



MESA REDONDA

La Seguridad del Paciente Oncológico. Estándares Internacionales para el Manejo de Citotóxicos

**N. Víctor Jiménez Torres
Asunción Albert Marí
Daniel Almenar Cubells
Johan Vandenbroucke**

12 de junio de 2008



REAL ACADEMIA NACIONAL de FARMACIA

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso escrito del editor.

© Fundación José Casares Gil
Farmacia, 11 - 28004 Madrid
Tels. 91 531 03 07 / Fax: 91 531 03 06

Depósito legal: M. 22.194-2009

Imprime Realigraf, S. A.
Pedro Tezano, 26. 28039 Madrid

ÍNDICE

Presentación. <i>Excma. Sra. Dña. María Teresa Miras Portugal. Presidenta de la RANF</i>	7
Introducción. <i>N. Víctor Jiménez Torres, Asunción Albert Marí y Daniel Almenar Cubells</i>	11
La seguridad en el manejo de los medicamentos antineoplásicos. <i>Daniel Almenar Cubells</i>	21
Génesis de los Estándares ISOPP: antecedentes en España. <i>Asunción Albert Marí</i>	41
Procesos Farmacoterapéuticos Integrados y Estándares ISOPP 2007. <i>N. Víctor Jiménez Torres</i>	59
International implantation of ISOPP Standards and development of an audit tool. <i>Johan Vandenbroucke</i>	77
Conclusiones Generales	93
Bibliografía	97
Anexo I: Estándares ISOPP 2007: secciones y contenido	105

PRESENTACIÓN

EXCMA. SRA. DÑA. MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL

Presidenta de la RANF

Las dimensiones profesionales y terapéuticas que conforman los contenidos de esta Monografía confluyen en la seguridad del paciente y en la del profesional relacionado con los medicamentos para tratar el cáncer. En términos de exposición ocupacional, los fármacos citotóxicos representan un peligro para el personal sanitario y su manipulación, como con cualquier actividad humana, está sujeta a errores, pero en el caso de pacientes oncológicos de consecuencias fatales por su estrecho margen y cualquier error de escritura, de lectura, de cálculo, de preparación, tiene potencialmente consecuencias muy graves o fatales.

La Real Academia Nacional de Farmacia (RANF) participa de ambos hechos y propicia su mejora a través del debate profesional y social facilitando la difusión del estado de arte actual sobre la seguridad en su manejo que comprende la seguridad del paciente y la de los profesionales. Por ello organizó, bajo los auspicios de la Fundación Casares Gil, en el mes de junio de 2008 una Mesa Redonda cuyos contenidos ven la luz a través de la presente Monografía.

El marco académico que representa una Institución de tan alto prestigio como la RANF y la novedad internacional de los **Estándares de Práctica para el Manejo Seguro de Medicamentos Antineoplásicos** publicados recientemente por la International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP), es una ocasión única para ofrecer a los profesionales oncológicos médicos, hematólogos, farmacéuticos de hospital y enfermeras oncológicas, un documento que aspira a ser punto

de referencia para establecer encuentros interdisciplinarios sobre estos aspectos.

La seguridad de los pacientes atendidos en los centros sanitarios del Sistema Nacional de Salud es una de las doce estrategias descritas en el Plan Nacional de Calidad del Sistema Nacional de Salud y varios informes internacionales y nacionales cuantifican la situación en diferentes entornos de atención al paciente. España tiene un desarrollo importante y armónico sobre los aspectos que conforman la presente publicación que viene a significar una magnífica oportunidad para asegurar la excelencia en la farmacoterapia que han de recibir los pacientes oncológicos, con independencia del lugar geográfico donde sean tratados. En este contexto, los modelos profesionales proactivos asistenciales, al ser básicamente preventivos, son los recomendados por su efectividad en minimizar los errores de medicación que alcanzan al paciente.

La amplitud de estándares recogidos en el Anexo I, la amplia experiencia de los autores en la asistencia al paciente oncológico y su cualificación profesional, son garantía de éxito en la mejora de resultados en salud en estos pacientes. De hecho, al reivindicar los autores una meta asistencial basada en la excelencia de la atención que recibe el paciente, esta Monografía, publicada por la Real Academia Nacional de Farmacia y el Patronazgo de la Fundación Casares Gil, está posicionada para ser un referente obligado en la mejora de la efectividad y seguridad farmacoterapéutica en el paciente con cáncer.

El enfoque profesional de esta Monografía es evidenciar la necesidad de crecer en la cultura que cuida los cambios del sistema de seguridad en los pacientes y que, este complejo proceso, se desarrolle sin planteamientos punitivos para facilitar la prevención de errores y su análisis en profundidad.

La seguridad del paciente oncológico, en tratamiento con fármacos, exige la participación interdisciplinar, acorde a los recursos del Sistema Sanitario que lo atiende. Este planteamiento proporciona una visión corresponsable y enriquecedora de los recursos disponibles y de sus diferentes enfoques profesionales; éstos, a su vez, deben ser compatibles con el objetivo de obtener la máxima garantía de seguridad en el paciente y de efectividad con el tratamiento administrado al mismo.

Uno de los objetivos principales de las instituciones sanitarias es la mejora de la calidad de los servicios que proveen (1) al paciente entre los que destacan, por su frecuencia de utilización, por su determinante relación con el resultado del paciente y por su alto coste, los tratamientos farmacoterapéuticos.

La calidad se ha definido como la medida en que los servicios de salud mejoran la probabilidad de unos resultados de salud favorables y son consistentes con el conocimiento profesional actual (2). La calidad debe entenderse con una visión integral ya que entre sus diferentes dimensiones, además de la seguridad, se incluye: la efectividad, la continuidad, la eficacia, la oportunidad, la accesibilidad, la eficiencia, la satisfacción y la idoneidad (3). La seguridad del paciente se define como un tipo de proceso o estructura, cuya aplicación reduce la probabilidad de eventos adversos debidos a la exposición al sistema sanitario, al que se accede por enfermedades o para procedimientos (4), de modo que no existe calidad si no existe seguridad. El bino-

mio riesgo/beneficio de la terapéutica oncológica en los pacientes en tratamiento antineoplásico es evaluado periódicamente con ayuda de pruebas diagnósticas, analíticas rutinarias y consulta personalizada de los efectos clínicos.

El alto grado de complejidad del sistema de utilización de medicamentos antineoplásicos y el elevado número de actuaciones sucesivas e interrelacionadas de los diferentes profesionales sanitarios demanda comunicación horizontal para un óptimo manejo de los esquemas farmacoterapéuticos en el paciente oncológico, desde el diagnóstico e indicación, pasando por la preparación y hasta la administración y seguimiento del paciente por lo que son diferentes los profesionales de la salud comprometidos con el resultado en el paciente (5). La Tabla 1 recoge algunas de las variables más significativas relacionadas con los pacientes, el tumor, el tipo de fármacos antineoplásicos, los esquemas farmacoterapéuticos y la respuesta que evidencian la complejidad asistencial del paciente oncológico.

Los fármacos citotóxicos y citostáticos presentan un estrecho índice terapéutico que, por su acción no selectiva sobre células tumorales, condicionan la toxicidad, principalmente a nivel hematológico (anemia, neutropenia y trombocitopenia) y gastrointestinal (emesis y diarrea) (6). La importancia de registrar estos efectos adversos tiene como consecuencia fundamental el ajuste del tratamiento. En general, toxicidades grado 3 ó 4, consideradas clínicamente relevantes, conducen a algunas de las siguientes decisiones clínicas:

- Reducción de dosis en los siguientes ciclos.
- Aumento del periodo entre ciclos (retraso de tratamiento).
- Adicción de fármacos o medidas para tratar y/o prevenir dichos efectos.
- Aumentar la intensidad del seguimiento del paciente con efectos adversos.

TABLA 1. Factores determinantes de la terapia antineoplásica

Pacientes
Edad, sexo, estado general, patologías concomitantes o insuficiencias de órganos, otros tratamientos, autonomía del paciente.
Tumor
Localización, histología (tipo, grado, receptores, oncogenes), extensión (local, regional o a distancia), tratamientos previos (oncológicos y no oncológicos).
Fármacos
Distintas dosis para un mismo fármaco según indicación, vía y método. De estrecho índice terapéutico. Distintos criterios de dosificación normalizada.
Esquemas antineoplásicos
Con distintas combinaciones de fármacos y a diferentes dosis. Con amplia variedad de tratamiento para la misma indicación. Con uso empírico de símbolos y abreviaturas. Preparación individualizada y compleja. Garantía de estabilidad de los fármacos. Protección (seguridad) del técnico.
Toxicidad
Causante de morbilidad farmacoterapéutica. Dosis máximas limitantes (algunos citostáticos). En órganos vitales y no siempre reversible.
Administración
Posibilidad de utilizar diferentes métodos y velocidades, a veces con sistemas de administración complejos.
Seguimiento de la respuesta
Variables principal y subrogada manejadas para determinar la efectividad y seguridad en el paciente.

Los tratamientos antineoplásicos son generadores de efectos adversos con consecuencias graves (23% de invalideces permanentes) (7, 8), siendo la mitad de los mismos prevenibles (9). Esta situación representa

una oportunidad de mejora en el cuidado que recibe el paciente oncológico y explica el objetivo común, de distintos Organismos públicos y diversas sociedades internacionales, para incrementar la seguridad en la utilización de los esquemas antineoplásicos y la calidad de vida relacionada con la salud del paciente oncológico (10, 12).

En la actualidad se está produciendo un cambio en el paradigma del tratamiento del cáncer al incorporar a los antineoplásicos convencionales las nuevas terapias dirigidas y propiciar el tratamiento personalizado al paciente, de acuerdo con la selección de sus características genéticas y/o fenotípicas, para una mejor respuesta (13). No obstante, persisten lagunas terapéuticas en estos nuevos fármacos como son la información limitada sobre su individualización posológica en pacientes con insuficiencias orgánicas (renal y hepática), que habitualmente constituyen criterios de exclusión de los ensayos clínicos y, algo parecido sucede con los pacientes obesos y los ancianos. Todas estas situaciones son factores que sitúan a estos fármacos en la diana de los programas de farmacovigilancia y propicia que aparezcan, con frecuencia, implicados en alertas de seguridad de las Agencias reguladoras (14).

Durante el presente año la FDA ha publicado 18 alertas de seguridad relacionadas con fármacos antineoplásicos y el informe del primer trimestre del 2008, sobre señales potenciales de graves riesgos y nueva información sobre seguridad, recoge hasta el 15% de fármacos antineoplásicos; además, ocupan el primer lugar como grupo terapéutico, por la aparición de nuevos efectos adversos y por su implicación en errores de medicación (15).

El error de medicación (EM) se define como *cualquier actuación, prevenible, que puede causar daño al paciente o da lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos cuando están bajo el control de los profesionales sanitarios o el paciente o el consumidor* (16).

Los EM no son acciones voluntarias y aunque estén sometidos a «informaciones mediáticas interesadas», no deben tergiversarse con el resto de conceptos relacionados con las oportunidades de mejora de la farmacoterapia que recoge la Figura 1.

Los datos de incidencia de EM en terapia antineoplásica, correspondientes a cada uno de los diferentes procesos de la cadena terapéutica, publicados, son muy variables y dependen del sistema de prescripción, preparación y administración manejado. También de la definición de error lo que explica horquillas de valores tan amplias en la bibliografía especializada (17, 18).



FIGURA 1. Diagrama de relaciones entre Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), Efecto Adverso (EA), Error, Reacción Alérgica y Negligencia.

Para prevenir la comisión de errores de medicación es importante crear una *cultura de seguridad* basada en la aplicación de sistemas y principios (19, 20):

- Sistemas para prevenir errores:
 - Estandarizar esquemas, hojas preimpresas, pautas predefinidas, procesos interdisciplinarios integrados, informatización (se evitan errores de escritura y de cálculos).
- Sistemas para hacer más visibles los errores:
 - Doble o múltiple chequeo en cada paso del proceso, sistema no punitivo, que facilite la comunicación y estudio de los errores (21).

- Actuación cuando el error alcanza al paciente:
 - Proveer información y disponer de protocolo de actuación.
- Sistemas de ayuda e información del programa de minimización de errores:
 - Informatización de procesos, disponibilidad de información y registro de errores.
- Revisión periódica de los errores:
 - Estudio de las causas próximas, fallos del sistema y propuesta de soluciones para evitar nuevos errores.

La publicación por el *Institute of Medicine* (IOM) del informe «*Errar es humano: construyendo un sistema de salud más seguro*» (22), representó un punto de inflexión respecto a la sensibilidad con el estado de arte del manejo de medicamentos. Ante las evidencias constatadas tras este primer informe, el IOM americano publicó un segundo informe (23) para mejorar la calidad asistencial. Con este fin se propugna la creación de equipos interdisciplinarios, con el centro de atención en el paciente y cuyos objetivos sean: seguridad, eficacia, eficiencia, atención personalizada sin demoras y equitativa. Para su materialización se plantea la necesidad de establecer las siguientes *líneas maestras de actuación*:

- Re-ingeniería de procesos asistenciales.
- Uso eficaz de las tecnologías de la información y comunicación.
- Gestión del conocimiento y de las habilidades.
- Desarrollo de equipos eficaces.
- Coordinación en todo momento de recursos y servicios según las necesidades del paciente.

Mejorar la calidad y la seguridad del proceso farmacoterapéutico, mediante la incorporación de nuevas tecnologías, así como la implantación de actuaciones para mejorar la seguridad del sistema de utilización de medicamentos, constituyen unas de las líneas estratégicas y objetivos planteados para la próxima década (2020) por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (24). De todas estas intervenciones, la prescripción electrónica se sitúa entre las primeras, aunque requiere mayor evidencia, por su gran potencial para reducir significativamente los errores en la prescripción de medicamentos (25, 26).

LA SEGURIDAD EN EL MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

DR. DANIEL ALMENAR CUBELLS

*Jefe de Sección. Unidad de Oncología Médica.
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia*

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la Oncología Médica se fundamenta en la aplicación de tratamientos farmacológicos dirigidos contra el crecimiento celular anómalo y desordenado propio de las neoplasias. Por ello, en primer lugar debemos situar el tratamiento antineoplásico dentro del conjunto de lo que podemos denominar proceso diagnóstico-terapéutico del cáncer.

Generalmente a partir de la aparición de algunos síntomas en los pacientes, o bien como consecuencia de programas de «screening», se practican exploraciones analíticas, radiológicas o endoscópicas que conducen, a través de una biopsia o una citología, al diagnóstico de cáncer en cualquiera de sus variantes. En la fase diagnóstica se debe tener en cuenta las características del tumor (localización, histología, extensión) así como las del paciente (sexo, edad, estado funcional, insuficiencias, comorbilidad, tratamientos previos).

Una vez establecido el diagnóstico, y en ocasiones antes de completar el diagnóstico de extensión, se plantea un **enfoque terapéutico global**, que contempla la estrategia de aplicación de diferentes modalidades terapéuticas como son la Cirugía, la Radioterapia y el Tratamiento sistémico, considerado éste como la administración de fármacos por cualquier vía y que, a diferencia de los anteriores, alcanza a la mayor parte de las células de todo el organismo. Este enfoque terapéutico incluye las combinaciones y secuencias de dichos tratamientos.

El **tratamiento con fármacos antineoplásicos** constituye uno de los pilares básicos de la actividad de la Oncología Médica y de la Oncología Farmacéutica y sobre el que se va a centrar el tema de la seguridad de medicamentos antineoplásicos. En el apartado de los tratamientos farmacológicos debemos incluir el tratamiento de soporte y el tratamiento sintomático. Recientemente, por las sociedades de oncología se ha acuñado el término de cuidados continuos, que incluye los tratamientos de soporte, los sintomáticos y los paliativos.

El resultado del tratamiento tiene una vertiente positiva como es el incremento de la supervivencia de los pacientes con mayor o menor calidad de vida, con persistencia de tumor o libre de tumor, con o sin secuelas. La vertiente negativa, por el contrario, la constituye el crecimiento o recidiva del tumor, con más o menos posibilidades de reinstaurar un tratamiento, que en caso de fracaso conducirá al fallecimiento del paciente en un plazo más o menos largo.

Aunque habitualmente se utilizan como equivalentes los términos quimioterapia, citostático-citotóxico y antineoplásico, es preferible utilizar el término «Antineoplásico» para agrupar a todos los fármacos empleados específicamente en el tratamiento del cáncer. Así, **quimioterapia** significa cualquier tratamiento médico basado en la administración de sustancias químicas (fármacos). Denominación que también es utilizada para el tratamiento que se administra para la tuberculosis, algunas enfermedades autoinmunes y el cáncer. Los agentes **citotóxicos** o **citostáticos** son fármacos que se utilizan para el tratamiento del cáncer por causar específicamente un daño celular, que no es selectivo para las células tumorales. Y los **antineoplásicos** son sustancia que impiden el desarrollo, crecimiento, y/o proliferación de células tumorales malignas.

El desarrollo actual de fármacos antineoplásicos se orienta hacia las terapias dirigidas a dianas moleculares. Pero a pesar de esta supuesta especificidad, la mayor parte de los tratamientos actuales combinan esquemas de fármacos citostáticos, con actividad sobre el ciclo celular, con los nuevos fármacos dirigidos sobre determinadas dianas. La Tabla 1 muestra una clasificación actual de fármacos antineoplásicos.

La **seguridad** en el manejo de medicamentos antineoplásicos tiene como objetivo alcanzar la máxima calidad asistencial, pero también con la máxima seguridad, no puede existir calidad si no existe seguridad ya que la quimioterapia antineoplásica tiene características que la hacen de manejo especial:

- Se manejan fármacos de estrecho margen terapéutico.
- Las dosis son variables, dependiendo de la indicación, vía y sistema de administración.
- Los esquemas son complejos, por incluir combinación de antineoplásicos.
- La individualización de dosis y del número de ciclos es una variable determinada por el paciente y su situación.
- Los riesgos de errores de medicación se caracterizan por ser de gravedad potencialmente alta.
- Las respuestas adversas son desproporcionadas en relación a cualquier otra familia de fármacos.
- Alto coste de los tratamientos.

Desde el punto de vista asistencial se considera que la seguridad más importante es la del paciente, pero también lo es la **seguridad en el manejo** de antineoplásicos del **personal sanitario** y la seguridad **ambiental** (como posible daño a terceros diferido en el tiempo).

El término seguridad implica, no solo la ausencia de errores (y por supuesto ausencia de negligencia), sino una actitud positiva previsor (proactiva) en la reducción de efectos adversos acorde con los conocimientos del momento. Es por ello que cualquier administración de antineoplásicos debe incluir el tratamiento de soporte adecuado para prevenir y tratar los efectos secundarios, como náuseas, vómitos, muco-

sitis, diarreas, toxicidad cutánea, neutropenia, anemia, etc. No vamos a detallar los efectos adversos de los antineoplásicos, pero sí la reducción de errores prevenibles. Sin embargo, la omisión de la medicación de soporte necesaria para prevenir efectos adversos puede considerarse un error de medicación o una negligencia.

TABLA 1. Clasificación de Fármacos antineoplásico

Citotóxicos/Citostáticos
Agentes alquilantes. Antimetabolitos. Derivados del platino. Inhibidores de la topoisomerasa. Agentes antimicrotúbulos. Otros.
Hormonas
Antagonistas estrógenos, antagonistas andrógenos, análogos LHRH.
Agentes biológicos
Interferones, interleukinas, vacunas.
Terapias dirigidas
Anticuerpos monoclonales. Inhibidores angiogénesis. Inhibidores Tirosin-kinasas. Inhibidores de proteasomas, vacunas específicas, terapia génica, etc.

PREVENCIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN

Para ello es importante seguir unos principios básicos (19, 20), como son:

- ✓ Sistemas para prevenir errores: la estandarización de los esquemas antineoplásicos en un servicio de oncología supone que se prescribe, prepara y administra el mismo esquema de tratamiento con independencia del prescriptor y existe menor

probabilidad de error y su detección en las validaciones posteriores en la preparación y en la administración. El desarrollo de hojas preimpresas supone un primer esfuerzo de consenso para la estandarización de esquemas. Un paso más lo constituye el desarrollo de pautas predefinidas o esquemas desarrollados, con indicación de orden de administración, fármacos y dosis, volumen y vehículo de preparación y duración de la administración. Estos procesos que implican a varios profesionales al mismo tiempo son interdisciplinarios y deben estar integrados como proceso conjunto. La informatización facilita la comunicación y evita errores de letra y de cálculos. Es decir, poner barreras para que no se puedan producir errores. A modo de ejemplo, es como poner barandillas a las escaleras para que nadie se caiga.

- ✓ **Sistemas para hacer más visibles los errores:** debe establecerse doble o múltiple chequeo en cada paso del proceso; de esta manera se evita que el error alcance al paciente y pueda producir algún daño. Siguiendo con el ejemplo, si alguien se está cayendo por la escalera, que lo podamos ver rápidamente para sujetarlo o atenderlo. Los sistemas de detección de errores que culpabilizan a quien se equivoca consiguen que se oculten los errores, por lo que no se consigue establecer pautas preventivas; por ello se propugna un sistema no punitivo que permita aflorar los errores, estudiar dónde y por qué se producen y establecer cambios en el sistema para que no se repitan.
- ✓ **Actuación cuando alcanza al paciente:** un sistema de detección e intervención precoz permite minimizar los efectos de los errores cuando alcanzan al paciente. Es importante facilitar información al paciente y evitar la ocultación que impida una correcta actuación. En todos los casos es importante establecer un protocolo de actuación, tanto de información como de actuación inmediata y de seguimiento.
- ✓ **Sistemas de ayuda e información** del programa de minimización de errores: la informatización del proceso de tratamiento

antineoplásico supone una gran ayuda para prevenir errores. Así mismo es posible registrar en un sistema informático las características del error y disponer a tiempo real la información del registro de errores. Estos sistemas sirven de soporte a los mencionados anteriormente. Sería el equivalente a disponer de cámaras y paneles informativos que nos permitan alertar, detectar, actuar y registrar cualquier incidencia.

- ✓ **Revisión periódica de errores:** es decir, el estudio de causas y soluciones para evitar nuevos errores. Es básico estudiar las causas y las medidas a adoptar para que no se repitan los mismos errores.

La seguridad en el manejo de fármacos antineoplásicos se ha materializado en nuestro entorno de trabajo mediante la adopción de las siguientes decisiones y acciones (27):

1. Intervención pro-activa que permita adelantarse en la detección de errores.- Revisión de prescripción, transcripción, preparación, administración y monitorización. Es decir, anticipándose a que se produzca un error. En la práctica de un programa de Seguridad Asistencial para el paciente, la disección del proceso de tratamiento antineoplásico nos permite agrupar tres subprocesos principales: prescripción, preparación y administración, competencia respectivamente del médico, farmacéutico y enfermería. El **Proceso informatizado** evita la transcripción de los esquemas antineoplásicos y evita errores en todas las fases de la cadena terapéutica. En la seguridad del paciente el objetivo es prescribir, preparar, dispensar y administrar de manera correcta.

En cada uno de estos procesos se establecen varios puntos de control (chequeos), la mayor parte de las veces casi imperceptibles para el operador, que permiten incrementar la seguridad de los tratamientos. El paciente también participa en el control de la administración al tener acceso a la hoja de prescripción-administración y poder realizar un seguimiento de la misma en tiempo real. Cada operador dispone de toda la información que le es precisa para su cometido, al tiempo que

solo se le permite actuar en aquellos cometidos propios de su función profesional.

Las comprobaciones en la prescripción son:

- **Identificación** del paciente, datos antropométricos y analíticos.
- **Esquema:** elección y desarrollo a partir de la referencia de su publicación o del ensayo clínico.
- **Indicación** según diagnóstico y situación tumoral.
- **Controles** o validaciones, límites, precauciones establecidas para todo el proceso.
- **Nº ciclo y periodicidad**, con cálculo del intervalo entre ciclos.
- **Verificación de tolerancia** clínico-analítica; es decir, valoración de la toxicidad, lo que nos lleva a mantener el mismo tratamiento o a realizar un ajuste de dosis y periodicidad y a modificar la medicación de soporte.
- **Verificación del beneficio** clínico (respuesta tumoral, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión, etc.). La consecuencia de este beneficio será el mantenimiento o cambio del tratamiento o la suspensión del mismo.
- La utilización de la **Prescripción electrónica** evita errores de cálculos, facilita la comunicación y permite el registro automático de toda la actividad.
- La generación **de un documento** (papel o electrónico) para la preparación y para la administración facilita el control de estos procesos.

Las validaciones en la preparación y dispensación, se establecen a través de Sistemas de control con código de barras o radiofrecuencia,

listados, etc. En el Acondicionamiento de material, son prácticas de seguridad la ordenación, evitar la similitud (formato, color, nombre), limitar las presentaciones. También son prácticas seguras las condiciones de la cabina (seguridad biológica, contaminación química), la elaboración del esquema (vehículo, volúmenes, secuencia, dosis, manejo de restos. La Validación de la elaboración permite comprobar todo este complicado proceso. El control de la dispensación con lector de código de barras asegura la disponibilidad de toda la medicación del mismo paciente.

La seguridad en el proceso de administración, en un sistema informatizado, comprueba el paciente correcto (identificación personal, nunca por número de cama o sillón), sin problemas de vías, alergias, patologías, intolerancias. La comprobación del **esquema** correcto se realiza mediante hojas de control. También se comprueba la mezcla correcta (correspondencia de la identificación de la mezcla con la del esquema del paciente), la **secuencia** correcta (orden de administración secuencial o combinado con otro preparado), la **duración** (según indica el esquema, con programación de bomba de administración). Otro punto importante en la seguridad de la administración lo constituye la prevención y manejo de extravasaciones, el cuidado de las vías venosas, información y administración del tratamiento y registro del mismo.

2. Participación interdisciplinar de los profesionales que interactúan al mismo tiempo en el tratamiento del paciente. El primer paso consiste en la identificación y promoción del equipo, contando con la participación de todos los intervinientes, no solo médicos, farmacéuticos y enfermería, sino también administrativas, celadores, etc. La participación del paciente se concreta en la información del tratamiento, no solo para firmar el consentimiento, sino para poder ejercer un seguimiento de las preparaciones que se le administran. El establecimiento de una comunicación continua y abierta es garantía de que cualquier error detectado será subsanado antes de que alcance al paciente. Pero también del establecimiento de pautas de prevención de errores. El **modelo de trabajo interdisciplinar** se basa en una serie de principios acordados entre los profesionales sanitarios implicados:

- Centralizar la preparación en farmacia supone la garantía de la seguridad físico-química y microbiológica de cada uno de los preparados.
- Centralizar la administración en Hospital de Día y en una sala de hospitalización asegura buenas prácticas en el manejo de citostáticos que repercute en mayor seguridad para los pacientes y para el personal sanitario.
- Establecer un modelo de consenso e interdependencia. Cada cual asume su papel con respeto a los demás.
- Normalización de los subprocesos contenidos en la prescripción, en la preparación y en la administración, teniendo en cuenta la opinión de todos. La re-ingeniería de estos procesos permite simplificar la secuencia de acciones a realizar y obtener la máxima seguridad y calidad de tratamiento.
- Coordinación y comunicación continuas.
- Informatización de todo el proceso, con criterios de prescripción electrónica por el médico (CPOE), validaciones semiautomatizadas con múltiples chequeos y sistemas de soporte a las decisiones clínicas CDSS).
- Simplificación-sencillez para el operador.

Previo a la informatización, el modelo tenía como soporte hojas de esquemas preimpresos, que ASCO recomienda desde 2006. La seguridad del paciente condiciona la necesidad de estandarizar el proceso de tratamiento antineoplásico. No se trata de acotar los esquemas de tratamiento, por otra parte continuamente cambiantes. Sino de estandarizar la práctica de cómo se incorporan nuevos tratamientos normalizados y consensuados.

El diagrama de procesos integrados en Oncología en el Hospital Universitario Dr. Peset (Figura 1), parte del paciente y su situación, al

que se prescribe un esquema de tratamiento previamente acordado para una indicación. Este acuerdo en el diseño de cada esquema permite que todo el personal (médico, farmacéutico y enfermería en preparación y en administración) utilicen el mismo esquema para prescribir, preparar o administrar cada tratamiento.

3. Análisis de sistemas y procesos mediante el Análisis de Efectos y Modo de Fallos en tres aspectos:

- Probabilidad de que se produzca un error.
- Probabilidad de que el error cause daño.
- Probabilidad de que el error no sea detectado.



FIGURA 1. Seguridad de procesos integrados en Oncología.

4. Rediseño de sistemas vulnerables y de procesos, que permita un sistema más seguro y más eficiente.

- Identificar y corregir factores humanos de errores de sistema, modificando actitudes y hábitos con alta probabilidad de generar errores.
- Re-ingeniería de procesos. La disección y reconstrucción de los procesos permite detectar partes de los mismos obsoletas o inseguras.

5. Establecimiento de prácticas seguras de tratamientos, basadas en la evidencia científica y revisión periódica de las mismas. La actualización continua de la información necesaria para la aplicación de los mejores tratamientos requiere disponer de una metodología de **gestión del conocimiento**.

En los **sistemas informatizados**, la transferencia segura de la información requiere de la revisión de los registros de datos parametrizados, de la transmisión y almacenamiento de la información. Así mismo, requiere la utilización de tecnología de la información segura (p.e.: historia electrónica, PDAs, etc.). En el Hospital Universitario Dr. Peset todo el proceso de tratamiento antineoplásico está controlado con un potente soporte informático y pasa por las diferentes fases de prescripción, preparación y administración, con un sistema de soporte a las decisiones clínicas y validaciones que le confieren robustez en la seguridad.

6. Formación, capacitación y acreditación en prácticas seguras.

7. Crear y mantener una cultura de seguridad, fundamentalmente en dos vertientes:

- Crear un ambiente **no punitivo** para expresar interés por la seguridad y comunicar errores. De lo contrario, los errores se esconden, no se comunican y no se pueden establecer sistemas de mejora.

- Evitar «señalar, culpar y avergonzar» a los individuos implicados en errores de quimioterapia. Averiguar «qué y cómo pasó y por qué pasó».

8. Mejora Continua de la Calidad («Plan-Do-Check-Act», también conocido como «círculo de Deming»), que permita estar continuamente mejorando el proceso.

Rememorando las «Listas de Verificación (Check list)», la seguridad del paciente requiere la comprobación en toda la cadena terapéutica de:

- Esquema Correcto.
- Fármacos Correctos en condiciones de estabilidad físico-química y microbiológica (no caducidad).
- Dosis Correcta.
- Vía Correcta.
- Periodicidad Correcta y pauta diaria.
- No Omisión.
- No Alergias.
- No Contraindicación.
- Monitorización.

Los puntos clave de la **gestión del cambio del modelo** se materializan en las siguientes decisiones:

- Participación de **oncólogos, farmacéuticos y enfermeros** en la elección y desarrollo de **esquemas**.
- Diseño y **normalización** de esquemas desarrollados, con inclusión de tratamiento **antineoplásico** y tratamiento de **soporte**.

- Desarrollo y actualización continua de un **aplicativo específico: Oncofarm®**.
- **Prescripción directa «on line»:**
 - con límites y alertas
 - con esquemas acotados según diagnóstico
- **Confirmación electrónica**, que evita el transporte y la transcripción.
- **Validación médica y farmacéutica** semiautomatizada.
- **Dispensación mediante código de barras**.
- **Prescripción escrita** y control con **código de barras** de la administración.
- **Registro errores** de medicación.

SEGURIDAD LABORAL EN EL MANEJO DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

El segundo apartado de la «seguridad en el manejo de los medicamentos antineoplásicos» se refiere a la **exposición ocupacional** (28) del personal sanitario. La importancia de este aspecto se debe a que los fármacos antineoplásicos tienen posibilidad de riesgos sanitarios muy importantes (29): teratogénicos, carcinógenos, mutagénicos, alteración corneal, cardiotoxicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos, toxicidad hematológica, vesicante, irritación de piel y mucosas, emetizante, tóxicos para la reproducción.

En el enfoque de la seguridad del personal sanitario se deben contemplar las fuentes de exposición, las vías de penetración, las vías de eliminación y las posibles alteraciones analíticas para detectar la contaminación de los sanitarios expuestos.

Como fuentes de exposición en la manipulación de fármacos anti-neoplásicos debemos considerar:

- Fabricación, envasado, etiquetado, transporte, almacenamiento. Aunque se escapan en parte del entorno sanitario del paciente, los principios generales de manejo y las medidas de precaución son similares a las otras fuentes de exposición.
- Preparación-dispensación.
- Transporte.
- Administración de antineoplásicos.
- Eliminación de residuos o deshechos.
- Accidentes en cualquiera de estos procesos.

Los **estándares ISOPP 2007 (30)** contemplan en detalle las condiciones y las acciones a desarrollar para un manejo de la exposición seguro de los medicamentos antineoplásicos. Cabe destacar, en la preparación de antineoplásicos, la doble garantía de la calidad de preparación: libre de contaminación bacteriana y química y la de la seguridad del operador. Para ello se requiere un área centralizada, una zona de trabajo aislada con acceso restringido, comunicación controlada entrada-salida de materiales y de desechos. El equipamiento requerido consiste en una cámara de seguridad biológica, de flujo laminar vertical clase II tipo B o aislador. Las medidas de protección personal (dobles guantes, vestido protector, protección respiratoria, de ojos y cara) y las prácticas de trabajo seguras (técnica aséptica, etiquetar todos los preparados, desechar jeringas y agujas en contenedores de seguridad – congelador –, manejo de frascos y ampollas) son fundamentales para minimizar la exposición. Tanto el área como las prácticas de trabajo deben ser revisadas y certificadas periódicamente. Además, debe disponerse de un equipo en caso de derrames y contaminación personal.

Así mismo es importante la doble seguridad en la administración de antineoplásicos: seguridad para el paciente y seguridad para el personal sanitario. Los preparados antineoplásicos deben manipularse lo menos posible fuera de la cabina de preparación. A ser posible, la preparación completa debe realizarse de forma completa en la cabina, incluido purgado. El personal que administra también debe protegerse de posibles contaminaciones con el equipo de protección personal. El área de trabajo debe estar libre de obstáculos, bien aireado e iluminado, y disponer del material necesario (bancada con empapadores, bombas de administración). Igualmente importante es observar unas cuidadosas prácticas de trabajo (limpieza, preparados etiquetados, en bolsas individuales por paciente) y disponer de contenedores de seguridad (congelador) para desechos, así como equipo para derrames (empapador, limpieza, neutralización) y un equipo para atención en caso de contaminación personal. En la zona de administración debe disponer de equipo para extravasaciones con material e instrucciones y un registro de utilización y revisión.

Las **vías de penetración** en el personal que manipula citostáticos son:

- Inhalación de los aerosoles y microgotas que se desprenden durante la preparación de las soluciones de citostáticos y durante su administración, o por rotura de ampollas, al purgar el sistema, etc.
- Por contacto directo, por penetración del medicamento a través de la piel o de las mucosas.
- Por vía oral: ingestión de alimentos, bebidas, cigarrillos contaminados. Es la vía menos frecuente.
- Por vía parenteral: Introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampollas.

Las vías de eliminación de los citostáticos tras una contaminación laboral incluyen la metabolización de los fármacos en el organismo y

la eliminación de excretas a través de heces y orina. La detección de antineoplásicos en sangre o en orina o de sus metabolitos resulta poco operativa por los bajos niveles de exposición laboral y la dificultad técnica de tener que determinar diferentes fármacos a concentraciones muy bajas. Otra posibilidad de determinar la exposición crónica a citostáticos sería determinar alteraciones mutagénicas en sangre del personal expuesto.

Esta exposición no se produce solo mientras se preparan o administran los antineoplásicos, sino también durante el periodo de eliminación o metabolización en el paciente, a través del contacto con excretas. Algunos citostáticos tardan hasta 7 días en eliminarse completamente por orina o por heces, como sucede con las antraciclinas y los alcaloides de la vinca.

Deben excluirse del manejo de antineoplásicos:

- Mujeres embarazadas, durante el puerperio y la lactancia.
- Pacientes tratados con antineoplásicos, inmunosupresores o con radioterapia.
- Personas expuestas a radiaciones ionizantes (radiología, medicina nuclear).
- Personas con antecedentes de abortos o malformaciones congénitas.
- Personal del que se sospeche daño genético.
- Antecedentes de alergia a medicamentos citostáticos.

SEGURIDAD AMBIENTAL EN EL MANEJO DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

En cuanto a los cuidados a tener en cuenta en la seguridad ambiental se consideran **residuos citostáticos** los siguientes:

- Residuos y filtros de zona de fabricación.
- Residuos y filtros de zona de preparación.
- Manejo de Residuos del tratamiento. Los restos de medicamentos citostáticos generados en la preparación y administración y el material utilizado en la preparación y administración (agujas, jeringas, frascos, bolsas, sistemas de infusión...).
- El material de protección de los manipuladores (ropa protectora desechable, guantes, mascarilla...), el utilizado en la limpieza de las zonas donde se lleva a cabo la manipulación (especialmente la preparación y administración) y el material procedente del tratamiento de derrames accidentales.
- Manejo de las Excretas de Pacientes.

El material necesario en la eliminación de deshechos es el siguiente:

- Contenedores rígidos, que no emita gases tóxicos en su incineración, con cierre hermético e identificados con el rótulo de «Precaución Material contaminado químicamente. Citostáticos».
- Almacenamiento de forma independiente del resto de residuos, en lugar ventilado y a ser posible refrigerado.
- Mínimo contacto del personal con el contenido de los contenedores. Por ello deberá contar con los medios de protección adecuados para evitar riesgos derivados de la manipulación de estos residuos.

- Ley 20/1986, de 14 de mayo, Básica de Residuos Tóxicos y Peligrosos, y normativa complementaria.
- La eliminación de los residuos citostáticos se realizará mediante neutralización química o incineración a una temperatura que pueda asegurar su total destrucción.

En cuanto al tratamiento de excretas conviene recordar que, por regla general, las excretas y fluidos biológicos de pacientes que han recibido tratamiento se consideran peligrosas durante al menos 48 horas tras finalizar el tratamiento. Este período es variable según los distintos fármacos. Salvo regulación en contra se recomienda su dilución con abundante agua a la hora de su eliminación. El personal que vaya a estar en contacto directo con las mismas deberá protegerse con los equipos descritos anteriormente.

INTRODUCCIÓN

Los criterios y estándares de calidad son una herramienta para evaluar y medir la calidad de los servicios que se proveen de una organización, esto permite identificar puntos de mejora y buscar los medios para optimizarlos, lo cual se traduce en mejoras continuas en la calidad y seguridad de los procesos analizados. Uno de los objetivos del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud es fomentar la excelencia clínica mediante la acreditación y auditorias de los servicios clínicos (1).

La seguridad como dimensión de la calidad, constituye una prioridad para la mejora del proceso farmacoterapéutico en los pacientes oncológicos y oncohematológicos y se posiciona entre las líneas estratégicas de diferentes organizaciones profesionales entre ellas la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (24, 31).

El estrecho índice terapéutico de los fármacos antineoplásicos y las características que presenta la terapia antineoplásica resultan en efectos adversos en el paciente y constituyen un reto importante para todos los profesionales implicados en el manejo de estos tratamientos. Sin embargo, se ha estimado que aproximadamente la mitad son prevenibles, mediante el uso adecuado de medidas preventivas farmacoterapéuticas y/o terapia no farmacológica (9). Así pues, suponen una oportunidad de mejora en el cuidado que recibe el paciente.

El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos clasifica a los agentes citostáticos y citotóxicos, tanto orales como parenterales, de «medicamentos de alto riesgo»; es decir, que cuando no se utilizan correctamente presentan una elevada probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes (23). Un ejemplo, de esta situación la representan los errores debidos a la administración accidental de vincristina por vía intratecal, y que han promovido la publicación de alertas y recomendaciones de prácticas de seguridad en el proceso de utilización de alcaloides de la vinca por parte de distintas organizaciones dirigidas a su prevención (14,32).

La clasificación de estos medicamentos solamente considera la gravedad de las consecuencias de los errores de medicación (EM). La complejidad de los procesos de la cadena terapéutica, desde la prescripción hasta la monitorización de resultados en el paciente, asociados a la utilización de esquemas antineoplásicos condiciona además una mayor probabilidad de EM con resultado de morbilidad farmacoterapéutica para los pacientes.

Además muchos de los fármacos antineoplásicos, clasificados como citotóxicos, suponen un riesgo para la salud de todos aquellos profesionales implicados en su manejo, bien por la exposición aguda debida a derrames o contacto accidental, bien por la exposición crónica a fármacos que son carcinogénicos, teratogénicos y mutagénicos (33). La exposición laboral a estos fármacos se ha asociado con efectos negativos a nivel reproductivo (abortos, malformaciones congénitas e infertilidad), y con la aparición de neoplasias hematológicas (34). La probabilidad de efectos adversos sobre los que manipulan estos fármacos se incrementa con la cantidad, y frecuencia de la exposición y la ausencia de prácticas de trabajo adecuadas. También las excretas y fluidos del paciente pueden considerarse como potencialmente citotóxicos. En este ámbito también se disponen de recomendaciones o regulaciones para proteger la salud de los trabajadores y la contaminación del ambiente.

GÉNESIS DE LOS ESTÁNDARES ISOPP 2007

En el escenario que acabamos de presentar la Sociedad Internacional de Farmacéuticos Oncológicos (*International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, ISOPP*) aprobó en el año 2003 la propuesta de creación de un nuevo comité, el *Comité de Estándares de práctica de Farmacia Oncológica*. Este comité nació con el proyecto inicial concreto de desarrollar unos estándares de práctica a nivel internacional para el manejo seguro de citotóxicos.

La ISOPP creada en el año 1997, tiene como misión *fomentar y mejorar la práctica de la Farmacia Oncológica* a nivel mundial para mejorar el *cuidado del paciente oncológico*. Entre sus objetivos prioritarios se encuentra promocionar el desarrollo de la Farmacia oncológica en aquellos países menos desarrollados. Así, los *Estándares de práctica de la ISOPP para el manejo seguro de citotóxicos* constituyen una herramienta fundamental para poder cumplir con este objetivo.

Este comité está formado por miembros de la ISOPP de diferentes países y regiones, y con distinto nivel de experiencia en el manejo de antineoplásicos. En marzo del 2003 se remitió una carta de invitación a todos los miembros de la ISOPP para unirse a este comité y formar parte de este proyecto. En la actualidad este comité lo conforman 30 miembros de los 5 continentes, aproximadamente la mitad de ellos pertenecen a países europeos. Para coordinar un proyecto de esta envergadura se designaron tres codirectores de diferentes regiones ISOPP: Australia, Bélgica y Estados Unidos.

La primera acción de este comité de Estándares de Práctica consistió en solicitar todas las regulaciones existentes (legislaciones, directrices, estándares o recomendaciones) que se ocuparan del manejo de citotóxicos publicadas en el ámbito de seguridad del paciente, del profesional y ambiental, para ser examinadas previamente al inicio del trabajo sobre Estándares ISOPP 2007.

Para este fin se diseñó una base de datos estructurada, en una dirección web segura, que permitiese recoger de forma rápida y consis-

tente información sobre los documentos existentes. Esta base de datos se dividió en 29 secciones diferentes (con un total de más de 900 ítems), que abarcaban todos los aspectos posibles relacionados con el manejo seguro de la quimioterapia, incluyendo las correctas normas de fabricación de productos citotóxicos estériles, la farmacia clínica oncológica, la prevención de errores de medicación y otros aspectos relacionados con los pacientes. Un total de 10 documentos fueron introducidos en esta base de datos y revisados en esta fase (4 europeos).

Los resultados del análisis y evaluación de estos documentos fueron presentados por los codirectores del comité en la Asamblea General de la ISOPP durante IX Congreso celebrado en Turín (Italia) en abril del 2004. Además sirvieron para definir las secciones de los Estándares ISOPP, que en su diseño inicial constaba de 29 capítulos. La Asamblea decidió que se podía entrar en la fase de redacción y además instó al comité a desarrollar estándares del mayor nivel posible, que representaran metas a alcanzar y ser referente sobre lo que se considera buena práctica con el objetivo de servir de herramienta para facilitar la dotación de recursos humanos o materiales a los Jefes de Farmacia y los Gerentes Hospitalarios.

A principios del año 2005 se inició el trabajo de redacción de Estándares ISOPP 2007. Los miembros del comité que participaron en la redacción seleccionaron entre las diferentes secciones aquella que querían desarrollar. A continuación se entró en un etapa muy dinámica de redacción y revisión de las diferentes secciones, en esta fase además de la bibliografía comentada la experiencia profesional de los autores ha jugado un papel importante. A medida que estaban disponible los borradores de cada sección, eran revisados y discutidos por el equipo redactor y por el grupo de revisión. Las sugerencias y comentarios aportados fueron integrados al borrador del documento, una vez aprobados por la mayoría del comité.

En base a la experiencia previa con la base de datos de recogida de información, se creó como herramienta de trabajo y medio de comunicación entre los miembros del comité el *Foro de Discusión sobre Estándares de práctica* en la página web de la ISOPP, que permitía la comunicación a tiempo real ente el grupo de trabajo. Posteriormente se creó el *Centro*

de Estándares de práctica de acceso a todos los miembros ISOPP donde están disponibles documentos, información y enlaces de interés sobre estándares publicados a nivel internacional.

Tras la revisión de las secciones de forma individual, se agruparon en el borrador final y revisó el documento en su conjunto (febrero del 2006), se identificaron duplicidades en contenido y se reordenaron secciones, así finalmente el documento consta de 21 secciones (Anexo I). Este borrador fue presentado en el Décimo congreso de la ISOPP (abril de 2006), y quedó disponible para su evaluación por todos los miembros de la ISOPP en el *Centro de Estándares de práctica* para su revisión y aportación de sugerencias. Las nuevas propuestas fueron evaluadas y discutidas, e integradas en el documento si eran aprobadas por la mayoría del comité. Así pues el documento resultante es fruto del acuerdo de la mayoría del comité y, tal y como se indica en el prefacio, puede que algunos revisores no estén de acuerdo con cada detalle indicado en el documento final.

En mayo del 2007 se dispuso del Borrador final definitivo, que finalmente pasó a ser revisado y corregido por un escritor profesional. Todo este proceso culminó con la publicación de la primera versión de los *Estándares de la ISOPP para el manejo seguro de citotóxicos* en septiembre del 2007, en un suplemento especial de la revista oficial de la ISOPP el *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (30).

Diez miembros del comité de Estándares de Práctica han participado de forma activa en la redacción del documento, de éstos seis son europeos y representan a 4 continentes (América, Asia, Europa y Oceanía). El grupo de miembros que han colaborado en la revisión de los borradores de las distintas secciones pertenecen a 7 países: Alemania, Bélgica, Canadá, Japón, Méjico, Singapur, y Sudáfrica y están representados los cinco continentes.

El documento de estándares desarrollado es el resultado de un trabajo y consenso a nivel internacional, que unifica y normalizar los estándares considerados de calidad y seguridad de aplicación universal, aunque respetando la legislación aplicable sobre manejo seguro de

citotóxicos de los diferentes países. Algunos aspectos controvertidos y que han sido muy discutidos por el comité han sido la utilización del tubo neumático como medio de transporte dentro de la Institución de tratamientos citotóxicos individualizados para el paciente, la definición de «sistema o dispositivo cerrado» o la reutilización de tratamientos preparados, no administrados y devueltos al Servicio de Farmacia.

Los estándares abarcan el manejo integral de fármacos antineoplásicos e incluyen no solamente los procesos bajo la responsabilidad del Servicio de Farmacia (custodia y almacenamiento, elaboración y dispensación de tratamientos individualizados, etc) o del manejo en el ámbito hospitalario, sino el manejo durante el transporte hacia la Institución Sanitaria desde los laboratorios fabricantes y su utilización en el domicilio del paciente.

El anterior objetivo solo puede abordarse desde una perspectiva interdisciplinar, de cooperación, coordinación y corresponsabilidad de todos los profesionales implicados en su manejo. Así, la integración de todos los profesionales sanitarios que participan en los procesos básicos del manejo de medicamentos es una estrategia clave propuesta por sociedades profesionales, instituciones y organismos para incrementar la calidad en la gestión terapéutica y reducir los riesgos en el proceso farmacoterapéutico del paciente (35).

La gestión farmacoterapéutica integrada como filosofía de trabajo que subyace en toda la redacción de estos estándares, se ilustra en estas dos frases textuales (30):

- *El farmacéutico clínico debe trabajar junto con otros profesionales sanitarios en el diseño de los protocolos o esquemas farmacoterapéuticos de antineoplásicos y de tratamiento soporte, dirigidos a la provisión de una farmacoterapia óptima para los pacientes con cáncer (sección 11).*
- *El manejo seguro de los fármacos antineoplásicos es una responsabilidad compartida de todos los servicios en un hospital y requiere un enfoque interdisciplinar (sección 12).*

ANTECEDENTES DE LOS ESTÁNDARES ISOPP

En España se han publicado diversos documentos centrados en la calidad y seguridad en el proceso de utilización de medicamentos en el Servicio de Farmacia o en el manejo de antineoplásicos específicamente. De entre todos los publicados en el ámbito Español, sin pretender ser una revisión exhaustiva de toda normativa, directriz, o normas de manejo aplicables al uso seguro de antineoplásicos, se han destacado los siguientes documentos:

- El documento de consenso para la Prevención de Errores de Medicación en Quimioterapia desarrollado por la Fundación del Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (36).
- Los Protocolos de vigilancia sanitaria específica: Agentes citotáticos, desarrollado por el Grupo de Trabajo de Salud Laboral del Ministerio de Sanidad y Consumo (33).
- La Real Farmacopea Española. En las monografías de formas farmacéuticas referidas a preparaciones parenterales estériles (37).
- Evaluación y mejora de la calidad asistencial de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en la Comunidad Valenciana. Programa VALOR (38).
- Criterios de calidad para la acreditación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Generalitat Valenciana (39).

Los dos primeros documentos se refieren al manejo específico de antineoplásicos, a diferencia de la Real Farmacopea y los documentos de ámbito autonómico; en estos últimos los criterios de la Unidad Funcional de Terapia Parenteral incluyen los criterios de calidad del manejo de antineoplásicos.

Si estos 5 documentos se analizan en función de si su objetivo se centra en la dimensión de la seguridad o de forma genérica en la cali-

dad en el manejo de antineoplásicos, la mayoría de documentos están enfocados hacia la calidad. La excepción la representa el documento del Ministerio de Sanidad y Consumo centrado en seguridad para los profesionales en el manejo de citotóxicos, que establece las normas de utilización seguras y las condiciones de vigilancia sanitaria sistemáticas.

La Tabla 1 resume para los 5 documentos anteriores el nivel de consenso, el ámbito de aplicación (procesos que comprende) y la dimensión interdisciplinar. Todos los documentos evaluados son resultado del trabajo y del consenso entre profesionales. A nivel nacional destaca el grupo GEDEFO cuyo documento está refrendado por 199 farmacéuticos que trabajan en el ámbito de la Oncología Farmacéutica, y a nivel autonómico el Manual de Acreditación en el que han participado 34 farmacéuticos que representan 8 hospitales de diferente nivel de la Comunidad Valenciana. En relación a los otros dos parámetros, la excepción la establece la Real Farmacopea que solamente contemplan el proceso de preparación en el Servicio de Farmacia y no tiene una dimensión interdisciplinar.

Los siguientes documentos publicados a nivel internacional también han tenido su impacto en España, y además todos ellos son bibliografía referenciada en los Estándares ISOPP 2007:

- *Recomendaciones para la prevención de EM con agentes antineoplásicos* de la Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (31).
- *The Quality Standard on Oncology Pharmacy Services (QUAPOS)* de la Sociedad Alemana de Farmacia Oncológica (40).
- El *Proyecto CAMROQ*, cuyo acrónimo corresponde a las siglas en francés: Quimioterapias anticancerosas. Del control del riesgos a la optimización de la calidad en quimioterapia anticancerosa (41).
- *El capítulo 797 (US Pharmacopeia). Establishing a practice standard for compounding sterile preparations in pharmacy* (42).

- USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings (34).
- Directiva 2004/37/EC: Protección de los trabajadores de los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinogénicos o mutagénicos en el trabajo. Parlamento Europeo y el Consejo de Europa (43).
- Hospital Accreditation Standards. Joint Commission (44).
- ISMP Medication Safety Alert: Fatal misadministration of IV vincristine, desarrollado por el Insitute for Safe Medicine Practice (32).

TABLA 1. Nivel de consenso, el ámbito de aplicación y dimensión interdisciplinar de documentos sobre seguridad de citotóxicos publicados en el ámbito nacional.

Fuente bibliográfica	Consenso	Ámbito aplicación	Dimensión
Documento de consenso de Prevención de EM en Quimioterapia	Nacional	Manejo integral de antineoplásicos	Interdisciplinar
Protocolos de vigilancia sanitaria específica. Agentes citostáticos	Nacional	Manejo integral de antineoplásicos	Interdisciplinar
Real Farmacopea Española	Nacional	Manejo integral de antineoplásicos	Institucional
Programa VALOR	Comunidad Valenciana	Manejo Servicio de Farmacia	Interdisciplinar
Criterios de calidad para la acreditación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria	Comunidad Valenciana	Manejo Servicio de Farmacia	Interdisciplinar

EM: errores de medicación; VALOR: evaluación y mejora de la calidad asistencial de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en la Comunidad Valenciana.

De todos ellos el proyecto CAMROQ es el menos conocido. Este proyecto está financiado por el programa comunitario de formación profesional Leonardo da Vinci. Es un proyecto transnacional (5 países,

entre los que se encuentra España) que desarrolla un Programa modular de formación de formadores (farmacéuticos, enfermeras y técnicos de farmacia) en quimioterapia anticancerosa. El resultado de este trabajo se plasma en útiles pedagógicos (1 DVD, 700 diapositivas y 12 vídeos) que equivalen aproximadamente a 150 horas de formación.

De entre todos estos documentos tres son los que no son específicos de antineoplásicos, la Farmacopea Americana sobre los criterios de elaboración de preparaciones estériles en Farmacias, la Directiva Europea 2004/37/EC y los Estándares de Acreditación de la Joint Commission.

Si aplicamos para los documentos internacionales el mismo análisis que los nacionales se mantiene la misma tendencia, dos de estos ocho documentos están centrados en seguridad en el manejo de citotóxicos en el ámbito laboral, la USA NIOHS Alert y la Directiva europea 2004/37/EC.

La Tabla 2 resume para los 8 documentos anteriores el nivel de consenso, el ámbito de aplicación y la dimensión interdisciplinar. En este grupo la mayoría de documentos son resultado del consenso, contemplan el proceso integral de manejo de antineoplásicos y presentan una filosofía interdisciplinar. Las excepciones son el capítulo 797 de la Farmacopea Americana, al igual que sucede con la española, y la alerta sobre vincristina que se ocupa del manejo integral pero solamente de vincristina.

SECCIONES DE LOS ESTÁNDARES ISOPP 2007

Las secciones y subsecciones que conforman el documento de Estándares de Práctica se resumen en el Anexo 1.

La *sección 1* es la **introducción**. Se aclaran conceptos que a menudo se utilizan de forma indistinta: agentes citotóxicos, fármacos antineoplásicos y medicamentos peligrosos o de riesgo; además analiza de forma breve la evidencia disponible sobre las consecuencias sobre la salud de la exposición laboral a estos fármacos.

TABLA 2. Nivel de consenso, el ámbito de aplicación y dimensión interdisciplinar de documentos sobre seguridad de citotóxicos publicados en el ámbito internacional.

Fuente bibliográfica	Consenso	Ámbito aplicación	Dimensión
ASHP Recomendaciones para la prevención de EM con agentes antineoplásicos	Nacional	Manejo integral de antineoplásicos	Interdisciplinar
The Quality Standard on Oncology Pharmacy Services (QUAPOS)	Nacional	Manejo integral de antineoplásicos	Interdisciplinar
Proyecto CAMROQ	Europeo	Manejo integral de antineoplásicos	Interdisciplinar
Capítulo 797 de US Pharmacopeia	Nacional	Proceso de preparación del Servicio de Farmacia	Institucional
USA NIOSH ALERT	Nacional	Manejo integral de antineoplásicos	Interdisciplinar
Directiva 2004/37/EC	Europeo	Manejo integral de antineoplásicos	Interdisciplinar
Hospital Accreditation Standards. Joint Commission	Nacional	Manejo integral de antineoplásicos	Interdisciplinar
ISMP Medication Safety Alert: Fatal misadministration of IV vincristine	Internacional	Manejo integral de vincristina	Interdisciplinar

CAMROQ: Quimioterapias anticancerosas. Del control del riesgos a la optimización de la calidad en quimioterapia anticancerosa

La *sección 2* incluye las recomendaciones para prevenir derrames y la consecuente contaminación del ambiente y personal involucrado en el **transporte** de Citotóxicos. Durante el trayecto del medicamentos desde el proveedor hacia el Servicio de Farmacia, durante el transporte interno de medicamentos o del tratamiento individualizado para el paciente dentro del Servicio de Farmacia o la Institución Sanitaria.

La *sección 3* resume los requisitos mínimos del **personal** implicado en el manejo de estos fármacos en la Institución Sanitaria, necesidad de educación y entrenamiento en el uso de equipo de protección personal y sobre el manejo seguro y riesgos, los procedimientos de higiene y los requerimientos de personal y logística (rotaciones).

La *sección 4* describe de forma detallada los estándares sobre el **plan de formación** que requiere el personal implicado en los fármacos antineoplásicos, tanto en la educación y entrenamiento en la manipulación y manejo seguro de fármacos citotóxicos.

La *sección 5* presenta la **jerarquía de niveles de medidas de protección**, la referencia única de esta sección es la *Directriz 2004/37/EC* del Parlamento Europeo y el Consejo de Europa sobre la protección de los trabajadores ante los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinogénicos o mutagénicos. La primera medida de protección consistiría en eliminar o sustituir, o proponer una alternativa al medicamento citotóxico o peligroso por otro que no lo sea, sin embargo esta medida es poco probable en este ámbito. Así pues, cuando no es posible aplicar este nivel se considera el siguiente. Los niveles de las medidas de protección son, en orden descendente de importancia: mantener el producto tóxico en su envase original, utilizar sistemas de extracción de aire local (ventilación) y medidas de organización del trabajo para reducir la exposición, y la última medida consiste en la utilización del equipo de protección personal.

La *sección 6* es una de la más extensas del documento, e incluye los estándares sobre las **instalaciones** de las áreas de trabajo para preparación estéril de citotóxicos y establece como punto primero que la preparación se realice centralizada en el Servicio de Farmacia y/o en su defecto bajo la supervisión o control de un farmacéutico para minimizar el riesgo de contaminación y la exposición a estos fármacos. Este capítulo incluye la clasificación de salas blancas o limpias y sus requerimientos (gradientes de presión, renovación y extracción de aire, accesos, esclusas, ubicación de puertas, etc.); además de la monitorización microbiológica y química de las instalaciones e indumentaria requerida.

La *sección 7* comprende los dispositivos o **sistemas especiales de protección** para el personal que almacena o manipula, que prepara o administra los medicamentos citotóxicos, e incluye en su último apartado técnicas para proteger al paciente (filtración de las preparaciones para administración intratecal).

El título de la *sección 8* es **Equipamiento y Protección Ambiental** y al igual que la *sección 6* es otro de los capítulos donde se ha primado la información adicional que pueda ser de utilidad. Así incluye la descripción extensa de las diferentes cabinas de seguridad biológica y aisladores y sistemas de transferencia, así como sus procesos de validación y certificación de equipos (integridad de filtros HEPA, flujo del aire, etc.).

La *sección 9* incluye los estándares de práctica en la **preparación** de formas farmacéuticas de antineoplásicos no estériles, vía oral o tópica.

La *sección 10* reúne los estándares que se ocupan de la **monitorización de contaminación química**, la estrategias de muestreo para determinar la contaminación química en superficies, ambiente y muestras biológicas (por ejemplo estudios de mutagenicidad en orina) y otras técnicas alternativas, como uso de marcadores fluorescentes para evaluar la contaminación ambiental pero también para valorar aptitudes y entrenamiento del trabajador.

La sección de los estándares con mayor impacto clínico es la *sección 11* que incluye la **validación de procesos de la cadena terapéutica**: a) validación clínica de la prescripción (esquema antineoplásico, parámetros antropométricos y analíticos del paciente, doble comprobación de los cálculos y premedicación requerida para minimizar o evitar la toxicidad asociada al esquema antineoplásico), b) validación de las preparaciones (acondicionamiento del material, elaboración), y c) validación del producto final (microbiológica, estabilidad fisico-química y ausencia de contaminación cruzada), y aplicativos utilizados.

La siguiente *sección 12* está dedicada a las medidas para reducir el riesgo de exposición en la **administración** (parenteral, oral y tópica) de fármacos citotóxicos.

La *sección 13* hace referencia a los procedimientos recomendados de **limpieza y descontaminación** de cabinas y aisladores, de salas y antesalas, de utillaje para preparaciones orales y tópicas, y los procesos de validación microbiológicos y químicos de estos procesos.

La *sección 14* se ocupa de los **derrames** de citotóxicos y su manejo, de la contaminación accidental del personal y/o pacientes, y recomendaciones generales en caso de **extravasación**. En esta sección se han incluido las recomendaciones para evitar los errores de administración accidental intratecal de vincristina de consecuencias fatales para el paciente. Además de la documentación y registro de estos incidentes.

La *sección 15* incluye los estándares referentes a la **gestión de residuos** de antineoplásicos y **manejo de las excretas** del paciente durante el período de precaución tras la administración del antineoplásico.

La *sección 16* trata la prevención de riesgos de contaminación indirecta incluye criterios para el **manejo de ropas y lencería** en contacto con los fluidos corporales del paciente, tanto en el ámbito hospitalario como en la atención domiciliaria.

La *sección 17* se centra en la **difusión de la presencia de agentes citotóxicos** al personal que potencialmente pueden manipularlos y el riesgo de contaminación en el almacén, salas de preparación, durante el transporte, en la administración, en el manejo de residuos citotóxicos y derrames, en el domicilio y en caso de obtención de especímenes del paciente para análisis para Anatomía Patológica y Otros Laboratorios.

La *sección 18* comprende los estándares de **cuidados y administración de antineoplásicos en el domicilio** por personal de enfermería, aunque es de destacar la escasa implantación o desarrollo en nuestro país de esta modalidad de tratamiento y por los familiares y/o incluso el mismo paciente (medicación oral, manejo de residuos, ...).

La *sección 19* incluye las medidas dirigidas al **control de riesgos**, la identificación del riesgo (por ejemplo, disponer del listado de fármacos peligrosos/riesgo), la valoración de la potencial exposición (circuito de citotóxicos desde la entrada de una Institución hasta su salida), las medidas de control, la exposición (jerarquía de las medidas de higiene), y finalmente los criterios de organización del trabajo para reducir el

potencial de la exposición a fármacos peligrosos, los protocolos de seguimiento médico y las medidas de intervención terapéutica inmediata.

La *sección 20* agrupa los estándares asociados a los procedimientos de la **gestión de medicamentos**, selección de medicamentos a través de un sistema de Guía Farmacoterapéutica y en el marco de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, adquisición de medicamentos, control de inventario, reutilización de tratamientos no administrados, preparados y dispensados por el Servicio de Farmacia que por distintas causas son devueltos, manejo de viales multidosis, y la gestión de medicamentos extranjeros, uso compasivo e investigación.

La *sección 21* se centra en la **documentación y registro** de toda la información relativa al manejo de antineoplásicos en la Institución, con especial énfasis en la seguridad.

INTRODUCCIÓN

La preocupación por la Seguridad del Paciente se refrenda en leyes y normativas de las Agencias de Salud (1). También se dispone de recomendaciones de diferentes Organizaciones y de directrices de Asociaciones de Profesionales de la salud. Es, igualmente, un sentir general de la Sociedad y de los profesionales sanitarios en su práctica asistencial (45).

En la atención al paciente oncológico se extreman todas estas prácticas porque la quimioterapia es generadora de perfiles de toxicidad diferenciados, muy agresivos, debido a que la mayoría de los fármacos contra el cáncer presentan toxicidad limitante de dosis que, si bien es generalmente variable para cada paciente e incluso para cada ciclo, dificulta la predicción de su respuesta; surge así la necesidad de reducir la variabilidad interindividual e intraindividual (46, 47) proponiendo modelos de actividad profesional cada día más cooperativos.

Entre las diferentes acciones a implantar para minimizar sus efectos, la disponibilidad de Programas de Gestión de la Calidad Asistencial garantiza la reducción de los riesgos potenciales de los tratamientos antineoplásicos, en la misma medida que se dispone de recursos y estos son compatibles con la cultura del entorno sobre mejora continua de los procesos. Por ello, disponer de un entorno de trabajo centralizado para la preparación de estos fármacos, en concreto de citotóxicos, e

implantar estándares para su manejo seguro, hasta la administración a los pacientes, es una de las alternativas más consolidadas para «inyectar seguridad al sistema». Aún conscientes de que la adherencia completa a las buenas prácticas que se recomiendan pudiera no ser suficiente para alcanzar el concepto de «tolerancia cero en errores», estamos plenamente convencidos que este es el escenario asistencial de los «Estándares de Práctica para el manejo seguro de los citotóxicos, publicados por la Sociedad Internacional de Oncología Farmacéutica» (30) y la principal razón para realizar esta Monografía.

La implantación de estos estándares facilitará la incorporación de prácticas más eficientes y más seguras en el tratamiento del paciente oncológico puesto que la complejidad de la terapia antineoplásica presenta variedad de oportunidades de mejora de las causas próximas y de los fallos del sistema; es por esto que validar dos veces y hasta tres veces los procesos de la cadena terapéutica es una actividad crítica, necesaria y sujeta a estándares de calidad. En todo este proceso, en el que se requiere la participación activa de todos los profesionales sanitarios con responsabilidad sobre los tratamientos antineoplásicos, el farmacéutico especialista en farmacoterapia oncológica tiene la ocasión de proyectar su compromiso, con el uso racional de los medicamentos, al equipo asistencial y al paciente. La asunción de los contenidos de las diferentes Secciones (Anexo I) que conforman los Estándares ISOPP 2007 le ayudarán a dar las dimensiones precisas a ese compromiso (Tabla 1).

TABLA 1. *Ventajas implícitas para el farmacéutico en la implantación de los Estándares ISOPP 2007.*

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Dispone de argumentos para integrarse en el entorno más próximo de atención al paciente.2. Desarrolla sus actividades de modo coordinado y compatible con las del resto de profesionales del equipo clínico.3. Se hace «visible» a los pacientes, a todos los profesionales del equipo clínico y a la Sociedad.4. Converge con el Sistema Sanitario en sus objetivos de uso racional de medicamentos. |
|---|

La incorporación efectiva del fármaco, a tiempo completo o parcial pero de forma continuada, al entorno de atención al paciente le ofrece la oportunidad de conocer un espacio profesional clave para priorizar e individualizar metas clínicas y terapéuticas. Así, el proceso de validación farmacéutica de la prescripción se incorpora a la cadena terapéutica como imprescindible para verificar que el tratamiento confirmado está en acuerdo con las características de cada paciente, incluidas las percibidas por el mismo, antes de su preparación (Figura 1). Su actividad se debe desarrollar de forma coordinada con el objetivo de progresar en la mejora continua de la calidad farmacoterapéutica y de la seguridad del paciente; es decir, tener como foco de sus actuaciones añadir valor terapéutico al Sistema y posicionarse como profesional referente en la promoción de la cultura sobre seguridad en el manejo de los medicamentos en general y de los antineoplásicos en particular.

PROGRAMAS DE GESTIÓN DE CALIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

Un Programa de Gestión de Calidad se caracteriza, entre otros aspectos, porque dispone de **estándares** de calidad y además asegura un determinado grado de cumplimiento de los mismos que le permite asumir un estado predeterminado de calidad, concordante con sus recursos; este estado representa la «calidad aceptada» por el Sistema o entorno en dónde se aplica. Un primer paso para la medida de la calidad es conocer y cuantificar la variabilidad de la práctica asistencial; esta información le permite determinar el **valor añadido** a los procesos de atención al paciente tras la implantación de una determinada intervención de mejora.

Para la medida de la calidad comparada, en términos de seguridad de los tratamientos farmacoterapéuticos, se definen cuatro elementos clave; su frecuencia, probabilidad y gravedad definen el **índice de riesgo** (48) del episodio.

1. Frecuencia del episodio o evento (registrado).

2. Probabilidad de que alcance al paciente.
3. Gravedad en caso de alcanzar y afectar al paciente.
4. Tipo de evento (prevenible o no prevenible).



FIGURA 1. Núcleo de la cadena terapéutica y procesos farmacoterapéuticos integrados.

Para la valoración objetiva de la calidad de la práctica asistencial se utilizan **indicadores de calidad** que se extraen a partir del mapa de procesos que conforman las actividades asistenciales. Para cada uno de estos procesos se debe establecer objetivo, estándar e indicador o indicadores. El alcance conceptual de estos términos es el siguiente:

- a. **Objetivo:** criterio de medida de la calidad.
- b. **Estándar:** grado de cumplimiento exigible a un objetivo que mide el límite entre la calidad aceptable y la inaceptable.
- c. **Indicador:** instrumento de medida cuantitativa de la calidad de los servicios y que es utilizado como guía para mejorar los procesos; es una valoración objetiva de lo que se está haciendo.

Por tanto, cualquier iniciativa tendente a disminuir la variabilidad no justificada es un objetivo (1) y, a su vez, un **indicador de mejora** del control de procesos del Sistema Sanitario; éstos han de estar, preferiblemente, certificados por una entidad externa acreditada porque es signo de calidad de la asistencia prestada a los pacientes (49). La Figura 2 confirma el valor añadido a la seguridad del paciente oncológico tratado en nuestro hospital. Se estableció como estándar de calidad en 2007 que los errores de medicación (EM) que alcanzasen al paciente fuesen inferior a 1 EM por cada 1000 pacientes tratados (línea horizontal al eje de abscisas); antes de la implantación de los criterios de calidad se

disponía como valor medio algo más de 2 EM, situación que hasta el momento actual (tercer trimestre de 2008) no se ha repetido por lo que el indicador de calidad predefinido es una realidad (datos pendientes de publicar en extenso).

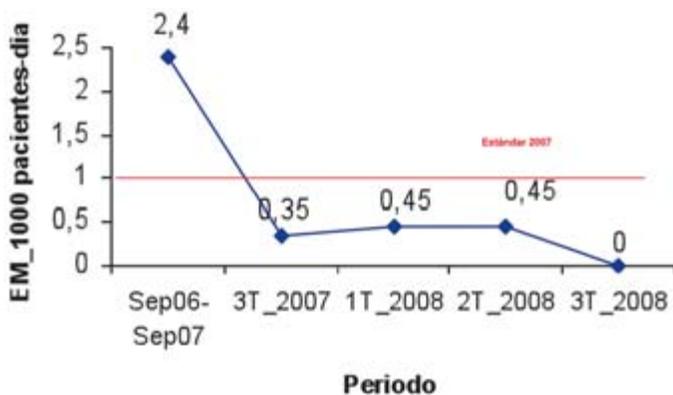


FIGURA 2. Errores de medicación que alcanzan al paciente oncológico. Hospital Universitario Dr. Peset. 2007-2008. Valencia.

Ante la propuesta de implantar un Programa de Gestión de la Calidad y Seguridad, como por ejemplo una práctica o actividad de seguridad extraída de los Estándares ISOPP 2007, se debe disponer de información previa sobre:

1. Utilización real de la práctica (frecuencia).
2. Prevalencia del problema identificado (la práctica como causa próxima).
3. Gravedad del problema relacionado por la práctica.
4. Probabilidad de alcance al paciente (oportunidad de mejora).
5. Evidencia de la eficacia y/o efectividad de la práctica.
6. Daño potencial de la práctica en si misma.

7. Coste, si es posible.

8. Potencialidad de cambios en el entorno tras su implantación.

La discusión en detalle sobre estos aspectos puede ser consultada en obras generales sobre la materia (50, 51).

PROCESOS FARMACOTERAPÉUTICOS INTEGRADOS EN ONCOLOGÍA

La actividad clínica cuando está soportada por procesos farmacoterapéuticos integrados (20) y se lleva a la práctica de forma interdisciplinaria es más fácilmente estructurable y representa un estándar o modelo asistencial que, en el caso del paciente oncológico, se evidencian las siguientes dimensiones, estrechamente interrelacionadas entre sí:

- La unificación de criterios asistenciales interdisciplinares (facilitada).
- La comunicación horizontal entre los profesionales y con el paciente de manera multidireccional.
- El desarrollo e innovación de procesos asistenciales con validación previa y consenso interdisciplinar.
- La promoción de la cultura de mejora continua de la calidad asistencial entre todos los profesionales.

La implantación de estos modelos de asistencia clínica es compleja y no exenta de barreras a superar. Entre éstas destacan desplegar una cultura de actividad interdisciplinaria dinámica; disponer de herramientas informáticas validadas; definir y establecer estándares de referencia y mantener una validación continuada de los procesos de la cadena terapéutica.

Conseguir que el entorno profesional perciba la eficiencia del modelo y que, además, «añada valor al Sistema» es un reto permanente que se supera de manera más cómoda con la implantación de políticas de calidad. Con este fin, es altamente recomendable introducir hábitos de registro, documentación y análisis sobre lo que está realizando y sucede. En definitiva, trabajar en modo de ciclo «Plan-Do-Check-Act» (PDCA) continuo porque una vez en disposición de las mejoras identificadas, se recomienda se consensúen previamente a implantarlas; esto representa una nueva oportunidad para medir el valor añadido al Sistema de la intervención de reciente integración.

Un paradigma de mejora son los Sistemas de Información para los diferentes procesos o subprocesos de la cadena terapéutica ya que su calidad es determinante de su validez clínica. Dentro de estos Sistemas, los Soportes a la Decisión Clínica (SSDC) representan una de las mayores innovaciones en el tratamiento de los pacientes oncológicos (20) ya que su valor potencial está condicionado a que se disponga de:

1. Bases de datos con registros de calidad y acceso a tiempo real.
2. Aplicaciones informáticas validadas (acreditadas para ISO 27.001).
3. Estándares e indicadores de calidad (acreditada para ISO 9.001).
4. Actividades clínicas soportadas por mapas de procesos bien definidos y basados en la horizontalidad de las relaciones interdisciplinarias y con el paciente.

En consecuencia los SSDC en soporte manual serán de alcance distinto a los de soporte electrónico. La nueva generación de los SSDC presenta como característica principal proporcionar variedad de ayudas y de alertas que permitan de forma temprana (prevención) llegar a conocer las necesidades de un paciente específico. Estos sistemas deben, en cualquier caso, mantener su visión poblacional, o capacidad de detección de oportunidades de mejora de forma global, y su enfoque individual,

o capacidad de identificación de situaciones puntuales en un paciente concreto (52). Todo este escenario de retos y realidades es idóneo para que se implanten los contenidos de los Estándares propuestos por la ISOPP en 2007 (Anexo I).

PROYECCIÓN ASISTENCIAL DE LOS ESTÁNDARES ISOPP 2007

La disponibilidad de estándares para el manejo de fármacos anti-neoplásicos, consensuados internacionalmente, no deja de ser un paradigma y por ello punto de partida para el desarrollo y la implantación de prácticas seguras para el usuario (seguridad ocupacional) y para el paciente (seguridad asistencial). Además, su difusión internacional significa proporcionar a los pacientes, a lo largo del tiempo y en cualquier lugar del mundo, la posibilidad de que los tratamientos antineoplásicos y de soporte se preparen en las mejores condiciones posibles.

La lectura detenida de los contenidos de las 21 secciones de los Estándares ISOPP 2007, ofrece al lector posibilidades diversas de mejora asistencial relacionadas con la:

1. Calidad: posibilita la Certificación de Procesos.
2. Clínica: validación de prescripciones, extravasación, etc.
3. Documentación: registros y auditorias.
4. Económica: preparación centralizada.
5. Educativa: mejora en selección e indicación de tratamientos.
6. Formativa: manejo y transporte de citotóxicos.
7. Tecnológica: métodos de preparación.
8. Ocupacional: exposición del personal y del ambiente.
9. Seguridad del paciente: dosis e identificación.

La incorporación progresiva a las actividades asistenciales de estos estándares requiere superar **nuevos retos** para el farmacéutico oncológico y su equipo; el nuevo perfil le permitirá una proyección más clínica, menos técnica y también más humana porque, en definitiva, tendrán más responsabilidad sobre «la seguridad de los sistemas de información que gestionan».

La Figura 3 presenta un análisis sucinto de los Estándares ISOPP 2007 y de como más del 80% de los mismos son elementos necesarios para alcanzar la certificación ISO 9001 al contemplar en su contenido desde el proceso de indicación de tratamiento en el paciente oncológico hasta el resultado final en el paciente bien tratado. En efecto, una vez el médico oncólogo ha programado y confirmado un tratamiento antineoplásico en un paciente con cáncer, el primer proceso que realiza el farmacéutico oncólogo es la Validación Farmacéutica. Los estándares para este proceso se pueden extraer de las Secciones 11 y 20 de los Estándares ISOPP 2007 que incluyen los Procesos de Validación y de Gestión de Medicamentos.

Las directrices de mejora para el proceso de Preparación se relaciona con las Secciones 5, 6, 7 y 20 que hacen referencia a Medidas de Protección; Instalaciones para la Reconstitución Estéril de Citotóxicos y Equipo de Protección Personal; Dispositivos Especiales y Gestión de Medicamentos, respectivamente.

La Dispensación de medicamentos citotóxicos se describe en las Secciones 2, 3 y 4, dónde se encuentran descritos procedimientos y estándares para el Transporte de citotóxicos, Educación y Entrenamiento de Personal. La seguridad del paciente se considera brevemente en las Secciones 11 y 21, dentro de los Procesos de Validación y de Documentación.

El valor de estos estándares de práctica se focaliza hacia la seguridad ocupacional del profesional preparador y administrador de medicamentos citotóxicos y su influencia en la seguridad del paciente oncológico; ambos aspectos ocupan un lugar destacado en el contexto de los Programas de Calidad Farmacoterapéutica.

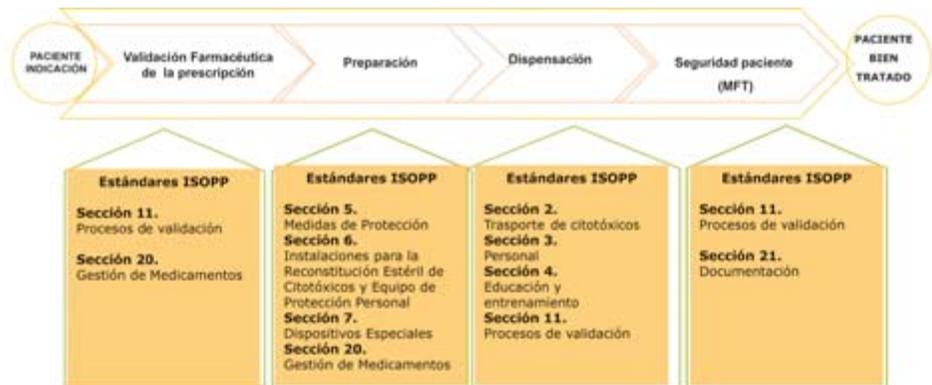


FIGURA 3. *Procesos Farmacoterapéuticos integrados y su relación con los Estándares ISOPP 2007.*

El tratamiento de los pacientes oncológicos requiere de medicamentos antineoplásicos y la mayoría de los mismos se han de preparar de forma individualizada bajo condiciones de seguridad para el profesional que lo maneja (preparación o administración). Es poco frecuente en estos centros que se informe a los profesionales de los potenciales riesgos que conllevan estas actividades. Así, son posibles que su contacto produzca reacciones dérmicas agudas (rash), e incluso pueden llegar a ser responsables de potenciales efectos crónicos sobre la reproducción (abortos) (53). Se está ante una situación de riesgo real para el profesional que prepara y administra a los pacientes estos tratamientos quimioterápicos.

En diferentes países de nuestro entorno y también en Estados Unidos de América se viene informando, desde hace varios años, de los riesgos de la exposición a estos medicamentos durante su manejo ya que se han cuantificado restos de los mismos sobre las superficies de trabajo de las cabinas de seguridad biológica y zonas de administración a los pacientes; también en muestras de orina de 24 horas de estos profesionales (54).

La acreditación de Calidad obtenida en 2007 (ISO 9001) de la Unidad de Oncología Farmacéutica del Servicio de Farmacia ha impulsado la exploración en las zonas y superficies de trabajo correspondientes a las

Unidades de preparación centralizada del Servicio de Farmacia y la zona de administración de estos tratamientos oncológicos en el Hospital de Día del Hospital Universitario Dr. Peset. Los resultados obtenidos para los citotóxicos 5-Fluoruracilo, Ciclofosfamida y Gemcitabina, expresados en microgramos por m², ha proporcionado los resultados que recoge la Tabla 2. La valoración química se realizó por HPLC y todos los valores obtenidos fueron superiores al límite de detección de la técnica analítica (datos no publicados en otro medio).

TABLA 2. Nivel de Exposición de los Profesionales Sanitarios a Citotóxicos. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia 2008.

Zonas y Superficies muestreadas	Contenido de los fármacos (mcg/m ²)		
	5-Fluoruracilo (n=92)	Ciclofosfamida (n=14)	Gemcitabina (n=44)
Unidad Centralizada SF (Antecámara)	0,57±0.42	0.35±0.80	3.98±0.00
Unidad Centralizada SF (Cabina biológica)	24,54±37.98	4.27±3.51	56,17±61.34
Hospital de Día (Adecuación de Tratamientos)	0,19±0.24	0,70±0.21	0,06±0.04

La alta variabilidad de los resultados en las diferentes zonas y superficies, para los fármacos analizados, es consecuencia de varios factores; a destacar los hábitos en el procedimiento de preparación de estos tratamientos y elevado número de profesionales participantes (hasta 14 enfermeras y 20 auxiliares de enfermería); no obstante, estos resultados apuntan a gradación en los niveles de exposición a 5-Fluoruracilo, Ciclofosfamida y Gemcitabina en las tres zonas del hospital controladas. Así, en la zona de adecuación de materiales y productos (personal técnico o auxiliar de enfermería) se presenta el menor riesgo de exposición, seguida de la zona de administración (enfermeras y médicos) de tratamientos a los pacientes. El proceso de preparación de los tratamientos (enfermeras y farmacéuticos) es el de mayor exposición ya que las superficies de trabajo de la cabinas de seguridad biológica

se encuentran contaminadas entre 10 y 100 veces más, dependiendo del fármaco analizado, que las zonas y superficies de adecuación de materiales y productos (Unidad Centralizada) o la zona de administración de tratamientos (Hospital de Día). Estos resultados permiten comprender y evidenciar que aplicar procedimientos normalizados de trabajo estrictos y establecer estándares de calidad, con indicadores que permitan el seguimiento y registro de los tiempos de exposición del personal y grado de contaminación de las superficies y ambientes de trabajo, se presenta como un tema de prevención primaria de riesgos laborales en el profesional sanitario relacionado con el manejo de estos medicamentos citotóxicos.

La preocupación por prevenir y resolver los problemas de seguridad en el paciente (considerada la «violación» más seria de la calidad), es otra dimensión compartida profesional e institucionalmente por el entorno de atención al paciente oncológico. Su origen, en la mayoría de los casos, se ubica en dos procesos básicos de la misma: las actuaciones clínicas y los tratamientos medicamentosos inadecuados. Los factores de riesgo específicos del paciente, su patología y otras condiciones de más difícil prevención son igualmente responsables de esta indeseable situación. La seguridad del paciente oncológico, en consecuencia, es paradigmática no sólo porque es una de las dimensiones que conforman la Calidad Farmacoterapéutica (2, 55) sino porque la ausencia de seguridad en esta población alcanza un alto impacto social.

Esta visión se explica, en primer lugar, porque el manejo de los medicamentos citotóxicos y citostáticos, intrínsecamente (56) conlleva un «riesgo» muy elevado de causar daños graves o incluso mortales a estos pacientes y, en segundo lugar, porque los errores asociados a estos medicamentos, de producirse y alcanzar al paciente, son de consecuencias graves (14). Es prioridad que la seguridad del paciente oncológico sea considerada de manera diferenciada al resto de pacientes, en cualquiera de los programas de prevención de riesgos laborales y de seguridad clínica que se establezcan en los hospitales. Esta percepción, sorprendentemente, no ha sido considerada de forma explícita en la reciente publicación sobre Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud

(57) y que es deseable sea incluida en próximas actualizaciones, por su importancia para la prevención primaria del cáncer.

Un ejemplo que evidencia la diferenciación entre pacientes oncológicos y el resto de pacientes tratados en un hospital, junto a la potencialidad de mejora en su tratamiento quimioterápico se encuentra en la Tabla 3. En esta tabla se informa, de manera general, sobre los resultados del Programa de Calidad Farmacoterapéutica en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, correspondiente a los años 2002 a 2007.

TABLA 3. Programa de Calidad Farmacoterapéutica. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia (años 2002 a 2007).

Situación de los pacientes	N (%) Pacientes no Oncológicos	N (%) Pacientes Oncológicos
Total tratados en hospital*	146.871 (100,00)	10.170 (100,00)
Incluidos Programa Calidad	44.061 (29,99)	5.228 (51,40)
Con oportunidad de mejora en su farmacoterapia (OMFT).	1.541 (1,04)	743 (7,30)

* ingresados + Hospital de Día.

El paciente no oncológico incluido en este Programa de Calidad representa un número casi diez veces mayor que el paciente oncológico y oncohematológico. En el primer grupo de pacientes (excluidos los críticos) tan sólo un 1% han requerido de actuaciones de mejora de su farmacoterapia durante el ingreso hospitalario. En el paciente oncológico, este porcentaje se multiplica por siete, confirmando la extremada dependencia de apoyo y mejora farmacoterapéutica del paciente oncológico.

En los hospitales españoles diariamente se tratan alrededor de 6.000 pacientes oncológicos y oncohematológicos; sin embargo son escasos los hospitales que mantienen activo un Programa de Calidad Farmacoterapéutica para prevenir que los potenciales errores de medicación alcancen al paciente y más limitados aún los que se centran en identificar pacientes con oportunidades de mejora de su quimioterapia antineoplá-

sica y de soporte. En esta línea se puede situar uno de los Programas establecidos por los Servicios de Farmacia, Oncología y Hematología, basado en la metodología Iaser® (Figura 4) e implantado desde el año 2000 en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

El diagrama causa efecto que soporta este algoritmo de trabajo permite clasificar el origen de la morbilidad farmacoterapéutica (MFT) registrada en los pacientes e identificar las causas próximas y los fallos del sistema que se corresponden, de forma plausible, con dicha MFT. Estos resultados permiten cuantificar la calidad y el valor añadido de las diferentes herramientas utilizadas para potenciar la seguridad del paciente oncológico, incluidas las nuevas tecnologías y los sistemas de soporte a la decisión clínica (SSDC).



FIGURA 4. Diagrama de secuencia y origen de la MFT HUDP. Valencia.

La Figura 5 recoge de manera gráfica los resultados de dos años de resultados con el Programa referido, centrado en la seguridad del paciente, a través del registro de errores de medicación (EM), de la capacidad del sistema para su interceptación (evitabilidad) y de las consecuencias en el paciente (morbilidad farmacoterapéutica); estas variables se analizan según el tipo de SSDC manejado ya que en nuestro hospital desde 1996 hasta 2007, han convivido el sistema electrónico (Oncofarm®) para los esquemas quimioterápicos y de soporte, con el

sistema manual para el resto de medicación; en la actualidad, todos los tratamientos para los pacientes oncológicos están informatizados bajo los Procesos Farmacoterapéuticos integrados.

Puede apreciarse como la tasa media de errores de medicación normalizada a 1000 pacientes tratados, a la que han estado expuestos los pacientes oncológicos tratados en nuestro centro, ha sido de 12,15 EM_1000_pacientes. Este resultado se eleva al 60%, hasta 20 EM por cada 1000 pacientes tratados, cuando el SSDC es manual (M) y se reduce hasta un 70%, a poco más de 3 EM por cada 1000 pacientes tratados, cuando el SSDC es electrónico (I); es decir, el riesgo relativo (RR) de generar un EM se multiplica por casi 6 cuando no se maneja el SSDC informatizado.

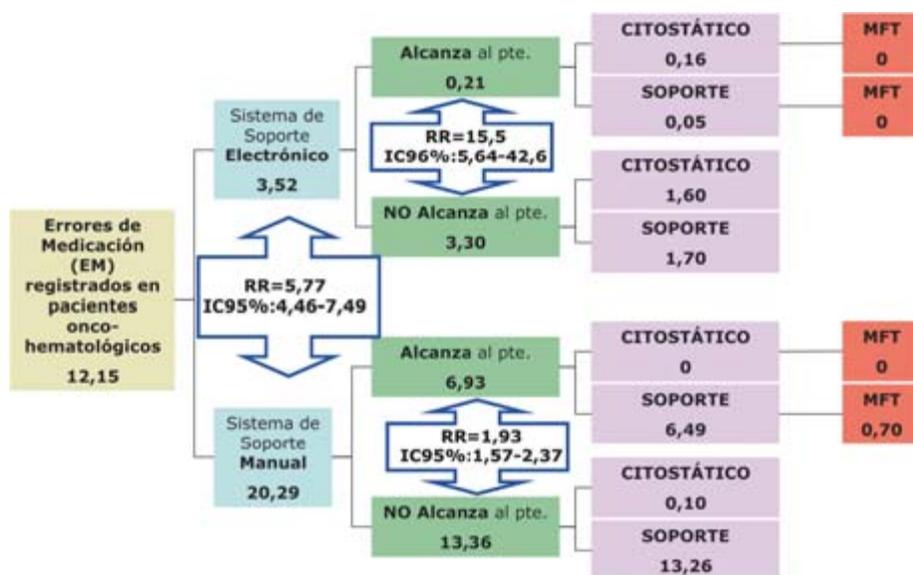


FIGURA 5. EM que alcanzan al paciente en relación al SSDC/estándares. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia (2006/2007).

Como quiera que el modo de trabajo está soportado electrónicamente en todos los procesos de la cadena terapéutica, sucede que además de generar menos EM los que se producen son interceptados con mayor probabilidad que con el sistema manual (RR 15,5 vs 2). Estos resultados

evidencian que casi el 94% de los EM identificados se interceptan antes de alcanzar al paciente por el SSDC electrónico. Esta capacidad de evitar que el paciente oncológico sea alcanzado por un EM generado en el SSDC manual es escasamente del 66%; es decir, hay un gran margen de mejora o una alta probabilidad de que un EM alcance y afecte al paciente en este segundo planteamiento de trabajo asistencial.

La extrapolación de estos resultados, a la estimación de 6.000 pacientes oncológicos tratados diariamente en los hospitales españoles, representa que al menos están expuestos a sufrir un EM 142 pacientes (10 por EM con antineoplásicos y 132 pacientes por EM con medicación de soporte). En términos de NNT (número necesario a tratar) representa que cada 15 pacientes/día tratados con el sistema de soporte electrónico respecto al manual se evita que un EM alcance al paciente.

Los pacientes oncológicos reciben medicación de soporte (de menor riesgo potencial) para minimizar los efectos adversos de la medicación antineoplásica y no deteriorar su calidad de vida. Esta medicación está sujeta igualmente a error humano y, según nuestro Programa (Figura 4) los pacientes están igualmente expuestos a los EM con esta medicación de soporte. En este registro de datos (2006-2007), no se identificó MFT por EM en los pacientes oncológicos por fármacos antineoplásicos. La tasa para los fármacos de soporte se eleva a 6,5 EM por 1000 pacientes y que alcanzan al paciente y son responsables de hasta un 0,7% de la MFT identificada en los mismos.

La información expuesta reclama la necesidad de alcanzar consenso interdisciplinar e institucional sobre el nivel de tolerancia aceptable para EM en los pacientes con tratamientos quimioterápicos; es decir, hay necesidad de consensuar una meta de calidad o «valor delta», como en los ensayos clínicos, para la relevancia clínica de los EM con este tipo de medicación. Urge pues establecer un umbral de seguridad farmacoterapéutica en el paciente oncológico.

INTRODUCTION

In 2003, the president of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) approved a recommendation of the secretariat to establish a new Standards Committee. It was envisaged that this committee would be composed of ISOPP members from a number of different regions of the world. With this in mind, and considering the importance of the work of this committee, three co-chairs were appointed from different ISOPP regions: Belgium, Australia and USA.

Its objective was to write an International Standards of practice focused on safe handling of cytotoxics. The ISOPP members involved in the writing of the standards were from different countries all over the world (representing four continents) and writers with different areas of expertise were chosen for different chapters of the Standard to ensure coverage of all items. The revision group included all five continents.

The final document includes 21 different sections, covering as well as Good Manufacturing Practices and safety issues as technical and clinical aspects of oncology pharmacy (30). Although, not everyone will agree with every detail given in the final document, but the Standards Committee considers this Standard «Evidence Based» in some parts and «Best Practice» in others.

ISOPP aimed for a high level with this standard. This means that perhaps many practitioners may not fully comply with the standard as

written today, but the Standard should be seen as something to work towards. There is a clear goal for ISOPP members around the world. Some members will succeed within a relatively short period of time, whereas others will struggle to fully comply with this standard. However, they will have at their disposal documentation of what is regarded as best practice and so will know exactly what should be asked of Pharmacy Directors and Hospital Administrators.

This Standard has been written with only two goals in mind:

- To Improve Quality.
- To Improve Safety.

THE INTERNATIONAL STANDARDS OF SAFE HANDLING OF ISOPP

Discussion in all details of the standards is not the focus of this report, but some topics that need to be highlighted due to their extreme importance are:

1. Education and Training

Education and training are fundamental for the safe handling of cytotoxic drugs. All personnel (Pharmacists, pharmacy technicians, nurses, doctors and all other staff) involved in the preparation, administration, nursing, transport and cleaning of cytotoxics should understand the nature of the products used, the possible health risks, the way of getting protection, the importance of and how protect the integrity and sterility of the parenteral products.

2. The hierarchic order in protection

ISOPP endorses the European directive of workers protection (43). The most logical way of getting protection in ensuring first of all the

exclusion of origination of contamination, that means prevention, then on a lower level provide protection against contamination that might have occurred.

The first and highest level of protection is the replacement of a toxic product by a product of a less or no toxic nature. In daily practice on oncology and hematology this is not possible for the moment. The second level of protection is the use of closed systems, that can prevent the escape into the environment of the products throughout the whole process of preparing and administration. Level 1 and 2 are levels where prevention is the objective. Level three consists of containing the contamination for a certain period in a certain space and removing it by air rinsing, dilution and extraction. In this level the Biological safety cabinets and the isolator technology are included. The lowest level (level 4) includes personal protection tools like, gowns, gloves and masks. Level 3 and level 4 do not prevent contamination but deal with it after it occurs.

3. Facility

In this section it is revised in depth more technical and Good Manufacturing Practices topics (GMP). A first and important condition for ISOPP is to centralize into the (satellite) pharmacy all the preparations of hazardous drugs. These preparations should be carried out in a separate room in negative pressure, surrounded by high quality airlocks in positive pressure. The qualification of the room, depending on the type of preparation and the type of equipment are also highlighted.

4. Special devices

In this section the use of closed systems to meet the second level of protection when handling hazardous drugs is discussed. As always there are two aspects to consider, the safety of the product and the safety of the manipulator. For both aspects, the terminology of «closed systems» is used what leads to confusion and misunderstanding.

A closed system in a microbiological context is for example the transfer of fluids out on an ampoule with a syringe and needle technique to an infusion bag carried out in a class A environment. This GMP oriented approach focus on the microbiological safety of the preparation (to exclude the introduction of microorganisms into the final product) but this technique can lead to spillage or leakage during the preparation and therefore it can not be considered closed from a chemical point of view. Sometimes the word semi-closed is used when using devices where overpressure in the vial can escape through a venting filter.

ISOPP took over the definition of NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health of the US) (34): a device that mechanically prohibits the transfer of environmental contaminants into the system and the escape of hazardous drug or vapor concentrations outside the system, adding two words to the definition: air tight and leak proof.

5. Chemical monitoring

In this section we assemble the possibilities of testing personnel and environment for the presence of chemical substances used in daily practice or the effects this can cause into the body. ISOPP suggests that for personnel monitoring a baseline and six months reassessment should be performed on the following items, full blood examination, liver function test, urea, creatinine and electrolytes analysis.

It is not recommended the use of tests as mutagenicity, chromosomal aberrations or sister chromatic exchange (except in controlled research protocols) as they are not specific for cytotoxic exposure and are influenced by environmental issues as pollution, smoking behavior and so on. Urine analysis on the presence of some cytotoxic drugs as, Cyclophosphamide, Ifosphamide, 5-FU, Platinum or Methotrexate can be used as a direct impact factor of failure of your present technique and procedures.

Surface sampling using tissues with an appropriate accepted medium can also be used as a tool for measuring the present status of contamination and the impact of correction actions implemented.

ISOPP also warns about the use of Occupational Exposure Limits (OEL's) in hospital setting. This is a concept that comes from the industry and means the installation of a level of contamination, beneath that level it is considered as safe. Looking at the fully automated production process and the technical and infrastructure equipment, it is clear that a hospital pharmacy setting is totally different and can not be compared. Also in the industry the number of products are limited (usually one line for one product) while in a cytotoxic reconstitution unit up to 37 different products are use on a daily base and it is assumed that the combination of the different products leads to an increase and synergetic activity. This is the reason why we are using them in combination for the treatment of cancer patients.

6. Checking procedures

It is clear that the task of the pharmacists is not limited to pure preparation checks like the control on the products used, the label, the correct volume and concentration. As clinical oncology pharmacists it also becomes our task to validate chemotherapy regimes and to control the patient's profile, the body surface calculation beside other dose calculation formulas, the premedication and the laboratory results of the patient's blood and other analysis. These clinical checks ensure the patient that he receives the planned treatment in the best possible way.

Another point of attention in the ISOPP standards is about validation. Validation can and needs to be performed on the product level, ensuring the microbiological and physico-chemical stability of the product, but also on the procedures, techniques and personal skills of the staff and the performance of equipment used. On top of that electronic order entry and computer programs are widely used for the prescrip-

tion, preparation and administration of chemotherapy and validation of these programs should be taken very seriously.

STATUS OF DISTRIBUTION OF THE ISOPP STANDARDS

All members of ISOPP received a copy of the standards as a supplement to volume 13 of the Journal of Oncology Practice (JOPP) – September 2007, the official journal of the ISOPP organization. ISOPP counts with more than 500 members at the present moment, representing colleagues from all continents of the world.

Thanks to the financial and logistic help of Ebewe Pharma Company, the ISOPP standard is distributed in a global context to more than 7000 hospital pharmacists and another 1300 copies are planned for the first quarter of 2009.

This distribution covers for the moment:

- North Europe (> 900 copies): Denmark, Finland, United Kingdom, Belgium, Netherlands, Luxemburg, Ireland, Norway and Sweden.
- Mid & South Europe (> 3000 copies): Austria, Cyprus, France, Germany, Greece, Italy, Poland, Portugal, Slovakia, Spain, Check republic and Switzerland.
- East Europe & Russia (> 250 copies): Bulgaria, Hungary, Kazakhstan, Rumania, Russia, Ukraine, Uzbekistan.
- Middle East & Africa (> 1200 copies): Israel, Jordan, Kuwait, Lebanon, Morocco, Oman, Saudi Arabia, Syria, Tunisia, Turkey and Zambia.
- USA & Canada (> 500 copies): in all states and provinces.

- Mid & South America (> 300 copies): Brazil, Peru.
- Australia and New Zealand (> 300 copies).
- Asia (> 200 copies): Hong Kong, Malaysia, Philippines, Thailand, Singapore.

For the moment ISOPP has endorsed and approved translation by ISOPP in Spanish and French and others are to come. Spain was the second country after Belgium in accepting the ISOPP standards by means of their presentation last June at the Royal Academy of Pharmacy (Madrid).

ISOPP also wants to broaden up the target public besides the hospital pharmacists to physicians and nurses, decision makers in tenders and investments, key people in health care, governmental bodies and university and health care schools. With the objectives of:

- To increase attention to potential health risks and knowledge about safety measures.
- To enlarge knowledge of Good Pharmacy Practice (GMP and Clinical).
- To generate attention and interest for the ISOPP message and organization.

DEVELOPMENT OF AN AUDIT TOOL

The working group «audit» of the Belgian Oncology Pharmacy Practitioners has developed and tested an audit tool based on 16 of the 21 sections of the ISOPP safe handling standard. This tool will be further developed and enlarged to all sections of the standards by the standard committee of ISOPP as one of the priority tasks for 2009.

This tool is based on a questionnaire with 216 closed questions (only yes or no answer possible). Each question represents one point but the different sections have been valued and weighted for importance for the pharmacy practice. The answers are collected centrally on an anonymous bases and an average of 30 minutes is needed to complete the questionnaire.

A criticism could be that in its present form this tool is a self-evaluation method, thus a certain bypass or less objective answers are possible. Nevertheless it is assumed that people who take the time to fill in after careful examination of their present situation are normally open for quality and progress. Even so, an external person could perform the audit using the audit tool.

In Belgium 48 hospitals have completed the audit with a good distribution of community, academic and university hospitals, from small (200 beds) to large hospitals (> 1000 beds), from low (< 10000) to large preparation activities (> 10000).

Figure 1 summarizes the overall compliance to the ISOPP standard and the importance score of each section. The lowest overall score (25%) was obtained in the section «non sterile preparation», the highest score (85%) was for the sections «incidents» and «personnel».

Figure 2 presents an example of detail analysis with the compliance to the individual questions within the section «checking procedures» for one hospital.

Figure 3 shows that the number of preparation is not always the determinant factor for good or bad compliance, shown for the sections «checking procedures», « education», «risk management» and «facilities». In some cases hospitals with small number of preparations cores better on a section compared to a hospital with large number of preparation.

When compliance is analyzed for the two regions in Belgium, the north (Flemish speaking) and south (French speaking), differences are not found, as represented in Figure 4.

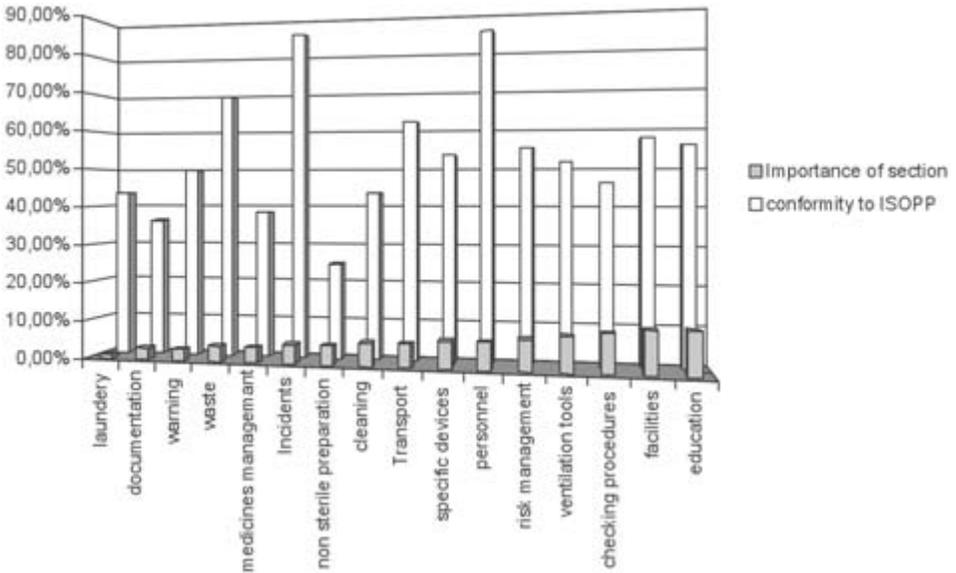


FIGURE 1. Importance of sections and compliance to ISOPP Standards (overall).

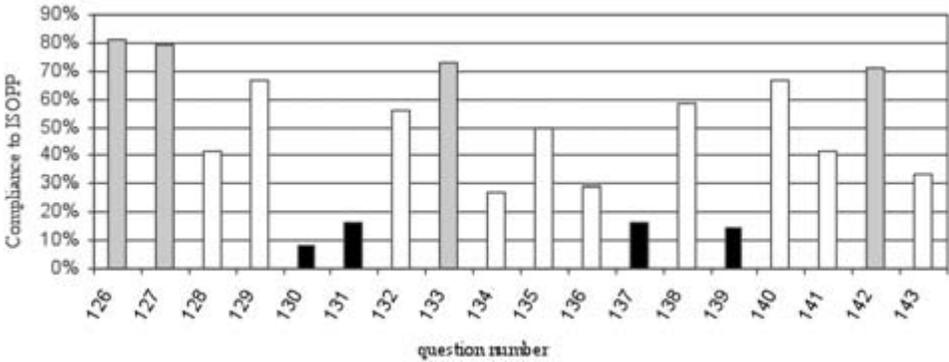


FIGURE 2. Heterogeneous situation of different questions within the same section. Example of checking procedures.

On the lower side of the score list on individual questions are found items such as:

- procedure of re-utilization 2%
- registration of humidity in preparation facility 2%
- particle counting every 3 months 2%

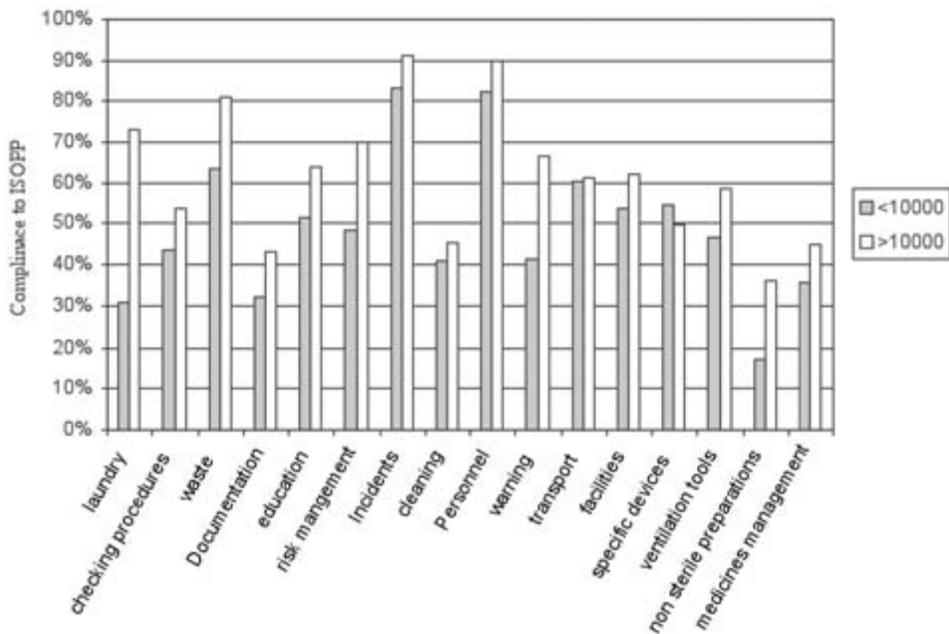


FIGURE 3. Differences in compliance to ISOPP Standards according to the number of preparations. Global situation.

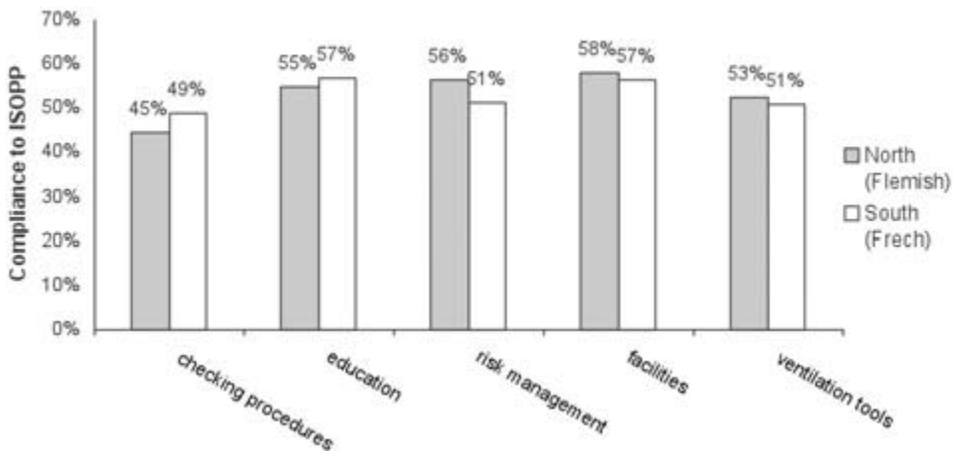


FIGURE 4. Differences in compliance to ISOPP Standards according to the two regions in Belgium.

- written procedure for non conventional scheme 6%
- yearly evaluation of the staff 8%
- education of the transport staff 13%

On the upper side of the score list some hospitals obtained the following results:

- protection from light when needed 96%
- waste container leak proof and sealable 96%
- exclusion form contact when pregnant 96%
- access to decontamination kit 98%
- use of luer-lock 100%
- separate room for preparation 100%

Besides the general outcome, the feed back is provided individually to the hospital participant with a bench market included to the general outcome and the mean outcome for hospitals with low of high number of preparation (> 10000 units). Table 1 and 2 present examples of feed back informs per section and per question, respectively.

This Audit tools meets the following objectives:

- To overview the cytotoxic handling in a larger context (Belgium).
- To provide an opportunity for self evaluation.
- To position the hospital towards the ISOPP standards.
- To benchmark the hospital.
- To reflect the shortcomings.
- To provide arguments for discussion with hospital administrators and investors.

The ISOPP standards of safe handling of cytotoxic drugs is a powerful instrument because of its global acceptance and distribution. The audit tool completes the standards and helps the hospital to evaluate and to progress in a well determined direction.

TABLE 1. Feed back inform per section.

Section	<10000	>10000	Overall	Hospital n° 1
Laundry	29%	73%	43%	100%
Checking procedures	43%	53%	46%	50%
Waste	63%	82%	69%	100%
Documentation	32%	46%	36%	62%
Facilities for sterile preparation and PPE	54%	64%	58%	75%
Ventilation tools (flow cabinet)	48%	60%	52%	82%
Education and training	51%	64%	55%	64%
Risk management	48%	68%	55%	90%
Medicines management	35%	45%	38%	29%
Incidents	83%	91%	86%	100%
Special devices	55%	49%	53%	50%
Cleaning	41%	49%	44%	57%
Personnel	83%	90%	85%	100%
Non sterile preparations	18%	39%	25%	40%
Warning	42%	67%	50%	100%
Transport	61%	61%	61%	74%
Total	51%	62%	55%	71%

TABLE 2. Feed back inform per question.

Question	<10000	>10000	Overall	Hospital n°1
Flow cabinet has 3 HEPA Filters ?	26%	60%	37%	100%
Extra ventilator as extractor ?	48%	60%	52%	0%
Biological Flow cabinet II B ?:	84%	100%	89%	100%
Control on air flow speed ?	87%	93%	89%	100%
Control on integrity of HEPA (DOP/EMERY)?	87%	100%	91%	100%
Controls of HEPA every 3 month ?	0%	27%	9%	0%
Total Biological Flow Cabinet	48 %	60%	52%	59%

It will be hard work and a long way for many pharmacists to meet the goals and criteria as set by ISOPP but it is worth doing so. ISOPP wish you all the best with it.

CONCLUSIONES GENERALES

- Los Procesos Farmacoterapéuticos integrados se potencian por los Sistemas informatizados de Soporte a la Decisión Clínica y evitan que sobre el 95% de los EM alcancen al paciente oncológico.
- Los Estándares ISOPP 2007 facilitan la implantación de Procesos de Calidad para el manejo de medicamentos antineoplásicos, al reforzar, tras su implantación, la mejora continuada en su seguridad de manejo, la de los profesionales y la del paciente oncológico.
- La incorporación de los estándares como herramienta para auditar (medir y comparar) el manejo de los medicamentos antineoplásicos ayuda a evaluar el progreso en la dirección adecuada de la calidad en el hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud [citado 30-11-2008]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/pncalidad/notaPrensa20060323TextoIntegro.pdf>
2. Manual para la acreditación de organizaciones y prácticas sanitarias. (2004) Valencia: Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana.
3. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. (2001) Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy Press.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Shojania, K.G., Duncan, B.W., McDonald, K.M. et al., eds. Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices. Evidence Report/Technology Assessment No. 43, AHRQ Publication No. 01-E058, Rockville, MD. [citado 23-11-2003]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety/>
5. Beckwith, M.C. & Tyler, L.S. (2002) Preventing medication errors with antineoplastic agents. Part I. *Hosp. Pharm.* 35: 511-25.
6. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003. Publish Date: June 10, 2003 [citado 11-06-2004]. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
7. Kelly, W.N. (2001) Potential risks and prevention, Part 1: Fatal adverse drug events. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 58: 1317-24.
8. Kelly, W.N. (2001) Potential risk and prevention. Part II Potential risks and prevention, Part 2: Drug-induced permanent disabilities. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 58: 1325-29.
9. Lau, P.M., Stewart, K. & Dooley, M. (2004) The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer.* 12: 626-633.

10. ESMO Minimum Clinical Recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV). (2005) *Ann. Oncol.* 16 Supl 1: i77-i79.
11. ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors. (2005) *Ann. Oncol.* 16 Supl 1: i80-i82.
12. American Society of Clinical Oncology. (2000) 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 18: 3558-3585.
13. Herbst, R.S., Bajorin, D.F., Bleiberg, H., Blum, D., Hao, D. & Johnson, B.E. (2006) Clinical Cancer Advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening a report from the American Society of Clinical Oncology. *Clin. Oncol.* 24: 190-205.
14. Vincristine (and other vinca alkaloids) should always be administered by a minibag. [citado 1-12-2008]. Disponible en: http://www.who.int/patientsafety/highlights/PS_alert_115_vincristine.pdf
15. FDA. Potential Signals of Serious Risks-New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) January - March 2008. [citado 30-11-2008]. Disponible en: <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-adverse-event-repor>
16. nccmerp.org. Use of medication errors rates to compare health care organizations is of no value. Rockville: The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). c1998-2003. [citado 30-07-2005]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/>
17. Alcázaera, M.A., Pérez-Landeiro, A., Pandero, M.I., Rebollar, E., Idoipe, A. & Palomo, P. (2001) Errors detected in the prescription of antineoplastic agents and their severity level. *Eur. Hosp. Pharm.* 7: 20-23.
18. Huertas Fernández, M.J., Baena-Cañada, J.M., Martínez Bautista, M.J., Arriola Arellano, E. & García Palacios, M.V. (2006) Impact of computerised chemotherapy prescription on the prevention of medication errors. *Clin. Transl. Oncol.* 8: 821-825.
19. Nolan, T.W. (2000) System changes to improve patient safety. *BMJ.* 320: 771-773.
20. Almenar, D. (2005) Informatización de procesos integrados en oncología. [Tesis Doctoral.]. Valencia: Universidad de Valencia.
21. Report of the Quality Interagency Coordination Task Force (quIC) to the President. Doing What Counts for Patient Safety: Federal Actions to Reduce

- Medical Errors and Their Impact, February 2000. Agency for Healthcare Research and Quality. [citado 23-02-2008]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/report/toc.htm>.
22. Kohn, L.T., Corrigan, J.M. & Donaldson MS. (1999) *To Err is Human. Building a Safer Health System*. Committee on Quality of Health Care in America. Washington, DC: Institute of Medicine. Academy Press.
 23. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century/ Committee on Quality Health Care in America*, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
 24. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2020 *Hacia el futuro con seguridad*. [citado 30-11-2008]. Disponible en: <http://sefh.es/sefhpdfs/2020b.pdf>
 25. Kim, G.R., Chen, A.R., Arceci, R.J., Mitchell, S.H., Kokoszka, K.M., Daniel, D. et al. (2006) Error reduction in pediatric chemotherapy: computerized order entry and failure modes and effects analysis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 160: 495-8.
 26. Bonnabry, P., Cingria, L., Ackermann, M., Sadeghipour, F., Bigler, L. & Mach, N. (2006) Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int. J. Qual. Health Care.* 18: 9-16.
 27. Schulmeister, L. (2006) Preventing Chemotherapy Errors. *The Oncologist.* 11: 463-8.
 28. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) Technical Manual. [citado 1-12-2008]. Disponible en: http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_toc.html
 29. Manejo de citotóxicos/citostáticos. [citado 15-05-2008]. Disponible en: http://www.areatres.org/Protocolos/Varios/MANEJO_DE_CITOTOXICOS.pdf
 30. ISOPP. (2007) Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics. *J. Oncol. Pharm. Practice.* 13 supl 1: 1-81.
 31. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. (2002) *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 59: 1648-68.
 32. ISMP Medication Safety Alert: Fatal misadministration of IV vincristine. [citado 1-12-2008]. Disponible en: <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20051201.asp>
 33. Protocolos de vigilancia sanitaria específica. Agentes citostáticos. Ministerio de Sanidad y Consumo [citado 01-06-2008]. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/SaludAmbLaboral/docs/Agentescitostaticos.pdf>

34. USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. [citado 01-06-2008]. Disponible en: <http://www.exposurecontrol.nl/publications/NIOSH2004.pdf>
35. The National Quality Forum. Safe Practices for Better Healthcare: A consensus report; 2003. [citado 05-11-2005]. Disponible en: <http://qualityforum.org>
36. Documento de consenso para la Prevención de Errores de Medicación en Quimioterapia. [citado 24-05-2008]. Disponible en: http://gedefo.sefh.es/Web_doc_Con_errores.pdf
37. Real Farmacopea Europea (RFE). (2005) 3ª Edición. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
38. Font, I., Lopez, E., Ordovás, J.P., Ruiz, C. & Sirvent, M. (2002) Evaluación y Mejora de la Calidad Asistencial de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en la Comunidad Valenciana. Programa Valor en Farmacia Hospitalaria. Valencia: Escuela Valenciana de Estudios para la Salud. Generalitat Valenciana.
39. Criterios de Calidad para la acreditación de los Servicio de Farmacia Hospitalaria. 1ª edición. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2005.
40. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Services (QUAPOS). (2003) Institute for Applied Healthcare Sciences for the German Society of Oncology Pharmacy.
41. Del Pozo, A. & Bonafont, X. (2004) Del control de riesgos a la optimización de la calidad en quimioterapia anticancerosa (proyecto CAMROQ). *Aten. Farm.* 6: 288-91.
42. Chapter 707 (US Pharmacopeia). Establishing a practice standard for compounding sterile preparations in pharmacy. (2005) In: The United States Pharmacopeia 28 rev, and The National Formulary, 23rd ed. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention.
43. Directiva 2004/37/EC: Protección de los trabajadores de los riesgos relacionados con la exposición a carcinógenos o mutágenos en el trabajo. [citado 05-06-2008]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:229:0023:0034EN:PDF>
44. Hospital Accreditation Standards. Joint Commission on Accreditation on Healthcare Organizations; 2004.
45. Silverman, J.B., Stapinski, C.D., Huber, C., Ghandi, T.K. & Churchill, W.W. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 61: 1599-603.

46. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
47. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad sobre los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
48. Climente, M., Jiménez, N.V. editores. (2005) Manual para La Atención Farmacéutica, 3ª ed. Valencia: AFAHPE Hospital Universitario Dr. Peset.
49. Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. [citado 30-11-2008]. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/transparencia/LEY_COHESION_Y_CALIDAD.pdf
50. Jiménez Torres, N.V. ed. (2006) Calidad Farmacoterapéutica. 1ª edición. Valencia: Universitat de Valencia.
51. Manasse, H.R., Thompson, K.K. ed. (2005) Medication Safety: A Guide for Health Care Facilities. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists.
52. Borrás, C. & Albert, A. (2006) Criterios, Indicadores y estándares de calidad para el manejo de los medicamentos. En: Jiménez Torres NV. Calidad Farmacoterapéutica. 1ª edición. Valencia: Universitat de Valencia.
53. Valanis, B., Vollmer, W. & Steele, P. (1999) Occupational exposure to anti-neoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J. Occup. Environ. Med.* 41: 632-638.
54. Harrison, B.R. (2001) Risks of handling cytotoxic drugs. In: Perry MC ed., The chemotherapy source book. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins.
55. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Inform nº 43, 2001: Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices.
56. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
57. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.

ANEXO I

ESTÁNDARES ISOPP 2007

Sección 1 - Introducción

Sección 2 - Transporte de Citotóxicos

- 2.1 Transporte Externo (Proveedor)
- 2.2 Transporte Interno (Medicamentos)
- 2.3 Transporte Interno (Tratamiento individualizado)

Sección 3 - Personal

- 3.1 Educación y Entrenamiento
- 3.2 Riesgo laboral
- 3.3 Instalaciones
- 3.4 Procedimientos de Higiene
- 3.5 Requerimientos y Logística

Sección 4 - Educación y Entrenamiento

- 4.1 Educación sobre Riesgos y Manejo Seguro de Fármacos Citotóxicos
- 4.2 Entrenamiento en la Manipulación y Manejo Seguro de Fármacos Citotóxicos

Sección 5 – Jerarquía de las Medidas de Protección

- 5.1 Nivel 1: Eliminación, Substitución y Alternativa
- 5.2 Nivel 2: Aislamiento del Riesgo/Control de la Fuente
- 5.3 Nivel 3: Controles de Ingeniería/Ventilación
- 5.4 Nivel 4: Equipo de Protección Personal

Sección 6 – Instalaciones para la Reconstitución Estéril de Citotóxicos y Equipo de Protección Personal

- 6.1 Preparación Centralizada
- 6.2 Instalaciones
- 6.3 Indumentaria y Equipo de Protección Personal

Sección 7 – Dispositivos Especiales

- 7.1 Dispositivos para proteger al personal que manipula los medicamentos
- 7.2 Dispositivos para proteger al personal que prepara la medicación
- 7.3 Dispositivos para proteger al personal que administra la medicación
- 7.4 Técnicas para proteger al paciente

Sección 8 – Equipamiento y Protección Ambiental

- 8.1 Cabinas de Seguridad Biológica (CSB)
- 8.2 Aisladores
- 8.3 Certificación y validación de equipos

Sección 9 – Preparaciones No Estériles

Sección 10 – Monitorización de Contaminación Química

- 10.1 Antecedentes
- 10.2 Estrategias de muestreo
- 10.3 Técnicas alternativas de control

Sección 11 – Procedimiento de Validación

- 11.1 Validación Clínica
- 11.2 Validación de la Preparación
- 11.3 Validación General

Sección 12 - Administración de Fármacos Citotóxicos

Sección 13 - Procedimientos de Limpieza

- 13.1 Limpieza de Cabinas y Aisladores
- 13.2 Limpieza de Salas y Antesalas
- 13.3 Limpieza de utillaje para preparaciones orales y tópicas
- 13.4 Validación de los Procesos de Limpieza

Sección 14 - Derrames y Extravasación de Citotóxicos. Otros Incidentes

- 14.1 Derrames de Citotóxicos
- 14.2 Contaminación Accidental del Personal y/o Pacientes
- 14.3 Extravasación
- 14.4 Prevención de la administración Intratecal de Vincristina
- 14.5 Registro de Incidentes

Sección 15 - Gestión de Residuos y Excretas

- 15.1 Gestión de Residuos Citotóxicos
- 15.2 Gestión de las Excretas del Paciente

Sección 16 - Prevención de riesgos de contaminación indirecta

Sección 17 - Difusión sobre la Presencia de Agentes Citotóxicos

- 17.1 Almacén
- 17.2 Preparación
- 17.3 Transporte
- 17.4 Administración
- 17.5 Residuos Citotóxicos
- 17.6 Derrames
- 17.7 En el domicilio
- 17.8 Especímenes para Anatomía Patológica y Otros Laboratorios

Sección 18 - Atención Domiciliaria

- 18.1 Atención Domiciliaria por Personal de Enfermería
- 18.2 Atención Domiciliaria por Familiares y/o el Paciente

Sección 19 - Gestión de Riesgos

- 19.1 Identificación del Riesgo
- 19.2 Valoración de la Exposición
- 19.3 Control de la Exposición
- 19.4 Organización del Trabajo
- 19.5 Vigilancia Sanitaria
- 19.6 Intervención Terapéutica Inmediata

Sección 20 - Gestión de Medicamentos

- 20.1 Procedimiento para la selección de medicamentos
- 20.2 Procedimientos para la adquisición de medicamentos
- 20.3 Procedimientos de Control de inventario
- 20.4 Procedimiento para la reutilización de tratamientos no administrados
- 20.5 Procedimiento para el manejo de viales multidosis
- 20.6 Procedimientos para medicamentos extranjeros, uso compasivo e investigación

Sección 21 - Documentación y Registro

- 21.1 Personal
- 21.2 Instalaciones
- 21.3 Transporte
- 21.4 Derrames
- 21.5 Extravasación
- 21.6 Limpieza
- 21.7 Carga de Trabajo
- 21.8 Manual de Procedimientos
- 21.9 Seguridad en el Manejo de Medicamentos



Socios de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia a quien expresamos nuestra sincera gratitud por su mecenazgo:

CAJA MADRID

Farmaindustria

Roche Farma

Laboratorios Janssen-Cilag
Alcaliber S. A.
Almirall, S.A.
Bristol-Myers Squibb, S.L.
Grupo Ferrer Internacional
Laboratorios Esteve
Laboratorios MSD
Laboratorios Rovi
Novartis Farmacéutica
Tedec-Meiji Farma S.A.
Sanofi-Aventis
Laboratorios Menarini

Aragofar

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

Colegios Oficiales de Farmacéuticos de: A Coruña, Alicante, Badajoz, Barcelona, Bizkaia, Burgos, Cáceres, Cádiz, Ciudad Real, Girona, Palencia, Principado de Asturias, Santa Cruz de Tenerife, Tarragona, Toledo y Zaragoza.