

UT 5 PRESTACIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ONCOLÓGICO. CITOSTÁTICOS

- Paciente oncológico y cáncer
- Desarrollo del cáncer: proliferación, invasividad y metástasis
- Tratamiento del cáncer
- Medicamentos antineoplásicos
 - Principales características de los medicamentos antineoplásicos
 - Clasificación, administración y efectos secundarios
- Manipulación y elaboración de citostáticos.
- Acondicionamiento, etiquetado y distribución.
- Administración de fármacos citostáticos.
- Actuación ante derrames de agentes citoestáticos y exposiciones agudas.

1 PACIENTE ONCOLÓGICO Y CÁNCER

A) El paciente oncológico

El cáncer puede cambiar la forma de pensar de un paciente y de relacionarse con sus familiares y amigos, dificultando en ocasiones una adaptación adecuada.

Es importante que los pacientes y las personas que les rodean conozcan las posibles reacciones psicológicas que se pueden experimentar ante un diagnóstico de cáncer para que, en el caso de que sea necesario, busquen la ayuda de un profesional de psicología. Entre las reacciones más comunes destacan: **ansiedad, depresión, pensamientos recurrentes sobre la enfermedad, ideas irracionales, miedo**etc

B) El cáncer

Cáncer» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas».

El cáncer es un proceso caracterizado por un crecimiento celular incontrolado debido a alteraciones en el control normal de la división en el crecimiento y diferenciación celular. Este crecimiento anormal que se produce en una zona determinada del organismo puede extenderse a otras partes formando metástasis; la diseminación se puede producir por vía linfática, por la sangre o por contigüidad a los tejidos adyacentes. No todos los tumores son malignos o cancerosos.

- **Tumor benigno:** En general no producen ningún daño significativo a pesar que su proliferación esta fuera de control. Las células neoplásicas permanecen agrupadas formando una masa única encapsuladas que no invade tejidos adyacentes y se curará por extirpación quirúrgica si es necesario.
- **Tumor maligno:** también llamado cáncer, estas células son capaces de invadir tejidos vecinos y esta capacidad invasora implica la capacidad de liberarse de las células vecinas entrar en el torrente sanguíneo o / y en los vasos linfáticos invadir tejidos lejanos y formar tumores malignos secundarios o metástasis.

Características de tumores benignos y malignos:

CARACTERÍSTICA	BENIGNO	MALIGNO
Diferenciación	Las células tumorales se asemejan a las células maduras originales	Las células tumorales tal vez no se asemejan a las células maduras originales
Tasa de crecimiento	Lenta; puede interrumpirse o retroceder	Rápida, autónoma; generalmente no interrumpe o retrocede
Tipo de crecimiento	Se expande y desplaza	Invade, destruye y reemplaza
Metástasis	No	Sí
Efecto en la salud	Generalmente no ocasiona la muerte	Puede ocasionar la muerte si no se diagnostica y suministra tratamiento

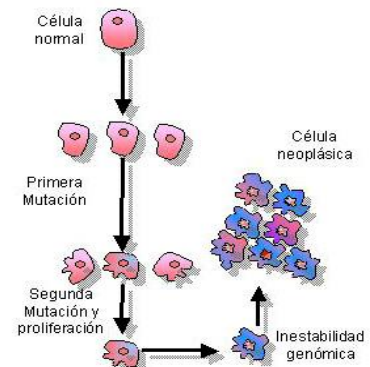
¿CUÁL ES LA CAUSA DEL CÁNCER?

El cáncer comienza en una célula. La transformación de una célula normal en tumoral es un proceso **MULTIFACTORIAL** y suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los **factores genéticos del paciente** y tres categorías de agentes externos, como pueden ser:

- **Carcinógenos físicos**, como las radiaciones ultravioleta e ionizantes;
- **Carcinógenos químicos**, como los asbestos, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) o el arsénico (contaminante del agua de bebida);
- **Carcinógenos biológicos**, como las infecciones causadas por determinados virus, bacterias o parásitos.

El envejecimiento es otro factor fundamental en la aparición del cáncer. La incidencia de esta enfermedad aumenta muchísimo con la edad, muy probablemente porque se van acumulando factores de riesgo de determinados tipos de cáncer.

El consumo de tabaco y alcohol, la dieta malsana y la inactividad física son los principales factores de riesgo de cáncer en todo el mundo. Las infecciones crónicas por VHB, VHC y algunos tipos de PVH son factores de riesgo destacados.



2 DESARROLLO DEL CÁNCER: PROLIFERACIÓN, INVASIVIDAD Y METÁSTASIS

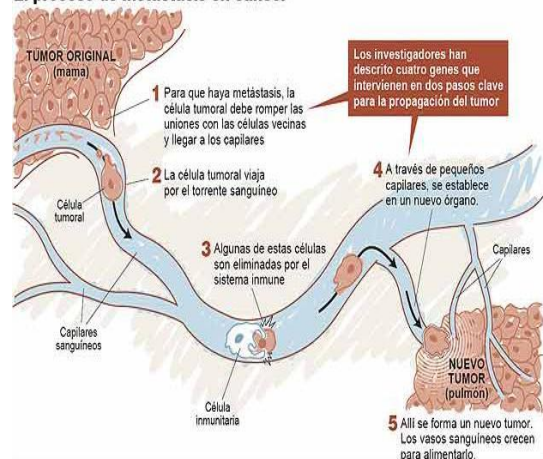
Actualmente se cree que la causa del cáncer se debe a la **alteración de los genes que controlan la producción, crecimiento y muerte de las células normales**. Algunas alteraciones genéticas pueden ser hereditarias, pero esto no significa que la persona con este tipo de alteración tenga que padecer necesariamente un cáncer, sino que su riesgo de padecer el cáncer es superior al de la población normal. Sin embargo, la mayoría de cambios genéticos que inician el mecanismo de producción del cáncer están producidos por factores externos: tabaco, rayos solares, hábitos alimenticios....etc.

A) Proliferación.

Todas las células de un tumor derivan de una sola célula, los tumores son monoclonales. Esa célula y su progenie se reproducen sin respetar los límites normales de la proliferación celular, e invaden y colonizan territorios reservados a otras células.

No Obstante, la mayoría de los cánceres son consecuencia de cambios o mutaciones en el ADN. Las mutaciones causantes de un cáncer tienen lugar en **tres tipos de genes**: los proto-oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes de reparación del ADN. Los proto-oncogenes son los genes encargados de dar lugar a las proteínas que favorecen la división celular.

El proceso de metástasis en cáncer



B) Invasibilidad.

La invasión es la infiltración por las células tumorales a los tejidos circundantes. Para esta invasión es necesarios: desprenderse de las células vecinas, degradar la matriz extracelular circundante y moverse. Así, las células tumorales pueden desplazarse y diseminarse.

C) Metástasis.

Para dar lugar a una metástasis las células tumorales tienen que acceder a la circulación sanguínea o linfática, bien por la llegada a los vasos situados en las inmediaciones, o bien, más

frecuentemente, por la inducción de la formación de nuevos vasos sanguíneos o **angiogénesis**. Una vez que las células tumorales han conseguido alcanzar la circulación sanguínea o linfática deben de hacer frente al probable ataque del sistema inmune, después deben adherirse a la pared de los vasos, y por último, extravasarse, quedando establecidas como una colonia tumoral que iniciará otro proceso de angiogénesis para asegurar su crecimiento.

3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Quimioterapia

Es un tratamiento con uno o más fármacos que frenan el crecimiento de las células tumorales hasta que las extinguen. Por regla general, la quimioterapia requiere administrar más de un medicamento. Así, puede ser que el paciente tenga que recibir el medicamento X el primer día, el medicamento Y del día primero al tercero y el medicamento Z al cabo de una semana, después de lo cual siguen unos días de descanso hasta que se vuelve a iniciar la misma secuencia o “ciclo”.

Estos ciclos suelen repetirse cada 15, 21 o 28 días, según la pauta que necesite. Los períodos de descanso entre ciclo y ciclo son necesarios para que su organismo se recupere.

Hormonoterapia

Hay algunos tumores cuyo crecimiento se ve facilitado por las hormonas. Así el crecimiento de un cáncer de próstata es facilitado por la testosterona u hormona masculina. A su vez, el cáncer de mama puede crecer más por la acción de los estrógenos y la progesterona, que son hormonas femeninas.

La hormonoterapia aprovecha esta circunstancia y consiste en la administración de **fármacos “antihormonas”**, es decir que contrarrestan la acción de la testosterona, de la progesterona o de los estrógenos, consiguiendo con ello frenar el progreso del cáncer de próstata o de mama. Este tratamiento se administra generalmente **por vía oral o en inyección subcutánea**.

Anticuerpos monoclonales

Así como nuestras defensas o “anticuerpos” destruyen las bacterias y los virus que causan infecciones, también hay unos anticuerpos especiales que atacan y destruyen las células cancerosas de algunos tumores. Son los “anticuerpos monoclonales”, un tratamiento selectivo de las células cancerígenas sin consecuencias sobre las células sanas.

Los anticuerpos monoclonales se administran por la vena y se pueden dar como tratamiento único o asociado a la quimioterapia.

Radioterapia

Es un tratamiento que utiliza radiaciones para destruir células tumorales localizadas en una zona concreta. Se administra en sesiones breves pero diarias (5 días a la semana), como tratamiento único o asociado a otros tratamientos (quimioterapia o cirugía).

Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea es otro de los tratamientos utilizados en algunas formas de cáncer de la sangre (leucemias) o de los ganglios linfáticos (linfomas). Consiste en obtener células madre sanas extrayéndolas de la médula y guardándolas para su posterior transfusión al paciente. Las células madre sanas se pueden tomar del propio paciente cuando está en “fase de remisión” o bien se pueden tomar de otra persona sana y compatible. Antes del trasplante de médula ósea, el paciente será sometido a un tratamiento de quimioterapia a altas dosis para lograr que entre en una “fase de remisión” de la enfermedad. La transfusión de células madre sanas se realiza por vía endovenosa. El trasplante de médula ósea requiere la hospitalización durante un mes aproximadamente.

4 MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Son sustancias químicas que afectan al crecimiento y la proliferación de las células, la mayoría de ellos se unen directamente al material genético en el núcleo de las células o afectan a la síntesis de las proteínas celulares. Por lo general, no distinguen entre células normales y tumorales de ahí su toxicidad.

Están indicados en cánceres diseminados, ya que éstos son incontrolables por la cirugía o la radioterapia, mientras que el citostático se va a distribuir por todo el organismo, y en algunos cánceres localizados en este último caso el fármaco suele administrarse como coadyuvante de la cirugía o la radioterapia.

Los citostáticos se pueden administrar **con fines curativos o paliativos**, ya que a veces cánceres avanzados pueden ser controlados con terapia farmacológica durante períodos prolongados aumentando el tiempo de supervivencia del paciente.

El objetivo fundamental del tratamiento antineoplásico es la destrucción de las células cancerosas afectando lo menos posible a las células normales. No obstante, es importante mantener, dentro de lo posible, una buena calidad de vida del paciente controlando adecuadamente el dolor, las náuseas, los vómitos y otros síntomas que puedan aparecer, bien como resultado de la enfermedad o de la administración del citostático. Así, **a veces es necesario administrar otros fármacos, por ejemplo antieméticos, para paliar los efectos secundarios.**

4.1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Los fármacos antineoplásicos tienen unas características especiales que los hacen diferentes a otros grupos farmacológicos, **son fármacos con un estrechísimo margen terapéutico, una elevada toxicidad y pueden inducir la aparición de resistencia en las células cancerosas.**

El margen terapéutico de estos fármacos es tan estrecho que los efectos adversos pueden aparecer antes que los terapéuticos, por lo que es muy importante que la dosificación sea lo más exacta posible, **en función del peso y otras medidas antropométricas o en función de la superficie corporal del paciente.**

En cuanto a su **elevada toxicidad**, ésta es debida fundamentalmente a que no actúan sólo sobre las células tumorales sino también sobre las sanas, especialmente sobre las células con mayor velocidad de división, como las de la mucosa digestiva, las de la médula ósea y las de los folículos pilosos. Como consecuencia de este efecto citotóxico sobre células normales producen **alteraciones gastrointestinales, anemia, trombocitopenia, leucopenia y alopecia**; muchos de estos fármacos pueden producir también **esterilidad, teratogenicidad y carcinogenicidad**, además de los efectos secundarios propios de cada fármaco.

Frecuentemente, los citostáticos se administran en ciclos, lo que facilita la recuperación de las células normales, como por ejemplo las de la médula ósea, en los períodos de descanso.

La **resistencia** de las células tumorales a los citostáticos puede ser natural, de hecho, algunos tumores son resistentes a determinados antineoplásicos, pero también se puede adquirir durante el tratamiento farmacológico, igual que sucede con la resistencia bacteriana a antibióticos.

En el tratamiento del cáncer **es muy importante la instauración precoz del tratamiento**, la administración de dosis adecuadas y repetidas en ciclos para permitir la recuperación del paciente y utilizar los fármacos más selectivos y menos tóxicos.

No obstante, es importante señalar que el peligro toxicológico de los citostáticos no sólo puede afectar al paciente, sino también a quien los manipula y al medio ambiente.

4.2 CLASIFICACIÓN, ADMINISTRACIÓN Y EFECTOS SECUNDARIOS

A) CLASIFICACIÓN

Los citostáticos se pueden clasificar desde diferentes puntos de vista. Así, según su mecanismo de acción se dividen en:

1. **Agentes alquilantes:** actúan sobre el ADN (ácido desoxirribonucleico), impidiendo la reproducción de ARN y provocando la muerte celular. Éstos se prescriben en tratamientos de cáncer de pulmón y ovario, en leucemias crónicas, linfoma de Hodking y no Hodking, etc. Múltiples fármacos pertenecen a este grupo: **ciclofosfamida, mecloretamina, busulfan, Melfalan....**
2. **Derivados o complejos del platino:** se unen mediante enlaces covalentes a la guanina y la adenina del ADN bloqueando su síntesis; son utilizados en cáncer de ovario, vejiga, pulmón,

esófago y estómago, entre otros. Por ejemplo: **carboplatino, cisplatino...**

3. **Antimetabolitos:** estas sustancias actúan en la **fase de crecimiento y división de las células**, lo cual es altamente eficaz cuando la reproducción de las células malignas ocurre de una manera muy rápida. Se administran en tratamientos de tumores de mama, pulmón, vejiga, páncreas, y en casos de leucemia. Ejemplos: **5-fluorouracilo, metotrexato, citarabina.....**
4. **Antibióticos citostáticos o antitumorales:** tienen muchas funciones, siendo una de las más importantes inhibir la duplicación del ADN y del ARN para así reducir el crecimiento de células tumorales. Se utilizan para diferentes tratamientos oncológicos, como en linfomas, cáncer de cérvix, o cáncer de cabeza y cuello, entre otros. Ejemplos: **mitomicina, bleomicina, doxorubicina, mitoxantrona**
5. **Alcaloides del podofilo:** Tienen origen natural ya que derivan del rizoma de la planta herbácea del género *Podophyllum*. Sus efectos adversos más comunes son: mielodepresión, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos) y alopecia.
6. **Inhibidores de las topoisomerasas y de la mitosis:** estos agentes, frenan la reproducción de las células actuando en las fases de división celular y en las enzimas encargadas de la transcripción del ADN. Se emplean en diferentes tipos de cáncer, como en los de endometrio, cérvix, pulmón, mama, linfomas, etc. No afectan directamente al ADN y tienen poco efecto sobre las células que no se dividen. Tanto los **alcaloides de la Vinca (son muy tóxicos)** como los **taxoides** tienen un origen natural, derivan de distintas especies de plantas de los géneros Vinca y Taxus.
7. **Antineoplásicos hormonales:** Amplio grupo de fármacos que actúan en tumores cuyo crecimiento depende del estímulo hormonal. Se utilizan fundamentalmente en procesos dependientes de hormonas sexuales como cáncer de mama y próstata.
8. **Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario:** Los fármacos de este grupo potencian la acción del sistema inmunitario, ya que éste es capaz de reconocer y destruir las células cancerosas. Se utilizan anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales son moléculas producidas en laboratorio diseñadas para servir como anticuerpos sustitutos que pueden **restablecer, mejorar, modificar o imitar** el ataque del sistema inmunitario a las células cancerosas.

Los anticuerpos más utilizados, son: <https://www.youtube.com/watch?v=YvzxnnwZD9c>

- **Pertuzumab y trastuzumab** (anti HER2): inhibe la supervivencia y proliferación de células tumorales en tumores Her2 positivos (cáncer de mama y cáncer gástrico)
- **Bevacizumab** (anti VEGF): inhibe el desarrollo de vasos sanguíneos que “alimentan” al tumor, se emplean en muchos tipos de cáncer, siempre que hay metástasis
- **Cetuximab** (anti EGFR): inhibe al factor de crecimiento epidérmico que controla la supervivencia celular y la migración, se utiliza en carcinoma colorectal y en carcinoma de cabeza y cuello
- **Rituximab** (anti CD20): induce la muerte celular (apoptosis) de los linfocitos B, se utiliza en el linfoma no Hodking y en la leucemia linfocítica crónica.

CLASIFICACIÓN ATC:

La Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) incluye la terapéutica oncohematológica en el **Grupo L** de la clasificación ATC: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Dentro de ella se pueden diferenciar los siguientes grupos de fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del cáncer.

L01 Agentes antineoplásicos:

- **L01A: Agentes alquilantes** (análogos de las mostazas nitrogenadas, aquilsulfonatos, nitrosoureas y otros agentes alquilantes).
- **L01B: Antimetabolitos** (análogos del ácido fólico, análogos de la purina, análogos de la pirimidina).

- **L01C: Alkaloides de plantas** y productos naturales (alcaloides de la vinca y análogos, derivados de podofilotoxina, taxanos, y otros alcaloides de plantas y productos naturales).
- **L01D: Antibióticos citotóxicos** y sustancias relacionadas (antraciclinas y productos relacionados y otros antibióticos citotóxicos).
- **L01X: Otros agentes antineoplásicos** (Derivados de platinos, metilhidrazinas, anticuerpos monoclonales, sensibilizadores usados en terapia fotodinámica y radiación, inhibidores directos de la proteína-quinasa y otros agentes antineoplásicos).

L02: Hormonoterapia antineoplásica

L03: Inmunoestimulantes

Los **citostáticos clásicos** ocupan los grupos del **L01A al L01D**, y parte del **L01X**. Dentro del grupo **L01X** tendríamos la denominada terapia dirigida: **anticuerpos monoclonales**, proteínas de fusión recombinante, inhibidores tirosín-quinasa, inhibidores m-TOR y antiangiogénicos.

B) ADMINISTRACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Los citostáticos se pueden administrar a través de:

- **Vía intravenosa:** en el caso de administrar la medicación por esta vía, se deben tener en cuenta sobre todo los citostáticos irritantes y los vesicantes, ya que son los que mayores daños ocasionan especialmente en la piel, en el caso de un derrame accidental o de una extravasación en la vena. Por esta vía, la medicación se puede administrar de varias formas.
- **Perfusión intraarterial:** Se implanta un catéter en la arteria principal que irrigue el tumor. El objetivo es perfundir una elevada dosis del tratamiento en la zona de la lesión, consiguiendo así menor toxicidad a nivel sistémico.
- **Vía intradérmica e intramuscular:** Suelen ser citostáticos no agresivos, pero hay que prestar vigilancia a posibles reacciones. Por lo que hay que tener especial cuidado en que no caiga sobre la piel, pues puede producir algunas reacciones como irritación, eritema, picor, etc.
- **Inyección intralesional:** En este caso, se realiza la punción con el citostático de forma directa en el lugar de la lesión.
- **Vía oral:** si se utiliza esta vía, la manipulación del medicamento será la mínima posible. Las manos deben lavarse tanto antes como después de tocarlo. Además, la mayoría de estos medicamentos orales van recubiertos por una capa protectora para mayor seguridad, la cual se rompe con los jugos gástricos. Se recomienda al paciente usar enjuagues bucales después de tomar la medicación para evitar la aparición de hongos o heridas.
- **Administración tópica:** Se ha de tener en cuenta que hay que lavar bien la zona de administración y el profesional debe evitar el contacto con la pomada en la medida de lo posible, además de no aplicar más cantidad de la necesaria.

c) EFECTOS SECUNDARIOS

Los citostáticos ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas y que comparten con éstas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre ellas también lo hará en mayor o menor grado sobre todas las demás células del organismo.

Los tratamientos se asocian a una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo denominándose efectos **tóxicos o secundarios**. En la gran mayoría de los casos se trata de efectos citotóxicos, es decir, efecto tóxico del fármaco sobre las células sanas.

Las células más afectadas por el efecto citotóxico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la “multiplicación celular a gran velocidad”, como son las de **los folículos pilosos, la de la médula ósea** (glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas), **el tubo digestivo y el sistema reproductor**.

Se debe destacar que los efectos secundarios varían en función del:

- Tipo de fármaco utilizado,

- La asociación con otros citostáticos (esquemas de quimioterapia)
- Las frecuencias de administración (ciclos)
- La persona que recibe el tratamiento.

Así, no todas las personas experimentan todos los efectos secundarios, ni en el mismo grado, incluso en un porcentaje importante de pacientes éstos son leves o incluso inexistentes.

Con respecto al momento de aparición, los efectos secundarios pueden **ser inmediatos** tras su administración como pueden ser las náuseas y los vómitos, **a corto plazo** (la mayoría de ellos) y a **medio-largo plazo** como puedan ser tumores secundarios o infertilidad.

La mayoría de los efectos secundarios desaparecen gradualmente después de que termina el tratamiento, aunque a veces pueden producir daños permanentes principalmente a nivel de corazón (miocardiopatías), pulmones (fibrosis), riñones (insuficiencia renal crónica) o en los órganos reproductores (esterilidad).

La toxicidad producida se suele clasificar en:

- **Toxicidad Hematológica** afectando a los neutrofilos, glóbulos rojos o plaquetas con reducción de uno o más de estos parámetros: trombopenia (plaquetas), neutropenia (neutrófilos) y/o anemia (glóbulos rojos).
- **Toxicidad No Hematológica** como pueda ser toxicidad renal, hepática, gastrointestinal, dermatológica, pulmonar, etc.

Los efectos secundarios más comunes que aparecen de manera inmediata y a corto plazo:

Caída del cabello (Alopecia)	Infección (disminución de leucocitos).
Náuseas y vómitos.	Aparición de hematomas (trombopenias)
Diarrea	Disminución del apetito y pérdida de peso
Cansancio.	Llagas en la boca (Mucositis)
Anemia (disminución de glóbulos rojos).	Sequedad de piel
	Cansancio (Astenia)

d) TRATAMIENTO DE SOPORTE

Es la terapia empleada con el objetivo de paliar los síntomas presentes en el paciente y que son secundarios al tumor o causados por los citostáticos.

Tratamiento de soporte se define como el conjunto de procedimientos diagnósticos y en mayor medida terapéuticos, dirigidos a controlar los síntomas y complicaciones relacionados con la propia enfermedad cancerosa y con la toxicidad derivada de los tratamientos empleados

Antieméticos: Prevención de náuseas y vómitos producidos por citostáticos. Pueden aparecer de forma inmediata y hasta 3-4 días tras finalizar la quimioterapia, todo depende del esquema de quimioterapia y de las características del paciente. **Para prevenirlos se emplean combinaciones de fármacos por vía intravenosa y/u oral.** Entre los fármacos que se emplean destacan:

- Corticoides orales e intravenosos (**Dexametasona**)
- Antagonistas de la Serotonina, 5-HT₃ oral e intravenoso (Ondansetron y Granisetron)
- Antagonistas de Neurokinina 1 oral (Aprepitant)
- **Metoclopramida**
- Benzodiazepinas orales (**Lorazepam**)
- Cannabinoides (Nabilone y Tetrahidrocannabinol)

Antiinflamatorios, inmunosupresores y antihistamínicos: Previenen o suprimen las respuestas inmunes o inflamatorias. Ej: **dexametasona** (tb suprime las náuseas y vómitos), desclorfeniramina (Polaramine)

Trasfusiones de plaquetas

Analgésicos: fentanilo, morfina

Factores estimulantes de granulocitos (globulos blancos) (Filgrastim, Lenograstim, Pegfilgrastim) y **glóbulos rojos** (eritropoyetina, Hierro oral o intravenoso en función de la anemia)

Para tratamiento de la diarrea: Fluoro-uracilo y el Irinotecan.

Se debe prevenir la nefrotoxicidad con una buena hidratación con Suero Fisiológico Isotónico (SFI) al que se le añade cloruro potásico (KCl) y sulfato magnésico ($MgSO_4$), y se fuerza la diuresis con manitol. Los fármacos más nefrotóxicos son: Cisplatino y Metotrexato.

También hay que prevenir la **Cardiotoxicidad** (con el uso de Dexrazosano) y **Urotoxicidad**.

5 MANIPULACIÓN y ELABORACIÓN DE CITOSTÁTICOS.

El personal encargado de la manipulación y preparación de soluciones de antineoplásicos para administración intravenosa debe conocer el riesgo que conlleva esta manipulación y la necesidad de tomar medidas de precaución que le protejan frente a los efectos de estos fármacos.

Se entiende por manipulación de citostáticos al conjunto de operaciones que comprende:

- Recepción y almacenamiento de los medicamentos en cada servicio.
- Indicación médica, y revisión e interpretación de dicha orden.
- La preparación de una dosis a partir de la presentación comercial.
- Dispensación y distribución.
- Administración al paciente
- Eliminación de desechos producidos.

5.1 MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Las recomendaciones a seguir para prevenir la contaminación por parte de los trabajadores para un buen manejo de estos tipos de fármacos contempla:

- La protección del manipulador para evitar su propia contaminación.
- La protección del medicamento para salvaguardar la estabilidad y la esterilidad.
- La protección del ambiente para evitar contaminar las superficies del recinto y el medio ambiente.

Para que los profesionales puedan manejar de forma segura estos fármacos y así evitar los daños anteriormente expuestos se utilizan los Equipos de Protección Individual (EPI) que son los siguientes:

- **Guantes:** dos pares de guantes o un par de guantes, con las características de seguridad suficientes para el manejo de citostáticos. Se recomienda utilizar guantes sintéticos (nitrilo, poliuretano, neopreno), de 0,3 mm de mínimo espesor, siempre exentos de polvo puesto que atrae partículas y con recambio cada 20-30 minutos. Han de colocarse tras el lavado de manos y la desinfección con solución hidroalcohólica, proceso que también hay que seguir tras la retirada.
- **Bata:** Tendrá que ser desechable, no absorbente, con baja permeabilidad, con abertura trasera, puños elásticos y ajustables, y con la parte delantera reforzada.
- **Mascarilla o dispositivo de protección respiratoria:** Deben utilizarse aquellas con designación FFP 2 y/o FFP 2 que son las que protegen contra aerosoles, sólidos y/o líquidos indicados como peligrosos o irritantes. No son válidas las mascarillas quirúrgicas puesto que no ofrecen protección respiratoria frente a los aerosoles citostáticos
- **Gafas:** Serán obligatorias al limpiar el interior de la cabina, los derrames fuera de la misma y están recomendadas cuando exista un riesgo de salpicadura ya sea durante la preparación o la administración. Estas deben ser de montura integral panorámica.
- **Gorro:** Tienen que ser desechables, de un solo uso, y de material que no desprenda partículas.
- **Calzas:** son obligatorias en las “salas limpias”. Si se utiliza calzado específico debe ser lavable, esterilizable.

5.2 RIESGOS Y EFECTOS PRODUCIDOS POR EL MANEJO DE CITOSTÁTICOS

Las vías de entrada de dichos fármacos pueden ser las siguientes:

- **Ingestión oral e inhalación de líquidos o aerosoles y microgotas que se desprenden:** La mayoría de los accidentes se producen por esta vía de entrada al organismo. Se origina por acciones como la apertura de una ampolla, la preparación del vial, al purgar el sistema, la extracción de aire del vial, o en ambientes con poca ventilación. Además de, derrames accidentales que pueden tener lugar durante el transporte y almacenamiento de los FP
- **Vía oral:** Es la vía menos frecuente. Se origina por comer o beber en la zona de trabajo con presencia de citostáticos, así como el uso de cigarrillos contaminados. Además de contacto o transferencia de manos a boca, con guantes contaminados.
- **Contacto directo del citostático con la piel o las mucosas del organismo por las que se absorbe el fármaco:** Puede ocurrir por el derrame del citostático sobre la piel, ya sea en la preparación o en la administración del mismo, por no utilizar guantes o porque éstos estén rotos, o por el contacto con los residuos y excreciones del paciente.
- **Vía de entrada parenteral:** en este caso, entra en contacto directo el citostático con el profesional. Ocurre por cortes por roturas de las ampollas o por pinchazos accidentales con las agujas durante la administración del medicamento.

5.3 DAÑOS PARA LA SALUD

La exposición laboral a los citostáticos puede producir:

- **Efectos locales e inmediatos,** asociados a exposiciones accidentales, que cursan con afectación cutánea, de mucosas o sistémica (si se ha producido una rápida absorción).
- **Efectos a largo plazo,** producidos por **exposiciones continuas a bajas dosis** que durante largos periodos pueden ser subclínicos, por lo que resulta más difícil demostrar la relación causa-efecto entre la exposición laboral y sus efectos sistémicos.



Las manifestaciones que se pueden presentar en el personal manipulador de citostáticos son:

- Afectaciones cutáneas y de mucosas como pigmentaciones, dermatitis, prurito, urticaria, quemaduras o mucositis. La acción irritante puede variar desde una irritación local hasta necrosis tisular, ulceración cutánea y necrosamiento de la zona,
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata y de anafilaxia sistémica
- Afectaciones del tracto respiratorio como irritación y broncoespasmo.
- Manifestaciones como cefaleas, náuseas, vértigos, aturdimiento, malestar general o alopecia.

Propiedades toxicológicas de los citostáticos:

- **Genotóxicos:** Son aquellas sustancias y preparados que, por inhalación, ingestión o penetración cutánea, pueden producir alteraciones en el material genético de las células.
- **Tóxicos para la reproducción:** Son aquellas sustancias o preparados que, por inhalación, ingestión o penetración cutánea, pueden producir alteraciones en el feto durante su desarrollo intrauterino.
- **Cancerígenos:** Son aquellas sustancias y preparados que por su inhalación, ingestión o penetración cutánea, pueden producir cáncer, o aumentar su frecuencia.

5.4 FACTORES DE RIESGO MÁS IMPORTANTES

Los factores de riesgo más importantes que aumentan la probabilidad de que se materialicen los daños para la salud derivados de la exposición a los agentes citostáticos, son:

- La **toxicidad** inherente de cada citostático.

- **Presentaciones comerciales poco adaptadas a las dosis habituales** que precisan de manipulación previa a su administración.
 - Reconstitución de fármacos en polvo o **liofilizados** y su posterior dilución, o dilución de las formas líquidas concentradas de MP.
 - Expulsión de **aire** de jeringas con fármacos peligrosos.
 - Envases primarios (viales, ampollas) contaminados externamente.
- Equipos, cabinas e instalaciones no adecuadas:
- **Material de protección** no disponible, insuficiente o inadecuado.
- **Número de preparaciones** que se realizan por trabajador, relacionado con el tiempo de exposición.
- **Procedimientos de trabajo** y limpieza inadecuados o inexistentes.
- Manejo de **residuos contaminados** generados en las fases de preparación y administración de FP.
- Deficiente adiestramiento de los manipuladores.

Otros factores a considerar son las circunstancias individuales de los trabajadores:

No deben manejar citostáticos mujeres embarazadas, en período de lactancia, madres de hijos con malformaciones congénitas o historia de aborto, alergias o tratamientos previos con citostáticos y/o radiaciones.

La preparación de citostáticos debe realizarse en un recinto dedicado específicamente a ello y que cuente con una cabina de seguridad biológica con flujo de aire laminar vertical.

ELABORACIÓN DE CITOSTÁTICOS

NORMAS GENERALES

- Utilizar preferentemente jeringas y equipos con conexión luer-lock.
- Seleccionar el tamaño de jeringa adecuado de forma que no se utilice más de las **3/4 partes de su volumen**, con objeto de mantener siempre en el vial una presión negativa.
- La situación ideal es emplear una jeringa por cada preparación y desechar.
- Cada jeringa se debe utilizar en un número reducido de adiciones, del mismo componente y luego desechar.
- La elección del calibre de la aguja se hará valorando las posibles ventajas e inconvenientes de los **calibres gruesos** (18 G): **disminuyen el riesgo de sobre-presiones en el cuerpo de la jeringa pero facilitan el goteo del medicamento por el agujero del caucho del vial.**
- Nunca encapuchar agujas. Desechar las agujas en el contenedor específico para objetos punzantes.
- Utilización de sistemas cerrados



LOS SISTEMAS CERRADOS: “CLOSED SYSTEM TRANSFER DEVICES” (CSTD).

los sistemas cerrados son **dispositivos que no intercambian aire o contaminantes con el medio ambiente** y que mecánicamente no permite la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de fármacos de alto riesgo o sus vapores fuera del mismo.

Aunque cada dispositivo tiene un diseño distinto todos ellos se basan en



proporcionar una **conexión hermética entre el vial y la jeringa, o el preparado y el paciente.**

Actualmente, los **objetivos** que se persiguen con el uso de estos sistemas son, por un lado, **minimizar la contaminación** de la preparación, y por otro e igualmente importante, **disminuir al máximo** o evitar tanto la **exposición del personal que manipula** dicho fármaco como la contaminación del ambiente.

Entre las características comunes a todos ellos, se pueden citar:

- La protección del personal manipulador frente a los efectos nocivos, no solo de los fármacos citostáticos, sino de todos los fármacos que por su toxicidad representan un peligro para el personal sanitario.
- la reducción de la contaminación de la superficie,
- la protección microbiológica del contenido,
- la reducción de las pérdidas
- y la mejora la seguridad del personal sanitario

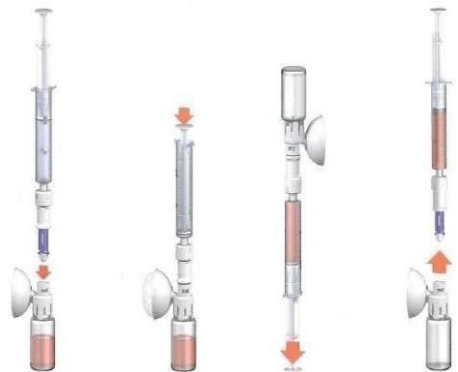
Hay que tener en cuenta que los filtros con un diámetro de poro de $0,22\ \mu\text{m}$ y los filtros HEPA no retienen los vapores de fármacos citotóxicos



Estos dispositivos SCTM (Sistemas Cerrados de Transferencia de Medicamentos) pueden incorporarse tanto a la preparación como a la administración del fármaco. Dentro de los SCTM se podrían hacer **dos grupos**:

Los dispositivos para preparación:

- **Conectores de vial e inyectores.** Permiten tanto la disolución de fármacos sin riesgo de liberación de aerosoles, mediante un mecanismo de igualación de presiones, como la manipulación y trasvase seguros de sustancias líquidas, desde su envase inicial hasta el contenedor final que se emplea en la administración, protegiendo así al personal manipulador en la CSB.
- **Los dispositivos para administración del fármaco:** en el momento de la conexión o desconexión de la bolsa de infusión o jeringa al equipo de administración.



Ejemplos ya vistos: Sistemas necesarios para reconstitución/dilución: PUNZONES o PROTECTORES.

- Son perforadores de acceso a vial sin aguja para reconstitución y dilución de medicamentos, que reducen el riesgo de goteo y exposición a aerosoles.
- Filtro de aire hidrófobo de $0,22\ \mu\text{m}$: evita incremento de presión del vial y evita cualquier contaminación microbiológica del contenido del vial.
- Prevención de exposición al fármaco, la reducción de la contaminación de la superficie, la disminución de los restos de fármacos, la reducción de las pérdidas y la mejora la seguridad del personal sanitario.

1 Punzones con anclaje



2 Punzones de apoyo



Ventaja: el punzón de anclaje queda sujeto al vial sin riesgo de que en la manipulación pueda salirse el punzón y se produzca un derrame en la cabina.

Desventaja: presentan mayor dificultad

CONECTORES o INYECTORES

Constan de una válvula macho cerrada para la conexión entre la válvula del punzón de acceso al vial y una jeringa luer- lock.

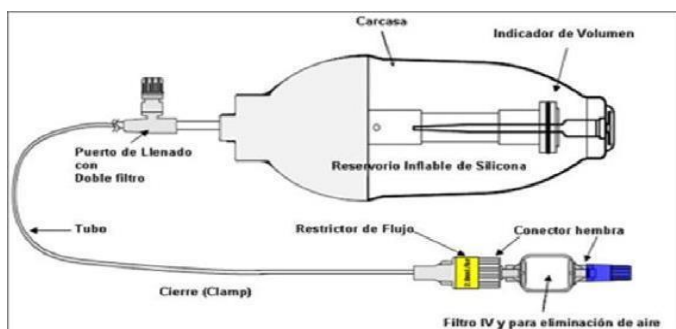
El sello del conector se abre automáticamente cuando es activado por una conexión luer hembra. El paso del flujo queda cerrado cuando el luer hembra se desconecta. Permite la manipulación y el transporte sin riesgos de goteos o vertidos accidentales.



Conector Spiros® (ICU Medical) y Texium® (BD) , inyector Phaseal

Sistemas Domiciliarios: Bombas Elastoméricas (Infusores)

- Las bombas elastoméricas o infusores, son dispositivos ligeros, que se componen de un **recipiente plástico transparente**, en cuyo interior se encuentra un **globo, o depósito elástico**, en el que introduce la **medicación** que se va a infundir, con lo que se produce el hincharse del globo.
- **El globo distendido**, ejerce una **presión** constante y **expulsa el contenido a través de un filtro de partículas** y un reductor de flujo hacia el catéter del paciente.
- Los distintos tipos, varían en función de la capacidad del globo y de la velocidad de infusión de la solución que contienen. En el mercado existen infusiones de diferentes volúmenes, tamaños y velocidades de infusión del fármaco.



UTILIDAD

- **Pacientes oncológicos**: tanto en la administración del tratamiento analgésico y de control de síntomas, como para la administración de quimioterapia intravenosa.
- **En la terapia del dolor**: dolor crónico y degenerativo y dolor agudo postoperatorio.
- **Pacientes con terapia antiinfecciosa**: antibiótica parenteral.

6 ACONDICIONAMIENTO, ETIQUETADO Y DISTRIBUCIÓN.

Todos los preparados deben ir etiquetados incluyendo observaciones específicas para su conservación; el material que haya estado en contacto con el citostático se debe depositar en contenedores especiales para material citotóxico que se tratará siguiendo la normativa específica para residuos peligrosos.

- Si el citostático se administra en jeringa quitar la aguja y colocar un tapón estéril para su dispensación.
- Si el citostático se administra a un suero o bolsa, se limpia con alcohol de 70° el punto de adición del citostático al suero y se protege con cierres herméticos (tapones o sellos).
- Se empleará bolsa fotoprotectora en los casos en los que el citostático sea fotosensible.

- **El citostático listo para su uso debe estar perfectamente identificado indicando:** dosis, vía de administración, volumen, tiempo de infusión, condiciones de conservación, caducidad y paciente (nombre y localización) al que va destinado.
- No deben transportarse junto a medicamentos de otro tipo.
- El transporte ha de ser en envases impermeables que eviten las fugas en caso de rotura o derrame. El transporte debe llevar un protocolo para derrames.

Etiqueta

- Deben acompañar a la hoja de trabajo o imprimirse en el momento de la elaboración.
- Código de identificación unívoco o nº de lote.
- Identificación del paciente y su ubicación.
- Denominación del preparado.
- Descripción del contenido cualicuantitativo (p.a y excipientes de declaración obligatoria).
- Vía de administración.
- Velocidad o tiempo de administración.
- Fecha de elaboración y de caducidad.
- Condiciones de conservación (Tª y fotoprotección)



CISPLATINO
CISPLATINO 165 mg
SODIO CLORURO 500 ml

Volumen Total: 665 ml. Ritmo 27,7 ml/hora - 9,2 gotas/min
Lote: OCT18 Fecha prep.: 18/10/2017 08:33:31
Vía: INTRAVENOSA Fecha Adm: 18/10/2017
Cad.: 14 días a Temp. Ambiente

7 ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS CITOSTÁTICOS

Para la administración de antineoplásicos se debe utilizar el mismo equipo protector descrito en la preparación.

El mayor riesgo para el paciente de la administración de citostáticos intravenosos es la extravasación; aunque ésta es poco frecuente, sus consecuencias pueden ser graves, con probabilidad de causar necrosis extensa en la piel y tejido subcutáneo, al entrar en contacto con células y tejidos vivos. A veces es necesario someter al paciente a tratamiento quirúrgico.

Los principales signos de extravasación son: hinchazón, eritema, dolor, ardor, picazón y hematoma.

El grado de deterioro tisular se relaciona con diversos factores: El potencial vesicante del medicamento, su concentración, la cantidad extravasada, el tiempo de exposición tisular, el lugar y el dispositivo usado para la venopunción, la técnica usada para insertar la aguja y el tipo de respuestas tisulares del paciente.

La extravasación retrasada es aquella en que los síntomas aparecen 48 h. después de administrar el fármaco. Puede suceder que la necrosis tisular no se desarrolle en una o cuatro semanas después de la extravasación, por lo que el seguimiento habría que realizarlo al menos durante cinco semanas.

8 ACTUACIÓN ANTE DERRAMES DE AGENTES CITOESTÁTICOS Y EXPOSICIONES AGUDAS.

8.1 ACTUACIÓN DELANTE UN DERRAME.

Los derrames pueden producirse por accidente durante la preparación, administración o transporte del citostático. Todo el material recogido en el derrame se ha de considerar material contaminado y por tanto se colocará en una bolsa adecuada para su destrucción.

Los técnicos o personal manipulador notificarán el derrame al farmacéutico responsable o jefe de

servicio y seguirá las instrucciones que se detallen en el procedimiento interno. Se delimitará el área afectada y se avisará al personal de limpieza. Se procederá a la limpieza mediante el uso del equipo de protección disponible en el **Kit de derrames**.

Los derrames se pueden producir en el interior de la Cabina de Seguridad Biológica (CSB) o en cualquier zona o sala de trabajo donde se realicen actividades de manejo del MP. Se deberán realizar las siguientes actuaciones:

SI SE PRODUCE EN EL INTERIOR DE LA CSB:

- Se deberá mantener encendido el flujo de la cabina. Retirar todo el equipo de protección personal que se haya contaminado.
- Incorporar el EPI del Kit de derrames. Eliminar el derrame.
- Si es líquido, usar gasas secas para absorber el líquido. Si es polvo y/o pequeños cristales usar gasas húmedas. Con ayuda de las gasas introducir los residuos en una bolsa de plástico, cerrarla e introducirla en un contenedor.
- Limpiar la cabina con agua jabonosa de menor a mayor contaminación, tres veces y aclarar finalmente con agua.
- Limpiar con alcohol de 70° todas las superficies. Desechar la indumentaria en el contenedor específico.
- En el caso que sea un derrame importante y afecte al filtro HEPA se deberá interrumpir la utilización hasta el cambio de filtro.

SI EL DERRAME ES FUERA DE LA CSB :

- Deberemos señalizar la zona afectada. Y si es de gran volumen deberemos aislar la zona.
- Colocarse el EPI del Kit de derrames
- Cubrir con gasas húmedas el polvo o cristales que se han generado. Para recoger los cristales se utilizarán pinzas o un recogedor desechable.
- Si el derrame es de un citostático líquido se deberá utilizar una gasa de celulosa, o un papel o paño absorbente.
- Introducir en una bolsa de plástico todos los residuos generados.
- Se limpiará la zona tres veces con agua jabonosa y posteriormente con alcohol del 70° de menor a mayor contaminación.

8.2 EXPOSICIÓN ACCIDENTAL

Si la exposición al fármaco se ha producido sólo en el equipo de protección, sin que haya contacto

- ❖ Se deben retirar los guantes y toda la ropa contaminada.
- ❖ A continuación, desecharla siguiendo las recomendaciones de residuos citostáticos.
- ❖ Seguidamente proceder al lavado de manos con agua y jabón.

En caso de que se produzca contacto cutáneo:

- ❖ Se deben lavar las manos de forma cuidadosa con abundante agua y jabón suave durante 10 minutos.
- ❖ Si se hubiera producido inoculación del fármaco no retirar la aguja e intentar aspirar el medicamento inyectado, lavar la zona con agua abundante y proceder como en caso de extravasación.
- ❖ Un especialista debe examinar la zona expuesta si se ha producido irritación o laceración del área afectada.

- ❖ Si se produce una exposición ocular accidental emplear lavajos. En caso no disponer del mismos, irrigar profusamente con suero fisiológico u otra solución de irrigación oftálmica y acudir a un especialista en oftalmología.
- ❖ Si la salpicadura se produce sobre la superficie de trabajo, recoger con gasas y alcohol 70º y cambiar los guantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. La farmacia hospitalaria para técnicos en farmacia. Farfán Sedano. F.J. Frutos Sastre MJ. Editorial AMV.
2. Sistemas cerrados para la preparación y administración de medicamentos peligrosos. SEFH. Octubre 2016. Gijón miguel Servet Zaragoza.
3. Vázquez-González, A.M. Riesgos y efectos producidos por el manejo de citostáticos SANUM 2021, 5(3) 76-84.
4. Guía de actuación frente al riesgo de exposición a los medicamentos peligrosos para los trabajadores del servicio de salud de castilla-la mancha. Servicio de Salud de Castilla la Mancha. (2018).
https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20181113/guia_actuacion_frente_al_riesgo_de_exposicion_a_medicamentos_peligrosos-sescam.pdf
5. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS). Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid, 2014.
<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
6. <https://elenfermerodelpendiente.files.wordpress.com/2017/01/protocolo-manejo-seguro-de-citostaticos-2999.pdf>