con aumento de la seguridad y/o eficacia de la terapia antineoplásica del paciente.
- Cada Centro debe establecer el alcance de la validación farmacéutica.

HERRAMIENTAS NECESARIAS PARA LA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

La validación farmacéutica de las prescripciones de antineoplásicos tanto intravenosos como orales, debería realizarla un farmacéutico especializado en el campo de la oncohematología. La elevada complejidad de estas prescripciones que incluyen fármacos de estrecho margen terapéutico, con variabilidad en las dosis según las indicaciones, individualización posológica y un elevado grado de investigación que aporta nuevos conocimientos y nuevos fármacos, hace necesaria una formación específica. La consulta de la evidencia científica y las guías clínicas será una constante¹⁻⁴ para asegurar que los protocolos antineoplásicos prescritos a los pacientes se sustenten en bases científicas sólidas que demuestran su eficacia y su seguridad.

Actualmente se hace imprescindible el apoyo de un programa informático para realizar la validación farmacéutica. La situación ideal incluiría un programa integral de prescripción- validación farmacéutica - preparación y administración que además de englobar todo el proceso permitiese la programación del paciente, la captación automática de los valores analíticos, gestionase compras, stocks y facilitase una extracción sencilla de los datos de consumo y de los solicitados por las administraciones. En el documento de consenso para la prevención de errores de medicación en quimioterapia (2001) del Grupo español para el desarrollo de la farmacia oncohematológica (GEDEFO)⁵ ya figuraba el programa informático como una herramienta facilitadora, para evitar errores y, por lo tanto, para aumentar la seguridad del paciente. Además el farmacéutico debe-

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

ría participar activamente con sus conocimientos en el diseño y selección de los protocolos de quimioterapia usados en el Hospital que deberían figurar en la base de datos del programa informático.

La eficacia y seguridad del proceso que se inicia en la prescripción y finaliza con la administración del antineoplásico al paciente, incluye varios pasos en los que hay implicado personal diferente. Cada Centro debería establecer una guía de responsabilidades en la que se reflejase el alcance de la responsabilidad de los diferentes estamentos integrantes del equipo multidisciplinar (oncólogos, hematólogos, farmacéuticos y enfermeros). En este sentido se recomienda la lectura del apéndice uno las guías de la BOPA⁶.

VALIDACIÓN DE LA ELABORACIÓN DE MEZCLAS DE ANTINEOPLÁSICOS PARENTERALES

El farmacéutico responsable de la unidad de Oncofarmacia deberá favorecer las condiciones para que la preparación intravenosa que se realice en el Servicio de Farmacia sea adecuada. Se realizará una validación microbiológica, de la estabilidad química, de la preparación y del producto final con objeto de garantizar una elaboración segura de mezclas de antineoplásicos.

Validación microbiológica

La validación microbiológica garantiza la esterilidad. Se han descrito diferentes métodos pero tal vez el más habitual es la realización de controles microbiológicos periódicos ambientales y la formación continuada del personal en este campo.

Validación de la estabilidad química

La validación de la estabilidad química incluye diferentes pasos entre los que destaca la selección del diluyente, compatibilidad con el material plastificante, el mantenimiento de las concentraciones de dilución que figuran la ficha técnica y valorar la estabilidad de las administraciones en Y (ej: FOLFOX y FOLFIRI), así como el establecimiento de la caducidad del fármaco tanto reconstituido como diluido. La estabilidad también debe tenerse en cuenta en el proceso de reciclado de mezclas, especialmente en los de caducidades cortas. El programa informático debe ser nuestra herramienta de apoyo para estos procesos.

Validación de la preparación

La validación de la preparación puede realizarse mediante diferentes procesos como son el control gravimétrico conjuntamente con el control de viales vacíos y otros procesos con gran implicación de las nuevas tecnologías para aumentar la seguridad del paciente⁷. El objetivo final será siempre asegurar que el fármaco y las dosis preparadas se correspondan con las prescritas, sin errores.

Tras la preparación se procederá al etiquetado. La etiqueta debería obtenerse de forma automática a partir de un programa informático. En ella deberían mostrarse el fármaco, la dosis, el diluyente, el volumen, el tiempo de administración, las condiciones de conservación, la vía de administración, las especificaciones respecto al equipo y filtro de administración y el tiempo de administración además de la identificación del paciente que deberá comprobarse antes de la administración (evitar errores por similitud en nombres).

Validación de producto final

La validación de producto final debe realizarse siempre antes de la dispensación. Algunos autores^{8,9} realizan un control cuantitativo y cualitativo de las preparaciones de antineoplásicos, mediante cromatografía líquida de alta resolución ultravioleta-visible (HPLC-UV), con el fin de asegurar las concentraciones adecuadas.

VALIDACIÓN CLÍNICA FARMACÉUTICA

Una especial mención merece la validación clínica farmacéutica que se realizará tanto para antineoplásicos orales como intravenosos. En la tabla 1 se observan algunos puntos de validación farmacéutica. Cada hospital creará una guía de responsabilidades últimas para el farmacéutico, que incluirá todos estos parámetros o solamente algunos de ellos. Diferentes sociedades científicas^{6,10} han desarrollado estándares de validación farmacéutica.

- Confirmar peso y talla. Recalcular superficie corporal.
- Confirmar Indicación e intención de tratamiento: diagnóstico y sub-diagnóstico
- Confirmar protocolo en historia clínica
- ¿Realizada intervención quirúrgica? Fecha.
- ¿Radioterapia? Zona irradiada. Fechas.
- Alergias conocidas
- Tratamiento domiciliario
- Hormonoterapia
- Bifosfonatos
- ¿Suplementos vitamínicos?
- ¿Medicina alternativa?
- Interacciones fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-medicación alternativa
- Duplicidades
- Premedicación: hidratación, antieméticos, antibióticos, factores estimulantes de granulocitos...
- Recalcular dosis de antineoplásicos

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

- Valorar si es necesario ajuste de dosis
- Si reducción de dosis: comprobar justificación en historia clínica (HC) y recalcular
- Si aumento de dosis: imprescindible comprobar justificación en HC o con el médico prescriptor
- Hemograma
- Función renal
- Función hepática
- Otros test
- Historial antineoplásico del paciente: coherencia con protocolo actual
- Intervalo desde la última administración

En dispensación ambulatoria:

- Si medicación oral, asegurarse que el paciente conoce el número de comprimidos a administrar en cada toma, el horario de administración y la duración del ciclo (inicio y fin).
- Conservación
- Efectos adversos más frecuentes: manejo
- Cómo obtener más medicación

Cada hospital creará una guía de responsabilidades últimas para el farmacéutico, que incluirá todos estos parámetros o solamente algunos de ellos

TABLA 1

Superficie corporal (SC)

El cálculo de la superficie corporal se realiza de manera automática a partir del peso y la talla introducidos en el programa informático. La verificación de la superficie corporal también debería realizarla el farmacéutico a partir de la historia clínica informatizada, confirmando que no se hayan producido errores en la introducción de datos que afectarían al cálculo de la SC y consecuentemente también a la dosis recibida por el paciente ya sea por infradosificación pudiendo disminuir la eficacia del tratamiento o por sobredosificación que aumentaría la toxicidad. Existen recomendaciones acerca de contactar con el médico prescriptor si los cálculos de SC difieren en más de 0,05⁶. Esto es especialmente importante en el ciclo 1 día 1 del protocolo. El programa informático debería permitir establecer los límites de superficie corporal mínima y máxima (Figura 1) como criterio alertante ante SC extremas, así como el cálculo de la dosis por peso ideal. El hospital debería establecer la frecuencia mínima de revisión del peso del paciente y el porcentaje de variación que implica cambio de dosis.

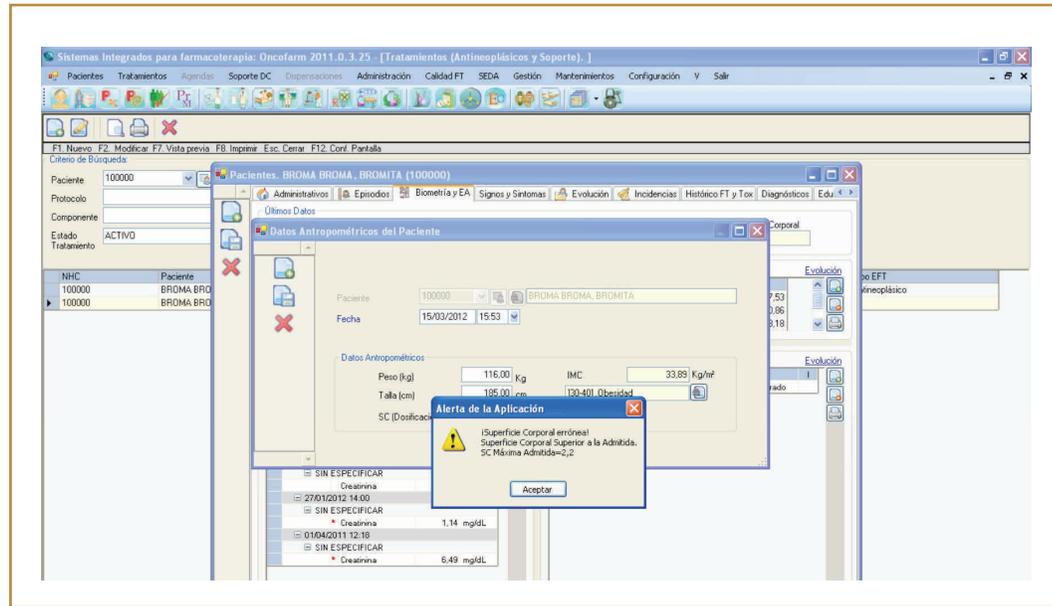


FIGURA 1: ALERTA DE SUPERFICIE CORPORAL

NUESTRO PROGRAMA INFORMÁTICO MUESTRA LA ALERTA CUANDO LA SUPERFICIE CORPORAL DEL PACIENTE SUPERA 2,2 M2, VALOR MÁXIMO ESTABLECIDO PARA ALGUNOS ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS EN NUESTRO CENTRO

Adecuación del protocolo a la situación clínica del paciente

El farmacéutico debería comprobar la adecuación del protocolo a la situación clínica del paciente mediante la consulta de la historia clínica (HC). Para ello se precisa un acceso ágil y rápido a la HC que preferentemente será informatizada y una descripción detallada del tratamiento por parte del médico prescriptor. La prescripción informatizada con acceso restringido a los protocolos indicados facilita este proceso. En la validación farmacéutica informatizada, el programa informático también debería mostrar alertas de desviación sobre las indicaciones.

La introducción de los protocolos de tratamiento en el programa informático suele realizarla el farmacéutico. Este proceso es de vital importancia puesto que en ese momento se establece el fármaco, las dosis, la frecuencia, el número máximo de ciclos permitidos, la vía de administración, el tiempo de administración, el orden de administración, los tiempos de observación, las concentraciones y las estabildades, es decir, se establecen una serie de parámetros que afectan a la eficacia del tratamiento y la seguridad del paciente. El farmacéutico también debe verificar que no se ha omitido la medicación adyuvante (antieméticos, antibióticos, factores estimulantes de los granulocitos...) o la hidratación si fuese necesaria. Debe establecerse de manera imprescindible una validación posterior del protocolo introducido por parte del equipo médico prescriptor, como proceso de control de calidad para evitar errores que se mantendrían en el tiempo.

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

Cálculo de dosis

La validación farmacéutica debería incluir la revisión del cálculo de la dosis y las unidades respecto al protocolo. Si se realizase un redondeo manual de la dosis se confirmará que ésta se haya realizado correctamente puesto que existe posibilidad de error al omitir el cálculo automático.

En la base de datos del programa deberían incluirse las dosis máximas del fármaco para cada principio activo tanto para pacientes pediátricos como adultos generándose alertas que eviten toxicidades por exceso de dosis al paciente (Figura 2).

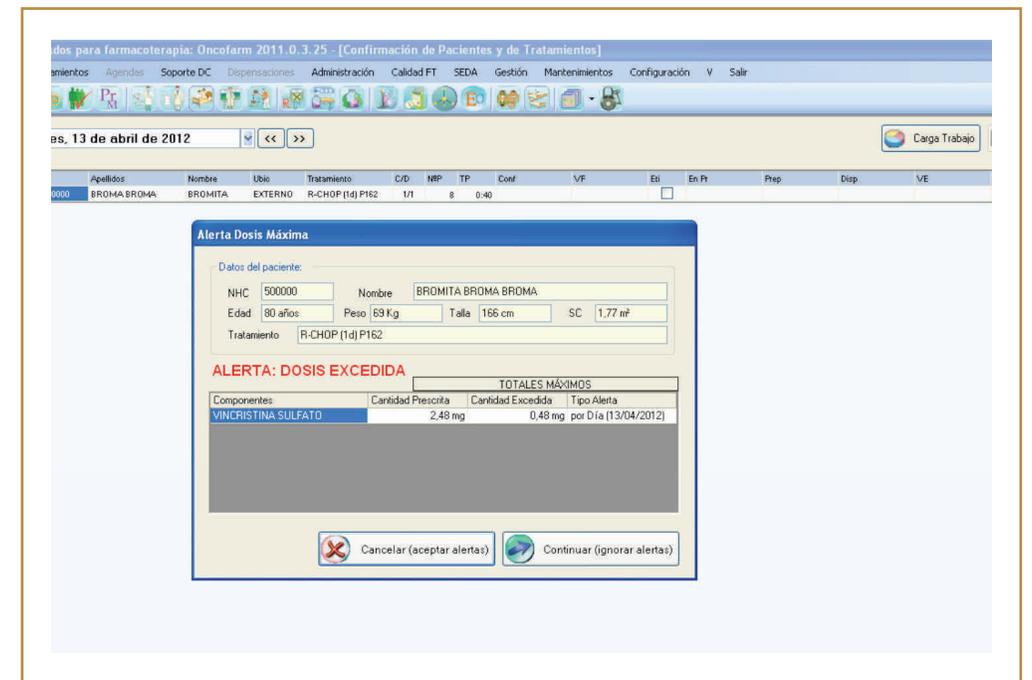


FIGURA 2: ALERTA DE DOSIS MÁXIMA EXCEDIDA

EL PROGRAMA COMPARA LA DOSIS PAUTADA AL PACIENTE CON LA DOSIS MÁXIMA QUE FIGURA EN LA BASE DE DATOS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y MUESTRA LA ALERTA SI SE OBTIENE UN VALOR SUPERIOR

Para el carboplatino debería también validarse el cálculo de dosis en base al área bajo la curva (AUC) con comprobación previa de los valores de creatinina sérica o de aclaramiento de creatinina obtenidos. Cada Centro deberá establecer las desviaciones que obligan a un nuevo cálculo de la dosis, algunas sociedades establecen la alerta a partir de una desviación del 10% respecto al basal en el filtrado glomerular (6). Cuando se usa la fórmula de Cockcroft-Gault para calcular la estimación del filtrado glomerular renal para calcular la dosis de carboplatino inicial, se debe establecer el criterio alertante máximo, que algunos grupos establecen en 125 ml/min^{11,12}

Deberían comprobarse también las razones y la consistencia de los ajustes de dosis siempre que éstas figuren en la historia clínica. En ocasiones se tratarán de ajustes estándares como el paso de dosis de carga a dosis de mantenimiento (trastuzumb, cetuximab) y en otras reducciones por toxicidad que también se recalcularán.

Tratamiento domiciliario

El farmacéutico de hospital, para valorar el tratamiento domiciliario, debería tener un acceso informatizado ágil y rápido a la consulta de medicación que se le dispensa al paciente desde la oficina de farmacia. Se valorará duplicidades, interacciones con el tratamiento antineoplásico. Para aquellos pacientes en los que existe contacto directo con el paciente en la dispensación, se confirmará el tratamiento domiciliario que presente el programa de manera automática.

Consulta del histórico de quimioterapia del paciente

La validación farmacéutica también debería incluir la consulta informatizada del histórico administrado al paciente para comprobar la coherencia con el tratamiento previo, la revisión del número de ciclo a administrar y también el número máximo de ciclos en aquellos protocolos en los que esté establecido. Así como revisar el intervalo desde la última administración.

También debería hacerse la comprobación para no superar la dosis máxima acumulada en aquellos fármacos con este valor definido.

Revisión de parámetros analíticos

Previa a la validación farmacéutica, se debería consultar una analítica reciente. Sería conveniente una conexión automatizada entre el programa de preparación de antineoplásicos y los resultados analíticos. Se usa el programa informático de prescripción como herramienta de apoyo para establecer criterios terapéuticos alertantes¹³. De manera general se establece para la mayoría de antineoplásicos clásicos la no administración si el hemograma presenta valores de plaquetas, leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos de 100×10^9 cél/l, 3×10^9 cél/l y $1,5 \times 10^9$ cél/l aunque para algunos protocolos concretos las guías clínicas aceptan valores menores¹. Asimismo la revisión de parámetros analíticos para conocer si el fármaco prescrito, ya sea antineoplásico o tratamiento de soporte, ha sido ajustado según la función hepática o renal. En la figura 3 se observan las alertas que aparecen para el ácido zoledrónico cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 60 ml/min. La introducción de estas alertas clínicas debe incluir un seguimiento para establecer solamente las imprescindibles por su impacto sobre la seguridad del paciente y evitar la fatiga por exceso de alertas.

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN ELECTRÓNICA DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA. HERRAMIENTAS DE SOPORTE EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS Y EN LA GARANTÍA DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRESCRIPCIÓN. VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

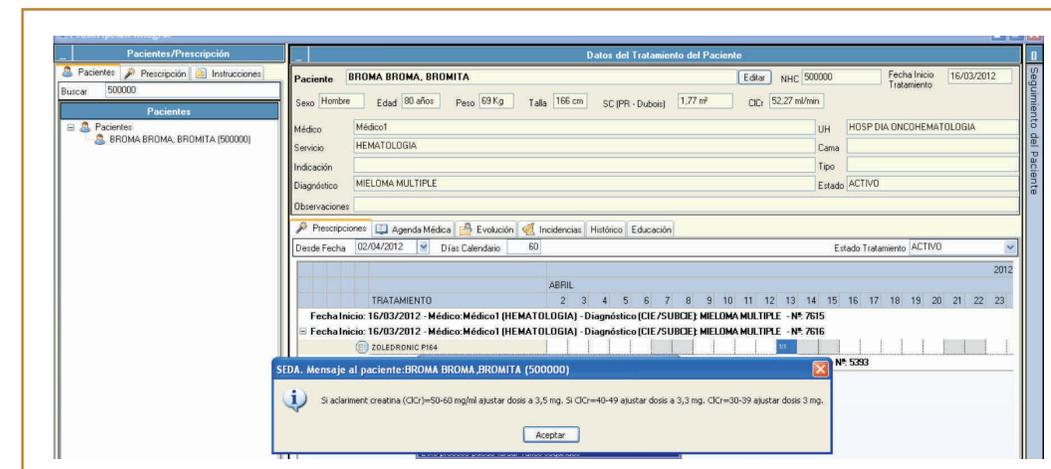


FIGURA 3: ALERTA CLÍNICA DE NECESIDAD DE AJUSTE DE DOSIS POR ACLARAMIENTO DE CREATININA DISMINUIDA. SI TRAS LA PRESCRIPCIÓN DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO Y LA INTRODUCCIÓN DE LA CREATININA SÉRICA, EL PROGRAMA DETECTA UN ACLARAMIENTO DE CREATININA INFERIOR A 60 ML/MIN, SE ALERTA, TANTO EN LA CONFIRMACIÓN QUE REALIZA EL MÉDICO COMO EN LA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA, ACERCA DE LA NECESIDAD DE AJUSTE DE DOSIS

Entrevista clínica

En aquellos pacientes que acuden al Servicio de Farmacia para recoger fármacos cuya dispensación se realiza únicamente en el Hospital, podemos realizar la validación farmacéutica y además una entrevista clínica. En este contacto directo podemos obtener información que no suele constar reflejada en la historia clínica como suplementos vitamínicos o medicina alternativa y muy especialmente ingesta de pomelo por su capacidad inhibidora del CYP3A4 o la hierba de San Juan por ser inductor del CYP3A4 provocando interacciones farmacológicas. Se realizan las correspondientes anotaciones en el curso clínico.

En el Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, el farmacéutico oncohematológico realiza primeras visitas a todos los pacientes que acuden a obtener medicamentos que únicamente se dispensan desde los Servicios de Farmacia. En esta primera entrevista valida los pasos citados previamente (Tabla 1), dispensa la medicación y explica la hoja de información que entrega al paciente¹⁴.

Los pacientes oncológicos atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Farmacia pueden agruparse en dos grandes grupos: aquellos que inician la quimioterapia y aquellos que han recibido quimioterapia previa y por sus efectos adversos, precisan de tratamiento de soporte. A los pacientes "naive" se les refuerza la información recibida haciendo hincapié, por ejemplo, en la hidratación oral para mantener una diuresis adecuada en tratamientos con cisplatino y ciclofosfamida o la coloración de orina, lágrimas y sudor en tratamientos con doxorubina. A los pacientes a los que se dispensa tratamientos de soporte con filgrastim, pegfilgrastim o eritropoyetina, se les interroga acerca de los efectos adversos por quimioterapia pudiendo ofrecerse también recomendaciones nutricionales, orales y escritas, en el control de síntomas del paciente oncológico

(astenia, anorexia, disfagia, náuseas y vómitos, mucositis, estreñimiento, diarrea, xerostomía y disgeusia)¹⁵. También se comprueba que el intervalo entre la quimioterapia y factor estimulante de granulocitos sea superior a 24 h para evitar exacerbar la gravedad de la neutropenia¹⁶. Asimismo se insiste al paciente en la posología y forma de administración con el objetivo que no se produzcan errores en las dosis, se conozca el número de comprimidos a tomar y los horarios y duración del tratamiento, insistiendo en la importancia de la adherencia para obtener la eficacia del tratamiento.

CONCLUSIONES

- La validación farmacéutica de la terapia antineoplásica precisa de sistemas electrónicos para la mejora del cuidado del paciente.
- El programa informático debe contener alertas acerca de la estabilidad química pero también de la validación clínica (indicaciones, ajustes de dosis según parámetros analíticos ...).
- Para evitar fatiga por exceso de alertas únicamente se introducirán en el programa aquellas que aporten valor clínico con aumento de la seguridad y/o eficacia de la terapia antineoplásica del paciente.
- Cada Centro debe establecer el alcance de la validación farmacéutica
- En la entrevista clínica el farmacéutico puede obtener información directamente del paciente. También se interrogará al paciente acerca de información que no suele constar reflejada en la historia clínica como suplementos vitamínicos o medicina alternativa, para evitar interacciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BCCANCER: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/default.htm>
2. National Cancer Comprehensive Network: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
3. National Institute for health and clinical excellence: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byTopic&o=7165>
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>
5. Grupo Español para el desarrollo la Farmacia Oncohematológica (GEDEFO). Documento de consenso para la prevención de errores de medicación en quimioterapia (2001): http://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php?option=com_content&view=article&id=49&Itemid=60
6. British Oncology Pharmacy Association. Guidance to Support BOPA Standards for clinical pharmacy verification of prescriptions for cancer medicines v 1.5. March 2010: <http://www.bopawebsite.org/contentimages/publications/verification.pdf>
7. Mangues, I. Seguridad del paciente oncológico: innovación en la preparación y dispensación. En: Seguridad del Paciente Oncológico. Innovación tecnológica en la cadena terapéutica. Real Academia Nacional de Farmacia, 2010.
8. Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2009; 49: 1213-1220.
9. Martínez Gómez MA, Sendra García A, Ruiz Olmillo O, Mateo Mateo D, Albert Marí A, Jiménez Torres NV. Optimización de la homogeneización de preparaciones de antineoplásicos parenterales para el control de calidad. Farmacia Hospitalaria 2011; 35: 145
10. International Society of Oncology Pharmacists Practitioners (ISOPP). Procedimientos de Validación. En: ISOPP. Estándares de práctica para el manejo seguro de citotóxicos, 2008.
11. Lee Ch. First-Line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with carboplatin and paclitaxel. Fecha de consulta 18 de marzo de 2012: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Lung/default.htm>
12. Lee U. First or Second Line Therapy for Invasive Epithelial Ovarian Cancer using Single-Agent Carboplatin. Fecha de consulta 18 de marzo de 2012. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Gynecology/default.htm>
13. Jiménez Torres NV. Seguridad del Paciente Oncológico: Casos de éxito. Real Academia Nacional de Farmacia, 2011: <http://portalmultimedia.ranf.com/171111/full.php>
14. Grupo Español para el desarrollo de la farmacia oncohematológica (GEDEFO). Dípticos de información al paciente de terapia antineoplásica oral, 2010: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/>
15. Nestlé Healthcare Nutrition: <http://www.oncologianutricion.com/images/destacados/recomendaciones.html>
16. Amgen. Ficha técnica Neupogen. Fecha de revisión del texto: marzo 2011.

Anna Farriols Danés
Hospital Universitario Vall d'Hebrón.
Barcelona
Servicio de Farmacia
afarriol@vhebron.net
Autor para correspondencia

Maria-Josep Carreras Soler
Hospital Universitario Vall d'Hebrón.
Barcelona
Servicio de Farmacia
mjcarreras@vhebron.net

Julio Martínez Cutillas
Hospital Universitario Vall d'Hebrón.
Barcelona
Servicio de Farmacia
julmartinez@vhebron.net

Josep Monterde Junyent
Hospital Universitario Vall d'Hebrón.
Barcelona
Servicio de Farmacia
jmonterde@vhebron.net

CAPÍTULO 03

Sistemas de control en la elaboración de preparados antineoplásicos.

Trazabilidad.



INTRODUCCIÓN

SISTEMAS DE CONTROL Y TRAZABILIDAD ISISH®

CONTROL CUANTITATIVO

CONTROL CUALITATIVO

CONTROL DE CALIDAD FINAL

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

El Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) se comporta como un sistema abierto entendido como un conjunto de elementos que interaccionan con el entorno y entre sí mismos y que se organizan para conseguir el objetivo de una atención de calidad y eficiente de los pacientes mediante el desarrollo de determinados procesos de transformación o generación de servicios.

En este contexto, la innovación tecnológica puede incidir en todos los procesos de la cadena de generación de servicio y en la misma organización.

A nivel de elaboración y fabricación de medicamentos tenemos la tecnología como un instrumento de gestión, seguridad y trazabilidad. Esta herramienta es especialmente útil en las Unidades Centralizadas de preparación de citostáticos donde se tienen que ofrecer controles cuantitativos y cualitativos de todos los preparados.

PUNTOS CLAVE

Los pacientes onco-hematológicos son una población vulnerable a los errores de medicación por la elevada toxicidad de los fármacos citostáticos. La preparación de las mezclas antineoplásicas puede ser un punto generador de errores por la dificultad del proceso. La complejidad de las Unidades de Farmacia Oncológica y el rápido desarrollo en el área Onco-Hematológica obligan a un estricto control de calidad en el proceso de fabricación. Sabemos que los errores de medicación en quimioterapia pueden tener consecuencias graves para los pacientes debido al estrecho margen terapéutico de los antineoplásicos.

Para minimizarlos, es necesario establecer un control de calidad que permita asegurar la concordancia entre la prescripción y el producto elaborado¹⁻⁹.

Con un nivel tecnológico alto, hemos de establecer como objetivo:

- Garantizar la ausencia de contaminación cruzada, es decir, que no se pueda sustituir un fármaco por otro (control cualitativo).
- Trazabilidad ascendente y descendente: registro automático de todas las acciones, operaciones o procesos, usuarios, fechas y horas de preparación, lotes y caducidades de los productos usados en la preparación.
- Control gravimétrico que consiste en un procedimiento de pesada durante (en el proceso de reconstitución) o al finalizar el proceso de preparación para garantizar la dosis preparada.

El Hospital Universitario Vall d'Hebrón (HUVH) ha trabajado en la línea estratégica de implantación de un sistema de trazabilidad y control cualitativo y cuantitativo de todos los preparados de fármacos antineoplásicos y anticuerpos monoclonales. Se trata de un proyecto de innovación tecnológica del Servicio de Farmacia, enmarcado en el Instituto de Recerca Vall d'Hebrón (VHIR),

que ha dado lugar a la invención patentada de ISISH® (Integración de Sistemas de Identificación y Seguridad Hospitalaria).

La investigación y desarrollo se inició en el año 2008. Durante este año inicial se trabajó con la gestión del almacén (entradas de medicamentos, gestión de lotes y caducidades). Durante el año 2009 se desarrolló todo el sistema de elaboración de citostáticos, valorando todas las necesidades técnicas y se validaron todos los procesos. Se realizó, también, la operación de la interface con el sistema de prescripción y validación actualmente disponible en el HUVH, SISINF (Figura1). Durante el año 2010 se inició su implantación en la Unidad de Preparación de citostáticos del CENTRO CANCER DE MAMA del HUVH, entorno más controlado que permitía la revalidación del proceso. En 2011, ya se implantó en todas las Unidades de preparación de citostáticos del HUVH (CENTRO CANCER DE MAMA Y AREA GENERAL)^{10,11}.

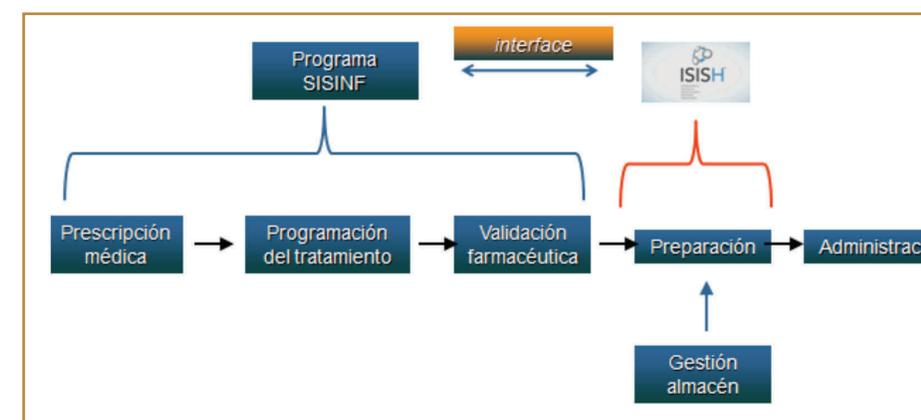


FIGURA 1: INTERFACE DE ISISH® CON EL SISTEMA DE PRESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN SISINF® EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRÓN

Paralelamente, gracias al trabajo con una de las empresas de cabinas de mayor difusión en el mercado español (TELSTAR®), se diseñó un modelo de cabina de flujo laminar vertical (CFLV) que se pudiera adaptar a las necesidades de ISISH®. Este sistema se puede instalar en las cabinas ya existentes (Figura 2) o se puede valorar instalar una "cabina inteligente patentada" de novo (Figura 3). Se trata de unas cabinas que no solo proveen de un entorno de trabajo "estéril", sino que además, mantiene bajo control el proceso de producción que se realiza en su interior mediante un lector de código de barras, báscula, pantalla, cámara, sistema de voz (con auriculares y micrófono) e impresora.



FIGURA 2: CABINA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL ADAPTADA. SERVICIO DE FARMACIA. HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRÓN. ÀREA GENERAL

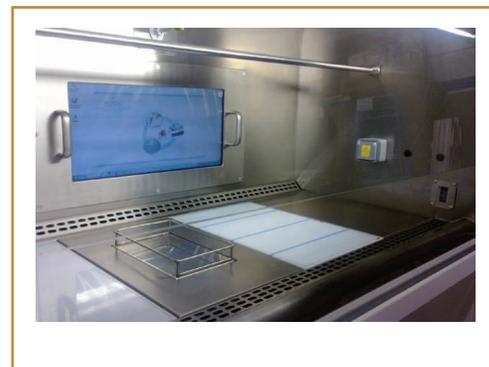


FIGURA 3: CABINA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL.

SISTEMA DE CONTROL Y TRAZABILIDAD ISISH®

TRAZABILIDAD:

- a) Trazabilidad de los medicamentos
- b) Trazabilidad de usuarios, tiempos de preparación, estado de la preparación y ubicación de preparados

TRAZABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La trazabilidad es la capacidad de controlar el rastro, o trazo, individual de los envases, en este caso de los medicamentos, a lo largo de toda la cadena de fabricación hasta su disposición. Resulta imprescindible, disponer de un sistema transparente, fiable y ágil que permita garantizar la calidad del proceso de preparación y la seguridad del paciente.

Por lo tanto, conviene establecer un mecanismo de trazabilidad de toda la cadena de producción. Ante esta premisa, debemos plantearnos que información contienen actualmente los embalajes (primarios o secundarios) de medicamentos:

EMBALAJE SECUNDARIO (cajas)

- Código nacional de los medicamentos
- Identificación del Lote de fabricación y fecha de caducidad
- Código EAN 13: CÓDIGO DE BARRAS. El adoptado por el sector farmacéutico consta de 13 dígitos, de los cuales los dos primeros corresponden al país, el tercero indica que es un

producto farmacéutico, del cuarto al sexto son 000, del séptimo al doceavo hay los dígitos del código nacional y el último es un dígito de control (NO INCLUYE LOTE FABRICACIÓN/ FECHA CADUCIDAD). Así mismo, los estándares de la GS1, organización que surge de la fusión de la EAN International y de la Uniform Code Council (UCC), recomienda utilizar, para garantizar la trazabilidad en el sector de la Salud, el sistema de identificación EAN-128 o GS1-128, capaz de incorporar más información como el número de lote y la fecha de caducidad de cada medicamento. Este sistema de identificación, se puede incorporar en un transportador de la información tipo código de barras lineal, que ocupa mucho espacio en los embalajes o bien en otros tipos de transportadores de tamaño más pequeño como el Datamatrix o el RFID (Figura 4)12-14.



FIGURA 4: TRANSPORTADORES DE INFORMACIÓN

EMBALAJE PRIMARIO (viales)

- Se incluye, como mínimo, el nombre del medicamento, LOTE DE FABRICACIÓN, fecha de caducidad, vía de administración y el contenido expresado en peso, volumen o unidades.
- Muchas veces no hay el código de barras; el uso del código de barras en la preparación de citostáticos puede mejorar la seguridad del paciente y reducir errores de medicación. Aunque sería un sistema poco costoso y fácil de implantar, tenemos que destacar los inconvenientes que impiden aplicar de manera sencilla este sistema de identificación.

Como hemos comentado en el mercado Español, los códigos de barras están en el embalaje secundario y no en los primarios que serán los que realmente se introducirán en la cabina de flujo laminar vertical (CFLV). Este problema se presenta por la medida del código de barras, demasiado grande para muchas etiquetas que actualmente identifican los viales de citostáticos.

ISISH® controla la trazabilidad de lotes sin necesidad de reetiquetar con códigos de barras (básicamente mediante el control por voz o bien con el código de barras (EAN 13 o 128 si se dispone), no hay ningún vial reetiquetado individualmente por lo que suprimimos el aumento de carga de trabajo que supone y el riesgo de error que supone realizar un etiquetado de viales. El reetiquetado supone una validación posterior, ya que un error o un mal etiquetado pueden comprometer todo el proceso.

GESTIÓN DE ALMACENES Y TRAZABILIDAD:

Para la recepción del pedido, primero, se selecciona el número de pedido recibido. El técnico responsable, utilizará para la selección de la Especialidad Farmacéutica el código de barras EAN 13 que hay en el embalaje secundario del medicamento. Una vez seleccionado el medicamento, se tiene que introducir en el sistema la cantidad recibida, la fecha de caducidad y el lote correspondiente.

El pedido se debe colocar en el almacén de forma organizada por LOTES, utilizando los separadores y los contenedores necesarios. La organización del almacén por lotes, supone una estructuración del almacén y un riguroso control del orden por parte de los usuarios.

Al iniciar una serie de preparación, se tiene que realizar un traspaso de la medicación del almacén de la farmacia al interior de las cabinas de flujo laminar (sub-almacén cabinas). Se lee el código de barras EAN 13 que hay en el embalaje secundario del medicamento (para esta operación se utiliza habitualmente el "TERMINAL DE MANO" inalámbrico).

Una vez seleccionado el medicamento, se debe identificar el LOTE/LOTES que se quieren traspasar. Finalmente se debe introducir la cantidad necesaria de viales que se desean traspasar.

Si el vial utilizado/presentado está caducado, el sistema alerta con un mensaje y no permite continuar. De la misma manera, si dos especialidades farmacéuticas distintas presentan un lote semejante (misma serie de números), el sistema alertaría con un mensaje y no permite continuar.

De esta manera, de forma automática, el sistema saca medicamentos del almacén de farmacia y los reubica en el sub-almacén de cabinas de preparación, con control de lotes y fechas de caducidad. En todo momento se pueden sacar informes de la medicación disponible en el sub-almacén cabinas. De igual modo, si se trabaja con más de una cabina dentro del sub-almacén de cabinas, una vez iniciada la serie de preparación, el sistema también discierne donde se están generando los restos de medicación y permite, en caso necesario el traslado de restos entre cabinas (Figuras 5 y 6).



FIGURA 5: GESTIÓN DE LOS RESTOS DE LAS DISTINTAS CAMPANAS. PROGRAMA ISISH®

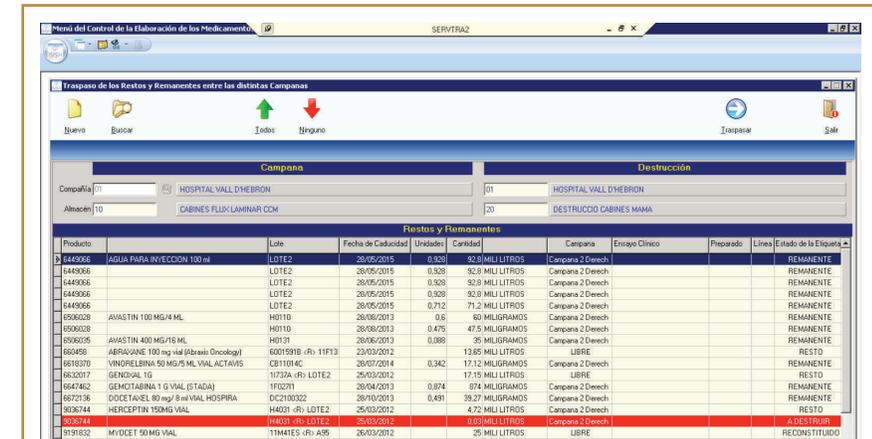


FIGURA 6: TRASPASO DE RESTOS ENTRE CAMPANAS E UBICACIÓN DE RESTOS. PROGRAMA ISISH®

Antes de iniciar una nueva preparación si hay resto de cistostático disponible el sistema genera un aviso para que se utilice (mensaje: ¡ATENCIÓN! Hay incompleto juntamente con un círculo rojo de alerta, Figura 7).

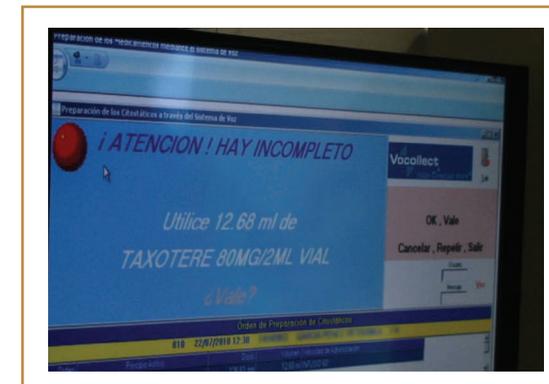


FIGURA 7: MUESTRA EL MENSAJE DE AVISO DE DISPOSICIÓN DE RESTOS. PROGRAMA ISISH®

Con el sistema ISISH-VOICE® durante todo el proceso de preparación, el técnico recibe instrucciones de elaboración mediante un sistema de VOZ (sistema de voz "VERBIO speech technologies®" mediante auriculares) y por una pantalla integrada o anexada a la CFLV. Asimismo el técnico confirma sus acciones y da instrucciones al sistema por medio de un micrófono (Figura 8).



FIGURA 8: MICRÓFONO Y AURICULARES SISTEMA VOICE®. PROGRAMA ISISH®.

Con el software de voz, el sistema interactúa con el técnico y/o enfermera de preparación. El sistema mediante la pantalla táctil y mediante el sistema de VOZ, indica el lote o lotes que se deben usar en la preparación del paciente seleccionado. El técnico debe confirmar el mensaje mediante la lectura del lote estampado en el envase primario (solamente la serie de números).

El sistema ISISH dispone de un amplio maestro y para cada Especialidad Farmacéutica hay un campo denominado DESCRIPCIÓN PARA VOZ. Lo que se haya introducido en ese campo es lo que la Voz dirá al personal técnico/enfermería.

Como ejemplo de vocabulario preestablecido en el software ISISH VOICE®:

- OK, para aceptar las órdenes.
- ARRIBA y ABAJO para seleccionar el paciente o para seleccionar un citostático dentro de la preparación de un paciente.
- OTRO, para seleccionar otro lote de la misma Especialidad.
- ALTERNATIVA, para cambiar de marcas dentro de un mismo medicamento o bien para cambiar de medicamento dentro de un mismo principio activo (opción sólo disponible para cambios previamente autorizados en el maestro de productos).
- RESTO, para realizar el aprovechamiento de viales.
- SALIR, para salir del sistema, sin necesidad de utilizar la pantalla/teclado de ordenador.
- CANCELAR, para salir de la preparación de un paciente concreto.

Mediante todo este procedimiento se logra la trazabilidad ligada al paciente (Figura 9).

Nombre Paciente	Fecha y Hora de Administración	Código	Descripción de la Especialidad Farmacéutica (EF) Utilizada	Estado de la Preparación	Fecha y Hora de Preparación	Operador	Ubicación (CABINA)	Lote	Cantidad	Dosis	Volumen
...

FIGURA 9: INFORMES DE TRAZABILIDAD: NHC, NOMBRE DEL PACIENTE, FECHA Y HORA DE ADMINISTRACIÓN, CÓDIGO Y DESCRIPCIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA (EF) UTILIZADA, ESTADO DE LA PREPARACIÓN (EN ESTE CASO CALIDAD SUPERADA), FECHA Y HORA DE PREPARACIÓN, OPERADOR (USUARIO QUE REALIZA LA PREPARACIÓN), UBICACIÓN (CABINA), LOTE Y CADUCIDAD DE LA EF UTILIZADA, DOSIS Y VOLUMEN. PROGRAMA ISISH®.

TRAZABILIDAD DE USUARIOS, TIEMPOS DE PREPARACIÓN, ESTADO DE LA PREPARACIÓN Y UBICACIÓN DE PREPARADOS

ISISH-USERS® permite la parametrización de toda la seguridad del sistema, puestos de trabajo, puntos de acceso y rol del usuario, centros de producción, y un extenso log de todas las acciones que realiza cada usuario en el sistema, ofreciendo los elementos necesarios para la trazabilidad.

Una de las partes más importantes de este punto, es la trazabilidad de las operaciones, para ello se capturan y se guardan todas las operaciones que realiza el técnico (hora de preparación), así como el diálogo mantenido entre el sistema y éste. El usuario, previamente al inicio de la serie de preparación, debe escanear su tarjeta identificativa (Figura 10). De esta forma disponemos del usuario, area de preparación y cabina de preparación para cada preparado.



FIGURA 10: MUESTRA LA IDENTIFICACIÓN DEL USUARIO. PROGRAMA ISISH®

En el sistema, también podemos distinguir entre diversos los diversos estados de los preparados: pendiente de preparación, en proceso de preparación, preparada pero pendiente de control gravimétrico final, entre otros.

CONTROL CUANTITATIVO

El objetivo es transformar volumen en peso (densidad) y garantizar la dosis preparada. Este peso se calcula mediante la densidad que presenta cada citostático en cada una de las presentaciones comerciales disponibles. La mayoría de veces son muy semejantes, pero pueden variar ligeramente. Estas densidades, sin embargo, no sirven para diferenciar los citostáticos entre sí, ya que muchos de ellos presentan densidades muy próximas a 1 g/ml, con la excepción de algunos citostáticos como la fotemustina (0.88 g/ml), el paclitaxel (0.92 g/ml), el tenipósido (0.94 g/ml) y la carmustina (0.98 g/ml) 15.

La gravimetría es una técnica para el control cuantitativo que consiste en determinar la dosis exacta de citostático por peso, comparando el peso del citostático dosificado, por diferencia entre el peso del contenedor antes y después de la incorporación de la dosis¹⁶⁻¹⁷.

Este contenedor puede ser:

- Jeringa intermedia: antes de su adición al contenedor final.
Ventaja: permite la rectificación de la dosis en el caso de errores.
- Jeringa final: en el caso de las preparaciones que no requieren dilución posterior.
Ejemplos: preparación de azacitidina SC.
- Diluyente final: en el caso de las diluciones. En este caso, el peso previo es el del contenedor mas el diluyente sin citostático y el peso posterior es el del contenedor más diluyente y citostático. Por lo que se realiza la pesada antes y después de la adición del fármaco. Simultáneamente, el sistema permite recalcular el volumen real del suero (aplicando la densidad del suero y restándole la tara del envase). Este volumen real queda reflejado en la etiqueta (Figura 11).

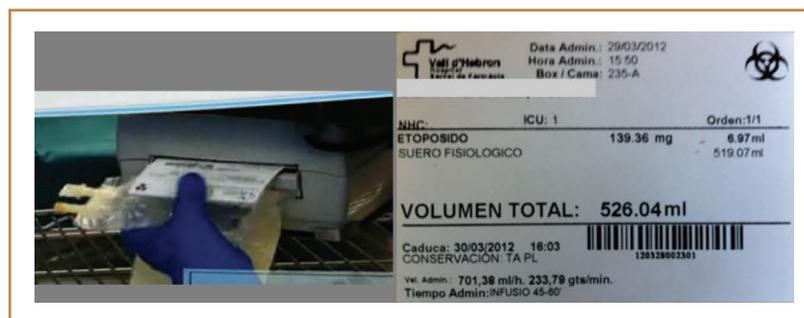


FIGURA 11: ETIQUETA DE LOS PREPARADOS. PROGRAMA ISISH®

El control de calidad puede realizarse también en los casos en los que el Servicio de Farmacia trabaje con alargadera para la preparación de citostáticos. En el maestro de productos también pueden introducirse los pesos de las distintas alargaderas existentes en el mercado.

Si el peso no es correcto (el margen de tolerancia se define en el maestro para cada tipo de citostático) el sistema impide la salida del preparado y si es correcto saca la etiqueta automáticamente. En el momento preciso en el que se termina la preparación el sistema genera la etiqueta del producto. De esta forma evitamos errores en el etiquetaje del preparado. La etiqueta, contiene el código de barras que identifica el preparado y también dispone de un campo de información de velocidad de administración; en nuestro centro, y adaptándonos a las características de programación de las bombas de perfusión disponibles, si la bomba es portátil ambulatoria el cálculo se hace en ml/24h y si no es una bomba portátil ambulatoria se calcula en ml/h (Figura 11).

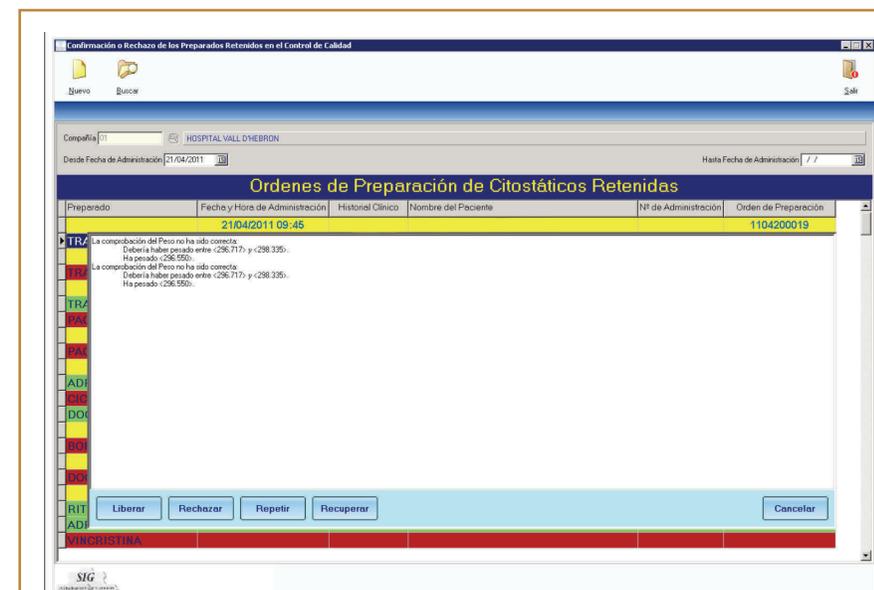


FIGURA 12: CONTROL DE CALIDAD FINAL DE LAS PREPARACIONES QUE HAN QUEDADO RETENIDAS. PROGRAMA ISISH®

Con ISISH® hay también un control en la reconstitución de viales liofilizados. Un error en este proceso puede llevar fácilmente a dosificaciones muy distintas de las teóricas, porque la variación en la cantidad de volumen del diluyente hace variar de forma importante la concentración de principio activo y sin embargo no hace variar prácticamente la densidad el producto reconstituido (según hemos observado en pruebas internas realizadas en nuestro centro). Puede hacerse previamente al proceso de fabricación cuando los viales no están asignados a un paciente en concreto (proceso llamado reconstitución previa) o bien puede hacerse en el proceso de fabricación para un paciente en concreto. De ambas formas, se controla por gravimetría el volumen de diluyente añadido. En el caso de no ser correcto el peso por falta de diluyente, el sistema indica al técnico lo que debe añadirse de más y vuelve a repetirse el control gravimétrico una vez se

ha añadido la cantidad exacta de diluyente que falta. En el caso de realizar una dilución errónea por exceso de diluyente, bajo validación farmacéutica, puede decidirse reutilizar el medicamento recalculando la nueva concentración resultante o bien rechazar el medicamento. El margen de error está establecido previamente en el maestro de productos.

Por otro lado ISISH® también nos permite la llamada “pesada en continuo” para poder pesar individualmente cada uno de los componentes que se introducen en un contenedor (mezclas de n componentes en un contenedor). Ejemplo: preparación de triple intratecales o de esquemas tipo EPOCH.

CONTROL CUALITATIVO

El control cualitativo en la fabricación se puede conseguir sin la necesidad de etiquetar los viales de las Especialidades Farmacéuticas una a una. Paralelamente el sistema también puede trabajar etiquetando los viales o bien de una forma mixta, por ejemplo el Servicio de Farmacia puede optar con etiquetar los medicamentos de ensayo clínico y no etiquetar las especialidades farmacéuticas usadas en los pacientes no incluidos en ensayos clínicos. Para el control de calidad, cuando no se etiquetan viales, se utiliza el lote impreso o codificado en el envase primario. El sistema tiene conocimiento de los lotes que hay en el subalmacén cabina y a qué especialidades pertenecen.

En el caso de los viales etiquetados el control de calidad se realiza leyendo el código de barras de la etiqueta (sería un código de barras tipo EAN128 que incorporaría lote y fecha de caducidad). En el caso de los sueros, se puede utilizar el código EAN 13, asegurando así que el suero que usamos en la dilución es el correcto (composición correcta y volumen correcto).

CONTROL DE CALIDAD FINAL

El farmacéutico valida mediante el programa ISISH® las preparaciones que han quedado retenidas debido a que han superado el margen de tolerancia definido en el maestro de productos para cada citostático en el control gravimétrico final (Figura 12).

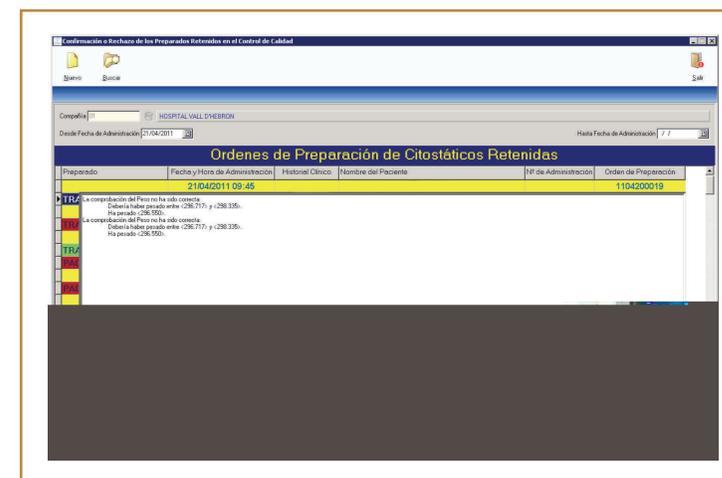


FIGURA 12: CONTROL DE CALIDAD FINAL DE LAS PREPARACIONES QUE HAN QUEDADO RETENIDAS. PROGRAMA ISISH®.

En esta situación el farmacéutico puede actuar de distintas maneras:

- La preparación se puede liberar y dispensar, bajo criterio del farmacéutico.
- Si la preparación está por debajo del margen inferior establecido, por lo que no se llega al peso mínimo, se puede calcular la diferencia y añadir volumen.
- Si se supera el margen superior establecido, al conocer el volumen real de diluyente y la cantidad real de citostático añadido, se puede recalcular la concentración de la preparación y retirar volumen (volumen que incluye fármaco y diluyente).
- Se puede repetir la preparación.

El sistema también mantiene trazabilidad, mediante registro electrónico, de esta validación farmacéutica final y las acciones realizadas tras la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schwappach DLB, Wernli M. Medication errors in chemotherapy: incidence, types and involvement of patients in prevention. A review of the literature. *Eur J Cancer Care*, 2010; 19: 285-292
- Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process *Int J Qual Health Care* 2006; 18 (1): 9-16
- Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci* 2001; 23 (3): 102-106
- Harvard L, Bonan B, Huen JM, Roche Y, Prognon P Le contrôle de qualité en unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques: mythe ou réalité? *STP Pharma Prat* 2005;15(2):148-60
- Flynn E, Pearson R, Barker K. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1997, 54: 904-12.
- Bateman R, Donyai P Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme *Qual Saf Health Care* 2010;19(5):1-6
- Anoz L, Albert A, López A, Serrano A, Jiménez NV. Chemoterapy preparation errors in a centralized IV admixures unit. 7th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Vienna, Austria, 20-22 Marzo 2002
- Vuelta M, Calabuig M, Jornet S, Canadell L, Riera G, Chumillas E et al. Evaluación de la calidad en el proceso de utilización de fármacos peligrosos: prescripción y preparación. *Farm Hosp* 2005; 29 (2): 119-125
- International Society of Oncology Pharmacists Practitioners. Estándares de Practitioners. Validación farmacéutica. En: International Society of Oncology Pharmacists Practitioners. Estándares de Practitioners Estándares de Práctica ISOPP para el manejo seguro de citóxicos. 2009. p. 47-50.
- Grupo TECNO. SEFH. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/tecn/index>
- A Fariols, MJ Carreras. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Seguretat del pacient. Programa de millora de la seguretat del procés de preparació i administració de la quimioteràpia: traçabilitat i control. XV Jornadas de la Societat Catalana de Farmàcia clínica, 2009.
- Asociación Española de Codificación Comercial. Recomendaciones AECOC para la Trazabilidad en el sector salud. Manual de implantación del sistema GS1. Disponible a: <http://www.aecoc.es/> Consultado el 01-03-2012
- GS1. General specifications 2008. Version 8.0. Disponible a: http://www.amece.org.mx/amece/Documentos/estandares/estandares%20identificacion/GenSpec_v8_i2.pdf Consultado el 01-03-2012
- Lovis C Traceability in healthcare: crossing boundaries *Yearb Med Inform* 2008:105-13
- Ritter H, Trissel L, Anderson RW, Moyer L, Morales JS Electronic balance as quality assurance for cytotoxic drug admixtures *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53:2318-20
- Pontón JL, Molina A, Vinent J, Muñoz C. Control de calidad de la preparación de citostáticos. XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Barcelona, 2002
- Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, Bureau A, Mouawad C, Chaillot B. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy? *Biomed. Pharmacother*, 2011; 65: 17-21

Natàlia Creus Baró
Hospital Clínic de Barcelona
Servicio de Farmacia
ncreus@clinic.ub.es

CAPÍTULO 04

Sistemas de control en la elaboración de preparados antineoplásicos.



INTRODUCCIÓN

SISTEMAS DE CONTROL Y TRAZABILIDAD: CÓDIGO DE BARRAS

SISTEMAS DE CONTROL GABIMÉTRICO

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

La incorporación por parte de los Servicios de Farmacia de las nuevas tecnologías en el proceso de preparación de los medicamentos con el objetivo de maximizar la calidad, la seguridad y la eficiencia de dicho proceso debe ser una prioridad en la actualidad. Esta prioridad se convierte en una necesidad en el caso de los tratamientos antineoplásicos dadas sus conocidas particularidades: fármacos de margen terapéutico estrecho, alta complejidad, elevado coste y en constante evolución.

PUNTOS CLAVE

- El proceso de elaboración de preparados antineoplásicos es complejo y requiere del máximo soporte tecnológico para garantizar la calidad del tratamiento y la seguridad del paciente.
- Los principales objetivos de la implantación de los sistemas de control en el proceso de la elaboración son: reducir los errores de medicación y garantizar la trazabilidad y el control de calidad de las preparaciones elaboradas.
- Para optimizar la trazabilidad en los procesos de preparación y/o administración es indispensable disponer en forma codificada de la información del lote y de la caducidad en el vial o unidad de dispensación.
- El reetiquetado de los viales con código de barras con lote y caducidad, la tecnología de la voz, la identificación por ubicación o la automatización/robotización representan los sistemas tecnológicos más avanzados que permiten garantizar la trazabilidad y la máxima seguridad en el proceso de elaboración.
- Un primer paso en la implantación de sistemas de control en la preparación de fármacos antineoplásicos es el control gravimétrico. Supone un sistema de control relativamente fácil de implantar aunque por sí solo no garantiza un control de calidad absoluto, porque las densidades de la gran mayoría de citostáticos son prácticamente iguales (≈ 1 g/dL).

Los errores en quimioterapia, titulares de prensa en más de una ocasión¹, pueden tener consecuencias muy graves ya que los fármacos antineoplásicos tienen un margen terapéutico muy estrecho. Si bien las dosis erróneamente altas pueden comportar la aparición de toxicidad grave, incluso la muerte, recibir dosis inferiores a las necesarias puede conducir a una falta de respuesta terapéutica y a la consiguiente progresión de la enfermedad². Por otro lado, las órdenes médicas de tratamientos quimioterápicos tienen un grado de complejidad elevado y requieren un cálculo muy preciso de la dosis (en función de la superficie corporal o del peso). Los ajustes de dosis debidos a condiciones como leucopenia, trombocitopenia, insuficiencia renal o mucositis son muy frecuentes y, normalmente, van asociadas a pautas de hidratación y medicación adyuvante, indispensables en la prevención de los efectos tóxicos de los citostáticos. No menos importante es el hecho de que se trata de un área en constante evolución: la aparición de nuevos fármacos, de nuevas indicaciones para fármacos ya comercializados, la coexistencia de protocolos de investigación y protocolos asistenciales, así como

la variabilidad de dosis de un mismo fármaco en función de la patología de que se trate, son factores que dificultan la seguridad en el proceso de utilización de medicamentos citostáticos.

Teniendo en cuenta la gran repercusión clínica y económica de los errores de medicación en este campo, así como la vulnerabilidad del sistema de utilización de medicamentos citostáticos, la implantación de un programa de prescripción electrónica asistida (PEA) en quimioterapia sigue siendo una de las principales estrategias para la prevención de los errores de medicación.

Los datos publicados sitúan la implantación de la PEA entre el 22,7 y el 27,7% de los hospitales españoles, aumentando hasta el 31,5% si nos centramos en el área de oncología/quimioterapia^{3,4}. En cambio, sólo el 13,4 % de los hospitales españoles incorporan algún tipo de control basado en tecnologías en el proceso de la elaboración de los citostáticos⁵.

Por lo tanto, es importante seguir trabajando en la línea estratégica promovida por la Iniciativa 2020 de la SEFH, de implantación de sistemas informáticos integrados y de sistemas que faciliten el control, la trazabilidad y la seguridad en el proceso de preparación y/o manipulación de medicamentos de riesgo y/o preparación compleja. Asimismo, conviene resaltar que, como farmacéuticos, debemos asegurar que la aplicación de nuevas tecnologías se traduce en una utilización más efectiva y segura de los medicamentos⁶ y, por lo tanto, es necesario tener un buen concomitamiento de la tecnología así como de los requisitos a exigir para poder obtener los resultados esperados tras su implantación. En este sentido destacar el trabajo publicado por el grupo tecno de la SEFH, criterios de evaluación de las nuevas tecnologías aplicadas al servicio de farmacia, sentando unas bases o requisitos mínimos a cumplir para cada nueva tecnología evaluada (Tabla 1)^{7,8}.

Requisitos técnicos del sistema	I	R	S
Edición de las hojas de preparación, incluyendo al menos los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Identificación del paciente ▪ Localización en el hospital ▪ Fecha de elaboración ▪ Nombre y firma del manipulador ▪ Para cada preparación: vehículo, volumen, medicamento, diluyente y volumen si requiere reconstitución, dosis y volumen que la contiene, y número de viales necesarios ▪ Lote de los medicamentos ▪ Lote de elaboración ▪ Condiciones de conservación hasta su dispensación ▪ <i>Modus operandi</i> e instrucciones especiales de preparación si procede ▪ Campo de observaciones para el personal técnico que prepara la dosificación 			

TABLA 1: MUESTRA DE LOS REQUISITOS QUE DEBE CUMPLIR UN PROGRAMA DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA ASISTIDA (PEA) EN QUIMIOTERAPIA, POR LO QUE SE REFIERE AL PROCESO DE ELABORACIÓN⁸

SISTEMAS de CONTROL TRAZABILIDAD: código de barras

Conocer la trazabilidad de cada lote utilizado para la preparación de fármacos antineoplásicos, así como la trazabilidad del producto final, es un punto clave para garantizar la calidad del proceso de preparación y la seguridad del paciente.

El principal requisito para establecer un sistema de trazabilidad es disponer y registrar la información del lote y la caducidad, además del código nacional (que identifica el principio activo y la presentación), en todas las fases del proceso de elaboración/administración.

La LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios⁹, en su capítulo V se ocupa de la trazabilidad de los medicamentos. Si bien establece la necesidad de garantizar por parte de los laboratorios farmacéuticos la identificación de cada unidad a lo largo de su recorrido, no se especifica como se desarrollará este punto ("según se fije reglamentariamente"). La situación a fecha de hoy es que muy pocos los laboratorios farmacéuticos incluyen dicha información en el vial o en la unidad de dispensación.

SISTEMA DE CONTROL DE TRAZABILIDAD MEDIANTE GENOMI OMISIGA®: CÓDIGO DE BARRAS

Este sistema de PEA cuyo módulo de elaboración está bastante desarrollado, soluciona la deficiencia anteriormente descrita (falta de información sobre el lote y caducidad en vial unitario) mediante el reetiquetado de los viales con un código de barras EAN128. En la Tabla 2 se resumen los principales tipos y características de los códigos de barras utilizados en el sector farmacéutico.

LINEALES	<p>EAN13</p>  <p>8 412345 678905</p>	<p>Código de longitud FIJA de 13 dígitos.</p> <p>Se utiliza en todo el mundo para las mercaderías al por menor y también en el sector farmacéutico.</p> <p>Los 6 primeros dígitos representan país y empresa, los siguientes 6 dígitos representan el producto (código nacional en el caso de las especialidades farmacéuticas) y el restante es el dígito control.</p>
	<p>EAN128</p> 	<p>Código de longitud VARIABLE (máximo 128 caracteres). Puede incluir: dígitos (0-9), letras (A-Z, minúsculas y mayúsculas) y todos los caracteres estándares ASCII.</p> <p>En el sector farmacéutico se utiliza en el embalaje primario e incluye medicamento, lote de fabricación, fecha de caducidad, vía de administración y el contenido expresado en peso, volumen o unidades.</p> <p>Se divide en tres subconjuntos: A, B y C. Tiene una densidad muy buena y tiene un dígito control que ofrece más seguridad en la lectura.</p>
BIDIMENSIONALES	<p>QR</p> 	<p>Matriz de puntos o código de barras bidimensional.</p> <p>Puede ser sólo numérico, alfanumérico, binario, con capacidad para 7089, 4296, 2953 caracteres respectivamente.</p> <p>Capacidad de almacenar mucha información en poco espacio, se está empezando a incorporar en el sector farmacéutico en el etiquetado de la unidad o vial.</p>

TABLA 2: TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS CÓDIGOS DE BARRAS

SISTEMAS DE CONTROL EN LA ELABORACIÓN DE PREPARADOS ANTINEOPLÁSICOS.

En el momento de la recepción del pedido en el área de elaboración de mezclas estériles del Servicio de Farmacia, se introduce en el sistema la información referente al lote y caducidad del medicamento que se dispone a almacenar, generándose etiquetas de código de barras para cada vial recibido. Posteriormente, se procede al desembalaje, reetiquetado y almacenamiento del vial unitario ya etiquetado (Figura 1).

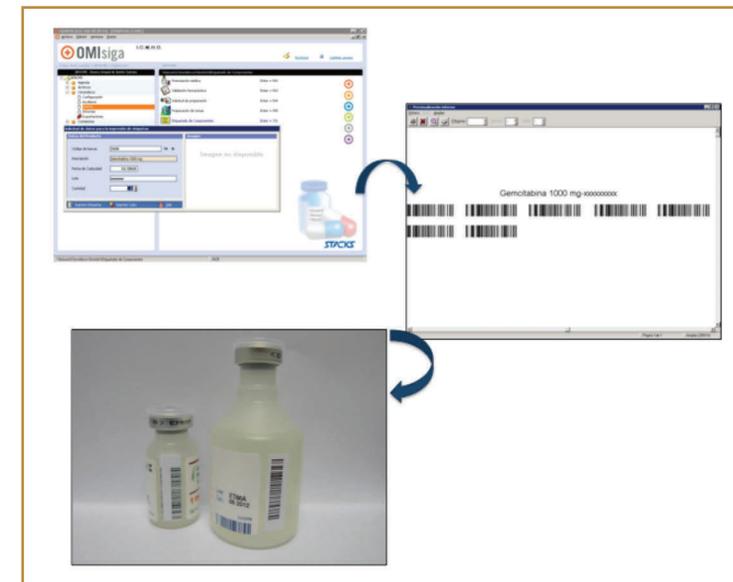


FIGURA 1: PROCESO DE REETIQUETADO DE LOS VIALES

Cuando se procede a la preparación de un fármaco antineoplásico, se genera previamente una hoja de elaboración y una etiqueta identificativa (Figura 2). En la hoja de elaboración se indica el material y el volumen correspondiente a la dosis a preparar, así como los pasos a seguir en la elaboración del medicamento antineoplásico. Asimismo, la etiqueta identificativa además de contener toda la información necesaria (identificación del paciente, composición de la mezcla, condiciones de conservación y caducidad), también contiene un código de barras generado internamente, que informa del paciente, fármaco, dosis y fecha de administración y permite iniciar el proceso de preparación y posteriormente el de administración.

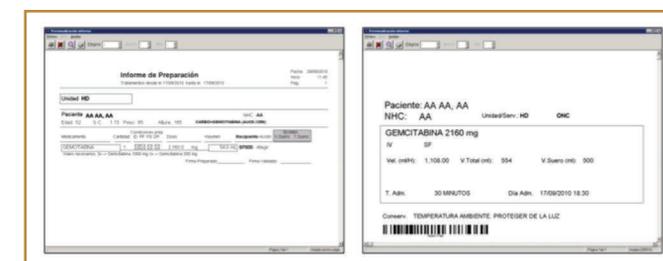


FIGURA 2: HOJA DE PREPARACIÓN Y ETIQUETA IDENTIFICATIVA

El proceso de elaboración se inicia con la lectura del código de barras de la etiqueta de preparación. El programa dispone de la hoja de elaboración informatizada. Así pues, al seleccionar una determinada preparación, se muestra la pantalla de elaboración, mediante la que el sistema requiere y determina los pasos a seguir hasta obtener el producto final (que también integra, como se expondrá más adelante, un sistema de control gravimétrico).

Así, la elaboración de un fármaco antineoplásico conlleva (Figura 3):

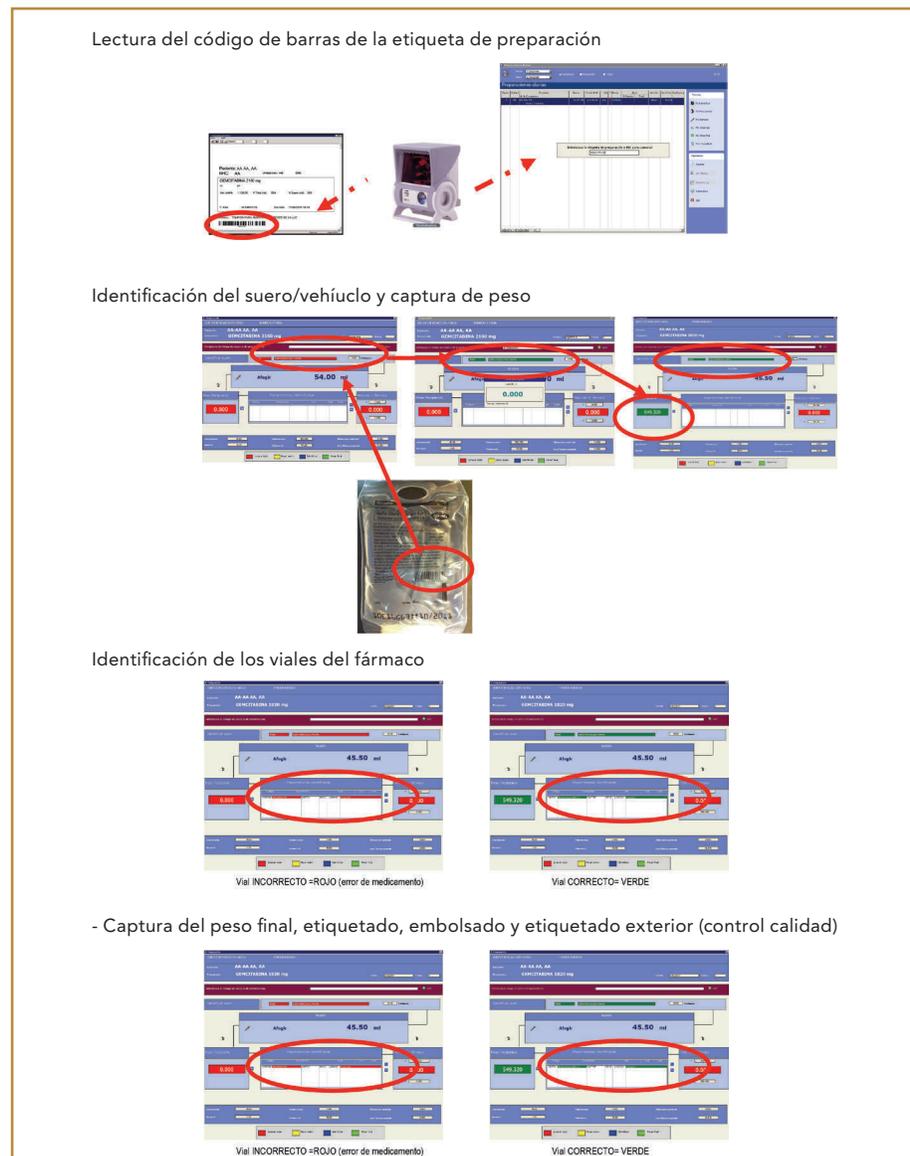


FIGURA 3: PROCESO DE ELABORACIÓN DE UN FÁRMACO ANTINEOPLÁSICO

1. Identificación del suero/vehículo
2. Captura del peso del suero /vehículo (control gravimétrico)
3. Identificación de los viales del fármaco que se utilizarán para dicha preparación
 - a) Control de calidad:
 - I. Si el vial utilizado/presentado no corresponde al fármaco que se está preparando, el sistema alerta visualmente (en ROJO) → Se evita la contaminación cruzada.
 - II. Si el vial utilizado/presentado está caducado, el sistema alerta con un mensaje y no permite continuar.
 - b) Trazabilidad: el sistema informático registra el lote utilizado en cada una de las preparaciones.
 - I. Permite conocer los lotes utilizados para un paciente concreto.
 - II. Permite conocer los pacientes que han recibido un determinado lote.
4. Captura del peso final (control gravimétrico).
5. Etiquetado de la preparación.
6. Embolsado y etiquetado exterior con la etiqueta de conformidad de control de calidad.

En la Figura 4 se muestra como se integra el proceso de administración de los citostáticos, para cerrar el circuito y poder garantizar totalmente la trazabilidad y el control de calidad.

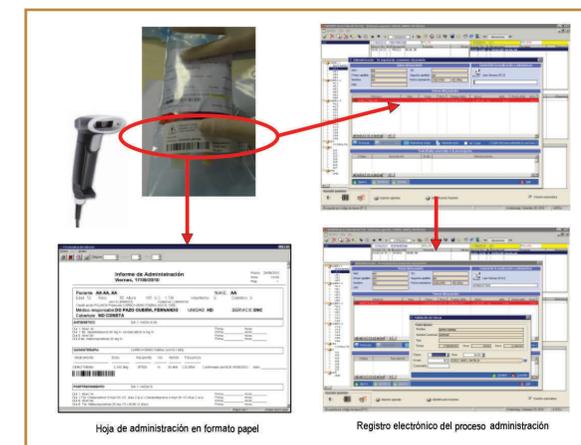


FIGURA 4: PROCESO DE ADMINISTRACIÓN INCORPORANDO EL CÓDIGO DE BARRAS



A tener en cuenta:

- PROS: Este sistema de control permite garantizar el control de calidad y la trazabilidad de los fármacos antineoplásicos.
- CONTRAS:
 - El reetiquetado es el paso limitante del proceso
 - Un error en el reetiquetado compromete todo el sistema anteriormente descrito (si no se detecta)
 - Conlleva un aumento de la carga de trabajo
 - Enlentece el proceso de preparación
- Algunos laboratorios farmacéuticos han empezado a incorporar la información del lote y de la caducidad en el vial unitario mediante códigos de barras bidimensionales. Esta iniciativa facilitará y simplificará mucho la implantación de sistemas de trazabilidad en la preparación de medicamentos antineoplásicos en nuestro entorno (Figura 5).



FIGURA 5: EJEMPLO DE ETIQUETA DE VIAL CON CÓDIGO DE BARRAS BIDIMENSIONAL QUE IDENTIFICA LOTE Y CADUCIDAD

CALIDAD: control gravimétrico

El control gravimétrico o de pesada parece ser el más fiables para garantizar que la dosis preparada es correcta^{10,11}.

La base del control gravimétrico de las preparaciones de los medicamentos citostáticos radica en la conversión de unidades en base a la densidad de cada fármaco. La dosis del fármaco a preparar corresponde a un volumen determinado (mediante la concentración del fármaco) y dicho volumen se traduce en un peso determinado (mediante la densidad del fármaco).



SISTEMA DE CONTROL GRAVIMÉTRICO MEDIANTE GENOMI OMISIGA®

El módulo de elaboración de este sistema de PEA automatiza el proceso de conversión de unidades anteriormente descrito.

La información y herramientas necesarias para llevar a cabo dicho sistema de control son (Figura 6):



FIGURA 6: SISTEMA DE CONTROL GRAVIMÉTRICO

- Datos imprescindibles del fármaco antineoplásico: concentración, densidad y margen de error aceptado.

Algunas consideraciones:

- Las densidades de la mayoría de los citostáticos están alrededor de 1 g/mL.
- La densidad de un mismo principio activo puede variar en función de la presentación y del laboratorio fabricante.
- Es importante poder definir el margen de error aceptado en la pesada por medicamento. La experiencia en nuestro centro nos ha permitido ajustar el margen de error entre 3% (94% de los fármacos que se preparan) y un 5% en función del fármaco¹².
- Equipos necesarios: balanza conectada al sistema de PEA.

Algunas consideraciones:

- Para facilitar el proceso de pesada la balanza se sitúa dentro de la cabina de flujo laminar vertical y debe tener un plato de pesada suficientemente grande.
- Se debe configurar la balanza en la opción de entorno de trabajo inestable/muy inestable para optimizar su estabilización (una mayor superficie de pesada implica más exposición al flujo de la cabina y más dificultad de estabilización del peso).

- Para agilizar dicho proceso, en nuestro centro se pesa el vehículo/suero y luego el vehículo más el fármaco. Esto supone que en caso de error de sobredosificación la preparación no puede ser utilizada. Cuando se inició el desarrollo del sistema de control se valoró y probó pesar sólo el volumen del fármaco (jeringa vacía y jeringa cargada), pero se desestimó la opción por ser muy lenta la estabilización del peso de la balanza al pesar la jeringa y por entretener el proceso en exceso.

A tener en cuenta:

- PROS: El control gravimétrico parece el más fiable para detectar los errores de dosificación y su implementación (de forma más o menos integrada con el PEA) es relativamente fácil y económica.
- CONTRAS: El control gravimétrico como único sistema de control, no permite garantizar un control de calidad máximo porque no permite detectar la contaminación cruzada (ya que no existen grandes diferencias entre las densidades de los diferentes fármacos).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knox RA. Response is slow to deadly mixups. Too little done to avert cancer drug errors. Boston Globe.1995; Jun 26:29,33.
2. Cohen MR, Anderson RW, Attilio RM, Green L, Muller RJ, Pruemer JM. Preventing medication errors in cancer chemotherapy. Am J Health-Syst Pharm 1996; 53: 737-746.
3. Bermejo T, Pérez Menéndez C. Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España. Farm Hosp 2007; 31:17-22.
4. Rubio M, Aldaz R, García C, Valladolid A. Características de la prescripción electrónica asistida en hospitales españoles. Farm Hosp 2005; 29:36-40.
5. Grupo Tecno. SEFH. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhgrupotrabajo/grupodetrabajo_introducción.php?idgrupo=1
6. Bermejo T. Grupo Tecno. Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario. Farm Hosp 2010;34:56-58.
7. Grupo TECNOC. SEFH. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/tecnoc/index.php?option=com_content&view=article&id=1%3Ade-criteriosevaluacion&catid=2&Itemid=4
8. Grupo TECNOC. SEFH. Disponibles en: <http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/peacitos.pdf>
9. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf>
10. Strategies for Minimizing Errors in I.V. Sterile Compounding. Presented as a Live Webcast at the 46th ASHP Midyear Clinical Meeting and Exhibition. Disponible en: http://www.ashpmedia.org/advantage/2cpe/compounding/handout_compounding.pdf
11. Vuelta M, Calabuig M, Jornet S, Canadell L, Riera G, Chumillas E et al. Evaluación de la calidad en el proceso de utilización de fármacos peligrosos: prescripción y preparación. Farm Hosp 2005;29:119-125.
12. Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, Bureau A, Mouawad C, Chaillot B et al. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy. Biomedicine & Pharmacotherapy 2011;65:17-21.

CAPÍTULO 05

Sistemas de control de dispensación y administración de terapia antineoplásica

Gerardo Cajaraville Ordoñana
Fundación Onkologikoa. San Sebastián
Servicio de Farmacia
gcajaraville@onkologikoa.org
Autor para correspondencia

María José Tamés Alonso
Fundación Onkologikoa. San Sebastián
Servicio de Farmacia
mjtames@onkologikoa.org

Olatz Olariaga Sarasola
Fundación Onkologikoa. San Sebastián
Servicio de Farmacia
oolariaga@onkologikoa.org

Carlos Garro Leza
Fundación Onkologikoa. San Sebastián
Servicio de Informática
cgarro@onkologikoa.org



INTRODUCCIÓN

CUESTIONES IMPORTANTES A CONSIDERAR

DESARROLLO DEL PROYECTO

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

RESUMEN

El objetivo de este documento es describir los aspectos más relevantes que se deben considerar en la dispensación y administración segura de la quimioterapia antineoplásica, basándonos en el sistema que hemos implantado en Onkologikoa y en la experiencia que nos ha aportado la monitorización y análisis de los resultados obtenidos.

PUNTOS CLAVE

A diferencia de los errores de prescripción y validación, los errores de preparación y administración pueden ser muy difíciles de detectar "a posteriori". Si la informatización se limita a la prescripción, y las demás etapas del proceso siguen siendo manuales, el sistema estará descompensado y seguirá siendo vulnerable a los errores.

La aplicación de la tecnología en las fases de prescripción y validación se basa en la gestión informática. Sin embargo, en las etapas más logísticas, tales como la preparación o la administración, necesitaremos incorporar adicionalmente otras herramientas tecnológicas.

En el diseño del sistema, es crítico seleccionar cuidadosamente los dispositivos/sistemas de identificación así como prever las dificultades de implantación.

Es fundamental que todas las etapas se realicen con una interfaz electrónica ("sin papeles"), y que se disponga de trazabilidad de todo el proceso (quién, qué, cuándo y cómo hace algo).

La administración electrónica asistida constituye una herramienta rápida y segura. Requiere la aplicación de tecnología sencilla pero la implantación puede ser larga y compleja.

La seguridad del paciente constituye una prioridad estratégica. La quimioterapia antineoplásica representa uno de los grupos de mayor riesgo, ya que estos medicamentos presentan un margen terapéutico muy estrecho. Varios autores han demostrado que la prescripción electrónica asistida en oncología (PEA) permite disminuir los errores^{1, 2, 3}, aunque también disponemos de evidencia de que los errores puede persistir, o incluso ser facilitados^{4, 5}. El impacto de la PEA sobre la seguridad depende de su diseño, validación y conectividad. Los resultados no son extrapolables de un entorno a otro.

La farmacia oncológica ha alcanzado un gran desarrollo en nuestro país. Muchos farmacéuticos han impulsado la implantación de la PEA en sus hospitales, que suele incluir la validación farmacéutica y generación de hojas de trabajo y etiquetas. Sin embargo, rara vez la informatización abarca la preparación y la administración. Si la informatización se limita a la prescripción, o incluso

SISTEMAS DE CONTROL DE DISPENSACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE TRAPIA ANTINEOPLÁSICA.

a la validación farmacéutica, y las demás etapas del proceso siguen siendo manuales, el sistema estará descompensado y seguirá siendo vulnerable a los errores.

A diferencia de los errores de prescripción y validación, los errores de preparación y administración pueden ser muy difíciles de detectar "a posteriori", ya que los sistemas que se utilizan actualmente no presentan trazabilidad o bien ésta no es fiable. Por este motivo, es muy difícil realizar una estimación real de la magnitud del problema.

La figura 1 muestra una representación esquemática del proceso de la quimioterapia. Así como hablamos de PEA, igualmente debieramos hablar de validación farmacéutica asistida, preparación asistida, administración asistida, monitorización asistida, etc.

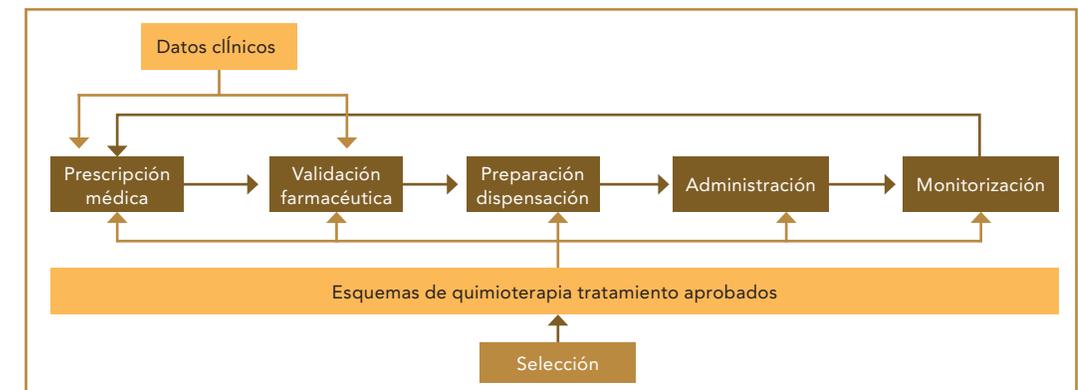


FIGURA 1: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL PROCESO DE QUIMIOTERAPIA

Aplicando la metodología de Análisis Modal de Fallos y Efectos, Bonabri ha estudiado el efecto de la aplicación de la tecnología en el proceso de la quimioterapia, obteniendo una reducción progresiva de la criticidad del sistema con la implantación escalonada de la centralización de la preparación, PEA, preparación con identificación electrónica de producto y gravimetría, y administración con código de barras⁶.

El objetivo de este documento es describir los aspectos más relevantes que se deben considerar en la dispensación y administración segura de la quimioterapia antineoplásica. Para ello nos basaremos en el sistema que hemos implantado en nuestro hospital y en la experiencia que nos ha aportado la monitorización y análisis de los resultados obtenidos.

Algunas cuestiones importantes a considerar:

- La aplicación de la tecnología en las fases de prescripción y validación se basa en la gestión informática. Sin embargo, en las etapas más logísticas, tales como la preparación o la administración, necesitaremos incorporar adicionalmente otras herramientas tecnológicas, tales

como sistemas de identificación de medicamentos y pacientes por código de barras u otras tecnologías, gravimetría de las dosis preparadas, robotización, etc.

- Una gran parte de las variables importantes en la administración se gestionan en las fases previas del proceso (prescripción y validación), e incluso deben estar incluidas en el diseño inicial de los esquemas de quimioterapia. Según nuestra experiencia, el registro electrónico de administración "saca a la luz" debilidades de las fases previas (p.e. prescripción). La mejora de estos puntos débiles constituye un requisito previo sin el cual no es posible implementar un sistema de administración óptimo.
- El mantenimiento de los esquemas es crítico. Cuanto más asistido en un programa de gestión del proceso de quimioterapia, más crítico es el proceso de definición de cada esquema. Esta labor recae frecuentemente en el farmacéutico y constituye una labor compleja. Si se comete un error, y no se detecta a tiempo, las consecuencias pueden afectar a series de pacientes y por tanto hay un efecto multiplicador. Al incorporar la administración, la criticidad del proceso de creación de esquemas aumenta.

Desarrollo del proyecto:

La PEA en oncología fue implantada en Onkologikoa en mayo de 2000. Una vez que el módulo de validación fue adaptado e incorporado se planteó cual debía ser la siguiente fase a informatizar. Decidimos priorizar la administración frente a la preparación, a pesar de que esta última es competencia directa del Servicio de Farmacia y la primera no. Entre los motivos que nos llevaron a tomar esta decisión cabe destacar que suponíamos que presentaría menor complejidad que la preparación, así como que se trataba de una actividad más fácil de "vender" tanto a nivel del hospital como para la obtención de ayudas externas para financiación. En la figura 2, se muestra un esquema temporal de la implantación de tecnologías en proceso de la terapia antineoplásica en nuestro hospital.

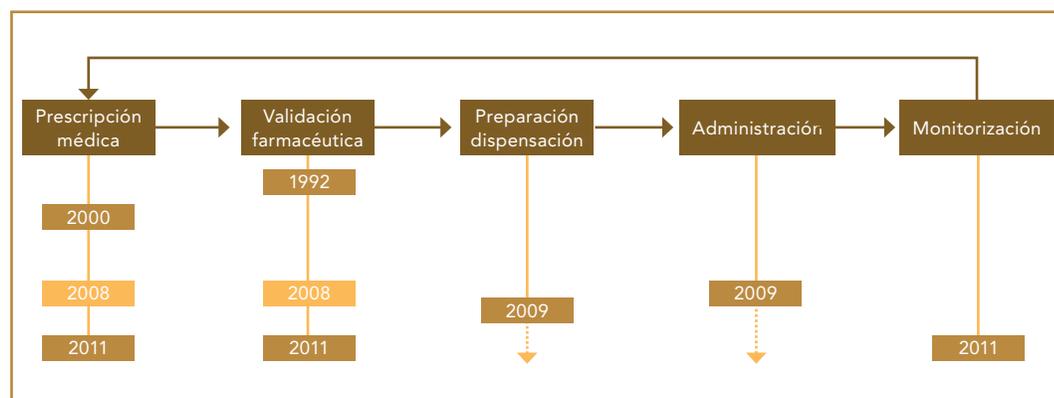


FIGURA 2: ESQUEMA TEMPORAL DE LA IMPLANTACIÓN DE TECNOLOGÍA DE SEGURIDAD EN NUESTRO HOSPITAL

El proyecto comenzó en 2005 pero no pudo ser culminado hasta 2008. Fue necesario vencer muchas más dificultades que las previstas. Se abordó como un desarrollo conjunto con una empresa experta en tecnologías de imagen y comunicación (Vicomtech-emedica). Se obtuvo una beca de I+D de la Fundación Kutxa. El proyecto constaba de 3 fases:

- Selección de dispositivos/sistemas identificación
- Desarrollo del prototipo y validación
- Implantación y evaluación de la tecnología

Se seleccionaron los siguientes dispositivos/sistemas de identificación unívoca:

- Paciente: huella electrónica digital. Se consideró mucho más seguro que otros sistemas temporales (pulseras de identificación, etc.), que constituyen un riesgo de error en el proceso de identificación ante cada admisión del paciente.
- Usuarios: huella electrónica digital (o alternativamente tecleando la palabra clave)
- Medicamento: código de barras. La implantación de etiquetas con radiofrecuencia suponía un encarecimiento del sistema y las ventajas se consideraron marginales.
- Ordenadores portátiles en red Wifi (como alternativa a PDAs).

Las principales dificultades que se tuvieron que vencer en la implantación fueron las siguientes:

- Relacionadas con la necesidad del traslado del equipo hasta la proximidad del paciente
 - Problemas de cobertura de la red Wifi
 - Espacio físico muy limitado que dificultaba la circulación de los equipos (en hospital de día) y carga de trabajo.
- Problemas relacionados con el equipo
 - Robos
 - Duración muy limitada de la batería (en ordenadores portátiles convencionales)
 - Riesgo de contaminación cruzada con el teclado, que además no es posible tratar con elementos de limpieza o desinfectantes.
- Huella electrónica digital
 - Problemas ocasionales de lectura (pacientes)
 - Guantes de protección (personal)
 - No había lectores inalámbricos
 - Contaminación cruzada
 - Requiere mayor calidad red Wifi

- Mayor exigencia fases previas
 - Diseño de esquemas (orden de administración, etc.)
 - Aumentan los requisitos validación (pe. Duración administración)
 - Cambios durante el tratamiento (no sirven anotaciones a mano u orales)

Las medidas adoptadas para resolver esta problemática fueron las siguientes:

- Renunciar a la identificación por huella electrónica digital y sustituirlo por identificadores con código de barras. Este método permite utilizar dispositivos de lectura inalámbricos, evita la necesidad de acercarse al equipo hasta el paciente y es un sistema con mayor fiabilidad. La identificación de pacientes con sistemas tales como huella electrónica o lectura de iris presentan la ventaja de una mayor seguridad de identificación en comparación con etiquetas de código de barras o radiofrecuencia, que como sistemas externos que son, requieren su asignación en cada ingreso. Sin embargo, aun plantean problemas tecnológicos que dificultan su implantación en entornos sanitarios (falta de dispositivos de identificación inalámbricos, fallos de lectura, etc.). Nosotros hemos optado por la identificación con código de barras a través de pulsera en los pacientes ingresados o con tarjeta personal en los pacientes de hospital de día.
- Sustituir los ordenadores portátiles por ordenadores integrados en un carro. Las características principales son baterías de larga duración (hasta 12 horas), pantalla táctil, resistencia IP65 que permite la descontaminación y/o desinfección de todos los componentes, disminución del riesgo de robo al tratarse de equipos de una sola pieza. Aunque la administración con dispositivos tipos PDA permite una mayor facilidad de movimiento, se ha optado por equipos completos por los siguientes motivos:
 - Desde los puestos completos se accede a la totalidad de historia clínica electrónica.
 - La facilidad de movimiento se consigue con dispositivos de lectura inalámbricos que permite movilizar muy poco los carros, al menos en entornos tales como el hospital de día, en los que se administra la mayor parte de la quimioterapia.
 - Las PDAs requieren programación específica, tienen un coste elevado y son equipos más fáciles de sustraer.

Hay 2 características diferenciales de nuestro circuito que merece la pena destacar:

- Toda las etapas se realizan con una interfaz electrónica ("sin papeles")
- Trazabilidad de todo el proceso (quién, qué, cuándo y cómo hace algo).

La trazabilidad permite el análisis individual retrospectivo de un caso pero también la obtención de indicadores de gestión. Por ejemplo, la demora entre etapas del proceso, el número de veces que el sistema ha impedido la administración a un paciente erróneo, etc.

Para la administración, se aplica la siguiente secuencia:

- **Identificación de usuario.** Se lleva a cabo por lectura de un código de barras identificativo presente en la tarjeta de cada trabajador. Alternativamente puede usarse el acceso mediante introducción por teclado de usuario/palabra clave. La identificación de usuario es requisito para cada dosis administrada. Con este sistema es posible gestionar eficazmente los permisos para el personal autorizado para administrar quimioterapia.
- **Identificación de medicamento.** Consiste en la lectura del código de barras de la etiqueta. Permite evitar la administración en un orden o momento erróneo, dentro de los límites predefinidos. En la fase de administración la identificación de cada dosis con código de barras no plantea problema ya que en el proceso de preparación se requiere el etiquetado de cada unidad preparada. Esta etiqueta debe incluir un código de barras identificativo único.
- **Identificación del paciente.** Mediante la lectura del código de barras de la historia clínica del paciente. En pacientes no ingresados, se prefiere la identificación con tarjeta que se entrega al principio del tratamiento y el paciente conserva bajo su custodia. Las pulseras identificativas se utilizan solo en pacientes ingresados.

El sistema informático mantiene trazabilidad de quién, cuándo, qué y a quién se ha administrado cada dosis. Igualmente registra todos los eventos o alertas que pone en marcha. Esto permite llevar a cabo auditorías que permitan conocer con exactitud el número de errores que se previenen. La figura 3 muestra los datos de los 3 periodos estudiados.

	Orden de administración equivocado		
	Administraciones	errores	tasa (%)
Jul 2009 - dic 2009	12.172	135	11,09
Ene 2010 - jun 2010	11.906	135	11,34
Jul 2010 - sep 2010	7.007	57	8,13
Acumulado	31.085	327	10,52

Se previenen 262 errores/año

	Paciente equivocado		
	Administraciones	errores	tasa (%)
Jul 2009 - dic 2009	12.172	7	0,58
Ene 2010 - jun 2010	11.906	7	0,59
Jul 2010 - sep 2010	7.007	5	0,71
Acumulado	31.085	19	0,61

Se previenen 15 errores/año

FIGURA 3: ERRORES DE ADMINISTRACIÓN INTERCEPTADOS POR EL SISTEMA

Este sistema permite un registro rápido y ha demostrado una reducción de errores, por lo que la valoración del mismo es positiva. Sin embargo, presenta algunas limitaciones:

- No permite asegurar que la velocidad (y por tanto la duración) de la administración es correcta. Se está poniendo en marcha un sistema de conexión automática con las bombas de perfusión para evitar este problema y que garantice la trazabilidad durante la perfusión (inicio, final, eventos, etc.)
- Puede haber errores en la vía de administración. Para contrarrestar errores de este tipo se dispone de un sistema de alertas con lectura obligatoria con introducción de palabra clave para poder continuar. También es posible configurar una administración para exigir la firma de 2 enfermeras. Este sistema de alertas de lectura obligatoria o redundancia de usuarios puede ser utilizado siempre que las circunstancias así lo aconsejen y no solamente para prevenir errores de vía.
- Es necesario diseñar planes de contingencia para seguir funcionando ante fallos puntuales de dispositivos. Es indispensable la presencia de una persona que coordine y administre todo el proceso, y cuyos conocimientos permitan dar solución a los problemas puntuales, sin que sea necesario violar las normas de seguridad. En nuestra experiencia esta es una figura clave, cuyo perfil profesional más adecuado es el de farmacéutico.

Para completar la seguridad de la administración de la quimioterapia es importante considerar que una parte de la misma, o del tratamiento adyuvante, va a ser administrado en el domicilio del paciente bajo su responsabilidad directa. La seguridad en el uso de estos medicamentos se sustenta en un buen sistema de dispensación que incluya el suministro de información individualizada y adaptada a cada paciente, la dispensación de las dosis exactas y la monitorización de la adherencia, así como la identificación de problemas relacionados con la medicación a través de una buena entrevista clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

4. Aguirrezábal Arredondo A. Detección de errores en la prescripción de quimioterapia. *Farm Hosp.* 2003;27:219-23
5. Matthew DC Small, B. Pharm, Ann Barrett and Gill M Price. The impact of computerized prescribing on error rate in a department of Oncology. *J Oncol Pharm Pract* (2008) 14:181-187
6. Marc Voeffray, Andre Pannatier, Roger Stupp, Nadia Fucina, Serge Leyvraz, Jean-Blaise Wasserfallen. Effect of computerisation on the quality and safety of chemotherapy prescription *Qual Saf Health Care* 2006;15:418-421
7. Koppel R., Metlay J.P., Cohen A., Abaluck B., Localio A.R., Kimmel S.E. & Strom B.L. (2005) Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *Journal of the American Medical Association* 293, 1197-1203.
8. Nebeker J.R., Hoffman J.M., Weir C.R., Bennett C.L. & Hurdle J.F. (2005) High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Archives of Internal Medicine* 165, 1111-1116.
9. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care* 2006; 18(1): 9-16.

M^a José Agustín Ferrández
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza
mjagustin@salud.aragon.es

CAPÍTULO 06

Sistemas de control: bombas de infusión inteligentes en la administración de medicamentos antineoplásicos



INTRODUCCIÓN

CUERPO DEL ARTÍCULO

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

RESUMEN BREVE

La seguridad se ha convertido en uno de los objetivos prioritarios en el ámbito hospitalario. En los últimos años han aparecido distintos sistemas para reducir los errores de medicación, siendo uno de ellos las conocidas como "bombas inteligentes" que son software incluidos en las bombas de infusión que van a permitir un control de las dosis y velocidades de infusión de medicación intravenosa.

PUNTOS CLAVE

El núcleo de estos software son las librerías de fármacos que pueden potencialmente evitar errores en la administración de fármacos intravenosos.

La capacidad de las bombas de infusión inteligentes para reducir la incidencia de eventos adversos todavía está cuestionada cuando se usan de forma aislada y no como parte integrada con otros sistemas de ayuda e información del hospital.

La evaluación de la información que estos sistemas generan nos permite identificar oportunidades de mejora y adoptar medidas con objeto de mejorar el sistema.

Para tener éxito en la implantación y conseguir con ello el resultado esperado de disminución de errores, es preciso que el sistema cumpla unas características técnicas determinadas y la implicación de un equipo multidisciplinar integrado por médicos, farmacéuticos y personal de enfermería que se implique en la puesta en marcha del proyecto.

CUERPO DEL ARTÍCULO

La complejidad del sistema de utilización de medicamentos es cada vez mayor, lo que entraña un incremento del riesgo de que se produzcan errores y de que estos causen efectos adversos a los pacientes.

Existen diversos estudios que han analizado la prevalencia de errores de medicación en cada una de las fases del proceso de utilización de medicamentos. Algunas publicaciones indican que el 51% de los eventos adversos de fármacos ocurren durante la fase de administración o infusión, siendo por tanto la fase del proceso del uso de medicamentos donde más frecuentemente se cometen errores en los hospitales ^{1, 2}.

En la actualidad, la promoción y el desarrollo de tecnologías sanitarias constituyen la mejor herramienta que tenemos para prevenir de un modo eficaz y eficiente los errores de medicación ³.

SISTEMAS DE CONTROL: BOMBAS DE INFUSIÓN INTELIGENTES EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS.

La implantación de la prescripción electrónica y el uso de herramientas de ayuda a la prescripción han contribuido a la disminución de errores en la prescripción y transcripción de órdenes médicas. Del mismo modo la implantación de armarios automáticos ha optimizado el proceso de dispensación disminuyendo la incidencia de errores en esta fase.

Es en la fase de administración, en la que mayor porcentaje de errores alcanzan al paciente y en la que se dispone de menos herramientas para evitarlos. Algunas publicaciones ponen de manifiesto que solo el 2% de los errores en esta fase son interceptados antes de que lleguen al paciente ⁴.

Aproximadamente el 60% de los efectos adversos graves a medicamentos que comprometen la vida del paciente están relacionados con el tratamiento intravenoso y con fármacos de estrecho margen terapéutico (5), criterios que se cumplen en el área de oncología, lo que justifica la prioridad para implantar sistemas para reducir los errores de administración en esta área ⁶.

Las bombas de infusión son una herramienta indispensable que ha mejorado las técnicas de administración de medicamentos por vía intravenosa y son sistemas que ofrecen una amplia flexibilidad para usarse en cualquier área y en cualquier grupo de pacientes, permitiendo programar ritmos de infusión muy distintos. Estos sistemas no están exentos de producir eventos adversos por una incorrecta programación del equipo ^{7,8}.

Las bombas de infusión inteligentes incorporan un software de seguridad que consiste en una "farmacoteca" o biblioteca de fármacos donde a cada uno de los fármacos se le asigna unos límites de velocidad de administración ⁹. Pueden ser unos límites "soft" o relativos que se pueden superar, pero el sistema avisa, y otros límites "hard" o absolutos fuera de los cuales el sistema no deja administrar el fármaco. Cuando se programa la bomba de infusión el sistema comprueba los datos introducidos frente a los límites de la librería, si la bomba de infusión se ha programado con valores fuera de estos límites avisa o evita la infusión dependiendo del tipo de límite. (Figura 1). En la zona verde permite administrar sin avisos, en la zona amarilla emite un aviso pero deja administrar y en la zona roja no permite la administración.

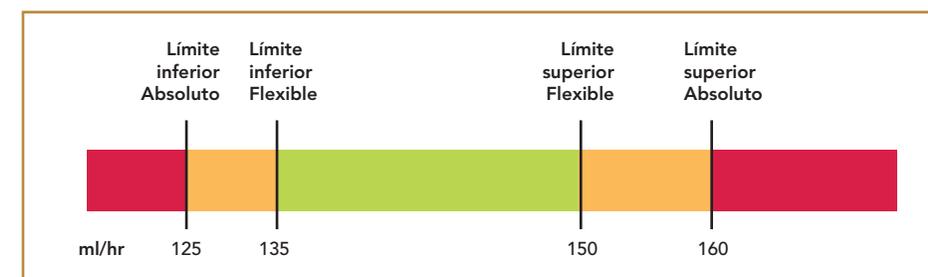


FIGURA 1: LÍMITES RELATIVOS Y ABSOLUTOS

Los sistemas para reducir errores de dosis (DERS) están disponibles en algunas bombas de infusión en Estados Unidos desde 2001¹⁰. En España varios proveedores ofrecen esta utilidad en sus bombas de infusión volumétricas y de jeringa, todas ellas tienen unos aspectos comunes y algunas características diferenciales que pueden condicionar su adquisición, implantación y adherencia de uso¹⁰.

El núcleo de todo el sistema es la librería de fármacos, donde se almacenan los nombres y los límites de velocidad de todos los fármacos. Estas librerías se desarrollan con una aplicación informática que es cargada en las bombas de infusión. Antes de poder instalar la librería de fármacos es necesario que se estandaricen los volúmenes de administración y las concentraciones de fármacos. Esta práctica, por sí sola, mejora la seguridad del paciente en un área clínica y en transiciones asistenciales entre distintas áreas⁷. El desarrollo de la librería es un proceso que requiere la coordinación de un equipo multidisciplinar formado por personal de enfermería, farmacéuticos y médicos. Es un proceso dinámico por la incorporación continua de nuevos fármacos y porque los límites que se fijan deben ser revisados periódicamente y ajustados a la práctica clínica; la programación inadecuada de manera repetida debe servir como señal de alerta para la revisión del proceso y de los márgenes de infusión establecidos.

En algunos sistemas se pueden crear distintos perfiles de farmacotecas en función de las áreas o grupos de pacientes, los límites para un mismo fármaco pueden ser distintos dependiendo del área clínica, en otros no permiten la creación de estas áreas diferenciadas cambiando también el número de fármacos por librería de unos sistemas de infusión a otros⁹. El instituto ECRI recomienda que la farmacoteca tenga capacidad para unos 1.000 fármacos¹⁰. Los equipos de infusión pueden ser desplazados entre distintas áreas clínicas y solamente será necesario seleccionar el perfil adecuado en cada ocasión (por ejemplo: pediatría, UCI, oncología...). Para los sistemas que no disponen de perfiles por áreas clínicas se necesitarán adoptar otras estrategias para ayudar en la selección (por ejemplo: noradrenalina ADULT, noradrenalina PED).

La implantación de esta herramienta puede introducir nuevos errores^{8,9}. Por lo que es necesario que estos sistemas sean fáciles de usar. Primero se debe seleccionar el área clínica que corresponda y luego el nombre de los fármacos a infundir. Es preciso que sea un proceso sencillo y no con muchos pasos adicionales que puedan llevar a errores en su programación. (Figura 2 y 3).

SISTEMAS DE CONTROL: BOMBAS DE INFUSIÓN INTELIGENTES EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS.

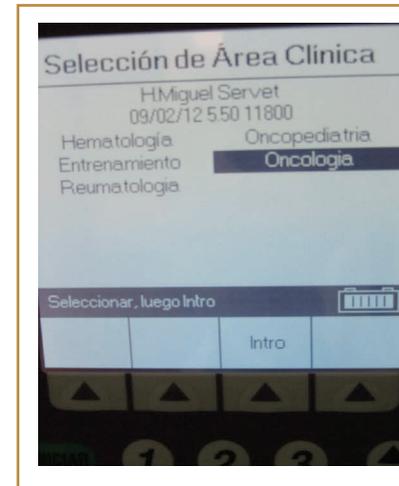


FIGURA 2: SELECCIÓN DEL ÁREA CLÍNICA

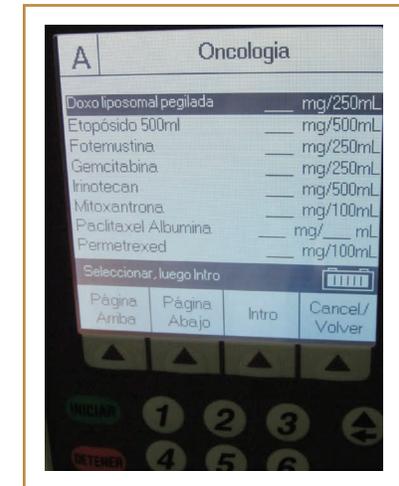


FIGURA 3: SELECCIÓN DEL FÁRMACO

Tras la creación de la librería con los límites para cada uno de los fármacos se traslada la información a las bombas de infusión. Hay sistemas que pueden realizar este paso vía wi-fi o infrarrojos y otros necesitan conectar las bombas a la red para poder descargar la librería y sus actualizaciones. Dependiendo del número de equipos de infusión que se vayan a utilizar con librería de fármacos y el número de veces que se prevé que será necesario actualizar estas librerías, será más adecuado un sistema wireless. Cuanto más rápido pueda el sistema transmitir la información a todas las bombas, más retrasos evitará y resultará más flexible y práctico a la hora de hacer modificaciones.

Todos los registros quedan recogidos en la memoria del infusor. La capacidad de registro varía mucho de unos proveedores a otros¹⁰. En algunos sistemas la información puede ser consultada en las propias bombas, pero normalmente los registros son descargados a un software; la descarga de datos puede ser a través de puertos USB o conexión wifi que tiene la ventaja de la descarga de datos en tiempo real. Lo ideal es que el hospital pueda consultar todos estos datos independientemente del proveedor, pero con algunos de los sistemas es el proveedor el que debe realizar estas descargas.

El análisis y explotación de estos registros generados por el uso de las bombas puede contribuir a conocer mejor como se está trabajando y los errores que se cometen e identificar oportunidades de mejora para reducir el riesgo.

Los distintos sistemas emiten distintos tipos de informes ya estandarizados o configurables, de forma que se puedan seleccionar áreas o intervalos de tiempo para el análisis de los datos. Los informes básicos que estos sistemas deberían proporcionar son de 3 tipos: utilización, actividad e incidencias. Los de utilización nos permiten conocer si el personal de enfermería utiliza el sistema

o se salta la librería; los de actividad informan del rendimiento de las bombas y de la actividad del área (numero de infusiones, tipo de infusiones, horario de las administraciones...) y los de incidencias alertan de los errores que se han producido en la programación de las bombas lo que permitirá tras su análisis con el personal implicado implantar soluciones a los problemas detectados.

Existen otras características avanzadas que no incluyen todos los software de bombas inteligentes, pero que añaden valor al sistema. El NHS en su publicación de 2008 sobre los sistemas de reducción de errores de dosis¹⁰ ilustra los distintos componentes de los sistemas de reducción de errores de dosis como una pirámide. (Figura 4).

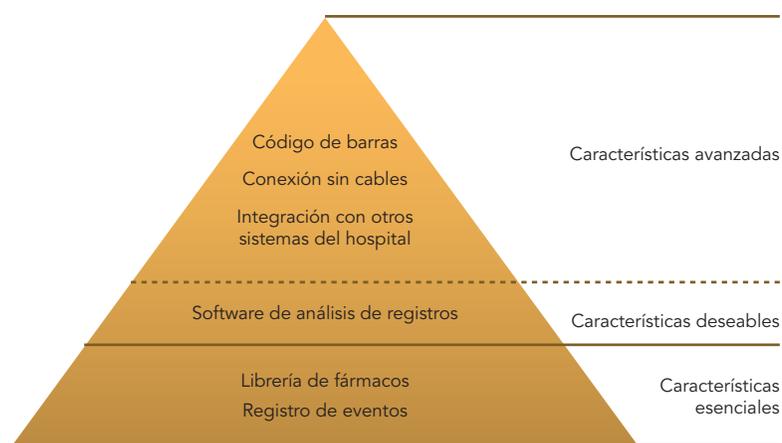


FIGURA 4: COMPONENTES DE LOS SISTEMAS DE REDUCCIÓN DE ERRORES

En la cima de la pirámide se encuentran los sistemas integrados con otros sistemas del hospital, como sistemas de información de farmacia, prescripción electrónica asistida, identificación mediante código de barras, conectividad sin cables. La conexión wifi permite la transmisión de datos en tiempo real, tanto para la obtención de informes como para la actualización de las librerías sin necesidad de conectar físicamente las bombas, utilidad importante cuando el número de bombas que se utilizan es grande.

Con el uso de esta tecnología se interviene en el control de la adecuada dosificación y ritmo de administración, no se cubren todas las posibilidades de error del proceso, ya que no se puede asegurar que el paciente sea el correcto, así como el medicamento, la vía y la hora de administración, para esto es necesario su integración con los otros sistemas del proceso para intentar garantizar la seguridad del paciente⁸. Actualmente en España esta opción de integración no esta disponible para software de gestión de citostáticos.

La evidencia para el uso de bombas inteligentes es irregular, algunos estudios muestran que las alertas frecuentemente ayudan al personal a detectar errores de programación; otros estudios, sin embargo, no encuentran cambios en el porcentaje de errores, aunque esto se podría deber en parte a una pobre utilización de la librería de fármacos, utilizando las bombas de forma tra-

SISTEMAS DE CONTROL: BOMBAS DE INFUSIÓN INTELIGENTES EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS.

dicional, por lo que también es importante que los sistemas nos permitan conocer el grado de adherencia a las farmacotecas¹⁰.

Las bombas inteligentes permiten su uso libremente sin el control de la administración por lo que es necesario que el personal que utiliza las bombas de infusión comprenda la importancia y utilidad de los sistemas para reducción de errores. Para ello es imprescindible realizar formación tanto para su utilización como para dar a conocer los potenciales beneficios de su uso. También es necesario que este personal participe en el proceso de creación de la librería y en su implantación, tanto por la experiencia practica de ser los usuarios como para que exista la sensación de estar involucrados en el proceso y no se perciba como una carga adicional.

Estas aplicaciones conllevan cambios en la práctica clínica habitual, pero el avanzar en seguridad puede permitir al personal ocupar tiempo en otras tareas, lo que siempre redundará en una atención más segura.

La prescripción electrónica, la automatización de las preparaciones, la administración por código de barras y la administración mediante bombas de infusión con software inteligentes, son tecnologías que de forma independiente ya consiguen mejorar la seguridad del paciente, pero la integración de todas ellas puede conseguir interceptar o eliminar casi la totalidad de los errores de medicación en el circuito de los fármacos citostáticos de administración parenteral.

El beneficio que se puede alcanzar con esta nueva herramienta es amplio ya que se puede utilizar en pacientes de diferentes rangos de edad, de distintas características clínicas y de distintas unidades de hospitalización.

También es necesario considerar las repercusiones económicas de la implantación de estos sistemas. Estos software pueden ser usados en unas bombas específicas y no es posible usar el sistema de un proveedor con las bombas de otro. Además los diferentes proveedores ofrecen la aplicación como diferentes opciones: algunos lo ofrecen con un coste adicional, mientras que otros proveedores lo ofrecen como una utilidad más de las bombas sin coste extra. Lo mismo sucede con el análisis de los registros, que puede en algunos casos ser proporcionado solamente por el proveedor con costes y en otros el análisis es soportado por el personal del hospital sin costes adicionales.

No está cuantificado cuántos errores se evitarán con estos sistemas; algunos estudios encuentran que el uso de bombas inteligentes reduce los errores en comparación con las bombas tradicionales, aunque otros concluyen que las bombas inteligentes no reducen la frecuencia de errores de programación y que pueden introducir nuevos errores^{2, 7, 8, 11, 12, 13}.

Tampoco está cuantificado el coste que estos sistemas pueden ahorrar si se evitan eventos adversos, por la necesidad de hospitalización, monitorización y uso de otros fármacos para tratarlos.

Actualmente, en el circuito de uso de medicamentos antineoplásicos intravenosos son una herramienta más para utilizar junto a otros sistemas como prescripción electrónica asistida, identificación mediante código de barras, etc... aunque no se puedan integrar. En el futuro la práctica clínica y las experiencias en distintas unidades arrojarán información sobre su potencial y utilidad para reducir errores de medicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. ADE prevention study group. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA*, 1995;274:35-43
2. Husch M, Sullivan C, Rooney D, et al. Insights from the sharp end of intravenous medication errors: implications for infusion pump technology. *Qual Saf Health Care* 2005; 14:80-6.
3. Aranaz-Andres JM. Sucesos adversos relacionados con el uso de los medicamentos: ¿que podemos aprender? *Med Clin (Barc)*. 2006;126:81-6.
4. Pepper GA. Errors in drug administration by nurses. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;274:35-43.
5. Manrique-Rodriguez S, Fernandez-Llamazares CM, Herranz-Alonso A, et al. Bombas de infusión inteligentes: luces y sombras de una tecnología en desarrollo. *Med Clin (Barc)*, 2001; 137:361-5
6. Ranchon F, Salles G, Späth H-M, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer* 2011;11: 478-87.
7. Smart medication delivery systems: infusion pumps [Internet]. Toronto: Healthcare Human Factors Group. University Health Network. [Citado 22 febrero 2012]. Disponible en: www.pdfdownload.org/pdf2html/view_online.php?url=http%3A%2F%2Fwww.health.gov.on.ca%2Fenglish%2Fproviders%2Fprogram%2Fmas%2Ftech%2Freviews%2Fpdf%2Frev_smd_20090401.pdf
8. Trbovich PL, Pinkney S, Cafazzo JA, et al. The impact of traditional and smart pump infusion technology on nurse medication administration performance in a simulated inpatient unit. *Qual Saf Health Care* 2010;19:430-4.
9. Quinn Ch. Smart practice: the introduction of a dose error reduction system. *Br J Nurs*. 2011; 20: 20-5.
10. Wilson S, Davey C. Buyers' guide. Dose error reduction systems for infusion pumps. London: NHS, Purchasing and Supply Agency; September 2008. CEP 08034.
11. Murdoch LJ, Cameron V. Smart infusion technology : a minimum safety standard for intensive care? *Br J Nurs* 2008;17:630-6.
12. Larsen GY, Parker HB, Cash J, et al. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 116:e21-5.
13. Rothschild JM, Keohane CA, Cook EF, et al. A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:533-40.

CAPÍTULO 07

Programas de atención Farmacéutica en el paciente oncohematológico ambulatorio

Eduard Fort Casamartina

Hospital Duran i Reynals
Instituto Catalán de Oncología L'Hospitalet de Llobregat
Servicio de Farmacia
efort@iconcologia.net

Maria Perayre Badia

Hospital Duran i Reynals
Instituto Catalán de Oncología L'Hospitalet de Llobregat
Servicio de Farmacia
mperayre@iconcologia.net

Montse Rey Salido

Hospital Duran i Reynals
Instituto Catalán de Oncología L'Hospitalet de Llobregat
Servicio de Farmacia
morey@iconcologia.net

Carmen Bleda Pérez

Hospital Duran i Reynals
Instituto Catalán de Oncología L'Hospitalet de Llobregat
Servicio de Farmacia
cbleda@iconcologia.net

Ana Clopés Estela

Hospital Duran i Reynals
Instituto Catalán de Oncología L'Hospitalet de Llobregat
Servicio de Farmacia
aclopes@iconcologia.net



INTRODUCCIÓN

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN LAS PRIMERAS VISITAS

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN VISITAS SUCESIVAS

REGISTRO DE LA ACTIVIDAD DE LA UNIDAD DE DISPENSACIÓN AMBULATORIA RELACIONADA
CON LA ACTIVIDAD FARMACÉUTICA

CONCLUSIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

RESUMEN

La aparición de nuevos tratamientos ambulatorios en el ámbito de la oncohematología que son autoadministrados por los propios pacientes en su domicilio, ha significado un cambio de actitud tanto de los profesionales sanitarios como de los pacientes y/o familiares.

El objetivo de un programa de Atención Farmacéutica al paciente en tratamiento oncoespecífico ambulatorio, con la participación del farmacéutico dentro del equipo multidisciplinar, tiene como principales pilares fundamentales ofrecer una Educación Sanitaria a todos los pacientes que inician cualquier tipo de tratamiento ambulatorio, para así disminuir la incidencia de posibles problemas relacionados con los medicamentos, derivados de una mala comprensión de los tratamientos. Por otra parte las visitas de seguimiento, permiten la detección de problemas relacionados con el tratamiento, incluido adherencias subóptimas, que pueden ser debidas a múltiples causas, permitiendo adoptar las medidas correctoras oportunas que permitan la reconducción a adherencias óptimas para asegurar la mayor respuesta a los tratamientos, con la menor toxicidad.

Es indispensable la utilización de nuevas tecnologías y soporte informático para protocolizar y registrar toda la actividad realizada así como las medidas tomadas en cuanto a mejorar los tratamientos.

PALABRAS CLAVES

Atención Farmacéutica, citostáticos orales, educación sanitaria, paciente ambulatorio.

La aparición de nuevos tratamientos ambulatorios en el ámbito de la oncohematología dispensados desde los Servicios de Farmacia de los centros hospitalarios (antineoplásicos orales y tratamientos de soporte), ha significado un cambio de actitud, tanto de los profesionales sanitarios como de los propios pacientes y/o familiares. Estos tratamientos que son autoadministrados por los propios pacientes o familiares en su domicilio, aportan una serie de ventajas, pero también inconvenientes, cuando los comparamos con la quimioterapia intravenosa (QTiv).

Dentro de las ventajas cabe destacar: la comodidad para el propio paciente; la disminución de problemas asociados a la QTiv como las extravasaciones; por otra parte el cambio de QTiv a tratamientos orales (por ejemplo, de fluorouracil a capecitabina), puede ayudar a descongestionar y disminuir la presión asistencial en las unidades de hospital de día donde se administran las QTiv.

A pesar de estas ventajas, los tratamientos citostáticos orales y de soporte autoadministrados presentan una serie de inconvenientes nada menospreciables, como son:

- La importancia de una buena comprensión del esquema terapéutico por parte del paciente: muchos de los tratamientos suelen tener esquemas complejos, con combinaciones de diferentes fármacos (lapatinib + capecitabina), presentaciones farmacéuticas de diferentes dosis

(temozolomida, capecitabina), pautas no continuas en el tiempo con periodos de descanso (capecitabina, sunitinib), etc....Esta comprensión es sumamente importante para conseguir una buena adherencia al tratamiento, asegurándose la máxima eficacia y disminuyendo el riesgo de posibles problemas relacionados con el medicamento derivados de una mala comprensión.

- Perfil de efectos adversos (neutropenia, diarreas, eritrodiesia palmo-plantar, hipertensión, etc...). Son tratamientos asociados a importantes efectos adversos (neutropenia, diarrea, hipertensión, vómitos, eritrodiesia palmoplantar), debiendo educar a los pacientes a como actuar en su domicilio en caso de que estos aparezcan.

En este contexto, y partiendo de todas estas premisas, se considera fundamental ofrecer a los pacientes que inician tratamientos extrahospitalarios una educación sanitaria específica desde los Servicios de Farmacia que refuerce aspectos relacionados con la toma de la medicación y la detección de puntos críticos del tratamiento, como interacciones farmacológicas y efectos adversos. Así mismo, asegurar una buena adherencia al tratamiento es básico para garantizar la eficacia de los tratamientos y su seguridad.

La participación del farmacéutico especialista en el contexto del equipo asistencial multidisciplinar es esencial para ofrecer una Educación Sanitaria necesaria, específica y individualizada a cada paciente, según sus necesidades, en el momento de la dispensación de los tratamientos extrahospitalarios, consiguiendo una implicación activa del propio paciente.

Para todo ello es necesario describir una cartera de servicios desarrollada por las Unidades de Dispensación Ambulatoria, donde es fundamental el diseño e implantación de un programa de Atención Farmacéutica dirigida los pacientes ambulatorios que reciben tratamientos citostáticos orales y tratamientos de soporte en el ámbito de la oncohematología.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN LAS PRIMERAS VISITAS

En lo que al proceso de dispensación se refiere, todos los tratamientos son prescritos mediante el aplicativo informático integral de quimioterapia por parte del médico responsable y la mayoría de ellos son dispensados desde la Unidad de Dispensación Ambulatoria (en algunos casos son fármacos que requieren validación sanitaria y son dispensados desde las Oficinas Comunitarias de Farmacia).

De acuerdo con la bibliografía existente, las actividades que se deben realizar de forma habitual y protocolizada por parte del farmacéutico durante las primeras dispensaciones son:

- Validación Farmacéutica de la indicación del tratamiento: Para esto es fundamental la elaboración de guías de tratamiento. Para ello es necesario protocolizar y clasificar los mismos

según árboles de decisión que han sido previamente consensuados por todos los profesionales clínicos, mediante un programa de prescripción asistida (Figura I)

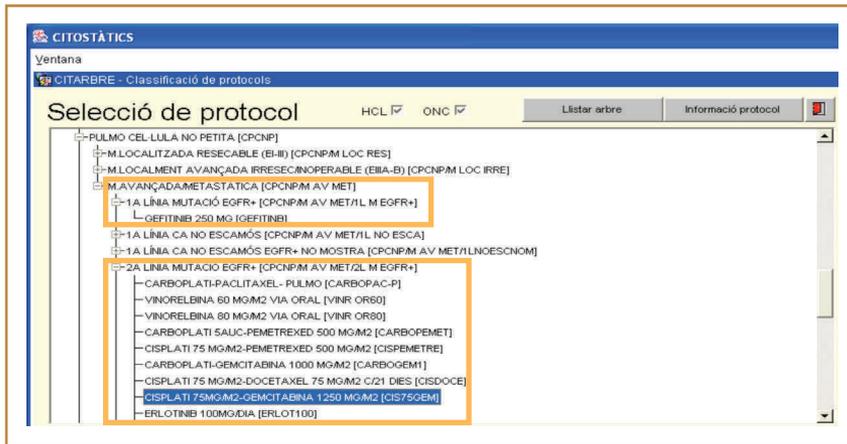


FIGURA 1: CLASIFICACIÓN DE PROTOCOLOS

- Validación antropométrica y clínica junto con la consulta de la historia clínica y datos de laboratorio, así como del esquema terapéutico y de las dosis de cada fármaco. Para ello es necesario disponer de aplicativos informáticos que faciliten el cálculo de dosis según la superficie corporal de los pacientes (disminuyendo la posibilidad de errores de cálculos manuales). Estos aplicativos además incluyen alarmas en caso de que se detecte algún dato erróneo (por ejemplo peso excesivo), así como establecer valores límite de dosis mínimas y máximas para cada fármaco (Figura II).

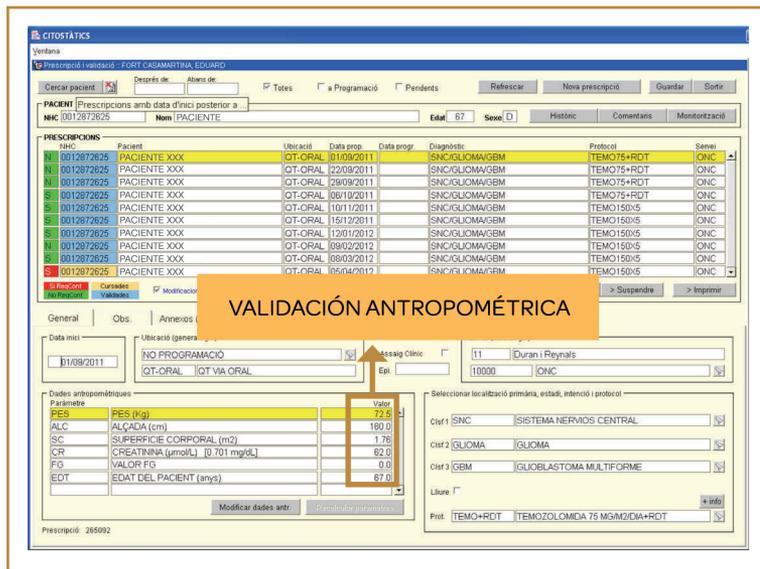


FIGURA 2: VALIDACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y CLÍNICA

**PROGRAMAS DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE ONCOLHEMATOLÓGICO
AMBULATORIO.**

- Actuaciones para el ajuste posológico en caso que sea necesario para simplificar al máximo la complejidad del tratamiento y así facilitar también el cumplimiento (Figura III)

FIGURA 3: AJUSTES POSOLÓGICOS SEGÚN PRESENTACIONES COMERCIALES

- Educación sanitaria a los pacientes que inician tanto tratamientos citostáticos orales como tratamientos de soporte de administración extrahospitalaria, reforzando aquellos aspectos más relevantes relacionados con la toma de la medicación (en ayunas o con comidas), del esquema terapéutico y de los posibles efectos adversos asociados. Toda la información terapéutica que se proporciona a los pacientes se da tanto a nivel oral como por escrito (Figura IV). Esta información está consensuada con el Grupo Español de Farmacia Oncológica (formado por farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria responsables de diferentes Unidades de Dispensación Ambulatoria) que se reúne de forma periódica para la actualización de dicha información, y la redacción de las hojas de información de los nuevos tratamientos ambulatorios que se van autorizando. La comprensión del esquema terapéutico es fundamental para que ello se traduzca en una realización correcta del tratamiento con altos grados de adherencia al mismo.

FIGURA 4: HOJAS DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

• Evaluación del perfil farmacoterapéutico completo, revisando tratamientos previos y tratamientos concomitantes (consultando ECAP que permite conocer medicación prescrita desde primaria), para detectar posibles problemas relacionados con los medicamentos, como interacciones farmacológicas. Para ello se pueden consultar diferentes bases datos como son www.drugs.com y www.thomsonhc.com/home/dispatch donde se clasifican las interacciones farmacológicas como graves, moderadas y leves, según su grado de evidencia científica y repercusión clínica, así como posibles soluciones a dichas interacciones. Cabe destacar que ciertas interacciones farmacológicas pueden disminuir la eficacia de los tratamientos oncológicos (por disminuir su absorción, aumentar el metabolismo, etc...) o bien pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos por disminución de su metabolismo.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN VISITAS SUCESIVAS

El principal objetivo en las visitas sucesivas es la detección de posibles problemas relacionados con el medicamento en aquellos esquemas o pacientes previamente seleccionados. Se debe valorar de forma periódica el grado de cumplimiento terapéutico, que asegura la máxima eficacia posible del tratamiento y minimizar el riesgo de toxicidades derivado de una sobre dosificación.

• Medida de adherencia → No existe un único método lo suficientemente sensible, específico para la determinación de la adherencia. Diferentes estudios muestran como la valoración subjetiva por parte de los profesionales sanitarios esta frecuentemente sobreestimada, siendo necesarios la combinación de diferentes métodos para su determinación. Así pues se recomienda la utilización de un mínimo de dos métodos indirectos:

• Recuento de medicación: En este método, se calcula el número total de dosis reales que el paciente ha tomado respecto a las que teóricamente debería haber tomado según la posología del tratamiento en un periodo de tiempo determinado. Se considera como buen cumplidor aquellos pacientes cuyo grado de adherencia se sitúa entre el 90 – 110%

$$\% \text{ Adherencia} = (\text{Unidades tomadas} / \text{Unidades teóricas para un determinado período de tiempo}) * 100$$

• Cuestionarios de adherencia: Actualmente no existe ningún cuestionario validado para pacientes oncohematológicos. Una alternativa sería utilizar el cuestionario SMAQ , desarrollado y validado para pacientes en tratamiento antiretroviral. Esta formado por 6 preguntas (5 cualitativas y 1 semicuantitativa), de forma que una sola respuesta sea negativa se clasifica al paciente como no adherente.

En caso de detectarse situaciones de adherencias irregulares, se deben tomar las medidas correctoras que se consideren necesarias para intentar corregir dicha desviación. Como posibles medidas correctoras se puede considerar adaptar la toma de la medicación al horario mas adecuado según los hábitos personales de cada paciente, utilizar sistemas de alarmas (teléfono, despertador), etc....Debe existir una comunicación directa y fluida con el equipo prescriptor, para reforzar la correcta toma de la medicación entre todos los miembros del equipo asistencial que dan soporte al paciente. Se debe intentar identificar los motivos que influyen en una mala adherencia al tratamiento, como podría ser el entorno familiar, cronicidad de algunos tratamientos, aparición de efectos adversos, comprensión del esquema terapéutico, etc...

REGISTRO DE LA ACTIVIDAD DE LA UNIDAD DE DISPENSACIÓN AMBULATORIA RELACIONADA CON LA ACTIVIDAD FARMACÉUTICA

Toda la actividad que se realiza y se ha descrito anteriormente debe ser registrada en la Historia Clínica Electrónica al igual que la realizada por cualquier otro profesional sanitario. Para ello es necesario disponer de una agenda específica de la Unidad de Dispensación Ambulatoria del Servicio de Farmacia donde se registra las visitas de inicio, las visitas de seguimiento así como las llamadas realizadas por los pacientes o familiares para solucionar dudas referentes al tratamiento una vez estos están en su domicilio.

La creación de una interface entre el aplicativo de prescripción de citostáticos con el programa informático de gestión de pacientes, permite la realización automática de interconsultas con la Unidad de Dispensación Ambulatoria cuando se realiza la primera prescripción de un protocolo en el que se incluye cualquier fármaco de dispensación hospitalaria. Las visitas sucesivas se programan en función de los protocolos y las características individuales de cada paciente (Figura V)

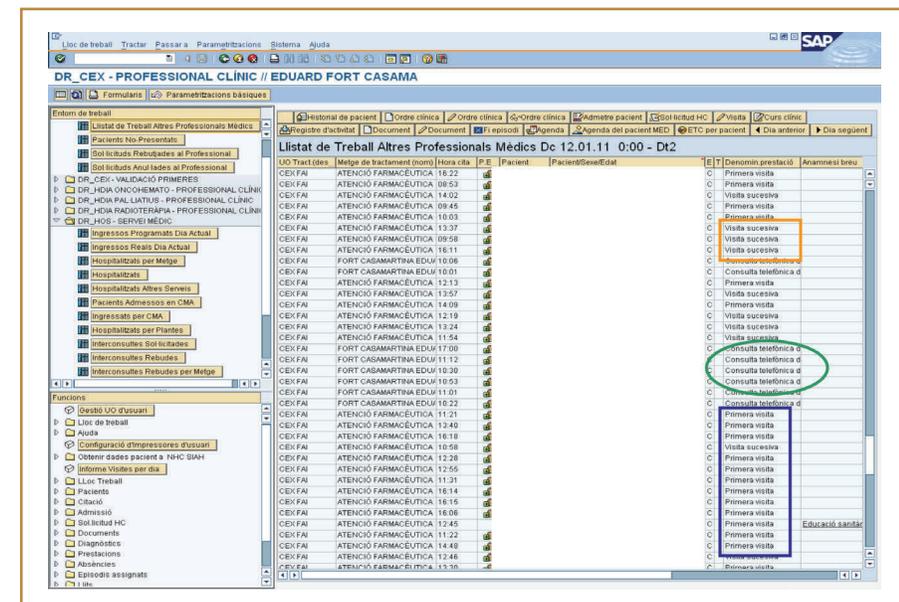


FIGURA 5: AGENDA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Cabe destacar, que cada vez son más los estudios publicados que demuestran que una buena adherencia es el principal factor pronostico independiente de respuesta. Las respuestas observadas, tanto molecular como citogenética, así como el mantenimiento de la respuesta, en pacientes diagnosticados de LMC tratados con imatinib fueron superiores en aquellos pacientes con una

adherencia > 90%. Según Wu et al, la utilización de recursos sanitarios así como de los costes asociados por parte de los pacientes con LMC con adherencias <85% fue un 283% superior ($p < 0.001$)

El diseño y la implementación de un programa de Atención Farmacéutica específico, especializado, continuo e individualizado puede facilitar la comprensión de los tratamientos, traducándose en adherencias óptimas. En un reciente estudio publicado por Simons et al se observó que la adherencia a capecitabina, mediante el recuento electrónico, en 48 pacientes diagnosticados de cáncer de mama y colon era más elevada en la cohorte en la que se realizaba un seguimiento farmacéutico específico respecto al grupo control (97,9% vs 90,5%; $p = 0,069$). El número de pacientes con adherencias inferiores al 80%, fue del 0% vs 21%, respectivamente. Cabe resaltar también que la probabilidad de seguir en tratamiento una vez finalizado el seguimiento fue superior en el grupo intervención (83% vs 48%; $p = 0,019$). En otras patologías también se ha demostrado que la participación activa durante el seguimiento mejora el grado de adherencia a los tratamientos.

CONCLUSIONES

La Unidad de Dispensación Ambulatoria del Servicio de Farmacia desarrolla un papel fundamental en la comprensión de los tratamientos ambulatorios por parte de los pacientes y/o familiares, así como en la detección de adherencias subóptimas con la consiguiente toma de medidas correctoras para intentar alcanzar una adherencia global óptima al tratamiento oncoespecífico de administración ambulatoria.

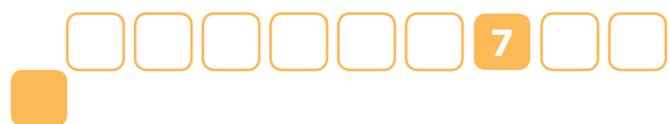
La valoración y el conocimiento de la adherencia es un punto fundamental para la toma de decisiones terapéuticas, así como para poder extraer conclusiones sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos.

La utilización de las nuevas tecnologías y la implantación de una historia clínica electrónica, con la creación de una agenda específica de Atención Farmacéutica, permite la participación del farmacéutico dentro del equipo multidisciplinar y registrar toda la actividad y de todas aquellas acciones realizadas relacionadas con los tratamientos ambulatorios.

El objetivo de un programa de Atención Farmacéutica al paciente en tratamiento oncoespecífico ambulatorio, debido a su importancia en la mejora de la eficacia y la seguridad de los tratamientos ambulatorios, pasa por ofrecer Educación Sanitaria a todos aquellos pacientes que pueden beneficiarse de ella. Ello incluye a todos los pacientes que inician tratamientos ambulatorios y por realizar, en la medida en que los recursos lo permitan, seguimientos en pacientes en que los que sea necesaria una valoración de la adherencia y reforzar la importancia de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on documenting pharmaceutical care in patient medical records. *Am J Health Syst Pharm.* 2003 Apr 1;60(7):705-7.
2. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, Kindelan JM, Carmona A, Juega J, Ocampo A; GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS.* 2002 Mar 8;16(4):605-13.
3. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist.* 2010;15(9):924-34.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
5. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2133-42;
6. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 14;353(2):123-32.
7. Hommel KA, Davis CM, Baldassano RN. Objective versus subjective assessment of oral medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Apr;15(4):589-93.
8. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2381-8.
9. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood.* 2011 Apr 7;117(14):3733-6.
10. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S et al. Nonadherence to Imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2011 Feb 24: 471 – 474
11. Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jan;26(1):61-9.
12. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer.* 2010 Jun 16.
13. Alhalaiqa F, Deane KH, Nawafleh AH, Clark A, Gray R. Adherence therapy for medication non-compliant patients with hypertension: a randomised controlled trial. *J Hum Hypertens.* 2011



Feb 17. [Epub ahead of print]

14. Morgado MP, Morgado SR, Mendes LC, Pereira LJ, Castelo-Branco M. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 Feb 1;68(3):241-53.)
15. Grierson J, Koelmeyer R, Smith A, Pitts M. Adherence to antiretroviral therapy: factors independently associated with reported difficulty taking antiretroviral therapy in a national sample of HIV-positive Australians. *HIV Med.* 2011 May 9. doi: 10.1111/j.1468-1293.2011.00928.x. [Epub ahead of print].
16. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999 Sep 10;13(13):1763-9.

M^a Jesús Lamas Díaz
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Santiago de Compostela
maria.jesus.lamas.diaz@sergas.es

CAPÍTULO 08

Farmacogenética, nueva herramienta en la toma de decisiones en oncología



INTRODUCCIÓN

BIOMARCADORES ASOCIADOS CON FARMACODINAMIA

BIOMARCADORES ASOCIADOS CON FARMACOCINÉTICA

CONTROVERSIAS EN LA TRASLACIÓN A LA CLÍNICA

CONCLUSIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN

Los farmacéuticos de hospital han estado tradicionalmente interesados en conocer las causas de la variabilidad interindividual en la respuesta a los tratamientos y en minimizarla en lo posible. El objetivo último de la farmacoterapia es el de administrar el fármaco adecuado a la dosis apropiada para producir el efecto deseado con la mínima toxicidad. Sin embargo existe una enorme variabilidad en la respuesta. En unos casos la terapéutica no es suficientemente eficaz, en otros aparecen efectos adversos y algunas veces, ambos problemas se dan simultáneamente. Son muchos los factores que pueden explicar esta disparidad: pueden ser dependientes de la enfermedad; de las características del paciente en cuanto a edad, sexo, función renal o hepática, estado nutricional...; de las interacciones con otros fármacos, alimentos o productos medicamentosos. El diferente resultado de la interacción fármaco-organismo por la propia farmacocinética dará lugar a distinta exposición al fármaco a igualdad de dosis: los fármacos interactúan con proteínas que pueden ser diana de su efecto y son transformados por otras enzimas, transportadores o metabolizadoras. Variantes genéticas que originen cambios en la actividad de estas proteínas pueden cambiar el efecto esperado. Esta es la base de la Farmacogenética, el estudio de las bases genéticas de la variabilidad en la respuesta a los fármacos.

Existe cierta confusión en la terminología entre Farmacogenética y Farmacogenómica. Para definir conceptos, la Ema, FDA y Agencia Japonesa, a propuesta de la Conferencia internacional en armonización de requerimientos técnicos para el registro de fármacos de uso humano – ICH (<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>), acordaron definirlos como sigue:

- Farmacogenética (FGt): el estudio de las variaciones interindividuales en la secuencia de ADN relacionadas con la respuesta a fármacos.
- Farmacogenómica (FGx): el estudio de variaciones en la expresión de genes relevantes en el tratamiento de la enfermedad (tanto las variaciones en el ADN como en el ARN). Esto permite identificar dianas terapéuticas además de entender la distinta respuesta a fármaco.

Uno de los puntos clave del interés que transmite la FGt es el hecho de que las variaciones en el ADN son heredables, por tanto, permite caracterizar estratos de población, aquellos que comparten determinada variante asociada con un efecto fenotípico determinado. Esto permite su uso como herramienta predictiva y permanente: un análisis del ADN germinal de una muestra rutinaria de sangre o cualquier otro tejido ofrece una información invariable en la vida del individuo. En el caso de oncología, es importante resaltar algo que puede complicar el estudio farmacogenético: las variantes que afectan a la farmacodinamia deben analizarse en el tumor, puesto que en su continuo crecimiento el tumor puede desarrollar mutaciones espontáneas que cambien la foto inicial y su comportamiento frente al fármaco. Sin embargo, si nos interesa el estudio de la toxicidad, el análisis de las rutas implicadas en la farmacocinética en ADN germinal nos dará una idea de la mayor o menor exposición al fármaco, y esto puede explicar muchas causas de toxicidad inesperada.

Las variantes genéticas más frecuentes son los polimorfismos: ocurren al menos en 1% población y no son patológicas, en concreto los más habituales son los SNPs (Single Nucleotide Polymorphism), en los que el cambio sólo afecta a un único nucleótido: representan sobre el 90% de todas las variaciones del genoma humano. Se ha estimado una frecuencia de 1 SNP por cada 100-500 pares de bases, lo que supone aproximadamente 10 millones de SNPs que se encuentran por todo el genoma, regiones codificantes y no codificantes. En su mayoría no son responsables de enfermedades, y como se heredan se usan en genética como marcadores.

Llamamos biomarcador a la variante polimórfica que se ha relacionado con un comportamiento frente al fármaco determinado, por ejemplo mayor riesgo de diarrea por irinotecan, o de neuropatía tóxica por oxaliplatino. Los estudios de asociación para identificar estos biomarcadores pueden seguir una de las dos estrategias siguientes:

- Estudios de genes candidatos: en ellos se analizan un grupo de genes “sospechosos” de estar relacionados con el fenotipo en cuestión, por ejemplo aquellos implicados en rutas de metabolización o eliminación del fármaco: UGT1A1 (menor actividad, menor eliminación de irinotecan), CYP2D6 (menor actividad, menor transformación de tamoxifeno en endoxifeno, antiestrógeno más potente).
- GWAS (Genome Wide Association Studies): no hay una hipótesis biológica previa, se comparan dos cohortes con 2 fenotipos distintos bien definidos (diarrea grave versus ausencia de diarrea), y con técnicas de secuenciación masiva se buscan diferencias entre los genomas de ambas.

Los primeros estudios de asociación que identifican un biomarcador sugieren su utilidad como herramienta predictiva, pero deben ser replicados para que tengan utilidad clínica. Para poner cierto orden en esto, las Agencias americana y europea hicieron la siguiente clasificación:

- Biomarcador válido: será aquel aceptado por comunidad científica como predictor de resultados clínicos o preclínicos. Se incluyen en la ficha técnica del fármaco como obligatorio o muy recomendable.

Her2 (trastuzumab), Bcr-Abl (imatinib), CYP2C9/VKORC1 (warfarina, acenocumarol), K-RAS (cetuximab, panitumumab), UGT1A1 (irinotecan)

- Probablemente válido: parece tener un valor predictivo pero no está ampliamente aceptado. Es el caso del CYP2D6 para predecir eficacia de tamoxifeno.
- Exploratorio: son meros generadores de hipótesis (VEFG para bevacizumab)

En la tabla 1 se muestran algunos de los biomarcadores de uso en oncología recomendados por la EMA/FDA .

BIOMARCADOR	FENOTIPO	RECOMENDACIÓN	MEDICAMENTO
c-kit expresión	c-kit expresión	Información	Imatinib
Delección brazo largo cromosoma 5 (del 5q)	SMD riesgo bajo o intermedio + del5q predice respuesta	Información	Lenalidomida
DPD	Deficiencia dihidropirimidin deshidrogenada: peor eliminación de fluoropirimidinas	Información	5 fu Capecitabina
EGFR	En ca pulmón, expresión EGFR se asocia a más respuesta	Información	Erlotinib
G6PD	Deficiencia de G6PD→ HEMOLISIS	test previo recomendado	Rasburicasa
Sobreexpresión Her2/neu	Selección pacientes respondedores	Test previo obligatorio	Trastuzumab Lapatinib
Cromosoma Phi+	Phi – no responden	Información	Información
Cromosoma Phi+	Phi+ selección pacientes LLA	Test previo obligatorio	Dasatinib
Expresión PML/RAR alfa	Selección pacientes LMA	Información	Tretinoína
UGT1A1*28	Homocigotos mayor riesgo neutropenia considerar reducción dosis inicial	Test previo recomendado	Irinotecan
	Homocigotos mayor riesgo hiperbilirrubinemia	Información	Nilotinib

TABLA 1

En oncología, los tratamientos tienen una eficacia modesta y sin embargo un riesgo alto de toxicidad notable. En estas circunstancias, el estudio farmacogenético de los pacientes con cáncer puede contribuir a mejorar los resultados de la quimioterapia tanto en eficacia como en seguridad

BIOMARCADORES ASOCIADOS CON FARMACODINAMIA EGFR: ERLOTINIB Y GEFITINIB

Actualmente los biomarcadores reconocidos y probablemente válidos en primera línea son las mutaciones conocidas, como mutaciones activadoras: las deleciones en el **exon 19** y la mutación puntual L858R del **exon 21**. Ambas implican una activación del gen, y se relacionan con tasa de respuestas y la SLP. Se han intentado relacionar estas mutaciones con supervivencia global en tratamientos con erlotinib y gefitinib, pero los datos no son concluyentes todavía, quizá por el efecto del cross-over en la segunda línea. En el ensayo EURTAC (erlotinib vs cisplatino-docetaxel en población europea, 1ª línea de adenocarcinoma con mutaciones activadoras) se obtiene una impresionante ventaja en la Supervivencia Libre de Progresión (HR: 0.37 (95% CI: 0.25-0.54; log-rank P < .0001)).

KRAS: CETUXIMAB/PANITUMUMAB

Cetuximab y Panitumumab son anticuerpos monoclonales contra el EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico). El EGFR se expresa en más del 80% de las células de cáncer de colon, y por eso se utilizó como diana contra la que se desarrollaron los fármacos. La unión de ligandos naturales (EGF, TGFalfa...) al receptor formando dímeros, activa el dominio intracelular dependiente de fosforilación (tirosin-kinasa dependiente). Esta activación origina cambios conformacionales vía fosforilación en sucesivas moléculas, que transmiten así la señal hasta el núcleo. Hay 2 vías implicadas en mayor medida: la Raf-Ras kinasa, cuya activación implica proliferación y crecimiento desordenado, y la PI3K-Akt cuya activación está relacionada con la evasión de apoptosis y supervivencia de la célula. Los anticuerpos impiden la unión de los ligandos naturales al EGFR, pero sólo son efectivos en un 11% de pacientes si se usan en monoterapia. Han fallado todos los intentos por demostrar relación entre la expresión del receptor y la actividad de los anticuerpos. De hecho estudios retrospectivos en pacientes tratados con cetuximab sin determinación previa del EGFR, encontraron la misma tasa de respuestas en los que tenían inmunohistoquímica negativa para el EGFR como los que lo expresaban. No se conocen polimorfismos en el receptor que condicione la respuesta. Pero recientemente se ha comprobado la importancia de la mutación en la proteína K-Ras. Se trata de una proteína GTPasa en una de las vías de transducción de señal hasta el núcleo. En estado salvaje, regula el "tráfico" de señales: con residuo GTP está activa pero si pierde un fosfato -GDP- estará inactiva. La mutación implica la pérdida de capacidad para hidrolizar GTP a GDP, supone una activación permanentemente y genera una cascada de señales hacia el núcleo continua y sin interrupción. Se ha comprobado que ningún paciente con K-ras mutado responde a cetuximab o panitumumab. Las mutaciones responsables se encuentran en el exon 1 (codones 12 y 13) y exon 2 (codon 61). Es imprescindible analizar el estatus de K-Ras previo a la utilización de cetuximab y panitumumab; así figura en las fichas técnicas respectivas. Es un biomarcador farmacogenético válido.

BIOMARCADORES ASOCIADOS CON FARMACOCINÉTICA CYP2D6: TAMOXIFENO

Tamoxifeno es el tratamiento hormonal de elección en la adyuvancia de cáncer de mama hormonodependiente en mujeres premenopáusicas, y una opción importante en el tratamiento de la enfermedad avanzada. Se transforma en metabolitos activos, y uno de los más potentes con actividad antiestrogénica es el endoxifeno. Su formación es dependiente del **CYP2D6**. En caso de necesitar el uso de estos fármacos, se elegirán los de menor potencia inhibidora (venlafaxina) frente a los más potentes (fluoxetina, paroxetina). Los SNPs asociados con pobre actividad del CYP2D6 más frecuentes en población caucásica y fenotipo de metabolizador lento son los **CYP2D6*3**, *4 (20%), *5 y *6 e intermedio el *10 y *41 (10%).

Después de varios estudios que correlacionaron los fenotipos pobre metabolizadores con niveles plasmáticos bajos de endoxifeno, y que sugirieron peor control de la enfermedad con tamoxifeno en esta subpoblación, se acaba de publicarse el análisis por genotipos de la eficacia de tamoxifeno adyuvante en pacientes postmenopáusicas del ensayo BIG 1-98¹; con dicho análisis se concluye que los metabolizadores lentos e intermedios no tienen peores resultados en Supervivencia Libre de Recurrencia.

Pueden ser varias las causas que expliquen la falta de asociación entre CYP2D6* lentos y menor eficacia de tamoxifeno adyuvante: CYP2D6 es una enzima muy vulnerable a la interacción con fármacos, los antidepresivos inhibidores de recaptación de serotonina son inhibidores con distinta potencia que podrían producir una disminución de transformación a endoxifeno y por tanto menor efecto antiestrogénico. Hay estudios farmacocinéticos que demuestran esta interacción midiendo el AUC de tamoxifeno². Además endoxifeno puede no ser el metabolito más importante, es más, tiene otros mecanismos de acción. Por otra parte los metabolitos activos saturan con creces todos los receptores de estrógenos, así que quizás la ruta CYP2D6 no sea tan relevante en la actividad antiestrogénica del tamoxifeno.

CODEÍNA

En el caso de la codeína, el CYP2D6 media la O-desmetilación de la codeína para formar morfina. Los pacientes metabolizadores lentos CYP2D6 no presentan un control analgésico adecuado. En el caso de aquellos pacientes metabolizadores ultrarrápidos la experiencia clínica es menor, pero se han comunicado casos de intoxicación fatal por codeína a dosis "normales" que dieron lugar a niveles plasmáticos de morfina elevados³. En este sentido cabe destacar la alerta que hubo en el año 2007 por la FDA, debido a la muerte de un niño lactante a causa de la cantidad de morfina ingerida a través de la leche materna por parte de una madre metabolizadora ultrarrápida de CYP2D6 en tratamiento con codeína. Este suceso fue confirmado en posteriores estudios, concluyendo que aquellos lactantes de madres metabolizadoras ultrarrápidas del CYP2D6 o bien homocigotas para el alelo UGT2B7*2 (asociado con una glucuronidación deficiente de morfina) presentan un riesgo elevado de muerte por depresión del sistema nervioso central cuando la madre recibe tratamiento con codeína.

UGT1A1: IRINOTECAN

Irinotecan es un análogo de camptotecina que estabiliza la unión DNA-enzima topoisomerasa I y así la replicación de DNA. Es un fármaco imprescindible en el tratamiento del cáncer de colon metastático. En 1ª línea y formando parte del esquema terapéutico FOLFIRI (irinotecan + 5 fluorouracilo bolus modulado por leucovorin y una infusión de 5fu de 2 días cada 2 semanas), sólo consigue en torno a un 50% de respuestas con unas toxicidades graves como son:

- Diarrea (12% de pacientes),
- Neutropenia (24%),
- Neutropenia febril (6%)⁴.

Se ha encontrado que un par de nucleótidos -TA- se repiten de forma variable en la región promotora del gen UGT1A1: la mayoría de la población tiene 6 copias, pero hasta un 33% de la población tiene un alelo con 7 copias. Esta variante recibe la denominación de UGT1A1*28, entre un 7 y 10 % de la población caucásica es homocigota (7/7). Este polimorfismo implica una reducción en la actividad transcripcional del gen de hasta el 70%. Esto supone una menor expresión y actividad de la enzima, por tanto menor glucuronización, y mayor exposición a SN38. Esto se ha relacionado con mayor toxicidad por irinotecan⁴.

- La frecuencia en la población española es del 43% de homocigotos para 6 repeticiones (6/6), del 49% para los heterocigotos y de sólo el 8% para homocigotos con 7 repeticiones (7/7). La relación de este polimorfismo con la farmacocinética del fármaco y del SN-38 está bien establecida: pacientes con el genotipo 7/7 tienden a tener mayor área bajo la curva plasma tiempo-concentración (AUC) de SN-38 y menores ratios de SN-38G/ SN-38. Esto se ha comprobado en pacientes adultos y pediátricos, con distintas dosis, en distintos tumores y en orígenes asiáticos o europeos^{5,6,7,8,9,10}.
- La relación con toxicidad en pacientes tratados con irinotecan se ha demostrado en varios trabajos. Un metanálisis reciente que incluye un total de 2000 pacientes, encuentra que en incluso en dosis bajas el alelo *28 confiere un riesgo importante a la toxicidad. Los resultados se muestran en la tabla¹¹:

	RR	95% CL,P
Dosis bajas	2.43	1.34-4.39 p=0.003
Dosis medias	2.00	
Dosis altas	7.22	

TABLA 2: METANÁLISIS NEUTROPENIA-GENOTIPO (HU, EJC 2010)

Sin embargo existe cierta controversia en la reproductibilidad de los resultados, sobre todo en cuanto a la capacidad predictiva de diarrea grave. Pero sobre todo la principal limitación para la aplicación clínica del test farmacogenético de UGT1A1 es su sensibilidad. Como resultado de la revisión sistemática anterior, la sensibilidad clínica para neutropenia grave sería del 23 % (15-34%), y la especificidad clínica 92% (90-94%). Si excluimos los estudios de dosis bajas, el test tendría una sensibilidad para predecir neutropenia grave en esquemas habituales de cáncer de colon en torno al 50%.

TPMT Y MERCAPTOPURINA

Se conoce desde hace mucho tiempo los distintos fenotipos metabolizadores de 6-mercaptopurina (6-MP). Este fármaco, así como 6-tioguanina y azatioprina, se metabolizan en diferentes momentos de su ruta metabólica por la enzima TioPurinMetilTransferasa (TPMT) para dar metabolitos inactivos. La ausencia de actividad se asoció a toxicidad letal en niños con LLA a tratamiento con 6-MP, y la actividad intermedia a toxicidad grave. Se conocen hasta 10 polimorfismos asociados a baja actividad, y 3 de ellos son responsables del 95% de los fenotipos de baja actividad: TMPT*2, TMPT*3A y TMPT*3C, con distinta frecuencia entre etnias¹¹. Los pacientes heterocigotos para estos alelos (aproximadamente un 10% de la población) tienen niveles intermedios de TMPT y toleran un 65% de la dosis estándar. Los homocigotos, que suponen un 0.3%, sólo soportarían un 10% de la dosis. La toxicidad de dosis convencionales en estos casos es muy grave o letal, y la reducción de dosis no compromete la eficacia. Se ha demostrado que los niños tratados con dosis ajustadas por genotipo no tienen peores resultados en supervivencia comparados con los pacientes con alelos de actividad alta¹³.

CONTROVERSIAS EN LA TRASLACIÓN A LA CLÍNICA

A pesar de la información acumulada, la utilidad de la farmacogenética es una realidad sólo para un número reducido de fármacos. Ni siquiera aquellos considerados válidos son utilizados rutinariamente. Una encuesta reciente (European Pharmacogenetics Task Force) muestra que sólo el 12% de los médicos usan de manera habitual los tests de TPMT para predecir toxicidad hematológica por mercaptopurina en pacientes con leucemia, donde su utilidad y recomendaciones de dosificación según el genotipo obtenido están bien establecidas.

Parece que ha tenido más éxito la traslación de los biomarcadores relacionados con la farmacodinamia del fármaco que los relacionados con la farmacocinética: aparecen en las fichas técnicas y son de uso obligatorio antes de utilizar el medicamento. Son varias las causas que pueden explicar esto:

- Los biomarcadores como c-kit para imatinib, EGFR del19 o L858R para erlotinib o gefitinib, KRAS para anticuerpos anti EGFR, son una herramienta categórica: se puede usar o no el fármaco. No precisan de interpretación. Los biomarcadores relacionados con la farmacocinética, por una parte pueden no explicar toda la toxicidad y por otra, exigirían una interpretación que salvo en el caso de la TPMT no sabemos hacer: ¿cuánto dosificamos?
- Tampoco debe de ser una casualidad, que tras la utilización de biomarcadores diana, están los principales ensayos clínicos de registro, y hay un claro interés del promotor o compañía farmacéutica que los desarrolla por asegurar un nicho de mercado, o prolongar una patente en unas condiciones distintas a las aprobadas inicialmente. Es difícil desarrollar ensayos clínicos que validen prospectivamente la validez de UGT1A1 para el uso más seguro de irinotecan.

En uno de los casos más estudiados, conocidos y controvertidos de la FGt en oncología, el UGT1A1, ¿de qué nos serviría saber que un paciente es homocigoto UGT1A1*28? Está clara su relación con la toxicidad, pero una reducción en la primera dosis podría ser innecesaria y restar eficacia al tratamiento. Sin embargo, dado la elevada frecuencia en la población de genotipos desfavorables, podría ser una herramienta más en la toma de decisión: se podría optar por dar la dosis completa pero citarlo antes a un control de toxicidad, e incidir en la detección y tratamiento precoz de diarrea, monitorización más estrecha del paciente. O tratar con combinaciones de oxaliplatino.

Otras causas que pueden ayudar a entender la tímida incorporación de la FGt a la asistencia podrían ser:

- La debilidad de los estudios tipo Genes Candidatos, que suelen ser pequeños, retrospectivos y por tanto generadores de hipótesis.
- La respuesta a los fármacos desde el punto de vista genético es un trazo complejo, los estudios GWAS (Genome Wide Association Studies) con el empleo de herramientas bioinformáticas ofrecerán mejor información. Ya son varios los publicados, pero es una estrategia aún en pleno desarrollo.

- Aunque los tests farmacogenéticos puedan mejorar la seguridad de los pacientes, faltan análisis económicos que estimen el impacto de su utilización, al fin y al cabo, se trata de herramientas de cribado, más que de aplicación individual.
- Pero además, hace falta un cambio de cultura: no hay formación en genética ni farmacogenómica, y somos víctimas del vicio de la aplicabilidad: estudiamos y nos formamos en aquellos que se pueda aplicar de forma inmediata, sin reparar en que la farmacogenética es una disciplina transversal, necesaria para entender el comportamiento de los fármacos, para evaluar con solidez las nuevas terapias y para incorporar una herramienta más en la toma de decisión que contribuya a la optimización terapéutica.

CONCLUSIÓN

La farmacogenética ofrece una perspectiva nueva para comprender el comportamiento de los fármacos. Los biomarcadores válidos se han obtenido de la comprobación de su papel predictivo en ensayos clínicos aleatorizados o del análisis retrospectivo de dichos ensayos. Su incorporación a la práctica asistencial es más sencilla cuando ofrece 2 posibilidades en la toma de decisión: usar el fármaco o no. El uso de biomarcadores que necesitan de una interpretación posterior está menos establecido, pero son una herramienta más en la toma de decisión que no excluyen otros datos clínicos. Como farmacéuticos, es imprescindible conocer las causas del comportamiento de los medicamentos, y ayudar a integrar los datos que puedan contribuir a una farmacoterapia más segura en la asistencia clínica.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with estrogen-responsive early breast cancer: the Breast International Group 1-98 Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(6):441–451.
2. Stearns V, Jonson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 23: 1758-64
3. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2827-2831.
4. Tournigand C et al. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 15;22(2):229-37.
5. Marcuello E, Altés A, Menoyo A et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2004; 91: 678 – 682
6. Sai K, Saeki M, Saito Y, et al. UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:501–515
7. Iyer L, Das S, Janisch L, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002;2:43– 47
8. Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, et al: Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 9:3246-3253, 2003
9. Paoluzzi L, Singh AS, Price DK, et al: Influence of genetic variants in UGT1A1 and UGT1A9 on the in vivo glucuronidation of SN-38. *J Clin Pharmacol* 44:854-860, 2004
10. Stewart CF, Panetta JC, O’Shaughnessy MA, Throm SL, Fraga CH, Owens T, Liu T, Billups C, Rodriguez-Galindo C, Gajjar A, Furman WL, McGregor LM. UGT1A1 promoter genotype correlates with SN-38 pharmacokinetics but not severe toxicity in patients receiving low-dose irinotecan. *J Clin Oncol* 25:2594-2600, 2007.
11. Hu ZY, Yu Q, Zhao YS Dose-dependent association between UGT1A1*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010 Jul;46(10):1856-65. Epub 2010 Mar 23.
12. McLeod HL, Siva C The thiopurine S-methyltransferase gene locus – implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 89–98.
13. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, Pui CH, Evans WE (1999b) Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999; 2001–2008

Verónica Guillot Yacyszyn
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Instituto INCLIVA
Servicio de Farmacia
Unidad Ensayos Clínicos
guillot_ver@gva.es
Autor para correspondencia

José Enrique Muñoz Cebriá
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Instituto INCLIVA
Servicio de Farmacia
(Unidad Ensayos Clínicos)
munoz_josceb@gva.es

José Magraner Gil
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Instituto INCLIVA
Jefe Servicio de Farmacia
magraner_jos@gva.es

CAPÍTULO 09

Ensayos clínicos en oncohematología. Unidad de Soporte a la Investigación.

INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES

INICIO DE UN ENSAYOO

RECEPCIÓN DE MUESTRAS

ALMACENAMIENTO

DISPENSACIÓN

ALEATORIZACIÓN Y ASIGNACIÓN DE LA MEDICACIÓN

CONTROL DE TEMPERATURA EN EL ÁMBITO DOMICILIARIO

REGISTRO DE LA DISPENSACIÓN / HERRAMIENTAS DE GESTIÓN

HERRAMIENTAS FUTURAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



RESUMEN:

La dispensación de muestras para investigación clínica requiere de un alto nivel de implicación por parte del servicio de farmacia de hospital. Con las nuevas tecnologías se busca evitar desvíos de protocolo, optimizar el tiempo, obteniendo y brindando información de forma rápida, sencilla y eficaz.

Puntos clave:

- Con la ayuda de aplicaciones informáticas se logra registrar y obtener la información necesaria para la correcta gestión de las muestras de investigación.
- El control de la temperatura mediante dispositivos electrónicos durante el envío es fundamental para garantizar la estabilidad de la medicación.
- Los sistemas interactivos por teléfono o web agilizan la gestión y brindan información actualizada a los promotores.
- El servicio de farmacia debe garantizar la correcta conservación de las muestras. El control de la temperatura se realiza mediante sensores automáticos que transmiten la información por radiofrecuencia, con sistema de alarmas.
- Para el control de caducidades es imprescindible una base de datos que nos brinde un sistema de alertas.
- La correcta conservación en el ámbito domiciliario es importante para garantizar la calidad de la medicación hasta la administración al paciente.
- Se deben registrar los movimientos de fármacos (dispensaciones, destrucciones, recepciones, etc.) y luego poder obtener informes en forma rápida y segura.
- Las aplicaciones para gestión deben permitir obtener informes sin datos personales de pacientes para poder trasladar esa información a los monitores/promotores.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad los Servicios de Farmacia hospitalaria están ampliamente implicados en el desarrollo de ensayos clínicos y proyectos de investigación lo que provoca un aumento en la carga de trabajo habitual.

La ley 29/2006 de garantía y uso racional de medicamentos y productos sanitarios¹, art. 2.6, encomienda la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos, sin excluir a los medicamentos en fase de investigación, a los Servicios de Farmacia de los hospitales. Según el artículo 8: un medicamento en investigación es: "una forma farmacéutica de un principio activo o placebo, que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado".

La gestión y contabilidad de las muestras de ensayos clínicos es una responsabilidad compartida con el investigador.

Según el catálogo de productos y facturación (SEFH, 2009)², que indica en unidades relativas de valor el tiempo empleado en dispensaciones, tomando como referencia la dispensación en dosis unitaria, asigna un valor de 5.99 a la dispensación de muestras para investigación clínica.

En nuestro hospital participaron aproximadamente 500 pacientes en el año 2010, se realizaron 500 monitorizaciones, 1000 recepciones de muestras, 4000 dispensaciones de fármacos, de los cuales 2400 necesitaron un acondicionamiento previo por la unidad de mezclas intravenosas del servicio de farmacia.

Con las nuevas tecnologías se busca optimizar ese tiempo, permitiendo un manejo mas seguro, ágil, rápido y sencillo de la gestión de las muestras para investigación clínica, garantizando así la calidad de los ensayos clínicos que se realicen en centros sanitarios, cumpliendo con orden SCO/256/2007, de 5 de febrero³, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

GENERALIDADES

En el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valencia hay más de 220 ensayos clínicos abiertos, siendo un 65 % de ellos de oncohematología con un importante protagonismo de la unidad de ensayos clínicos en fase I.

Desde el inicio, el farmacéutico es responsable de garantizar la calidad del ensayo clínico y de velar por que se cumpla el protocolo, participando en los procesos de recepción, almacenamiento, dispensación, distribución, devolución o destrucción de las muestras para investigación de forma segura.

El promotor suministrara de forma gratuita los medicamentos en investigación, envasado y etiquetados según el anexo 13 de las Normas de correcta fabricación⁴, y entrega por escrito al Servicio de Farmacia las instrucciones necesarias para el correcto manejo de las muestras como la temperatura y humedad de almacenamiento, acondicionamiento, recuperación del medicamento no utilizado por los sujetos y cualquier información que sea relevante.

El promotor, por medio del monitor, verifica que se cumpla con el protocolo y que la gestión y manejo de las muestras sea el adecuado, registrando en algún documento cada acción que realice.

INICIO DE UN ENSAYO

Con la ayuda de bases de datos logramos tener la información necesaria para la correcta gestión de los ensayos clínicos estando a disposición de todos los farmacéuticos.

Al iniciar un ensayo rellenamos los campos de la ficha del ensayo, lo que agiliza el resto de las funciones (tabla 1).

DATOS DE LA FICHA DEL ENSAYO	
Código del protocolo	Descripción del tratamiento
Nº Eudract	Localización de las muestras
Investigador Principal	Descripción de las muestras
Colaboradores	Gestión de las muestras
Título del estudio	Acondicionamiento
Datos del monitor y promotor	Situación del ensayo

TABLA 1

RECEPCIÓN DE MUESTRAS

Al recibir muestras de investigación, identificamos por medio del código, el ensayo al que pertenece, verificamos la integridad de las mismas, la denominación del medicamento, las unidades recibidas, forma galénica, identificación (si procede), lote, caducidad, condiciones de conservación, etc. En la ficha del ensayo tenemos la información para proceder con la correcta recepción de las muestras.

CONTROL DE TEMPERATURA DURANTE EL ENVÍO:

Existen sistemas automáticos de registro de temperatura para verificar que durante el transporte se mantuvieron las condiciones adecuadas de temperatura. Estos dispositivos deben ser verificados inmediatamente después de abrir el embalaje para corroborar su estado (figura 1). Existen diferentes modelos: algunos pueden descargar la información a un documento pdf, otros sólo permiten verificar si están con alarma y se envían por correo ordinario al proveedor, y otros permiten ver la temperatura mínima y máxima alcanzada. Pueden ser de un sólo uso o reutilizables. Todos ellos tienen un certificado de calibración adecuada por parte de algunos de los organismos competentes (ENAC, DKD, etc.).



FIGURA 1: TEMPTALE

En el caso de haber estado fuera del rango de temperatura, se puede verificar el tiempo que estuvo expuesto el material a temperaturas inadecuadas. Se informa al promotor, y la medicación queda en cuarentena hasta que nos indiquen por escrito si esa medicación es apta o no (figura 2).

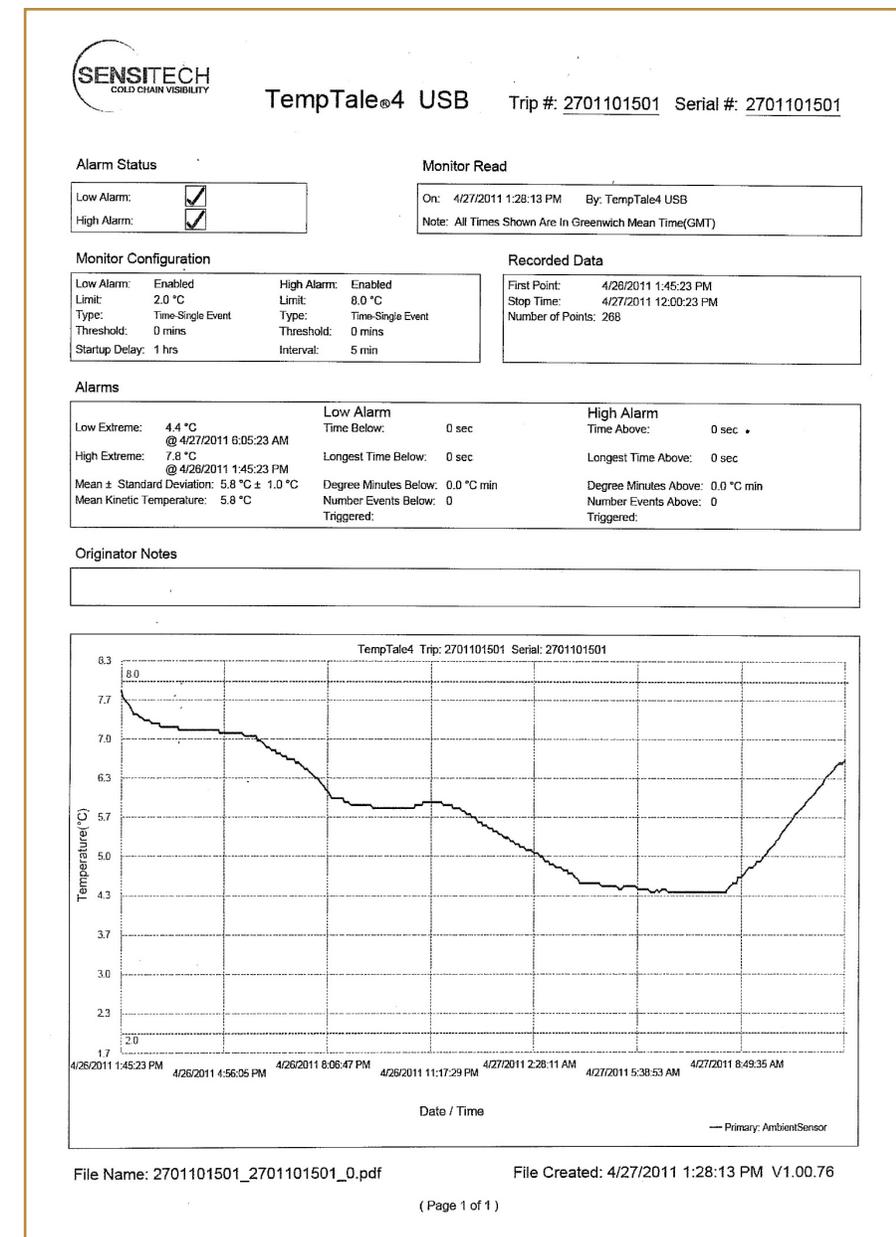


FIGURA 2: INFORME

En el caso de que el transporte haya sido adecuado se procede a la confirmación de la recepción.

CONFIRMACIÓN DE LA RECEPCIÓN:

Hasta que el farmacéutico no confirme la recepción de la medicación, no será posible dispensar el fármaco. La confirmación se puede realizar por medio de un fax del acuse de recibo al monitor o con sistemas interactivos.

A estos sistemas se accede con una clave personal, permitiendo acceder a un menú con diferentes opciones. Puede ser telefónico IVRS (interactive voice response system) o por medio de una página web IWRS (interactive web response system) que es mas rápido y dinámico. Existen empresas que brindan el servicio a diferentes promotores. Una de las opciones es confirmar la recepción del envío, introduciendo el número de envío, las condiciones en las que ha llegado, fecha de recepción. Todos los documentos que se generen en las diferentes etapas del desarrollo de los ensayos deben ser archivados para poder ser inspeccionados por el promotor o por las autoridades competentes.

Toda la información sobre la recepción se introduce en la base de datos, lo que simplifica la búsqueda de un lote o un kit en particular, en caso de ser necesario (ej. Alerta de retirada de un lote de medicación).

ALMACENAMIENTO

Las muestras de investigación deben ser almacenadas de acuerdo a las especificaciones del promotor, en una zona de acceso restringido o algún sistema de almacenaje automatizado (Ej. Kardex), separada de la medicación comercial, correctamente identificada por código del ensayo, presentación, teniendo en cuenta la fecha de caducidad. Según las condiciones de conservación se ubicarán en nevera, congelador y temperatura ambiente.

CONTROL DE TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO:

Durante la custodia por el servicio de farmacia se debe controlar la temperatura por métodos fiables. En nuestro servicio utilizamos un sistema automático de registro de temperatura cada 5 minutos, por medio de sondas calibradas anualmente por medio de un kit de calibración que posee certificado ENAC (Entidad Nacional de Calibración) miembro de EAL (European Accreditation of Laboratories). Las sondas envían los registros a un ordenador central que guarda la información (figura 3).

FIGURA 3: SENSOR DE TEMPERATURA Y HUMEDAD



Mensualmente se imprimen informes para poder entregar a los monitores (figura 4).

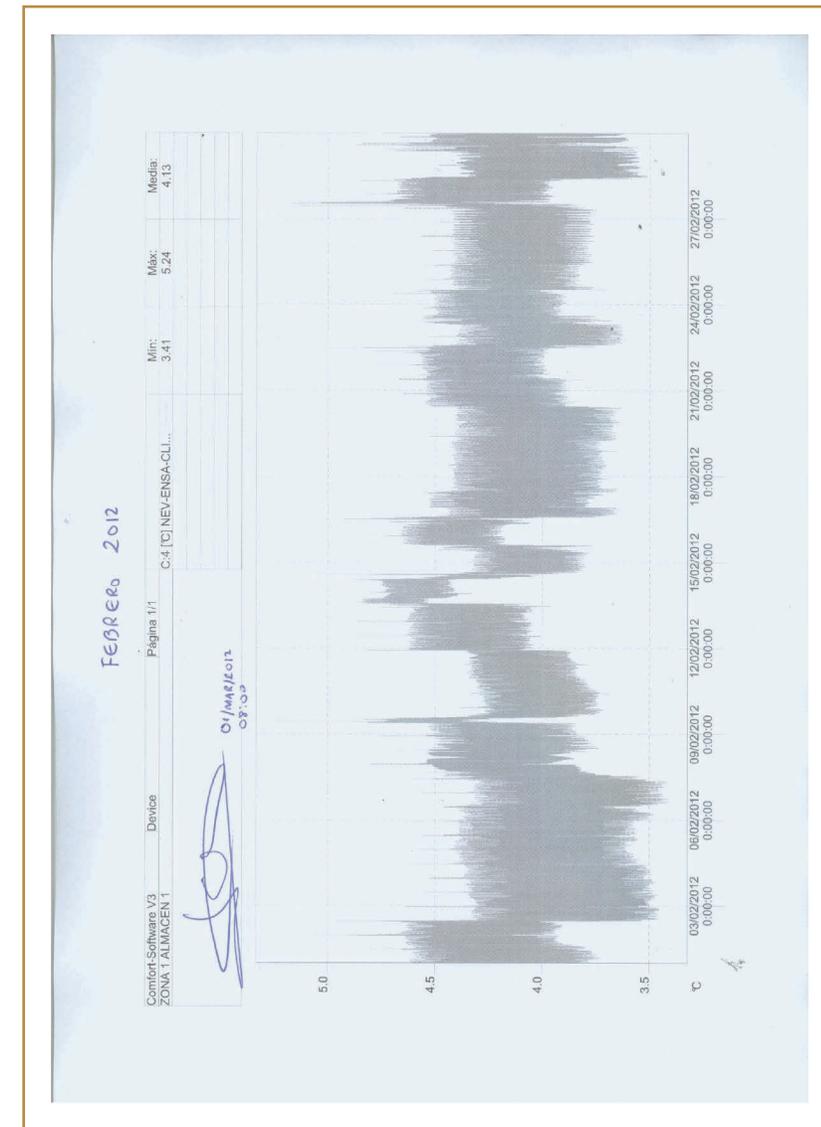


FIGURA 4: INFORME DE TEMPERATURA MENSUAL

En caso de superar los límites establecidos de temperatura, el sistema emite una alarma visual y envía un SMS al farmacéutico de guardia con la información obtenida. Se deben tomar las medidas necesarias para que la medicación vuelva a estar en las condiciones correctas e informar a los promotores del desvío, colocando las muestras en cuarentena hasta que nos indiquen por escrito si son aptas para su utilización.

CONTROL DE EXISTENCIAS:

El farmacéutico es responsable de garantizar las existencias, solicitando más medicación al promotor en caso de ser necesario. Los sistemas IVRS o IWRS antes mencionados actualizan de forma automática el inventario, enviando medicación cuando considera oportuno, evitando carga de trabajo al farmacéutico y posibles desabastecimientos.

Es conveniente que el servicio de farmacia tenga su propia aplicación que le permita de forma rápida y segura obtener la información de stock y movimientos de las muestras para poder dar los datos correctos a los promotores y agilizar el trabajo de las monitorizaciones.

CONTROL DE CADUCIDADES:

El Servicio de Farmacia debe identificar aquellas muestras que tengan una próxima caducidad y comunicárselo al promotor, quién enviará reposición de medicación o podrá re-etiquetar con una ampliación de la caducidad si los análisis lo aprueban. En el caso de que caduque alguna muestra deberá ser apartada de las muestras a dispensar para evitar posibles errores. Los sistemas IVRS o IWRS desactivan esos medicamentos, evitando así que puedan ser asignadas a algún paciente.

DISPENSACIÓN

PRESCRIPCIÓN MANUAL

Debe contener los datos necesarios para una correcta identificación: código del ensayo, identificación del paciente, fecha de la prescripción, medicamento, dosis, vía de administración, datos antropométricos, cantidad, número de identificación (si corresponde), firma del médico o colaborador que lo solicita.

PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

La unidad de hospital de día de oncohematología de adultos utiliza una aplicación desarrollada por el hospital llamada CLINMUL que permite la gestión de agendas de las consultas, la gestión de visitas al hospital de día, la gestión de administración de fármacos, el mantenimiento de esquemas de prescripción por el Servicio de Farmacia, la información para el acondicionamiento de los medicamentos en la unidad de mezclas intravenosas, etc.

La prescripción electrónica es una herramienta muy importante para evitar errores de prescripción, acondicionamiento, dispensación y administración de las muestras.

La validación se basa en el control de la prescripción en relación al esquema seleccionado, datos antropométricos del paciente, firma del investigador o colaborador.

Tanto en prescripciones manuales como en electrónicas, se verifican las dispensaciones anteriores a los pacientes para comprobar si se cumplen las condiciones de administración del protocolo.

ALEATORIZACION Y ASIGNACION DE LA MEDICACIÓN

El responsable de la aleatorización y/o asignación de la medicación puede ser el investigador o el farmacéutico. Para este tipo de actividades se utiliza los sistemas interactivos (IVRS o IWRS), se aplica especialmente en aquellos ensayos doble ciego para pacientes e investigador, pero abierto para farmacéuticos.

CONTROL DE TEMPERATURA EN EL ÁMBITO DOMICILIARIO

En nuestro servicio se realizó un estudio para evaluar la mejora de las condiciones de conservación de los medicamentos termolábiles a nivel domiciliario en la dispensación a pacientes externos pertenecientes a ensayos clínicos, así como los resultados de la actuación farmacéutica tomando como variable principal la temperatura media y la cantidad de mediciones fuera de rango (entre 2 y 8 °C).

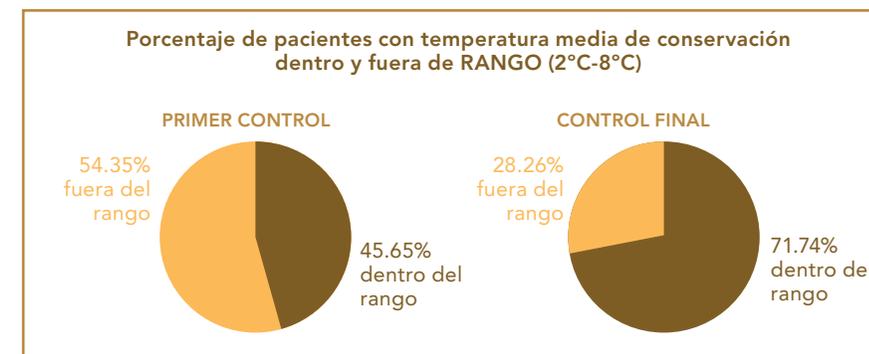


TABLA 2

A un total de 46 pacientes elegidos al azar, en una primera visita se dispensó la medicación junto con un dispositivo con un sensor térmico VarioSens® (figura 5), programable por radiofrecuencia por medio de un PDA, adherido al embalaje externo del medicamento, registrando la temperatura cada 90 minutos. En una segunda visita, aproximadamente a los 30 días, se realizó la lectura de la tarjeta. En ese momento la actuación farmacéutica consistió en informar al paciente de cualquier desvío de temperatura, aconsejándole variar la temperatura de la nevera si fuera preciso u otras medidas oportunas. Se reprogramó la tarjeta y se dispensó nuevamente para obtener una segunda lectura en una tercera visita.



FIGURA 5: DISPOSITIVO VARIOSENS

Los datos obtenidos mostraron que sólo el 45,65 % tenía la medicación dentro del rango de temperatura indicado (entre 2°C y 8°C), al finalizar el estudio el 71.74 % conservaba correctamente la medicación.

Valiéndonos de las nuevas tecnologías que nos permiten obtener información sobre la conservación de la medicación a nivel domiciliario y con un correcto asesoramiento al paciente mejoró notablemente las condiciones de conservación de los medicamentos termolábiles garantizando así la trazabilidad térmica del fármaco hasta el momento de su administración.

REGISTRO DE LA DISPENSACIÓN / HERRAMIENTAS DE GESTIÓN

La farmacia debe tener un registro con las dispensaciones realizadas incluyendo: fecha de dispensación, responsable de la dispensación, medicamento dispensado, dosis, cantidad de unidades dispensadas, lote, caducidad, número de identificación de la unidad, observaciones. Si esta información está informatizada agiliza la búsqueda y brinda de manera sencilla los datos solicitados en las monitorizaciones por parte del promotor.

Existen varias aplicaciones desarrolladas por diferentes hospitales que buscan satisfacer esta necesidad. Son aplicaciones a medida, ya que las muestras de ensayos clínicos tienen peculiaridades que impiden a las aplicaciones estándares poder adaptarlas.

Estos registros nos permiten evaluar el tipo de medicación dispensada en ensayos clínicos, el impacto que ocasiona en el trabajo de acondicionamiento y la dispensación a pacientes externos, permitiendo un análisis continuo de la organización y gestión de las muestras para investigación.

Deben limitar la dispensación de medicación al paciente según el brazo del ensayo en el que haya sido aleatorizado, teniendo en cuenta el tiempo mínimo que tiene que pasar entre dispensaciones, deben ofrecer la posibilidad de recuperar la información sin datos personales de los pacientes para poder trasladarlos a los promotores, deben permitir obtener informes por tipo de muestras (recepciones, dispensaciones, destrucciones, devoluciones, stock, etc.), dispensaciones por paciente, gestión de stock mínimo, visualizar la trazabilidad de las muestras, etc.

HERRAMIENTAS FUTURAS

En un futuro, la farmacia podría brindar la información, por medio de una página web, con acceso restringido.

Según el usuario (farmacéutico, médico, monitor, promotor, enfermera, etc.) accedería a la información disponible con respecto a: recepciones de medicación, control del stock, dispensaciones y devoluciones a los pacientes, devoluciones de los pacientes y adherencia al tratamiento, informes mensuales de los registros de temperatura, información del fármaco (administración, acondicionamiento), acceso al protocolo actualizado, etc. Esto implicaría ahorro de tiempo en monitorizaciones y rapidez en la obtención de la información (los promotores podrían estar interesados en colaborar con la aplicación), mejoraría la comunicación con todo el personal participante en los ensayos clínicos, detectaría errores o incidencias de forma inmediata.

Las nuevas tecnologías nos deben permitir: mejorar la calidad de la gestión de las muestras de ensayos clínicos en el servicio de farmacia, asegurar la correcta conservación de las mismas hasta la administración al paciente, agilizar el trabajo diario de monitorización, disminuir el tiempo empleado en dispensación y recepción de una muestra de investigación, brindar mayor calidad de servicio a promotores y a investigadores, agilidad en registrar la información en CRD o formularios específicos de promotores, evitar posibles errores en la recepción y en la dispensación las muestras en investigación.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
2. Servicio de Farmacia Hospitalaria, actualización del catálogo de productos y facturación, 2ª edición, Grupo Tecno, 2009.
3. ORDEN SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.
4. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario Anexo 13 Fabricación de medicamentos en investigación

