

18

2022



MONOGRAFÍAS DE FARMACIA HOSPITALARIA

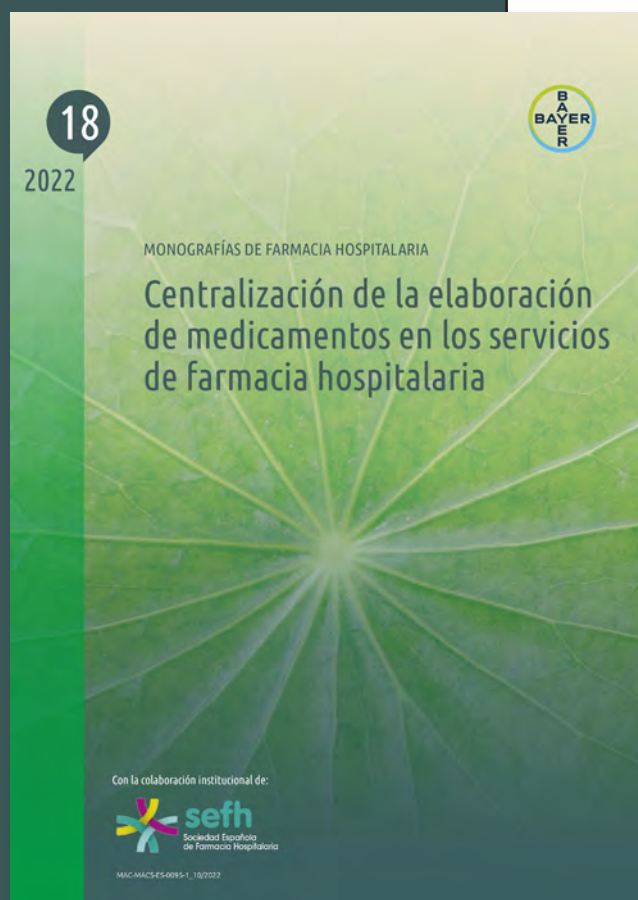
Centralización de la elaboración de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria

Con la colaboración institucional de:



Monografías de Farmacia Hospitalaria

Año 2022 Número 18



Edita:
BAYER HISPANIA, S.L.
Sociedad Unipersonal
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
C.I.F. Nº B08193013

ISBN: 978-84-09-45458-7

Cómo citar esta obra
VV.AA. Monografías de Farmacia Hospitalaria: Centralización de la elaboración de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria (nº 18). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2022.

Reservados todos los derechos. Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcial, por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, reimpresión, etc.) sin autorización expresa del editor.

Monografías de Farmacia Hospitalaria no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores.

Centralización de la elaboración de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria

Número coordinado por:

José Luis Poveda Andrés

Jefe del Servicio de Farmacia.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Consejo editorial

Miguel Ángel Calleja Hernández

Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Virgen Macarena de Sevilla.

Olga Delgado Sánchez

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Son Espases. Palma.
Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.

Alicia Herrero Ambrosio

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

M^a Isabel Martín Herranz

Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario
Universitario A Coruña.

José Luis Poveda Andrés

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

SUMARIO

Prólogo

Dr. Carlos Crespo Diz

8

Unidad centralizada de terapia parenteral

Pilar Llopis Salvia
Mónica Climente Martí

1. Las UCTP: un valor añadido para el paciente y el sistema de salud
2. Las UCTP: aspectos organizativos y asistenciales
3. Perspectivas de futuro
4. Bibliografía



34

Accreditación y formación continuada de manipuladores en salas blancas

José M^a Alonso Herreros

1. Introducción
2. Accreditación y formación de manipuladores de salas blancas según distintos organismos internacionales
3. Normativa española sobre la acreditación y formación de manipuladores de salas blancas
4. Experiencias en España sobre formación y acreditación de manipuladores en salas blancas a nivel de farmacia hospitalaria
5. Hacia dónde debemos dirigirnos
6. Bibliografía



48

Tecnologías aplicadas a la elaboración de medicamentos (robotización y automatización)

Clara Estaún Martínez
Catalina Perelló Alomar

1. Introducción
2. ¿Qué es la tecnología aplicada a la elaboración de medicamentos?
3. Automatización en la elaboración de estériles
4. Automatización en la elaboración de no estériles
5. ¿Quién se beneficia?
6. Bibliografía



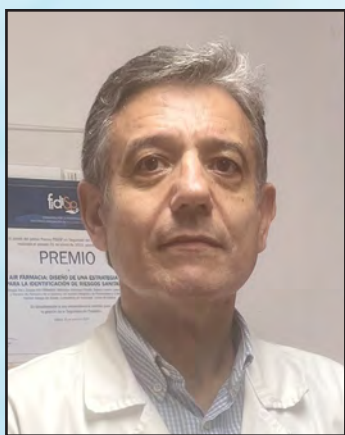
70

Aspectos básicos en el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos y su aplicación en los servicios de farmacia

Vicente Merino Bohórquez

1. Introducción
2. Estabilidad de medicamentos: concepto
3. Factores que influyen en la estabilidad de los medicamentos
4. Desarrollo de estudios de estabilidad
5. Aspectos regulatorios de los estudios de estabilidad de medicamentos
6. Bibliografía

Prólogo



Dr. Carlos Crespo Diz

Jefe de Servicio de Farmacia. Área Sanitaria de Pontevedra e O Salnés, Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra-Hospital de O Salnés. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Biomédica Galicia Sur.

La elaboración de medicamentos es la actividad que en las organizaciones sanitarias se reserva en exclusiva a los farmacéuticos de los servicios de farmacia.

En el entorno hospitalario, son los servicios de farmacia hospitalaria las unidades responsables del proceso de elaboración y control de calidad de las preparaciones de medicamentos. Proceso que se puede entender como aquel que incluye todas las operaciones y procedimientos realizados para constituir preparaciones farmacéuticas individualizadas o normalizadas, listas para su dispensación y/o administración a los pacientes que las precisen.

En la actualidad, este proceso asistencial farmacéutico da soporte a las necesidades farmacoterapéuticas de los pacientes hospitalarios, y en función de la organización sanitaria de cada servicio de salud, también a pacientes extrahospitalarios, tanto de atención primaria como de atención sociosanitaria y asistencia social.

La última resolución CM/Res(2016) del Consejo de Europa, sobre preparaciones de medicamentos en servicios de farmacia, incrementó los requisitos de calidad y seguridad que hasta el momento se exigían para la elaboración y el control de calidad de preparaciones farmacéuticas, recomendando como guía de referencia para las preparaciones de alto riesgo las Normas de Correcta Fabrica-

ción de los medicamentos, semejantes a las que se exigen en una planta de fabricación industrial de un laboratorio farmacéutico, y las guías de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia como referencia para las preparaciones de bajo riesgo.

Es necesario señalar que la última normativa de referencia en el sistema sanitario español, que data del año 2014, recomienda que, en la elaboración de medicamentos, se deben aplicar los principios de gestión de riesgos para la calidad, evaluando así los riesgos asociados a la preparación, con el fin último de garantizar la calidad, la efectividad y la seguridad del producto acabado, que constituye la preparación lista para su dispensación y/o administración al paciente.

La elaboración y control de calidad de medicamentos se puede considerar, por tanto, como el proceso intrínseco de un servicio de farmacia hospitalaria. La importancia de esto lleva a que los farmacéuticos responsables del proceso traten de configurar el mejor sistema organizativo para poder atender a todos los requisitos de formación y conocimiento especializado, instalaciones, locales y equipamiento, que se le exige a este proceso farmacéutico.

La centralización de las actividades de elaboración y control de calidad de medicamentos ha estado presente en los foros de discusión

de la farmacia hospitalaria desde la última década del siglo pasado. Hay ejemplos de implantación de unidades centralizadas de preparación de medicamentos estériles y no estériles, y de unidades descentralizadas.

Las recomendaciones actuales no dejan dudas sobre la necesidad de centralizar en los servicios de farmacia hospitalaria todas las operaciones y procedimientos de elaboración y control de calidad de preparaciones farmacéuticas, ya sean de alto o de bajo riesgo, extendiendo incluso el control a aquellas preparaciones extemporáneas de bajo riesgo.

Calidad, seguridad, optimización de recursos y eficiencia, son las principales premisas que enmarcan la actividad de un servicio de farmacia hospitalaria y, por tanto, las que conducen este proceso esencial farmacéutico. La centralización, en este caso, se convierte en el sistema organizativo que permite trabajar con estas premisas, facilitando la consecución de los mejores resultados en salud de los pacientes que requieren de preparaciones farmacéuticas individualizadas o normalizadas.

Las distintas perspectivas y aproximaciones del proceso de elaboración y control de calidad de medicamentos que presentan en esta monografía ponen de manifiesto la excelencia con la que se llevan a cabo estas actividades, y el valor añadido prestado a los pacientes y a la organización sanitaria.



1

Unidad centralizada de terapia parenteral

Pilar Llopis Salvia
Mónica Climente Martí



Pilar Llopis Salvia

Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.



Mónica Climente Martí

Jeфа de Servicio, Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Índice

1. Las UCTP: un valor añadido para el paciente y el sistema de salud
2. Las UCTP: aspectos organizativos y asistenciales
3. Perspectivas de futuro
4. Bibliografía

1. Las UCTP: un valor añadido para el paciente y el sistema de salud

El valor añadido que proporcionan los servicios de farmacia hospitalaria (SFH) está directamente relacionado con garantizar la calidad y la seguridad del proceso farmacoterapéutico. En cada una de las etapas de este proceso (desde la prescripción hasta la administración de medicamentos y seguimiento de resultados), existen riesgos que, si no son adecuadamente controlados, pueden generar errores de medicación que comprometan la seguridad de los pacientes y generen un impacto significativo en los costes sanitarios¹.

Así, la gestión del riesgo asociado al proceso farmacoterapéutico permite minimizar la exposición de los pacientes a los factores que pueden afectar negativamente a su seguridad mediante la identificación, el análisis y el establecimiento de medidas correctoras. En este sentido, una de las primeras medidas recomendadas por distintas organizaciones para mejorar la seguridad del uso de los medicamentos es la centralización de los procesos en los que son más probables los fallos de seguridad². Bajo esta recomendación, se enmarca la creación de las primeras CIVAS

(del inglés *Centralized Intravenous Additive Services*), principalmente en Estados Unidos, que en nuestro entorno se denominaron **unidades centralizadas de terapia intravenosa (UCTIV)**³.

Estas unidades surgen inicialmente de la necesidad de garantizar la seguridad en la manipulación de medicamentos de elevada complejidad y alto riesgo de contaminación microbiológica, tales como la nutrición parenteral. Simultáneamente, la especial complejidad del proceso de preparación de medicamentos antineoplásicos, junto a la necesidad de controlar la exposición del manipulador, supusieron un avance para el desarrollo de las UCTIV⁴. Más recientemente, la recomendación de extender las medidas de protección a la manipulación de medicamentos no citostáticos potencialmente nocivos para la salud, los denominados “medicamentos peligrosos”, ha supuesto un nuevo impulso en su desarrollo y el alcance de su cobertura ha ido, asimismo, ampliándose a la preparación de medicamentos destinados a su administración no solo intravenosa, sino parenteral,

denominándose **unidades centralizadas de terapia parenteral** (UCTP).

En otro orden, los sistemas de dispensación de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU) han constituido desde su implantación en los hospitales un pilar fundamental para garantizar la seguridad de la utilización de medicamentos, en la medida en que conllevan la validación de la prescripción y la dispensación individualizada del tratamiento al paciente, minimizando la manipulación de los medicamentos en las unidades de hospitalización. Sin embargo, con demasiada frecuencia, estos sistemas se han limitado a la dispensación de formas farmacéuticas orales listas para su administración, mientras que las formas farmacéuticas parenterales, que habitualmente requieren manipulación previa a la administración y procedimientos de mayor complejidad (reconstitución, dilución...), han quedado al margen de este circuito⁵. En este sentido, organizaciones destinadas a impulsar la seguridad de los pacientes instan a proporcionar los medicamentos listos para su administración, con el fin de minimizar la necesidad de manipulación fuera de las áreas controladas, ya sea mediante la adquisición y distribución de presentaciones listas para su administración o bien mediante la adaptación en el entorno controlado que ofrecen las UCTP de los SFH⁶.

La relevancia de esta recomendación se refleja en los objetivos estratégicos establecidos por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)⁷ y, más recientemente, en el documento de consenso de la *European Association of Hospital Pharmacists* (EAHP) de 2020. Este documento enfatiza la importancia de la dispensación de los medicamentos listos para su administración, bajo la planificación y supervisión del farmacéutico de hospital,

como estándar de calidad para garantizar la seguridad del paciente, tanto si la reconstitución se efectúa en las unidades de hospitalización como en las unidades centralizadas en los SFH, y reconoce la centralización como un elemento clave para la prestación de dichos servicios⁸.

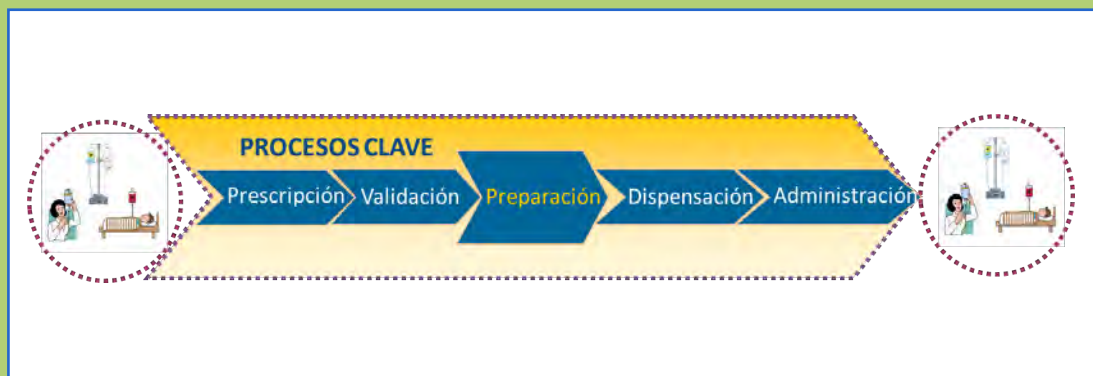
Asimismo, en nuestro entorno, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, especifica que la preparación de medicamentos debe realizarse de forma centralizada en los servicios de farmacia del hospital, si bien algunas preparaciones previamente evaluadas y calificadas como de bajo riesgo (por ejemplo, reconstitución de medicamentos, individualización de dosis) pueden llevarse a cabo en las unidades de enfermería⁹.

Por otra parte, más allá de los beneficios intangibles en materia de seguridad¹⁰, y pese a la inversión inicial que supone la puesta en marcha de las UCTP, existe un potencial ahorro derivado de la discrepancia entre las dosis individualizadas y las formas de presentación disponibles de los medicamentos. Es, en particular, en el área oncológica, y en los anticuerpos monoclonales, en general, en medicamentos de elevado coste, donde la gestión eficiente de los recursos y la utilización de protocolos de redondeo y estandarización de dosis puede contribuir a la eficiencia de la unidad^{11,12}.

Pese a los beneficios de las unidades centralizadas en nuestro entorno, el grado de implantación y cobertura es desigual y existe la necesidad de potenciar la implicación del SFH en esta área inherente a la profesión farmacéutica bajo dos premisas: vincular su desarrollo a la gestión integral del proceso de utilización de medicamentos, desde la prescripción hasta la monitorización

del tratamiento, pasando por la validación, preparación, dispensación y administración (Figura 1), así como promover el uso de los sistemas de información y recursos tecnológicos y equiparar su uso al nivel alcanzado en otras áreas de la farmacia hospitalaria.

En este contexto, las UCTP tienen como misión gestionar el riesgo asociado a la utilización de medicamentos parenterales mediante la identificación, la evaluación, el control y la revisión permanente del riesgo asociado. En el presente capítulo, se describen los elementos básicos para el establecimiento, la organización y el funcionamiento de las UCTP.



F01

Figura 1.

Proceso farmacoterapéutico: procesos clave.

2. Las UCTP: aspectos organizativos y asistenciales

El establecimiento de una UCTP requiere, en primer lugar, la dotación de unos **elementos estructurales**, tales como la puesta en servicio de instalaciones y equipamiento, la asignación de recursos humanos con competencias y responsabilidades definidas, y la disponibilidad de sistemas de información y otros recursos tecnológicos que den soporte al proceso farmacoterapéutico global y, más específicamente, al subproceso de preparación de los medicamentos estériles.

En segundo lugar, requiere **la organización y planificación de los circuitos asistenciales** necesarios para la gestión integral del proceso de utilización de los medicamentos parenterales y la definición de la cartera de servicios adecuada a la demanda.

Y, en tercer lugar, requiere la implantación de un sistema de gestión de la calidad que permita asegurar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación.

2.1 Estructura

2.1.1. Instalaciones y equipamientos

La disponibilidad de instalaciones que proporcionen el ambiente adecuado para la manipulación de acuerdo con las recomendaciones y la normativa vigente es un requisito previo para el establecimiento de una UCTP (Tabla 1).

De acuerdo con estas guías y normativas referenciadas, la unidad se divide en dos áreas diferenciadas con espacio suficiente para permitir la segregación de la elaboración de los medicamentos peligrosos de los no peligrosos. Cada una de las dos áreas delimitadas dispone de salas limpias para la elaboración, que cumplen con las exigencias en cuanto a calidad del aire^{9,13,14}:

- Antesalas para el acondicionamiento previo del material (ambiente de clase ISO 8 [clasificación de la Organización Internacional de Normalización 8]), clase C.

T01

Tabla 1.

Normativa y recomendaciones para la elaboración de medicamentos en las unidades centralizadas.

- Real Decreto 175/2001. Normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales.
- *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria* (2014).
- *Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients (adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies).*
- *Resolution CM/Res(2016)2 on good practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use developed by the Committee of Experts on Quality and Safety Standards in Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Care (Council of Europe).*
- *United States of Pharmacopoeial Convention (USP). Chapter 797 Pharmaceutical compounding sterile preparations.*
- *United States of Pharmacopoeial Convention (USP). Chapter 71 Sterility Tests.*
- *Guía para la adaptación de las buenas prácticas en la preparación y manipulación de medicamentos en la Comunidad Valenciana (Instalaciones).* Valencia, 2018.
- *Guía para la adaptación de las buenas prácticas en la preparación y manipulación de medicamentos en la Comunidad Valenciana (Equipamiento).* Valencia, 2018.
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Documentos Técnicos (Internet). Ministerio de Empleo y Seguridad Social, 2016.
- Nota técnica de prevención nº 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos. Sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), 2015.
- Nota técnica de prevención nº 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), 2003.
- *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2016.*
- *United States of Pharmacopoeial Convention (USP). Chapter 800. Hazardous Drugs Handling in Healthcare Settings 2014.*

- Salas provistas de ambiente de clase ISO 7 o clase B con espacio suficiente para albergar los dispositivos tecnológicos necesarios para los procesos de elaboración. Las salas destinadas a la elaboración de medicamentos peligrosos deben contar con presión negativa.
- Cabinas de seguridad biológica y cabinas de flujo horizontal que proporcionen ambiente de clase ISO 5, para la manipulación de medicamentos peligrosos y no peligrosos respectivamente.

Al margen de la cualificación de la calidad del aire, la unidad debe reunir espacio suficiente para ubicar los productos de partida y el material fungible necesario para la preparación evitando el almacenaje en exceso, esclusas de acceso a las salas para personal y material (SAS, del inglés *Sterile Access System*) y albergar el equipamiento informático y tecnológico adecuado para facilitar la gestión, preparación y trazabilidad del proceso.

En cualquier caso, la UCTP se debe planificar de manera que disponga de espacio suficiente para asumir la carga de trabajo presente y que permita afrontar las ampliaciones que den cobertura a las futuras necesidades de elaboración de medicamentos.

2.1.1.1. Equipos de protección individual

La utilización de equipos de protección individual (EPI) complementa, pero no sustituye, las instalaciones, y ofrecen el nivel de protección necesario durante la administración de medicamentos peligrosos en las unidades de hospitalización. Sus características quedan, asimismo, recogidas en la normativa¹⁵.

De forma general, el personal que manipula mezclas parenterales debe disponer de

la formación y el entrenamiento específico como personal responsable del proceso de elaboración y de administración. Es fundamental la evaluación periódica de la técnica de trabajo. En concreto, se evalúa: el trabajo en condiciones de asepsia, así como en la preparación de medicamentos peligrosos, la técnica de presión negativa de Wilson y Solimando, la utilización de filtros de venteo, jeringas y equipos con conexiones *luer-lock* y/o sistemas cerrados de transferencia¹⁶.

Además, el personal manipulador utilizará el EPI adecuado, dependiendo del tipo de medicamento que fuera a manipular, para asegurar en todos los casos la seguridad y calidad de la mezcla parenteral y, en el caso de los medicamentos peligrosos, el EPI adecuado para su propia protección. El EPI será proporcionado por el hospital, así como la formación para su utilización, mientras que la responsabilidad de conocerlo y utilizarlo correctamente recaerá en el personal manipulador. De acuerdo con esto, el EPI se diferencia según se vaya a manipular:

- Mezclas parenterales de medicamentos no peligrosos: gorro y calzas desechables, bata desechable con puños elásticos, guantes quirúrgicos y mascarilla quirúrgica.
- Mezclas parenterales de medicamentos peligrosos: gorro y calzas desechables, bata desechable de baja permeabilidad, doble par de guante de baja permeabilidad y elevado tiempo de permeación (deben haberse probado para anti-neoplásicos: guantes de látex o sintéticos [nitrilo, poliuretano o neopreno], no siendo aptos los de cloruro de polivinilo, cuyo recambio debe realizarse cada 30 minutos o ante contaminación, rotura,

o manipulación de antineoplásicos lipófilos), mascarilla de protección respiratoria frente a aerosoles (FFP2 o FFP3) y gafas de protección lateral. El EPI ha de desecharse como residuo citotóxico.

En cualquier caso, el material del EPI debe ser de baja permeabilidad y que no ceda partículas.

El orden de colocación del EPI es: gorro y calzas, mascarilla, guantes, bata y, por último, el segundo par de guantes cuando proceda. La retirada se efectúa en sentido inverso.

En ningún caso hay que llevar joyas ni utilizar cosméticos; el vestuario de protección no debe ser usado fuera del área de preparación, y se ha de sustituir siempre que se abandone el área. Además, los guantes serán sustituidos de forma regular y siempre que se cambie de actividad.

2.1.2. Personal y responsabilidades

La responsabilidad de la gestión y organización del trabajo de la unidad centralizada recae en el farmacéutico del SFH, quien deberá designar el personal de enfermería y los técnicos de farmacia necesarios, en función de la carga de trabajo y la cobertura de preparaciones que ofrece la unidad y los recursos humanos disponibles en la organización.

En cualquiera de los puestos establecidos, el desempeño de la tarea requiere la definición de las funciones y responsabilidades asociadas al puesto, así como la constatación de la capacitación del personal mediante un plan de formación predefinido que incluya:

- Trabajo en técnica aséptica mediante un test de simulación.

- Conocimiento de los circuitos de la unidad y procedimientos normalizados de trabajo.

- Manejo de los dispositivos tecnológicos.

- Conocimiento de los sistemas informáticos disponibles.

- Medidas de protección laboral.

- Cultura de calidad y seguridad.

Uno de los aspectos que sustentan el correcto funcionamiento de la UCTP es la competencia permanente del equipo de trabajo, ya que los recursos invertidos en docencia revierten en la organización en términos de mejor capacitación profesional y mejor desempeño. Para ello, se requiere la actualización permanente de conocimientos en el ámbito de la terapia parenteral mediante un plan de formación continuada.

La elevada demanda de terapia parenteral en el ámbito hospitalario y ambulatorio condiciona el horario de funcionamiento de la unidad. Idealmente debe proporcionar cobertura los 365 días al año durante 24 horas al día, considerando tanto la demanda programada como la no programada, lo que requiere adaptar los recursos humanos del SFH, ya que se considera que la preparación centralizada constituye un elemento de garantía adicional en la protección del paciente y de los profesionales¹⁷. Según datos propios elaborados en el servicio de farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia), con un volumen anual de preparaciones parenterales, aproximadamente, de 240.000 (1,7% de nutrición parenteral, 6,9% de antineoplásicos, 24,7% de fluidoterapia y 66,7% de mezclas parenterales), se requiere

un tiempo total equivalente a seis enfermeras para mantener la actividad de elaboración (datos no publicados).

Por otra parte, el personal de la UCTP se coordina dentro del SFH fundamentalmente con el SDMDU. A nivel externo, requiere la coordinación con los servicios clínicos asistenciales para la gestión de la demanda, y en la protocolización y estandarización de preparaciones. En otro ámbito, se requiere la colaboración con comisiones relacionadas: la comisión de farmacia y terapéutica, la comisión de calidad del hospital; y con servicios centrales, tales como el servicio de prevención de riesgos laborales, por la responsabilidad compartida en la gestión de la exposición durante la manipulación de medicamentos peligrosos, los servicios de microbiología y de medicina preventiva para la estandarización y monitorización de los controles microbiológicos y parámetros físicos de las instalaciones, y con el departamento de sistemas, debido al intensivo grado de informatización requerido.

2.1.3. Sistemas de información integrados

En la actualidad, los sistemas de información integran la gestión del proceso de utilización de medicamentos en distintos niveles. En un nivel básico, se integra en la historia clínica electrónica la prescripción de medicamentos y la validación farmacéutica; en un segundo nivel, además se integra la dispensación mediante sistemas automatizados y, finalmente, en un nivel superior, se integra el flujo de trabajo de la preparación de los medicamentos que lo requieren, habitualmente los destinados a la administración por vía parenteral y, en especial, los de mayor riesgo, tales como los antineoplásicos.

En relación con la prescripción, el sistema debe incluir el catálogo de preparaciones incluidas en la cartera de servicios de la UCTP, diferenciando las bases de datos de grupos poblacionales (adultos, geriátricos, pediátricos) para que se asignen por defecto las preparaciones estandarizadas en función del grupo poblacional al que van destinadas. Si bien se debe fomentar el uso de las preparaciones normalizadas, el sistema ha de ser suficientemente flexible para permitir la individualización de la posología cuando las circunstancias del paciente lo requieran, dentro de los márgenes no solo terapéuticos sino también técnicos permitidos (concentraciones máximas y mínimas, diluyentes óptimos...) mediante alertas informativas y bloqueantes. Tal sistema exige un mantenimiento continuo de la gestión de la información por parte del SFH, para que genere alertas prioritarias que eviten la fatiga.

De forma general, el sistema de información deberá:

- Adecuarse al nivel de cobertura de cada unidad, permitiendo aplicar criterios para determinar el entorno de elaboración (UCTP frente a la unidad de hospitalización), asignando en cada caso los periodos de validez que corresponda según las condiciones de preparación.
- Contar con un procedimiento de elaboración detallado que especifique los productos de partida, cálculos, diluciones intermedias si se requieren, así como controles de la preparación a realizar (gravimétrico, volumétrico y/o analítico, etc.).
- Emitir etiquetas identificativas con la información mínima requerida de acuerdo

con la normativa vigente y recomendaciones de las guías de buena práctica.

- Integrarse con los recursos tecnológicos del área (bombas de perfusión, robot, sistemas de televalidación, etc.).
- Permitir configurar la información para anticipar la carga de trabajo y planificar la elaboración de las preparaciones que, por su elevada rotación y estabilidad físico-química, se puedan elaborar de forma anticipada.
- Integrar la elaboración con el sistema de gestión de medicamentos del SFH para disponer de información a tiempo real de los *stocks* de material y preparaciones.
- Permitir la actualización fácil y permanente de la cartera de servicios y protocolos establecidos en el hospital.

El sistema debe integrarse en la historia clínica electrónica del paciente y permitir compartir la información con el equipo interdisciplinar a efectos de documentación, comunicación, asunción de responsabilidad y trazabilidad de la totalidad del proceso de uso de los medicamentos. Finalmente, la incorporación de la información estructurada permitirá simplificar registros y generar indicadores para la mejora continua de la calidad de la UCTP.

2.1.4. Recursos tecnológicos de soporte a la preparación

En los últimos años y en línea con la progresiva incorporación de los medios tecnológicos integrados en los sistemas de prescripción electrónica, las UCTP han ido incorporando

diferentes soportes para reducir la variabilidad asociada al factor humano, garantizando la exactitud y precisión de la preparación, la eficiencia del proceso y la trazabilidad del mismo^{18,19}.

El uso de tecnología adecuada proporciona verificación electrónica en pasos clave del proceso de preparación de medicamentos de administración parenteral, de manera que en el caso de las preparaciones de alto riesgo, actualmente no se concibe su preparación sin el adecuado soporte tecnológico. Algunos de los recursos tecnológicos utilizados en el ámbito de la preparación de medicamentos parenterales son²⁰:

- Control cualitativo mediante lector de código de barras o código *datamatrix* (matriz de datos) incorporado en los procesos claves de preparación, dispensación y administración para la identificación de productos y de pacientes.
- Control cuantitativo gravimétrico asistido por la aplicación que gestiona el proceso de preparación. Este método aumenta la detección de errores cualitativos y cuantitativos en la preparación de antineoplásicos en comparación con la preparación manual²¹.
- Bombas volumétricas con control gravimétrico e identificación del producto mediante código de barras.
- Sistemas de reconocimiento mediante imagen del proceso: identificación mediante fotografías o supervisión mediante vídeo.
- Análisis cualitativo y cuantitativo de la preparación mediante espectrofotometría.

- Sistemas robotizados. Un paso decisivo en materia de seguridad es la incorporación de los sistemas robotizados conectados con el *software* de prescripción y validación farmacéutica. A la calidad (exactitud y precisión), seguridad, y trazabilidad de la elaboración de medicamentos, se añade el incremento en el rendimiento de la actividad y la mejora sensible en materia de seguridad ocupacional, particularmente en los casos de sistemas robotizados para la elaboración de medicamentos citotóxicos.

2.1.5. Cartera de servicios. Estandarización de preparaciones

La definición de la cartera de servicios de la UCTP va precedida del estudio del perfil de medicamentos parenterales utilizados en cada institución. En concreto, es necesario determinar: cuáles son los medicamentos utilizados, en qué cantidades y en qué servicios clínicos, el carácter de la demanda (urgente frente a programada) y su distribución horaria.

Abordar la totalidad de las mezclas parenterales administradas en el hospital puede ser una tarea inabarcable, tanto por las habituales limitaciones de recursos humanos en los SFH como por las necesidades propias de la administración parenteral de medicamentos prescritos frecuentemente en situaciones de urgencia. Por ello, una vez definida la demanda, se requiere priorizar la elaboración de los diferentes tipos de preparaciones de acuerdo con el riesgo que comportan para pacientes y manipuladores mediante una valoración formal del riesgo. Cada institución debe valorar los medicamentos que se utilizan en su ámbito y los riesgos en su propia organización, de manera que se ubiquen los recursos disponibles en los SFH en aquellas

actividades donde se obtenga la mayor rentabilidad en términos de seguridad.

Para la **valoración formal del riesgo**, se dispone de varias herramientas de priorización, siendo las más comunes las matrices de riesgo, que ofrecen una aproximación cuantitativa de este. Si bien pueden ser de utilidad otras herramientas, tales como el análisis modal de fallos y efectos, el análisis causa-raíz, o la notificación voluntaria de eventos adversos acontecidos en el hospital o auditorías, estas presentan la limitación de no permitir cuantificar el riesgo²².

Las **matrices de riesgo** presentan un doble enfoque de prevención del riesgo para el paciente y para el manipulador. De acuerdo con el riesgo que comportan, se establecerá el entorno y las condiciones recomendadas para la preparación de cada medicamento. En nuestro entorno, son de referencia las matrices publicadas en las *Guías de buena práctica de elaboración de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria* de 2014⁹, las publicadas por la Resolución CM/Res(2016)2²³ europea o bien las diseñadas por Beaney *et al.* (2005)²⁴. La valoración del riesgo en las guías de buenas prácticas se establece en base a seis criterios relacionados con el proceso de preparación, la vía de administración, el perfil de seguridad intrínseco del medicamento, el número de unidades preparadas, la distribución de la preparación y la susceptibilidad de contaminación microbiológica.

En el **proceso de preparación**, se evalúa la complejidad en la elaboración en cuanto a necesidad de cálculos, diluciones previas, individualización de la posología (dosificación por kilogramo de peso corporal, superficie corporal). Con este criterio, se incluyen las preparaciones destinadas a determinados

grupos poblacionales, como pacientes pediátricos y neonatos que presentan mayor incidencia de errores y menor tolerancia a los mismos²⁵. Asimismo, se valora la complejidad de la manipulación, como es el caso de la nutrición parenteral, los anticuerpos monoclonales o la terapia enzimática de sustitución, que requieren formación específica en el manejo.

En cuanto a la **vía de administración**, los casos comunicados de confusión en la vía de administración de preparados destinados a la vía intravenosa accidentalmente administrados por vía intratecal con consecuencias catastróficas, sobre todo en el ámbito de la oncohematología, las sitúan como preparaciones de alto riesgo²⁶.

Bajo el epígrafe **seguridad del medicamento**, las matrices valoran el riesgo para el paciente y para el profesional desde el punto de vista laboral. Así, se incluyen medicamentos de estrecho margen terapéutico, tales como los que están incluidos en la lista del Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) de aquellos que son de alto riesgo de uso en hospitales (citostáticos, vasopresores, opiáceos o soluciones concentradas de electrolitos, entre otros)²⁷, y los medicamentos que conllevan riesgo ocupacional, que por su naturaleza se recomienda manipular en instalaciones y mediante procedimientos y equipamientos de protección específicos para minimizar la exposición laboral y ambiental²⁸.

Por otra parte, es en el ámbito de la elaboración de la nutrición parenteral donde existe mayor evidencia acerca del beneficio de la elaboración centralizada en la prevención de la **contaminación microbiológica**, si bien no exclusivamente. Así, se ha documentado riesgo de contaminación microbiológica en la

preparación de analgésicos, anestésicos, preparaciones oftálmicas o fluidos de reposición electrolítica²⁹⁻³².

En la práctica, la aplicación de criterios (logísticos, técnicos, clínicos y económicos) permite distinguir dos niveles de preparaciones. En un primer nivel (nivel 1), se incluyen mezclas intravenosas de elaboración frecuente, baja complejidad, bajo riesgo para el paciente y bajo riesgo para el profesional sanitario e impacto económico moderado. En este grupo, se incluyen mezclas para fluidoterapia, antibióticos, analgésicos, etc., y se trata, en general, de mezclas de bajo riesgo que suponen una elevada carga de trabajo para la unidad. En un nivel superior (nivel 2), se agrupan las mezclas de mayor grado de complejidad, cuya utilización conlleva mayor riesgo para pacientes y/o profesionales sanitarios y mayor impacto económico para la organización, entre las que se sitúan la quimioterapia anti-neoplásica, los anticuerpos monoclonales, las nutriciones parenterales o los medicamentos en investigación (Figura 2).

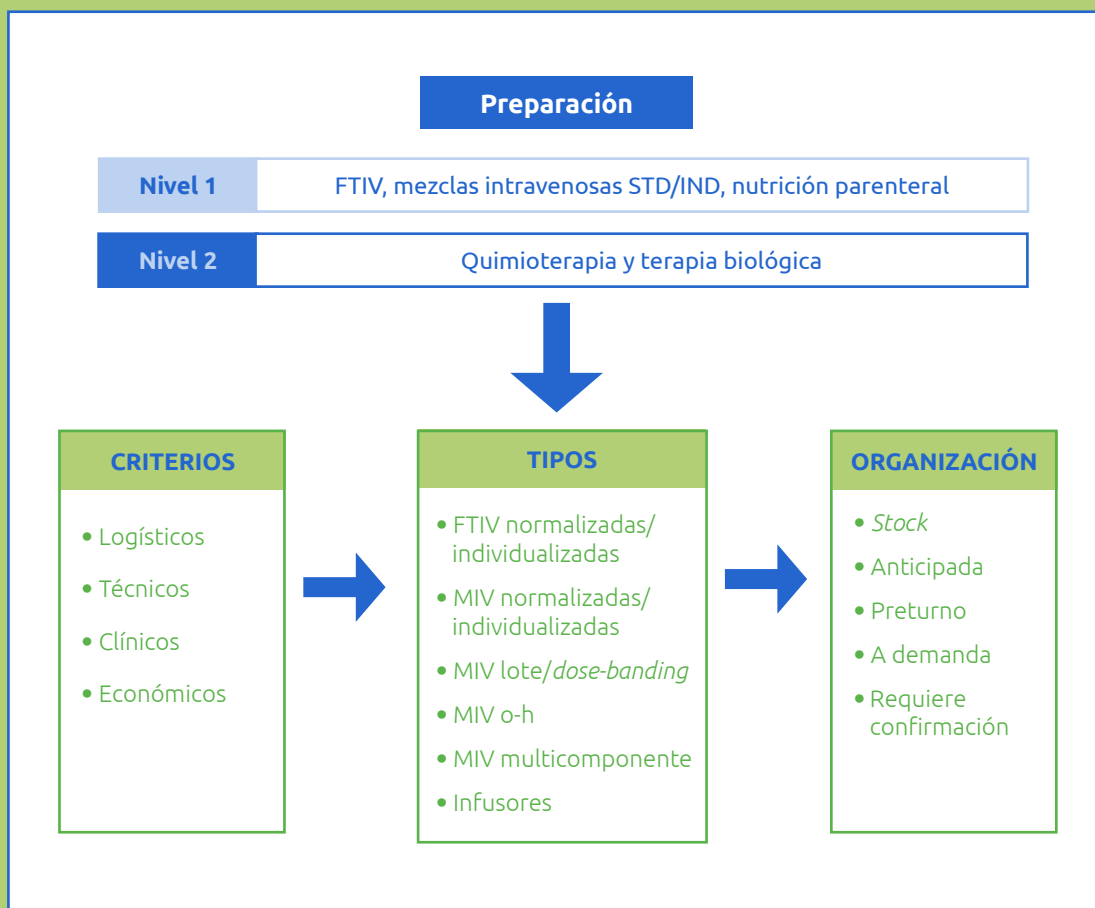
Además de los aspectos referidos en la matriz de riesgos, la inclusión de preparaciones en la cartera de servicios está condicionada por aspectos técnicos, ya que las UCTP deben garantizar la integridad físico-química de las preparaciones, por lo que se evaluará la información sobre estabilidad y compatibilidad y se determinará la viabilidad de la elaboración centralizada. La ausencia de datos al respecto no debe considerarse una limitación para la elaboración centralizada, sino que debe interpretarse como una oportunidad para fomentar la investigación en este ámbito en los SFH.

Adicionalmente, y derivado de la responsabilidad del farmacéutico en la gestión de los

F02

Figura 2.

Niveles, criterios, tipos y organización de la demanda.



FTIV: fluidoterapia intravenosa; IND: individualizada; MIV: mezclas intravenosas; o-h: onco-hematología; STD: estandarizada.

T02

Tabla 2.

Niveles de cobertura de las unidades centralizadas de terapia parenteral.

Nivel	Actividades	Características
Básico	Nutriciones parenterales Citostáticos	Baja cobertura de la terapia de los pacientes.
Medio	Nutriciones parenterales Citostáticos Medicamentos peligrosos	Mayor cobertura de la terapia de los pacientes.
Alto	Nutriciones parenterales, citostáticos, mezclas parenterales (incluyendo medicamentos peligrosos), fluidoterapia	100% de la terapia parenteral de los pacientes.

medicamentos en el hospital, se valora la elaboración de medicamentos de elevado coste y particularmente de aquellos con posibilidad de optimización de los viales por el importante impacto económico que puede suponer para la organización. Finalmente, se incluyen los medicamentos peligrosos contemplados en el marco regulatorio de referencia. En general, las UCTP pueden clasificarse en función de su nivel de cobertura, según los niveles detallados en la Tabla 2³³.

La cartera de servicios debe ser una selección dinámica que responda con agilidad a la innovación, actualizaciones en la información relativa a los riesgos, disponibilidad de datos de estabilidad físico-química y cambios en la organización. Por otra parte, esta información se incorpora a los sistemas de información del hospital con una triple funcionalidad: ser útiles como apoyo a la decisión clínica, en la generación de alertas a la prescripción y para facilitar la adherencia a la estandarización y protocolización en la utilización de los medicamentos.

2.1.5.1. Estandarización de preparaciones

La estandarización de las preparaciones reduce las oportunidades de error, particularmente durante las transiciones asistenciales, y crea entornos seguros para la utilización de medicamentos parenterales. Esta recomendación queda recogida en las iniciativas promovidas por organismos comprometidos con la seguridad de las organizaciones sanitarias, como el ISMP³⁴, la *Joint Commission Accreditation Healthcare Organization* (JCAHO)³⁵ o la *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) que, en su *Standardize 4 safety initiative*, promueve la utilización de concentraciones estandarizadas para medicación intravenosa, especialmente de alto riesgo, en pacientes pediátricos y adultos³⁶.

Desde un punto de vista práctico, la normalización presenta beneficios en la gestión de los productos, ya que agiliza la producción y reduce las variaciones operativas, lo que reduce los tiempos de dispensación y mejora la eficiencia de los procesos. Por otra parte, la variabilidad en la práctica asistencial repercute sobre la calidad del producto final. Entre las intervenciones de las UCTP dirigidas a mitigar el riesgo de errores mediante la estandarización, se incluye²:

- Incorporar en la cartera de servicios mezclas parenterales prediluidas facilitadas por la industria.
- Protocolizar preparaciones con la doble finalidad de evitar errores y facilitar el cumplimiento de la pauta. Iniciativas en este sentido han demostrado ser útiles para facilitar el cumplimiento de las pautas de fluidoterapia prescrita³⁷.
- Estandarizar concentraciones; en tanto se consensuan estándares a nivel nacional, las organizaciones deben estandarizar sus propias concentraciones para medicamentos en perfusión intravenosa continua, intermitente, subcutánea o epidural de pacientes adultos y pediátricos. Esta es una medida previa para la administración mediante dispositivos de infusión inteligente (*smart pumps* o bombas de infusión inteligentes)³⁶.
- Incorporar sistemas *point of care activation* ensamblados bajo condiciones asépticas.
- Preparar en lotes mezclas normalizadas de elevada demanda y estabilidad contrastada (vancomicina, clindamicina, dexametasona, hierro sacarosa).

- Fomentar la preparación de mezclas en *dose-banding* de medicamentos que se dosifican por superficie corporal. Este sistema de dosificación estandariza las dosis en rangos o bandas, aceptando un porcentaje de variación respecto a la dosis inicial individualizada prescrita. Se utiliza con frecuencia para dosificar citostáticos, pero no exclusivamente³⁸.
- Estandarizar dosis por intervalo de peso para pacientes pediátricos, que además incorporen el redondeo de dosis para evitar errores en la preparación^{39,40}.
- Protocolizar esquemas de quimioterapia antineoplásica que incluyan una pauta antiemética, pauta de hidratación, factores estimulantes de colonias y de la eritropoyesis y prevención de otras toxicidades frecuentes con la terapia antineoplásica.
- Disponer de mezclas tricamerales para nutrición parenteral que satisfagan las necesidades de pacientes metabólicamente estables y reduzcan el número de aditivaciones.

A medida que progresa la centralización, el aumento de la demanda y del volumen de producción puede comprometer la viabilidad de la unidad, por lo que la estandarización permite asumir la creciente carga de trabajo y se perfila como una herramienta no solo recomendable, sino necesaria. Estas medidas permiten distribuir y optimizar las cargas de trabajo; en la medida en que se puede anticipar la elaboración en los horarios en los que hay mayor disponibilidad de recursos humanos, se facilita el reciclaje de las preparaciones no administradas y se reducen las pérdidas por caducidad.

2.2. Proceso

2.2.1. Circuito asistencial

La elaboración de la terapia parenteral en una unidad centralizada vinculada al SDMDU se considera el punto de partida para avanzar hacia la gestión integral de la farmacoterapia del paciente, y requiere un engranaje perfecto con la dispensación en dosis unitarias.

Así, la UCTP integrada en la organización del SDMDU se caracteriza por:

- La validación farmacéutica del tratamiento integral del paciente que, en el caso de la terapia parenteral, deberá considerar, además de la adecuación del medicamento y la posología a la indicación y situación clínica del paciente, aspectos como la compatibilidad y estabilidad del medicamento, la idoneidad de la concentración final del aditivo, la velocidad, el método y el sistema de administración óptimos o la adecuación de volúmenes/día y tipos de fluidos a la situación clínica del paciente.
- La normalización de horarios en el hospital para sincronizar la prescripción, la preparación, la dispensación y la administración de medicamentos parenterales. Vincular la dispensación de las mezclas parenterales a la dispensación de la medicación oral no implica la preparación de las mezclas en cada turno. Atendiendo al carácter de la demanda y a la información sobre estabilidad y compatibilidad físico-química, se pueden establecer varios tipos de preparaciones (Figura 2):
 - En lotes: preparaciones de uso frecuente y estabilidad elevada.

- De forma anticipada: mezclas de uso frecuente y estabilidad media a elaborar a lo largo del día de la dispensación.
 - Pretorno: mezclas de estabilidad limitada y frecuencia de uso bajo para elaborar en cada turno previo a la dispensación.
 - A demanda: mezclas analgésicas con ritmo de perfusión variable que no se ajustan a los turnos de administración.
 - Mezclas que requieren confirmación: mezclas fundamentalmente destinadas al ámbito ambulatorio que requieren confirmación de la presencia del paciente por su elevado coste.
- La protocolización de las diferentes modalidades de terapia parenteral, desde la fluidoterapia a la profilaxis antibiótica, la nutrición parenteral o la quimioterapia antineoplásica.
 - Proporcionar acceso durante 24 horas al día los 365 días al año.
 - Incorporar mecanismos que permitan mantener la cadena de frío para las preparaciones que lo requieran.

El proceso de preparación comprende, a su vez, varios subprocesos que varían en función del producto de partida, pero que como mínimo implica el acondicionamiento inicial, que difiere en función del tipo de mezcla (RTU, elaborada por la industria, aditivada, monocomponente o multicomponente), la elaboración (reconstitución si procede y dilución en un vehículo y contenedor adecuado), el acondicionamiento final (etiquetado, pro-

tección de la luz, entre otros) y el control de calidad de la dispensación individualizada al paciente (Figura 3).

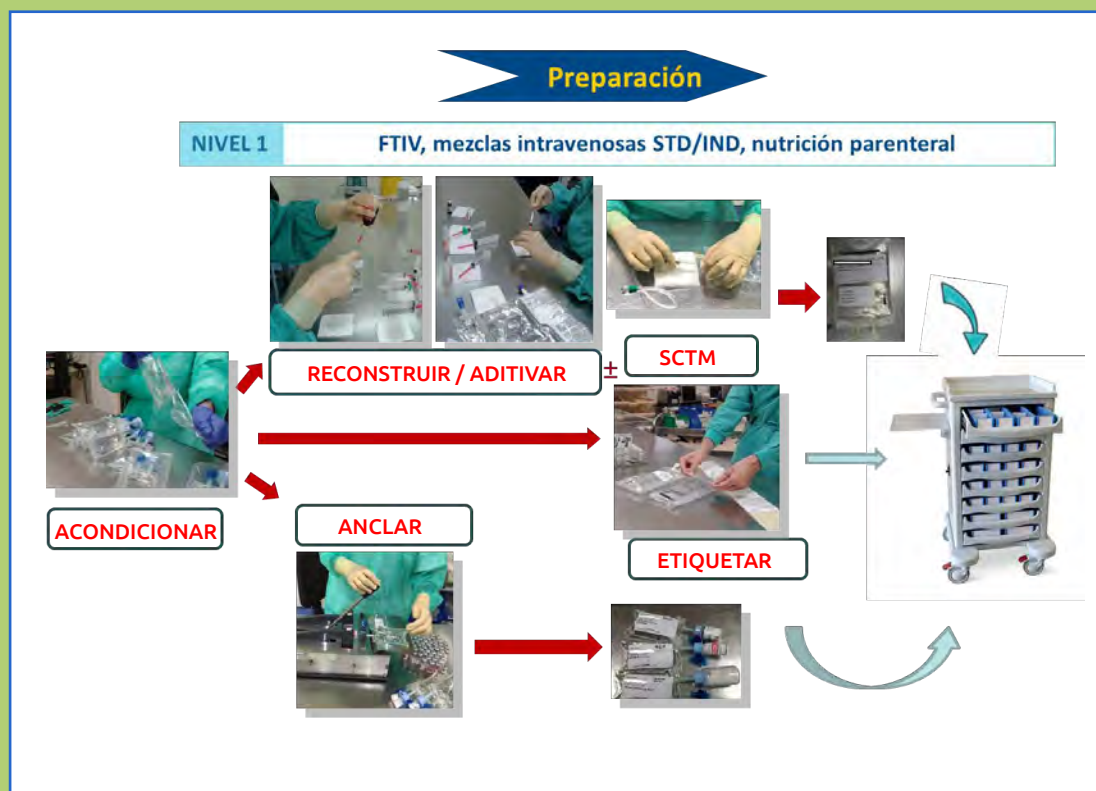
La elaboración de mezclas parenterales nutricionales y medicamentosas deberá realizarse siguiendo las instrucciones de la hoja de preparación, incluyendo si procede la reconstitución del medicamento según la ficha técnica del laboratorio proveedor, para posteriormente diluirlo en el fluido si fuera requerido, considerando las condiciones de compatibilidad y estabilidad tanto en fluido como en el contenedor final (Figura 4)⁴¹. Por otra parte, se seguirán las recomendaciones de buenas prácticas en la manipulación de medicamentos parenterales para garantizar la seguridad de la preparación estéril y del manipulador de acuerdo con las guías de buenas prácticas. Además, las mezclas deben estar etiquetadas adecuadamente (información mínima: medicamento y dosis, vehículo [tipo y volumen], vía de administración, tiempo y velocidad de administración, fecha y hora de administración, condiciones de conservación y caducidad, así como la identificación del paciente y su localización)⁹.

A pesar de la organización establecida, dirigida a minimizar pérdidas, un número variable de las mezclas serán devueltas. Este porcentaje se sitúa entre el 5-9% de las mezclas preparadas en el ámbito hospitalario⁴². El elevado coste de algunos de los medicamentos y la potencial reducción de carga asistencial para la UCTP, así como consideraciones éticas y medioambientales, propicia la reutilización de estas mezclas. Para ello, previamente se valorará la idoneidad de su estado de conservación y se consideraran aptas para reutilizar las mezclas que:

F03

Figura 3.

Fases del proceso de preparación.



FTIV: fluidoterapia intravenosa; IND: individualizada; SCTM: sistema cerrado de transferencia de medicamentos; STD: estandarizada.

F04

Figura 4.

Ejemplo de ficha ceftazidima para su administración parenteral.

CEFTAZIDIMA SÓDICA

PRESENTACIÓN	Vial: 500mg, 1g y 2g. Liofilizado (blanco)
CONSERVACIÓN	TªAmb≤25°C. Protegido de la luz

INDICACIONES

Tratamiento de infecciones de las vías urinarias, de la piel y los tejidos blandos, intra-abdominales (peritonitis e infecciones del tracto biliar), osteoarticulares, respiratorias inferiores y ginecológicas. Infecciones graves como septicemia, meningitis e infecciones en pacientes inmunodeprimidos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cefotaxima, sus excipientes u otras cefalosporinas.

PRECAUCIONES

 (B)   (*). Antecedentes de colitis pseudomembranosa, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Hipersensibilidad a penicilinas o a lidocaína. Uso concomitante con anticoagulantes orales.

(*) Administración IV rápida o dosis altas puede causar convulsiones u otros signos de  más con .

PREPARACIÓN

Reconstitución	IM ¹ : Lidocaína 1% - 1,5 ml (500mg) o 3 ml (1g) IV ² : S0,9 - 50 ml (1g o 2g) Tras agitación enérgica y reposo de 1-2 minutos, aspecto transparente y de color amarillo/ámbar ³		
Dilución normalizada			
Vehículo-Volumen	S0,9	IV intermitente: 50ml IV continua ⁴ : Vol: 240ml	Envase IV intermitente:  IV/continua ⁴ : 
Aspecto	Transparente	Color	Amarillo/ámbar ³
Periodo de validez y condiciones de conservación ⁶			
Temperatura	Reconstituido	Diluido	Conservación
≤25°C	24 horas	48 horas	2-8°C Protegido de la luz
2-8°C	7 días	14 días Protegido de la luz	
Otras compatibilidades			
Vehículos	G5 - G10 - RL - lactato de sodio M/6 - Hartmann	Envases	   
Lugar de preparación			
Unidad de hospitalización (vía IM o dosis ≤1g vía IV) Servicio de Farmacia (dosis > 1g vía IV: programada, excepto si IV continua: previa confirmación por UHD)			

(Continúa)

F04

Figura 4.

Ejemplo de ficha ceftacidima para su administración parenteral (continuación).

J01DD. Cefalosporinas 3ª Generación	
DISPENSACIÓN	
Modo	Condiciones
Programada: vial o mezcla IV intermitente No Programada: mezcla IV continua ⁴	T*Amb (vial) o CF (mezcla IV)
ADMINISTRACIÓN	
Vía	Recomendaciones
IM	Si. Inyección profunda en área de gran masa muscular
IV	<u>IV directa:</u> Si Reconstituir el vial con 5 ml (500mg) o 10 ml (1g) de API Duración: 3 - 5 minutos (inyectar lentamente) <u>IV intermitente:</u> Si Duración: 15 - 30 minutos Equipo de perfusión: Básico <u>IV continua⁴:</u> No recomendable (evidencia limitada) Dosis: 6 g/día. Duración: 24 horas Velocidad de administración: 10 ml/hora
SC	No
OTRAS	Si. Intratecal, intraperitoneal (evidencia limitada) <u>Sellado de catéter:</u> Evidencia limitada Heparina sódica 20UI/ml - 5ml (100UI) +0,6ml Ceftazidima 2g/50ml S0,9 → Vol: 5,6ml en jeringa (24mg Ceftazidima)
Observaciones:	
(1) Vía IM: reconstituir con API en alergia a lidocaína. (2) Vía IV intermitente: dosis de 1g y 2g, reconstituir y diluir en el propio envase V²: 1. Inyectar 10 ml de S0,9 (el vacío puede ayudar) y retirar jeringa con aguja. 2. Agitar hasta disolver (se libera CO₂). 3. Insertar la aguja de venteo para liberar el gas, y sin retirarla, añadir 40 ml más de S0,9. 4. Retirar aguja de venteo y jeringa con aguja y homogeneizar. (3) Depende de concentración, diluyente y conservación y no afecta su actividad. (4) Exclusivamente para UHD. (5) Si la preparación no se realiza en ambiente aséptico, utilizar de inmediato, riesgo de contaminación microbiana.	
EFFECTOS ADVERSOS	
Frecuentes: reacciones locales (dolor e inflamación tras admón. IM, y flebitis o tromboflebitis tras la admón. IV), gastrointestinales (diarrea), hematológicas (eosinofilia y trombocitosis) y de hipersensibilidad (erupción maculopapular, urticaria). Aumento de transaminasas. Graves: Reacción anafiláctica (mediada por IgE) o anafilactoide (sin mediación de IgE). Angioedema. Síndrome de Stevens-Johnson. Sobreinfección con bacterias o levaduras resistentes. Colitis pseudomembranosa.	

- Mantengan la integridad del etiquetado:
 - Tipo de fluido, volumen, aditivo y dosis.
 - Fecha de elaboración.
 - Fecha de dispensación.
 - Fecha de caducidad.
- Las condiciones de devolución sean adecuadas (mezclas que requieren cadena de frío).
- No muestren cambios a la inspección visual: integridad del contenedor y ausencia de partículas, turbidez, fugas o cambios de coloración.
- Se mantengan dentro de los periodos de validez asignados en función de su estabilidad físico-química y microbiológica.

Asimismo, se evaluará el motivo de la devolución para establecer las medidas correctivas oportunas.

2.2.2. Gestión de la calidad

El control de calidad exhaustivo de todas las preparaciones elaboradas en los SFH resulta inviable desde un punto de vista práctico, debido a la elevada demanda, la urgencia que con frecuencia se requieren, así como el hecho de que muchos de los métodos de control del producto final comportan la destrucción o una demora inadmisibles en la dispensación. Es por ello que, en las UCTIV, más que controlar la calidad final del producto, se habilitan medidas de control a lo largo del proceso, en la medida en que la consecución

de resultados óptimos depende del control de la totalidad del proceso farmacoterapéutico.

Atendiendo a la gestión de la calidad del subproceso de preparación, con independencia del nivel de complejidad de la mezcla, todas las preparaciones se elaboran de acuerdo con tres requisitos mínimos de calidad:

- Condiciones ambientales adecuadas que proporcionan las instalaciones.
- Elaboración de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo de la unidad.
- Control del producto final en cuanto a inspección visual: integridad de la preparación, características organolépticas, ausencia de precipitados, cambios de color y comprobación de restos de la preparación.

Sin embargo, verificado este nivel básico, el control de los procesos difiere en función de la complejidad de la preparación, siendo más exigente en el caso de las preparaciones de mayor nivel de riesgo para el paciente y/o manipulador. En aquellas áreas particularmente sensibles a los errores de medicación, tales como la terapia oncológica, resulta útil la implantación de un sistema de **gestión de la calidad** para el flujo de trabajo y que proporcione la trazabilidad completa del proceso. Este sistema permite medir y evaluar la seguridad farmacoterapéutica de forma continua e instaurar objetivos de calidad progresivos⁴³.

3. Perspectivas de futuro

La cobertura asistencial que proporcionan las UCTP a pacientes ingresados, ambulatorios y en atención domiciliaria, requiere un engraje perfecto de los circuitos, con el fin de dispensar las mezclas parenterales listas para administrar, de acuerdo con las condiciones de calidad especificadas, en los tiempos requeridos y con un coste aceptable para la organización. Los beneficios de la preparación centralizada en el SFH de los medicamentos para administración parenteral son evidentes en términos de seguridad para el paciente y para el personal sanitario.

Los SFH y las UCTP deberán afrontar en el futuro inmediato la necesidad de dar respuesta a la creciente demanda en pacientes atendidos, modalidad de prestación de la asistencia, número y complejidad de preparaciones para administración parenteral.

Esta demanda creciente viene determinada, por un lado, por la innovación terapéutica y la incorporación de las terapias avanzadas, que establecen requisitos técnicos y estándares de calidad cada vez más exigentes para la mani-

pulación y preparación individualizada de los medicamentos parenterales, así como por la innovación tecnológica, con sistemas robotizados de preparación y nuevos dispositivos de administración. Por otra parte, la innovación asistencial con la evolución de los sistemas sanitarios hacia una mayor ambulatorización de los procesos conlleva el desarrollo de modelos asistenciales para mejorar la experiencia de los pacientes, mediante servicios de administración domiciliaria de terapias parenterales.

En conclusión, los cambios en el entorno sanitario ponen el foco en una de las actividades esenciales de la farmacia hospitalaria, la preparación de medicamentos, ofreciendo nuevas oportunidades para su expansión hacia un servicio con una elevada especialización, caracterizado por un uso eficiente de los recursos tecnológicos y humanos y una reorganización acorde con el nivel de complejidad y calidad exigido. La preparación de medicamentos en los servicios de farmacia sigue desempeñando un papel decisivo en la configuración y promoción de la agenda de seguridad de pacientes y profesionales.

4. Bibliografía

1. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995;155(18):1949-56.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo*. [Internet]. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en:
3. Allwood MC. Practical guides. I: Central intravenous additive services. *J Clin Pharm Ther*. 1994;19(3):137-45.
4. Jiménez Torres NV. *Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial*. 4ª ed. Valencia: Convaser; 1999.
5. Cousin DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt c, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(3):190-5.
6. Institute for Safe Medication Practices. *Safe Practice Guidelines for Adult IV Push Medications Guidance. A compilation of safe practices from the ISMP Adult IV Push Medication Safety Summit*. [Internet]. ISMP; 2015. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/ISMP97-Guidelines-071415-3.%20FINAL.pdf>
7. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2020 Hacia el futuro con seguridad. [Internet]. SEFH; 2008. [Acceso 27 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpdfs/2020b.pdf>
8. European Association of Hospital Pharmacists. EAHP Position Paper on Pharmacy Preparations and Compounding. Making a difference in medication by delivering tailor-made medicines for the benefit of patients. [Internet]. EAHP; 2020. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_position_paper_on_pharmacy_preparations_and_compounding_october_2020.pdf
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria 2014*. [Internet]. MSSSI; 2014. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
10. Cousins DH, Otero MJ, Schmitt É. Time to review how injectable medicines are prepared and administered in European hospitals. *Farm Hosp*. 2021;45(4):204-9.
11. Shah V, Spende A, Bartels T, Betcher J, Soefje S. Decreasing drug waste, reducing drug costs, and improving workflow efficiency through the implementation of automated chemotherapy dose rounding rules in the electronic health record system. *Am J Health-Syst Pharm*. 2022;79(8):676-82.
12. Chillari KA, Southward J, Harrigan N. Assessment of the potential impact of dose rounding parenteral chemotherapy agents on cost savings and drug waste minimization. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(7):507-10.
13. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. *Guía para la adaptación de las buenas prácticas en la preparación y manipulación de medicamentos en la Comunidad Valenciana (Instalaciones)*. [Internet]. Valencia: Generalitat Valenciana; 2018. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.san.gva.es/documentos/152919/6641297/GUIA+MANIPULACI%C3%93N+MEDICAMENTOS+EN+HOSPITALES+%28INSTALACIONES%29-2.pdf>

14. United States Pharmacopeia. Chapter <797> Pharmaceutical compounding sterile preparations. United States of Pharmacopoeial Convention. en:https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168065c135
15. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. *Guía para la adaptación de las buenas prácticas en la preparación y manipulación de medicamentos en la Comunidad Valenciana. (Equipamiento)*. [Internet]. Valencia: Generalitat Valenciana; 2018. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.san.gva.es/documents/152919/6641297/GUIA+-EQUIPAMIENTO+-enero+2018.pdf>
16. Huerta SG. *Servicios farmacéuticos hospitalarios. Conceptos, aplicaciones y ejemplificación de casos*. [Internet]. Ocotlán, Jalisco: Editorial Universidad de Guadalajara; 2019. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://editorial.udg.mx/gpd-servicios-farmacuticos-hospitalarios.html>
17. Kennedy AR, Massey LR. Pediatric medication safety considerations for pharmacists in an adult hospital setting. *Am J Health-Sys Pharm*. 2019;76(19):1481-91.
18. Flanagan CM, Little J, Brookins L, Wills M. Implementation and evaluation of an IV room technology-assisted workflow system integrated within the electronic medical record at oncology infusion center pharmacies. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(13):1244-51.
19. Batson S, Mitchel SA, Lau D, Canobbio M, De Goe A, Singh I, et al. Automated compounding technology and workflow solutions for the preparation of chemotherapy: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(6):330-6.
20. American Society of Health-System Pharmacists. Policy positions: automation and information technology. [Internet]. En: Automation. ASHP. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Policy-Positions-and-Guidelines/Browse-by-Topic/Automation?loginreturnUrl=SSOC&checkOnly>
21. Hernández-Griso M. Calidad de la preparación de quimioterapia asistida electrónicamente. [Tesis doctoral]. [Internet]. Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. Universidad de Valencia; 2020. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/75357>
22. Kaya GK, Ward J, Pearman A, Clarkson J. Evaluation of the formal risk assessment practice in hospitals in England. *J Risk Research*. 2020;24(6):771-9.
23. Committee of Experts on Quality and Safety Standards in Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Care. Resolution CM/Res(2016)2 on good practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use. [Internet]. Council of Europe; 2016. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en:https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168065c135
24. Beaney AM, Black A, Dobson C, Williamson S, Robinson M. Development of a risk assessment tool to improve the safety of patients receiving intravenous medication. *Hospital Pharmacist*. 2005;12:150-4.
25. Crowley E, Williams R, Cousins D. Medication errors in children: a descriptive summary of medication error reports submitted to the United States Pharmacopeia. *Curr Ther Res*. 2001;26:627-40.
26. Grissinger M. Death and Neurological Devastation From Intrathecal Vinca Alkaloids. *PT*. 2016;41(8):464-5, 525.
27. Institute for Safe Medication Practices. High-risk drugs in acute care settings. [Internet]. En: ismp.org. ISMP; 2018. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>
28. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. *Medicamentos Peligrosos: medidas de prevención para su preparación y administración*. [Internet]. Barcelona: INSHT; 2016. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <http://www.enfermeriadeurgencias.com/images/archivos/DOC-20161123-WA0036.pdf>
29. Austin PD, Hand KS, Elia M. Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical environments: an update. *J Hosp Infect*. 2015;91(4):306-18.
30. Larmené-Beld KHM, Frijlink HW, Taxis K. A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):609-17.
31. Staes C, Jacobs J, Mayer J, Allen J. Description of outbreaks of health-care-associated infections related to compounding pharmacies, 2000-12. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013;70(15):1301-12.
32. Goldberg RA, Flynn HW, Isom RF, Miller D, González S. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):204-8.
33. Borrás Almenar, Pérez Peiró C, Jiménez Torres. *Unidades de Terapia Intravenosa*. En: *Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial*. 4ª ed. Valencia: Convaser; 1999.
34. Institute for Safe Medication Practices. Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals. [Internet]. En ismp.org. ISMP; 9 Feb 2020. [Acceso 29 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.ismp.org/guidelines/best-practices-hospitals>

35. Catalano K. JCAHO'S National Patient Safety Goals 2006. *J Perianesth Nurs*. 2006;21(1):6-11.
36. American Society of Health-System Pharmacists. *Standardize 4 Safety initiative*. [Internet]. Bethesda: ASHP; 2020. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Standardize-4-Safety-Initiative>
37. Real JV, Jiménez-Torres NV. Normalización y mejora de la calidad en fluidoterapia intravenosa. Fluidoterapia Intravenosa. En: *Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial*. 4ª ed. Valencia: Convaser; 1999.
38. Rodríguez-Reyes M, López-Cabezas C, Calvo-Cidoncha E, Soy-Muner D. Dose banding of intravenous ganciclovir: Banding scheme proposal and audit of toxicity and efficiency. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(3):767-71.
39. Robinson CA, Siu A, Meyers R, Lee BH, Cash J. Standard Dose Development for Medications Commonly Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(2):118-26.
40. Karande IS, Goff Z, Kewley J, Mehta S, Snelling T. Dose-Banding of Intravenous Piperacillin-Tazobactam in Pediatric Surgical Inpatients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(5):364-8.
41. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset. *Antiinfecciosos por vía parenteral: Preparación Centralizada y Dispensación Individualizada*. Servicio de Farmacia. Valencia: Hospital Universitario Dr. Peset; 2014.
42. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Normalización y mejora de la calidad en la administración intravenosa de medicamentos. En: *Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial*. 4ª ed. Valencia: Convaser; 1999.
43. Moya-Gil A. Mejora de la calidad y seguridad del proceso farmacoterapéutico del paciente onco-hematológico atendido en el hospital de día, aplicando la metodología lean seis sigma. [Tesis doctoral]. [Internet]. Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. Universidad de Valencia, 2018. [Acceso 28 Jul 2022]. Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/65980>



2

Acreditación y formación continuada de manipuladores en salas blancas

José M^a Alonso Herreros



José Mª Alonso Herreros

Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, Murcia.

Índice

1. Introducción
2. Acreditación y formación de manipuladores de salas blancas según distintos organismos internacionales
3. Normativa española sobre la acreditación y formación de manipuladores de salas blancas
4. Experiencias en España sobre formación y acreditación de manipuladores en salas blancas a nivel de farmacia hospitalaria
5. Hacia dónde debemos dirigirnos
6. Bibliografía

1. Introducción

La formación de pregrado de las distintas titulaciones sanitarias no incluye una formación adecuada para el trabajo en salas blancas. Por otro lado, es una actividad altamente especializada, que precisa una elevada cualificación, en la que un error puede llegar a tener consecuencias catastróficas para el paciente.

En una revisión publicada en 2013, en Estados Unidos, entre el año 2000 y el 2012,

se detectaron 12 brotes diferentes de preparaciones “estériles” contaminadas, que afectaron a más de 900 pacientes y causaron más de 60 muertes¹. En nuestro entorno, también ha habido casos relacionados con errores por medicamentos LASA (*look-alike sound-alike*)², de transcripción y dosificación³, o manipulación de plasma rico en plaquetas⁴. En todos los casos, el factor humano estuvo relacionado con el origen del problema.

2. Acreditación y formación de manipuladores de salas blancas según distintos organismos internacionales

Son numerosos los organismos internacionales que han desarrollado normativas sobre la formación y acreditación de los manipuladores en salas blancas. Probablemente, en el ámbito de farmacia hospitalaria, el capítulo 797 de la *United States Pharmacopeia* (USP)^{5,6}, sea de las más desarrolladas, y es considerada de referencia en muchos aspectos.

Básicamente, diferencia las preparaciones según el riesgo que conlleva para el paciente (bajo, medio, alto) y establece las condiciones de preparación para cada uno de ellos. En cuanto al personal manipulador, en la última versión disponible, se establece que deben superar pruebas teóricas y prácticas de forma semestral (en versiones anteriores, la periodicidad podía ser de un año para preparaciones de riesgo bajo y medio). La acreditación práctica incluye la simulación con medios de cultivos líquidos de la manipulación que se realiza con los medicamentos en el interior de la cabina de flujo laminar (Tabla 1) y el muestreo de la punta de los dedos enguantados (Tabla 2).

Es de señalar que, en las primeras versiones del capítulo 797, las simulaciones con medios de cultivo eran concretas y diferentes para cada nivel de riesgo⁷. Estas simulaciones, especialmente las destinadas a acreditar a los manipuladores de preparaciones de riesgo bajo, eran poco representativas del trabajo real que se puede hacer a la hora de la manipulación de estériles en salas blancas⁸. El cambio de sistema está más acorde con las recomendaciones de la *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S)⁹, o la experiencia de otros autores¹⁰.

La PIC/S, en su versión más reciente¹¹, destaca la necesidad de acreditación y formación del personal, y señala la necesidad de validar todos los procedimientos asépticos por medio de simulaciones con medios de cultivo. Dichas simulaciones han de imitar lo máximo posible a los procedimientos a validar, y deben incluir todos los pasos críticos de producción. Es decir, no existe un único proceso para validar al personal para un tipo de preparación. El procedimiento tiene que realizarse en cada centro, simulando lo máxi-

T01

Tabla 1.

Simulación con medios de cultivo (según la USP 797).

- Si todos los componentes de partida son estériles al principio del proceso, manipular de modo que se simulen las actividades de preparación entre dos fases estériles. Debe transferirse el medio de digerido de caseína y soja estéril al mismo tipo que los sistemas de envase-cierre que suelen utilizarse en las instalaciones.
- No diluir más el medio, a menos que así lo especifique el fabricante.
- Si algunos de los componentes de partida no son estériles al principio del proceso, utilizar polvo de digerido de caseína y soja no estéril para preparar una solución. Disolver el medio de digerido de caseína y soja no estéril disponible comercialmente en agua no bacteriostática para preparar una solución no estéril al 3%.
- Manipular de manera que se simulen las actividades de preparación magistral de fase no estéril a fase estéril. Preparar por lo menos un envase a modo de control positivo para demostrar que se promueve el crecimiento, el cual se evidencia por una turbidez visible después de la incubación.
- Una vez finalizada la simulación de la preparación magistral y llenados los envases finales con el medio de prueba, es preciso incubarlos en una estufa incubadora durante siete días a 20-25 °C y, posteriormente, durante siete días a 30-35 °C, para detectar un amplio espectro de microorganismos.
- Si el medio desarrolla una turbidez visible u otras manifestaciones visuales de crecimiento en una o más unidades de envase-cierre durante 14 días o menos, indica el incumplimiento de la prueba.

USP: *United States Pharmacopeia*.

T02

Tabla 2.

Procedimientos de muestreo de las puntas de los dedos enguantados (según la USP 797).

- Utilizar un dispositivo por mano (placas, paletas o portaobjetos) con agar de crecimiento microbiano general (por ejemplo, agar tripticasa de soja) suplementado con aditivos neutralizantes tipo lecitina y polisorbato 80, puesto que este agar favorece el crecimiento bacteriano y fúngico.
- Etiquetar cada dispositivo de muestreo con el identificador del personal, la mano, y la fecha y hora del muestreo.
- No aplicar desinfectantes a los guantes inmediatamente antes de tocar el dispositivo de muestreo, ya que podría generarse un resultado negativo falso.
- Utilizando un dispositivo de muestreo distinto para cada mano, recoger muestras de todos los dedos enguantados de ambas manos, haciendo rodar las yemas de los dedos sobre la superficie de agar.
- Incubar el dispositivo de muestreo en dos fases:
 - A una temperatura de 30-35 °C durante un mínimo de 48 horas.
 - Posteriormente, a 20-25 °C durante un mínimo de cinco días más.
- Durante la incubación, almacenar los dispositivos con un medio de cultivo, de modo que se evite que el condensado gotee sobre el agar y afecte la precisión de la lectura de UFC (por ejemplo, invirtiendo las placas).
- Anotar el número de UFC por mano.
- El muestreo inicial de las puntas de los dedos enguantados se considera completado con éxito si se obtienen cero UFC. Mientras que si se realiza tras la prueba de llenado de medios, se considera un éxito si se obtienen ≤ 3 UFC (total de ambas manos).

UFC: unidad formadora de colonias; USP: *United States Pharmacopeia*.

mo posible las condiciones reales de trabajo (instalaciones, equipos, fungibles...).

A diferencia de la USP, deja libre la elección del medio de cultivo o su proceso de incubación, aunque sí especifica que debe seleccionarse en función de la forma de dosificación del producto a validar, la selectividad, la claridad, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio. También deja abierta la posibilidad de seleccionar el medio en función de los aislados y contaminantes encontrados en las mismas instalaciones, buscando un medio de máxima selectividad y especificidad para esos microorganismos.

Así mismo especifica que las muestras deben incubarse a una temperatura adecuada, teniendo cuidado en invertir los envases periódicamente para asegurar el contacto con todas las superficies.

Otros organismos o sociedades científicas han hecho recomendaciones en el mismo sentido, en ocasiones limitadas o adaptadas al ámbito de su especialidad¹²⁻¹⁷. Algunas de ellas, incluyen manipulación con fluoresceína en una técnica que podría ser válida para acreditar a los manipuladores de medicamentos peligrosos¹⁸.

3. Normativa española sobre la acreditación y formación de manipuladores de salas blancas

En España, no existe una normativa similar a la USP que obligue a la periódica acreditación del personal. Sí que legalmente es responsabilidad del farmacéutico la adecuada formación del personal a su cargo, llegando a afirmar que “el farmacéutico deberá promover y actualizar la formación de las personas que intervienen en las operaciones de elaboración y control”¹⁹.

Los posteriores desarrollos autonómicos del Real Decreto 175/2001 no han concretado qué aspectos se deben incluir en esta formación. Solo la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos*²⁰ desarrolla algunos aspectos teóricos (Tabla 3), incidiendo en la necesidad de la acreditación práctica (Tabla 4) de los manipuladores de salas blancas, y recomendando la realización de simulaciones con medios de cultivo líquidos según la USP 797, para validar la técnica aséptica.

T03

Tabla 3.

Formación teórica para manipuladores (enfermeros y técnicos en farmacia) que intervienen en la preparación de estériles (salas blancas) según la GBPP.

- Buenas prácticas de preparación de medicamentos.
- Equipos, aparatos, utensilios y/o dispositivos empleados en la preparación.
- Vestuario.
- Limpieza y desinfección de manos.
- Limpieza de la zona de trabajo antes de iniciar la preparación.
- Instrucciones de preparación y de etiquetado. Registros.
- Riesgos asociados a la preparación de medicamentos (matriz de riesgos).
- Proceso aséptico.
- Técnica de manipulación de medicamentos en cabinas de flujo laminar (solo para personal que trabaje en preparaciones de nivel de riesgo medio y alto).

Conceptos:

- Dosificación de medicamentos en función de peso, talla, edad y superficie corporal. Área bajo la curva.
- Concentración de los medicamentos (unidades de medida):
 - Molaridad, molalidad, normalidad, osmolaridad.
 - Peso/volumen: mg/mL, mEq/mL, mMol/mL.
 - Porcentajes: peso/peso, peso/volumen, volumen/volumen.
 - Partes por millón (ppm).
 - Conversión entre unidades de medida y concentración.
 - Resolución de problemas.
- Velocidad de administración de los medicamentos:
 - Conceptos: gotas, mL.
 - Conversión entre unidades.
 - Cálculo de velocidades en: gotas/min, mL/hora.
 - Resolución de problemas.
- Medicamentos y vías de administración:
 - Limitaciones relacionadas con la forma farmacéutica.
 - Limitaciones relacionadas con la composición de los medicamentos.
- Degradación, caducidad y conservación de los medicamentos:
 - Alteración en la calidad de las preparaciones de medicamentos: factores fisicoquímicos (luz y temperatura), químicos (oxígeno y pH) y microbiológicos.
 - Conceptos de caducidad y tiempo máximo de utilización tras la apertura.
- Controles de las preparaciones (solo para personal que trabaje en preparaciones de nivel de riesgo medio y alto, excepto el control visual).
- Fraccionamiento de medicamentos.
- Conservación de las preparaciones de medicamentos.

GBPP: Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos.

T04

Tabla 4.

Formación práctica para manipuladores (enfermeros y técnicos en farmacia) que intervienen en la preparación de estériles (salas blancas) según la GBPP.

- Lavado de manos.
- Limpieza de la zona de preparación de medicamentos.
- Vestimenta.
- Utilización de los equipos, materiales, utensilios o dispositivos.
- Proceso aséptico: para validar la técnica, se recomienda seguir la técnica de validación aséptica con medio de cultivo según cada nivel de riesgo, tal y como se describe en el capítulo “*Media Fill Test*” de la USP 797 (ver referencia).
- En el caso del personal de limpieza, se validará la técnica de limpieza (solo para nivel de riesgo medio y alto). Se realizará mediante control microbiológico de superficies y suelos. Las pruebas de validación se llevarán a cabo tras la limpieza de la sala blanca

GBPP: *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos*; USP: *United States Pharmacopeia*.

4. Experiencias en España sobre formación y acreditación de manipuladores en salas blancas a nivel de farmacia hospitalaria

Aunque no haya existido una normativa que exigía de forma clara esta acreditación, sí que existen algunas experiencias, especialmente tras la primera versión de la USP 797. Muchas han sido a nivel local, de centros hospitalarios que introducían la simulación con medios de cultivo como parte de la formación de su personal²¹. En otras ocasiones, han sido cursos prácticos ligados a congresos u otros eventos²². También hay experiencia a nivel de las comunidades autónomas^{23,24} y, especialmente, ligados a los grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

(SEFH)²⁵⁻²⁷, y propuestas de procedimientos representativos de todas las operaciones a realizar en salas blancas, que pudiera servir como un estándar de validación²⁸.

Sin embargo, hasta la puesta en marcha de un proyecto coordinado de varios grupos de trabajo de la SEFH^{26,29}, posteriormente desarrollado en la plataforma Tecnifarmh³⁰, no ha habido un marco común para la formación y acreditación de este tipo de manipuladores, al menos en los aspectos teóricos necesarios.

5. Hacia dónde debemos dirigirnos

Si bien la plataforma Tecnifarmh presenta un amplio marco teórico para la formación continuada del personal sanitario no facultativo, y la acreditación del mismo, quedaría por instaurar un sistema que pudiese certificar la capacidad práctica para la manipulación de estériles y medicamentos peligrosos, similar

a lo que se exige en la USP 797, las PIC/S o la GBPP, superando así la capacidad de iniciativas particulares de cada centro o de las comunidades autónomas. Probablemente este sea uno de los siguientes retos a afrontar por parte de la SEFH.

6. Bibliografía

1. Staes C, Jacobs J, Mayer J, Allen J. Description of outbreaks of health-care-associated infections related to compounding pharmacies, 2000-12. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(15):1301-12.
2. Tribunal Superior de Justicia de Murcia. Sentencia STSJ MU 1118/2014. [Internet]. Consejo General del Poder Judicial. 21 Abr 2014. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://www.poderjudicial.es/search/doAction?action=contentpdf&database=AN&reference=7090121&links=Cisplatino&optimize=20140606&publicinterface=true>
3. Confirman cárcel para tres sanitarias que dieron a un paciente con cáncer una sobredosis mortal de quimio. [Internet]. *Europapress*. 11 Ago 2013. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://www.europapress.es/comunitat-valenciana/noticia-confirman-carcel-tres-sanitarias-dieron-paciente-cancer-sobredosis-mortal-quimio-20130811124833.html>
4. Prats J. Una fallecida y cuatro afectados por un brote de hepatitis B. [Internet]. *El País*. 9 Abr 2014. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2014/04/09/actualidad/1397063709_563218.html
5. United States Pharmacopeia. USP General Chapter Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations. [Internet]. USP; 2019. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: https://college.acaai.org/wp-content/uploads/2021/01/2019_USP_FINAL_2019-06-01.pdf
6. United States Pharmacopeia. USP <797> Preparación Magistral-Preparaciones Estériles. [Internet]. USP. 2019;USP42-NF37(Supl 2):1-37. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/rb/gc-797-postponement-rb-notice-20191122-esp.pdf
7. Simmons H. Best Practices for Aseptic Media Fill Testing. [Internet]. *Pharmacy Purchasing and Products*. 2007 Sep:2-5. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: https://www.pppmag.com/documents/V4N8/p2_4_5.pdf
8. Alonso Herreros JM. GBPP. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos: aplicación y aspectos prácticos. Caso práctico 2: Controles y validación de la técnica aséptica. [Internet]. En: 60 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia: SEFH, 10-13 Nov 2015. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/cursos/Formacin_personal.pdf
9. Pharmaceutical Inspection Convention. PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments. PE 010-3. [Internet]. PIC/S. 1 Oct 2008.
10. Trissel LA, Gentempo JA, Anderson RW, Lajeunesse JD. Using a medium-fill simulation to evaluate the microbial contamination rate for USP medium-risk-level compounding. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(3):285-8.
11. Pharmaceutical Inspection Convention. PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments. PE 010-4. [Internet]. PIC/S. 1 Mar 2014. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://picscheme.org/docview/3443>
12. Dussart C, Favier B, Gilles L, Camal I, Almeras D, Latour JF, et al. Continuous training program for technicians handling antineoplastic drugs and occupational exposure risk. *Bull Cancer*. 2008;95(9):821-2.
13. Hyde TD. Laboratory considerations of United States Pharmacopeia Chapter <71> sterility tests and its application to pharmaceutical compounding. *Int J Pharm Compd*. 2014;18(1):46-52.
14. Zellmer WA, McAllister EB, Silvester JA, Vlasses PH. Toward uniform standards for pharmacy technicians: Summary of the 2017 Pharmacy Technician Stakeholder Consensus Conference. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(17):1321-32.
15. Cassano AT. Parenteral nutrition training for the pharmacy team: focus on pharmacy technicians. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(2 Supl):48S-50S.

16. Kastango ES. Compounding USP <797>: inspection, regulation, and oversight of sterile compounding pharmacies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2 Supl):38S-9S.
17. Shpa Manufacturin Working Party. SHPA Guidelines for Medicines Prepared in Australian Hospital Pharmacy Departments. *J Pharm Pract Res.* 2010;40(2):133-43.
18. Fersing C, Deshayes E, Langlet S, Calas L, Lisowski V, Kotzki PO. Implementation and validation of an in-house combined fluorescein/media-fill test to qualify radiopharmacy operators. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2021;6(1):2.
19. Ministerio de Sanidad y Consumo. RD 175/2001 de 23 de febrero por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales (artículo 1.3). [Internet]. *BOE.* 2001;65:9746-55. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2001/03/16/pdfs/A09746-09755.pdf>
20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria. [Internet]. MSSSI; 2014. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
21. Romero Jiménez RM, Pernía López MS, Sánchez Fresneda MN, Sanjurjo Sáez M. Validación de la técnica aséptica de elaboración de nutrición parenteral en un servicio de farmacia según el capítulo 797 de la USP. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):1494-7.
22. Alonso Herreros JM, coord. Acreditación de manipuladores para la formulación de estériles. Caso práctico de la preparación de formas oftálmicas. [Internet]. En: XIII Congreso de Formulación Magistral. Farmacia y hospital: Ciencia y tecnología al Servicio del Paciente. Murcia: Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas (AEFF). 7-9 May 2009. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/154373-xiii-congresoaeff.pdf>
23. Bermúdez MJ, Mayor L, Pérez L, Alonso Herreros JM, Antequera MT. Adaptación de los Capítulos 797 y 1075 de la USP para la Formación de Farmacéuticos en Formulación Magistral de Estériles. Experiencia del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia. En: XVI Congreso Nacional Farmaceutico. Badajoz: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 22-24 Oct 2008.
24. Alonso Herreros JM, Olmo López J, Campallo FJ, Arribas ML, Bernall Montañes JM, Antequera Lardon MT, et al. Organización y Costes Asociados a Cursos de Formación de Manipuladores de Medicamentos Estériles, según Adaptación del Capítulo 797 de la Farmacopea Americana. En: XI Jornadas de Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. Valladolid: Asociación Latina para el Análisis de los Sistemas de Salud (ALASS). 30 May-1 Jun 2012.
25. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Curso de Formación en Farmacotecnia de Preparados Estériles. [Internet]. En: 56 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela: SEFH; 2011. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/cursos/curso-precongreso-2011>
26. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Curso de Formación de Formadores de Manipuladores en Área Estéril. [Internet]. En: 59 Congreso Nacional de la SEFH. Valladolid: SEFH. 30 Sep-3 Oct 2014. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/cursos/curso-precongreso-2014>
27. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos: Aplicación y aspectos prácticos. [Internet]. En: Curso Precongreso. 60 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia: SEFH. 10-13 Nov 2015. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/cursos/curso-precongreso-2015>
28. Alonso Herreros JM, Trujillano Ruiz A, García-Molina Saez C, Rentero Redondo L. Elaboración de un Procedimiento de Validación de Manipuladores de Medicamentos Estériles Usando Medios de Cultivo Líquidos, Siguiendo las Recomendaciones para la Validación de los Procesos Asépticos de la Pharmaceutical Inspection Convention 2009. [Internet]. En: 58 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Málaga: SEFH. 22-25 Oct 2013. *Farm Hosp.* 2013;37(Supl 1):37-8. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/58-congreso/58-congreso-libro-comunicaciones-2013.pdf>
29. Alonso Herreros JM, García Díaz B, coords. Curso de Área Estéril. [Internet]. En: Cursos de Desarrollo Profesional Continuo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. SEFH. 20 May 2015-20 Jul 2015. [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-esteriles/info-general.php>
30. Farré Riba R, coord. Formación para Técnicos: Plataforma TECNIFARMH. [Internet]. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). [Consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/formacion-tecnicos.php>

3 Tecnologías aplicadas a la elaboración de medicamentos (robotización y automatización)

Clara Estaún Martínez
Catalina Perelló Alomar





Clara Estaún Martínez

Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases.
Palma de Mallorca.



Catalina Perelló Alomar

Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases.
Palma de Mallorca.

Índice

1. Introducción
2. ¿Qué es la tecnología aplicada a la elaboración de medicamentos?
3. Automatización en la elaboración de estériles
4. Automatización en la elaboración de no estériles
5. ¿Quién se beneficia?
6. Bibliografía

1. Introducción

Los medicamentos elaborados industrialmente no siempre se encuentran disponibles en presentaciones listas para administrar o en el modo requerido para cubrir las necesidades especiales de los pacientes. En consecuencia, se debe recurrir a la preparación de medicamentos para ser administrados a los pacientes según sus necesidades individuales.

Se recomienda que la preparación de medicamentos se realice de forma centralizada en los servicios de farmacia del hospital, salvo preparaciones que se hayan evaluado como de riesgo bajo, que podrían realizarse en las unidades de enfermería¹.

Las razones para centralizar la preparación de los medicamentos son diversas:

- Ofrecer mayor seguridad del medicamento preparado en el servicio de farmacia: procedimientos específicos, instalaciones adecuadas, controles de calidad de producto, riesgo microbiológico reducido.

- Disminuir el riesgo para el profesional sanitario en el caso de medicamentos peligrosos.
- El proceso de preparación de ciertos medicamentos es muy complejo y requiere una formación específica.
- Obtener mayor eficiencia del proceso en cuanto a recursos humanos y materiales.

A pesar de esto, la centralización de la preparación de medicamentos no ha sido implementada en todas las áreas por igual. Mientras que la elaboración de fórmulas magistrales, medicamentos peligrosos y nutriciones parenterales, se realiza de forma generalizada en los servicios de farmacia, solo una pequeña proporción de los medicamentos inyectables no peligrosos está centralizada.

El uso de los medicamentos inyectables se ha asociado a numerosos errores de medicación debidos a distracciones, falta de experiencia, cálculos erróneos, etc. Varios informes y recomendaciones internacionales han determi-

nado la mejora de la seguridad del paciente que suponen los medicamentos inyectables listos para administrar²⁻⁴. Como consecuencia, la industria farmacéutica, especialmente en Estados Unidos, está aumentando sus líneas de productos con estas características: contienen el principio activo ya diluido a la concentración y volumen requeridos y en su contenedor final (jeringa precargada, bolsa de perfusión, etc.).

La automatización en la elaboración de medicamentos es el impulso definitivo para crear unidades eficientes de preparación en los servicios de farmacia, que permitan poner a disposición de los pacientes y de los profesionales sanitarios medicamentos seguros, listos para administrar.

2. ¿Qué es la tecnología aplicada a la elaboración de medicamentos?

Las desviaciones en los procesos de elaboración de medicamentos pueden tener graves consecuencias en la salud de los pacientes. La tecnología en la preparación de medicamentos se utiliza para identificar, reducir o eliminar errores en estos procesos, asegurando que los pacientes reciban correctamente la medicación y dosis prescritas.

El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP, *Institute for Safe Medication*

Practices) considera la automatización una de las estrategias más efectivas de reducción de riesgos, aunque es complicada de implementar (Figura 1).

Los sistemas automatizados mejoran el control, la trazabilidad y la seguridad de los procesos de preparación (Tabla 1).

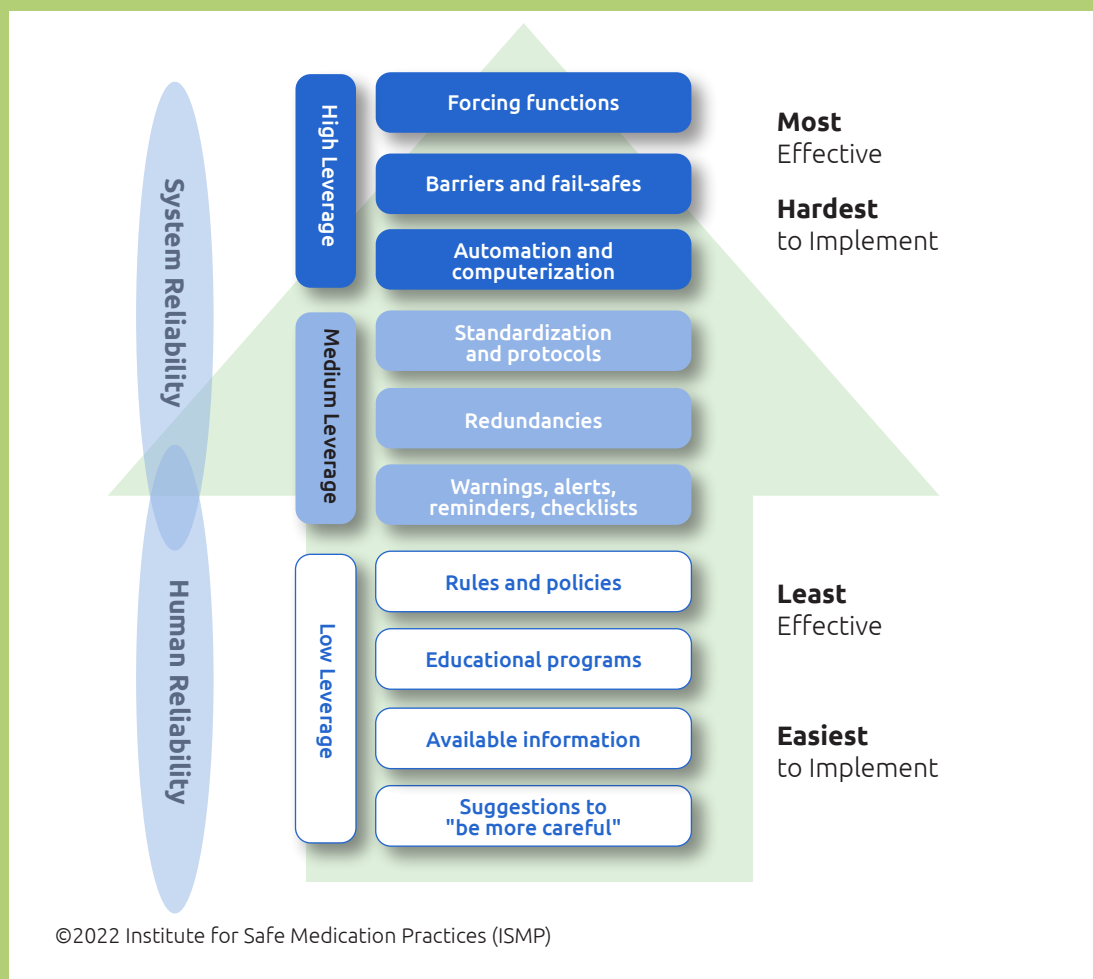


Figura 1.

Jerarquía propuesta por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP, *Institute for Safe Medication Practices*) de la eficacia de las estrategias de reducción de riesgos.

Sistemas de apoyo a la elaboración
Diferentes aplicaciones utilizadas durante la elaboración que mejoran o solucionan ciertos aspectos del proceso: • Sistemas informáticos de gestión de los flujos de trabajo. • Sistemas de control de temperatura, presión, humedad...
Sistemas de preparación de medicamentos
Tecnología que reduce la intervención humana durante el proceso de elaboración: • Sistemas de llenado automático. • Robots de preparación de citostáticos y mezclas estériles.



Tabla 1.

Clasificación de sistemas automatizados.

3. Automatización en la elaboración de estériles

Actualmente los estándares en elaboración de estériles no incluyen el uso de tecnología como un requerimiento, sino como una buena práctica. La implantación de tecnología en la preparación de estériles está aumentando, pero de manera desigual entre las diferentes organizaciones.

En la última encuesta de la *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP), se publicaron los siguientes datos relativos a la preparación de medicamentos estériles en más de 1.400 centros hospitalarios de Estados Unidos²:

- El 21,3% de los centros utilizan sistemas de gestión de los flujos de trabajo.
- El 33,8% identifica los medicamentos mediante el escaneado del código de barras.
- El 25,3% utiliza fotos o vídeos durante el proceso de preparación.
- Solo un 5% utiliza el control gravimétrico.

- El uso de robots para la preparación de mezclas se limita a un 3,4% en mezclas estériles y un 1,6% en citostáticos.

Aunque es una tendencia en descenso, el 52,7% de los centros encuestados no utilizaba ninguna tecnología en la preparación de estériles.

También se observó que, en general, los hospitales más grandes utilizaban más la tecnología aplicada a la elaboración de estériles.

Por otro lado, un 72,5% de los centros encuestados solicitaba medicamentos estériles de *stock* formulados por terceros (503B Pharmacy).

Principales características de los sistemas automatizados en la elaboración de estériles

En la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hos-*

*pitalaria*¹, se establecen ciertos requisitos para el manejo de sistemas automatizados:

- Debe existir un manual del usuario.
- El acceso a los sistemas automatizados ha de estar regulado con controles físicos y/o lógicos, y restringido para las personas autorizadas, y tiene que permitir la trazabilidad de los usuarios.
- Formación teórica y práctica del personal que ha de utilizar el sistema, documentada bajo la responsabilidad del farmacéutico responsable (tanto la inicial como la continuada).
- Todo sistema automatizado debe estar validado por el farmacéutico responsable antes de ser implementado en la práctica diaria. Esta validación tiene que ser registrada y documentada.
- En el caso de cualquier modificación, hay que considerar la necesidad de revalidar el sistema.
- Es preciso establecer indicadores de calidad que midan el correcto funcionamiento de los sistemas de forma periódica y documentarse.

Sistemas de gestión de los flujos de trabajo

Se trata de aplicaciones informáticas que permiten gestionar y documentar de forma global el proceso de preparación: usuarios, productos utilizados (identificados por código de barras), estandarización de los pasos a seguir, generación de etiquetas, cálculos automáticos, fecha y hora de elaboración, fecha de caducidad asignada, etc. (Figura 2 y Tabla 2).

Está considerado por el ISMP como un estándar mínimo de seguridad para elaborar medicamentos estériles.

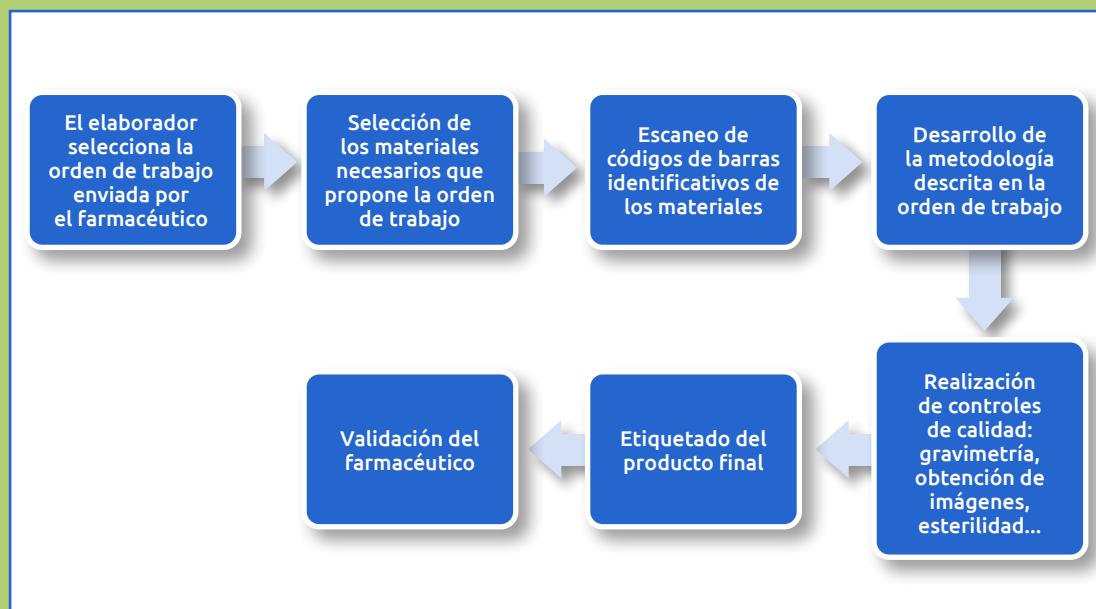
Se recomienda que estas aplicaciones incluyan las siguientes funcionalidades^{1,5}:

- Diseño y documentación tanto de preparaciones de *stock* como específicas para el paciente. Doble verificación necesaria para su validación, que queda documentada.
- Registro de accesos de los diferentes usuarios.
- Registro de cambios que se realizan en la ficha de preparación del medicamento (usuario que realiza la acción, fecha y hora).
- Registro y trazabilidad de la preparación, de los materiales y los medicamentos de partida.
- Registro de controles de calidad: por ejemplo, registros de peso en balanzas certificadas, medidas de pH, osmolaridad, densidad, etc.
- Posibilidad de priorizar las órdenes de trabajo.
- Integración con la prescripción electrónica, para evitar transcribir la orden. Integración con los datos de admisión e identificación de los pacientes, el servicio o la unidad de gasto y la gestión económica.
- Identificación de materiales de partida (incluyendo diluyentes) mediante el escaneo de código de barras.
- Realización automática de cálculos o conversiones.

F02

Figura 2.

Proceso de uso del sistema de gestión de flujos de trabajo.



T02

Tabla 2.

Sistemas de gestión de los flujos de trabajo identificados en el mercado.

Nombre	Proveedor	Características principales
BD Cato	BD	Sistema de gestión integral desde la prescripción hasta la administración de quimioterapia y otras mezclas intravenosas.
FarmaTools	Dominion	Incluye módulos de farmacotecnia, nutrición parenteral y quimioterapia.
Farmis Oncofarm	IMF	Gestión integral del proceso de prescripción, validación, preparación, gestión de <i>stock</i> y administración de quimioterapia.
Lüg Traza	LUG Healthcare Technology	Gestión de producción y administración de medicamentos peligrosos. También engloba farmacotecnia, nutrición parenteral.
Pharmasuite	Basesoft	El módulo de farmacotecnia general incluye la elaboración de estériles.
PharmacyKeeper/Phocus Rx	Grifols	Aplicación de <i>software</i> para la gestión de los flujos de preparación de mezclas intravenosas.
QuimioProcess	BeeHealth/STI	Módulo para la preparación de quimioterapia con control gravimétrico y fotográfico.
DoseEdge	Baxter	Aplicativo que integra la información necesaria para dirigir, preparar, inspeccionar y trazar tanto la medicación oral como la intravenosa.

- Sistema de trabajo guiado para el usuario durante las diferentes etapas del proceso de elaboración.
- En el caso de realizar capturas de imágenes, estas deben permitir apreciar la graduación de las jeringas, los nombres de los ingredientes, el número de lote y la fecha de caducidad.
- En el caso de utilizar análisis gravimétrico integrado, el sistema debe advertir al usuario en caso de no cumplir con los límites establecidos.
- Posibilidad de verificación remota de controles de captura de imagen/vídeo o de análisis gravimétrico.
- Trazabilidad de fechas de caducidad de los componentes y alerta al usuario en caso de haber seleccionado material de partida caducado.
- Obtención de etiquetas personalizadas (por ejemplo, *tall man lettering*, impresión en color, impresión de código de barras/*datamatrix* [matriz de datos] identificativo de la preparación...).
- Limitación para imprimir las etiquetas hasta que el proceso de elaboración no haya finalizado.
- Documentación de la carga de trabajo, con posibilidad de obtener informes.
- Las alarmas detectadas durante el proceso deben quedar registradas, creando un informe para su posterior análisis.
- Las actualizaciones del sistema se realizan dentro de un periodo de tiempo razonable.

Sistemas de llenado automático

Estos dispositivos transfieren de forma aséptica el contenido de los materiales de partida a un contenedor final también estéril. Su diseño suele estar pensado para que puedan ser instalados en el interior de una cabina de flujo laminar horizontal, una cabina de seguridad biológica o un aislador. Pueden utilizarse para elaborar la medicación por paciente o lotes.

El uso de esta tecnología evita la carga manual de medicación y el uso de agujas, y pretenden aumentar la exactitud de la dosificación de los medicamentos elaborados y disminuir los tiempos de preparación. Generalmente utilizan el control volumétrico y, en algunos casos, se incluye un control gravimétrico tras la elaboración.

Esta categoría es muy amplia y los dispositivos incluidos pueden tener funcionalidades bastante diferentes: elaboración de nutrición parenteral, elaboración de mezclas de pequeño y gran volumen, elaboración de jeringas (Tabla 3). Suelen poder ubicarse en cabinas de flujo laminar horizontal o cabinas de seguridad.

Se recomienda que estas aplicaciones incluyan las siguientes funcionalidades^{1,5}:

- Las unidades en las que están descritas las prescripciones deben coincidir con las del sistema de llenado.
- Las herramientas de apoyo a la decisión clínica de estos sistemas incluyen:
 - Alertas específicas para las distintas poblaciones (adultos, pediatría, neonatos).

T03

Tabla 3.

Sistemas de llenado
identificados en el
mercado.

Nombre	Proveedor	Características principales
Chemo	Smartcompounders	Sistema para la preparación automatizada de medicamentos peligrosos.
Diana ACS	ICU Medical	Sistema para la preparación automatizada de medicamentos peligrosos.
Exactamix	Baxter	Dispositivo de mezcla de múltiples ingredientes en nutrición parenteral. Incluye control gravimétrico.
Gri-Fill	Grifols	Sistema para la preparación de mezclas intravenosas estériles por lotes y específicas para el paciente. Posibilidad de utilizar bolsas vacías con filtro de 0,2 µm en el puerto de llenado para realizar una filtración estéril durante la preparación, comprobando la integridad del filtro al final de la dosificación.
Kabihelp	Fresenius	Dispositivo de mezcla de múltiples ingredientes en nutrición parenteral. Incluye el control gravimétrico.
Macro & Micro TPN Compounder	Braun	Dispositivo de mezcla de múltiples ingredientes en nutrición parenteral.
MediMix	IMF, BBraun	Dispositivo de mezcla de múltiples ingredientes en nutrición parenteral.
PraxiMed System	Praximed	Sistema para la preparación de medicación en jeringas.
SmartFiller	Added Pharma	Sistema para la preparación de medicación en jeringas.

- Alertas para advertir si la mezcla no es estable o si los componentes son incompatibles.
- Alertas para indicar si la osmolalidad de la mezcla no es compatible con la vía de administración.
- Identificación de materiales de partida (incluyendo diluyentes) mediante el escaneo de código de barras.
- Registro y trazabilidad de lotes y fecha de caducidad de los componentes.
- Control gravimétrico tras la elaboración, para asegurar que se ha adicionado el volumen adecuado de los componentes.
- Si es el sistema el que genera las etiquetas, estas deben poder incluir la información adicional que sea necesaria (condiciones de conservación, necesidad de administrar con filtro la mezcla...).
- Calibrado periódico, según esté escrito en los procedimientos, y verificado por un segundo profesional cualificado.
- Las alarmas detectadas durante el proceso deben quedar registradas, creando un informe para su posterior análisis.
- Integración con la prescripción electrónica para evitar transcribir la orden. Integración con datos de admisión e identificación de los pacientes, servicio o unidad de gasto y gestión económica.
- Las actualizaciones del sistema se realizan dentro de un periodo de tiempo razonable.

Robots de preparación de citostáticos y mezclas estériles

Los robots de preparación de medicamentos disminuyen aún más la intervención humana en el proceso de elaboración, gracias a uno o dos brazos robóticos (Figura 3 y Tabla 4).

La ventaja de los robots es que cada vez incluyen más funcionalidades, y algunos son capaces de realizar el proceso de elaboración prácticamente completo, desde la identificación del fármaco hasta el etiquetado, e incluso la limpieza del dispositivo o el aprovechamiento de viales, garantizando la trazabilidad de todo el proceso.

Muchos de ellos se han diseñado para elaborar mezclas de medicamentos peligrosos, ya que esto supone una disminución del riesgo para el personal elaborador, al disponer de sistemas de control de presión negativa y cabinas que se cierran durante las operaciones.

Los contenedores finales que soportan son muy variados, generalmente: bolsas de perfusión, jeringas, y bombas elastoméricas.

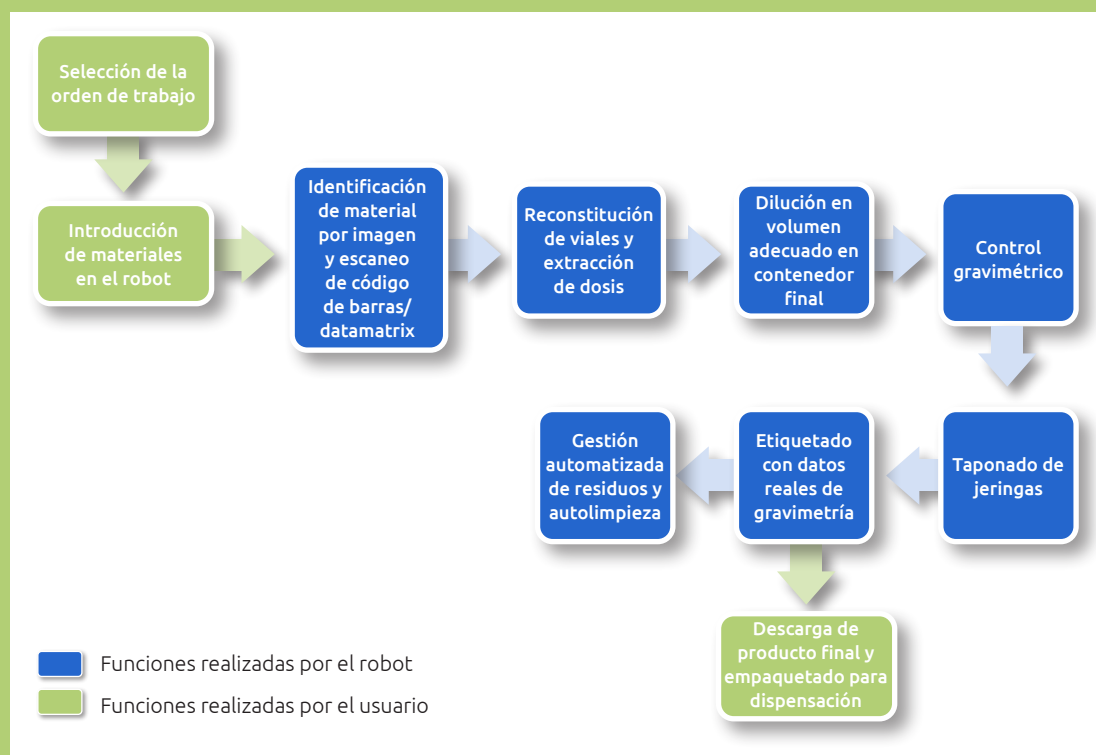
Se recomienda que estas aplicaciones incluyan las siguientes funcionalidades^{1,5}:

- Integración con el sistema de gestión de flujos de trabajo y con los registros de prescripción electrónica, si procede.
- Diseño y documentación tanto de preparaciones de *stock* como específicas para el paciente, incluyendo: doble verificación necesaria para su validación, especificaciones técnicas para configurar diferentes funciones del robot (velocidad de inyección, tiempo de reconstitución de viales...).

F03

Figura 3.

Ejemplo de flujo de trabajo de un robot de citostáticos.



T04

Tabla 4.

Robots de elaboración de medicamentos identificados en el mercado.

Nombre	Proveedor	Características principales
APOTECACHemo	Loccioni, Palex	Robot para automatizar la preparación de mezclas intravenosas estériles de tratamientos oncológicos con cabina cerrada.
Equashield Pro	Palex Medical	Robot para automatizar la preparación de medicamentos peligrosos. Utiliza sistemas cerrados de transferencia.
ICON Twins	Newincon OY	Robot de preparación de antibióticos intravenosos que reconstituye los viales y los carga en jeringas.
IVX STATION y i.v.STATION ONCO	Omniceil	Robots de preparación de medicamentos estériles y medicamentos peligrosos respectivamente con cabina cerrada.
KIRO Oncology KIRO Fill	Grifols	Robots para la preparación de medicamentos estériles y medicamentos peligrosos con cabina cerrada, respectivamente.
PHARMODUCT	Comecer, Dedalus Global Services, S.A.	Robot para la preparación de mezclas intravenosas estériles de tratamientos oncológicos con cabina cerrada.
RIVA™	Arxium	Robot de preparación de mezclas intravenosas estériles de medicamentos peligrosos y no peligrosos con cabina cerrada.

- Registro de accesos de los diferentes usuarios y de cambios que se realizan en la ficha de preparación del medicamento (usuario que realiza la acción, fecha y hora).
- Registro y trazabilidad de la preparación, de los materiales y medicamentos de partida.
- Identificación de materiales de partida (incluyendo diluyentes) mediante el escaneo de código de barras o imagen, si es necesario.
- Control gravimétrico tras la elaboración, para asegurar que se ha adicionado el volumen adecuado de los componentes.
- Idealmente el robot identifica la preparación elaborada con el etiquetado adecuado, el cual es posible customizar (elección de color, *tall man lettering*...).
- En caso de ser necesario, el dispositivo informa al usuario de una labor de mantenimiento.
- Se debe establecer un acuerdo con el proveedor sobre las expectativas de uso del servicio, el mantenimiento de *hardware* y *software*, la formación y la actualización de los usuarios.
- Las actualizaciones del sistema se han de realizar dentro de un periodo de tiempo razonable.

¿Qué aporta la automatización en la elaboración de estériles?

Los objetivos principales que persigue la automatización son: proteger a los pacientes

y a los profesionales sanitarios, cumplir las recomendaciones de la normativa aplicable y optimizar los recursos en el entorno hospitalario.

Seguridad de los medicamentos

La tecnología nos permite aumentar el control y la trazabilidad sobre nuestros procesos, lo que se traduce en la elaboración de medicamentos más seguros para los pacientes.

La identificación por código de barras y el control gravimétrico, unidos a las alertas generadas por los sistemas de gestión de flujos de trabajo, han demostrado ser capaces de detectar y prevenir errores de medicación que no se habrían detectado con los métodos tradicionales⁶⁻¹⁰.

Seguridad del elaborador

La contaminación ambiental por medicamentos peligrosos puede tener distintos orígenes, siendo el más frecuente el uso de jeringas durante su manipulación. El Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST) recomienda la utilización de sistemas cerrados y de robots que realicen la preparación de estos medicamentos de forma automática, reduciendo la intervención humana¹¹.

Además, la automatización permite disminuir el riesgo del personal elaborador, especialmente en el caso de los robots, ya que reducen en gran medida las operaciones manuales relacionadas con lesiones por esfuerzo repetitivo¹².

Exactitud y precisión

La precisión que aporta la tecnología a los procesos de elaboración es una de las gran-

des ventajas que se destacan en varios estudios con diferentes medicamentos (quimioterapia, nutrición parenteral)¹³.

Las tecnologías aplicadas a la preparación de medicamentos cada vez incorporan más herramientas (escaneo de códigos de barras, control volumétrico y gravimétrico, carga de medicación automatizada), y permiten obtener la composición cualitativa y cuantitativa deseada de los medicamentos que son administrados a los pacientes.

Eficiencia

El impacto económico de la preparación de medicamentos inyectables en el entorno sanitario es difícil de estimar, ya que habría que incluir aspectos tan diversos como las horas de trabajo de enfermería dedicada a esta tarea, el fungible utilizado, los costes indirectos por infecciones originadas por contaminación de los medicamentos o los errores de medicación que provocan consecuencias en los pacientes.

La tecnología pretende ofrecer soluciones para mejorar la eficiencia operativa de las unidades de preparación de medicamentos y reducir costes, por ejemplo, por la menor necesidad de fungible o la posibilidad de aprovechar viales y reducir los residuos. En algunos casos, los tiempos de preparación y verificación pueden ser algo mayores que con la preparación manual, pero siempre se debe tener en cuenta el incremento de seguridad que supone el uso de tecnología para el producto final.

Se ha propuesto como modelo eficiente para el *National Health Service* de Reino Unido la creación de centros de *compounding* de medicamentos inyectables con sistemas automati-

zados que den servicio a varios hospitales de una misma zona¹⁴. Este mismo modelo sería aplicable en el caso de hospitales más grandes que contaran con la tecnología necesaria para elaborar medicación para otros centros de menor tamaño, llevando a cabo estrategias de estandarización.

Por otra parte, el uso de tecnología para la elaboración de medicamentos también podría evitar la adquisición de medicamentos a centros que realizan formulación a terceros, una práctica cada vez más habitual, pero difícil de regular y controlar.

Análisis de riesgos

El análisis de riesgos debe ser una actividad continua ligada a la elaboración de medicamentos para poder identificar, evaluar y reducir o eliminar el riesgo de que se produzca un suceso adverso (Tabla 5).

La tecnología en elaboración de medicamentos no está exenta de riesgos, y se recomienda realizar un análisis detallado de los mismos para su identificación y prevención, por ejemplo, con herramientas como el análisis de modo y efectos de fallas (FMEA, *Failure Modes and Effects Analysis*)¹⁵.

Estos son algunos de los riesgos que se deben tener en cuenta:

- Imposibilidad de leer códigos de barras/*datamatrix* de algunos productos.
- Fatiga de alertas.
- Etiquetado incorrecto (en el caso de realizarse manualmente).
- Falta de información por espacio insuficiente en el etiquetado.



Ventajas	Desventajas
• Mayor coherencia de los procesos de elaboración. • Exactitud de los medicamentos elaborados. • Documentación digital integrada, precisa y completa. • Menor esfuerzo y lesiones relacionadas con la elaboración manual. • Menor necesidad de personal. • Mayor satisfacción del personal elaborador.	• Riesgo de fallo o no disponibilidad de la tecnología y dependencia de suministro eléctrico. • Actualizaciones de <i>software</i>. • Alta inversión inicial y costes de mantenimiento. • Necesidad de formar al personal elaborador. • Menor satisfacción del personal elaborador (en el caso de las unidades pioneras). • Complejidad cuando se modifican o añaden productos. • Potencial de aparición de nuevos errores.

Tabla 5.

Ventajas e inconvenientes de la automatización de la elaboración de medicamentos, adaptado de la revisión de Soumoy *et al.*, 2019¹⁶.

- Límites de tolerancia del análisis gravimétrico inadecuados.
- Necesidad de elaboración de soluciones intermedias para los sistemas de llenado automático y los robots de preparación de medicamentos.
- Conexión de las diferentes líneas en los sistemas de llenado automático.
- Mantenimiento de la asepsia en el proceso.

los estudios de estabilidad y la disponibilidad de materiales de partida adecuados.

Respecto a los estudios de estabilidad de medicamentos estériles, queda recogido en la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*¹ que “cuando se asignen plazos de validez superiores, deben estar documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio, y la formulación debe ser igual a la recogida en la bibliografía”. Es preciso fomentar la estandarización de los medicamentos inyectables que se utilizan en la práctica clínica y el desarrollo de estudios de estabilidad de estas mezclas, con el fin de poder garantizar plazos de validez razonables para la elaboración a mayor escala.

¿Qué hace falta para poner en marcha la tecnología?

La adopción de tecnología en la elaboración de medicamentos tiene más opciones de ser llevada a cabo con éxito si un farmacéutico lidera la planificación y la implementación. Los recursos deben ser adecuados, incluyendo el tiempo necesario para desarrollarla y mantenerla.

Será necesario un trabajo multidisciplinar que ha de ser también planificado con los equipos responsables de infraestructura, tecnologías de la información, medicina preventiva, microbiología y las unidades clínicas.

Como se ha comentado anteriormente, es indispensable realizar una gestión de riesgos adecuada, formar al personal farmacéutico y técnico implicado (inicial y periódica), planificar las actividades de mantenimiento necesarias y plasmar todo el proceso en unos procedimientos específicos.

Además, de manera global, se deben potenciar dos aspectos claves para el éxito de la elaboración automatizada de medicamentos:

Por otro lado, es necesario colaborar con las agencias reguladoras y con la industria para poder disponer de materiales de partida adecuados para la elaboración automatizada eficiente de medicamentos. En Estados Unidos y Canadá, existen comercializados los *pharmacy bulk packages*, que se definen como mezclas estériles para uso parenteral que contienen numerosas dosis unitarias. Su uso es exclusivo y restringido para unidades de preparación de medicamentos y optimiza el uso de sistemas de llenado y robots para elaborarlos.

La inversión inicial y la implantación de soluciones de automatización y robotización requieren un esfuerzo considerable para los centros sanitarios, y deben ser cuidadosamente evaluadas.

Para llevar a cabo este análisis, es recomendable hacer una revisión bibliográfica de las experiencias en otros centros, donde se han identificado estrategias para mejorar el ren-

dimiento de la tecnología aplicada a la elaboración de medicamentos: posibilidad de operar los equipos en varios turnos, aprovechamiento de viales, optimización de los ciclos, *dose banding*, etc. Por esto, cabe señalar la importancia de la investigación y publicación de resultados por parte de los centros que hayan adquirido experiencia con soluciones de elaboración automatizada de medicamentos.

¿Qué medicamentos elegimos para automatizar?

La elección de medicamentos candidatos a elaborar de forma automatizada puede atender a diferentes criterios:

- Medicamentos más utilizados en el centro (volumen de consumo).

- Medicamentos en desabastecimiento para optimizar su disponibilidad.
- Medicamentos peligrosos.
- Medicamentos con presentaciones comerciales en cambio constante, que pueden provocar errores si se preparan directamente en las unidades clínicas.
- Medicamentos de alto riesgo del ISMP¹⁷.
- Mezclas de alto riesgo según la matriz de preparaciones estériles¹.
- Medicamentos cuya preparación consume excesivos recursos materiales y humanos en las unidades clínicas.

Cada centro deberá realizar un estudio previo a la implantación de la tecnología, con el fin de determinar qué medicamentos quiere priorizar para la automatización de su elaboración.

4. Automatización en la elaboración de no estériles

El uso de tecnología en la elaboración de no estériles se centra especialmente en los sistemas de gestión de flujos de trabajo, que han permitido aumentar la seguridad de los medicamentos gracias a la identificación de los materiales de partida con el escaneo de código de barras y a los controles gravimétricos integrados.

Las experiencias publicadas, aunque menos numerosas que en medicamentos estériles, son positivas y destacan la detección de errores y un mejor cumplimiento de los requerimientos en la elaboración gracias al uso de estos sistemas¹⁸⁻²⁰.

Además, existen algunas experiencias con impresión de medicamentos en 3D, como la formulación mediante esta técnica de isoleucina para el tratamiento de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce²¹.

La impresión en 3D de medicamentos se considera una técnica con gran potencial en la industria farmacéutica, que permitiría personalizar los tratamientos, limitar los efectos adversos y ofrecer alternativas a pacientes que no pueden acceder a ciertos medicamentos en su presentación original²².

5. ¿Quién se beneficia?

Los pacientes que reciben medicamentos elaborados de forma automatizada se benefician de su mayor seguridad. Esto es especialmente relevante en aquellos medicamentos de estrecho margen terapéutico o de alto riesgo, por lo que las unidades de críticos, pediatría, oncohematología, etc., son excelentes candidatas para tener acceso a los mismos.

Por otro lado, la elaboración centralizada y eficiente, gracias a la automatización de los medicamentos, puede aportar flexibilidad para beneficiar a las unidades de hospitalización a domicilio, el tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso, los paliativos y las unidades del dolor, quienes en definitiva necesitan soluciones que permitan acercar al paciente a su domicilio.

Para el profesional sanitario, las ventajas de la elaboración automatizada son, principalmente, la seguridad de trabajar cumpliendo los requerimientos de la normativa actual, y la disminución de las lesiones por esfuerzo repetitivo y de la exposición a medicamentos peligrosos.

Por último, debemos considerar a las instituciones sanitarias como los últimos beneficiarios, ya que la aplicación de la tecnología en la elaboración tiene el potencial de disminuir los errores relacionados con la preparación de medicamentos (incluyendo las infecciones originadas por la contaminación de los mismos), así como de impulsar de forma definitiva la centralización de la elaboración, creando un entorno más eficiente y colaborativo para la sanidad pública y privada.

6. Bibliografía

1. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
2. Institute for Safe Medication Practices. *Safe Practice Guidelines for Adult IV Push Medications*. [Internet]. ISMP; 2015. [Citado 15 Sep 2022]. Disponible en: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/ISMP97-Guidelines-071415-3.%20FINAL.pdf>
3. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Guidelines: Minimum Standard for Pharmacies in Hospitals. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(18):1619-30.
4. Anesthesia Patient Safety Foundation. Stoelting Conference 2018 Medication Safety Recommendations. [Internet]. APSF; 2018. [Citado 15 Sep 2022]. Disponible en: <https://www.apsf.org/medication-safety-recommendations/>
5. Institute for Safe Medication Practices. Guidelines for Sterile Compounding and the Safe Use of Sterile Compounding Technology. [Internet]. ISMP; 2022. Disponible en: <https://www.ismp.org/resources/guidelines-sterile-compounding-and-safe-use-sterile-compounding-technology>
6. Terkola R, Czejka M, Bérubé J. Evaluation of real-time data obtained from gravimetric preparation of antineoplastic agents shows medication errors with possible critical therapeutic impact: Results of a large-scale, multicentre, multinational, retrospective study. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(4):446-53.
7. Moniz TT, Chu S, Tom C, Lutz P, Arnold A, Gura KM, et al. Sterile product compounding using an i.v. compounding workflow management system at a pediatric hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71(15):1311-7.
8. Speth SL, Fields DB, Schlemmer CB, Harrison C. Optimizing i.v. workflow. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(23):2076-80.
9. Reece KM, Lozano MA, Roux R, Spivey SM. Implementation and evaluation of a gravimetric i.v. workflow software system in an oncology ambulatory care pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(3):165-73.
10. Farcy E, Bui DT, Lebel D, Bussi eres JF. Use and impact of technology-assisted workflow (TAWF) systems for drug compounding in pharmacy practice: a scoping literature review. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2021;6(1):20210009.
11. Guardino Sol  X. Exposici n laboral a medicamentos peligrosos: sistemas seguros para su preparaci n. NTP 1134. [Internet]. Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social; 2018. [Citado 23 Sep 2022]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/564690/ntp-1.134w.pdf/4d1dd655-13a5-49c9-be3e-9b29c2cc6b64>
12. Reisz F, Gairard-Dory A, Fonmartin K, Bourbon J, Gourieux B. Pr vention des troubles musculo squelettiques en pharmacotechnie. [Internet]. Groupe d  valuation de recherche sur la protection en atmosph re contr l e (GERPAC); 2018. [Citado 23 Sep 2022]. Disponible en: <https://www.gerpac.eu/prevention-des-troubles-musculo-squelettiques-en-pharmacotechnie>
13. Batson S, Mitchell SA, Lau D, Canobbio M, De Goede A, Singh I, et al. Automated compounding technology and workflow solutions for the preparation

- of chemotherapy: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(6):330-6.
14. Carter P. *Transforming NHS Pharmacy Aseptic Services in England. A national report for the Department of Health and Social Care by Lord Carter of Coles.* Reino Unido; Department of Health and Social Care; 2020.
 15. Heloury J, Bouguéon G, Deljehier T, Jourand A, Berroneau A, Crauste-Manciet S. Automation of Aseptic Sterile Preparation: Risk Analysis and Productivity Comparison with Manual Process. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 2019;4(1):15-28.
 16. Soumoy L, Hecq JD. Automated Compounding of Intravenous Therapy in European Countries: A Review in 2019. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 2019;4(2):51-7.
 17. Institute for Safe Medication Practices. Lista de Medicamentos de Alto Riesgo. [Internet]. ISMP-España; 2012. [Citado 23 Sep 2022]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo%202012.pdf>
 18. Bledsoe S, Van Buskirk A, Falconer RJ, Hollon A, Hoebing W, Jokic S. Errors detected in pediatric oral liquid medication doses prepared in an automated workflow management system. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(3):127-31.
 19. Davis SJ, Hurtado J, Nguyen R, Huynh T, Lindon I, Hudnall C, *et al.* Innovations in Medication Preparation Safety and Wastage Reduction: Use of a Workflow Management System in a Pediatric Hospital. *Hosp Pharm.* 2017;52(1):54-9.
 20. Achey TS, McEwen CL, Hamm MW. Implementation of a workflow system with electronic verification for preparation of oral syringes. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(Supl 1):S28-33.
 21. Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Durán Piñeiro G, Giráldez Montero JM, Lamas Díaz MJ, *et al.* Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *Int J Pharm.* 2019;567:118497.
 22. Annereau M, Toussaint B, Dufaÿ Wojcicki A, Dufaÿ S, Díaz Salmerón R, Boudy V. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières: quels rôles et quels challenges? *Ann Pharm Fr.* 2021;79(4):361-74.



4

Aspectos básicos en el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos y su aplicación en los servicios de farmacia

Vicente Merino Bohórquez



Vicente Merino Bohórquez

Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria,
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Índice

1. Introducción
2. Estabilidad de medicamentos: concepto
3. Factores que influyen en la estabilidad de los medicamentos
4. Desarrollo de estudios de estabilidad
5. Aspectos regulatorios de los estudios de estabilidad de medicamentos
6. Bibliografía

1. Introducción

La elaboración de medicamentos en los servicios de farmacia de los hospitales permite satisfacer las necesidades específicas de los pacientes hospitalizados, necesidades no siempre cubiertas por la industria farmacéutica. En los últimos años, el mayor desarrollo en este campo ha sido la evolución hacia una racionalización de dicha actividad, garantizando la eficacia clínica de estos preparados medicinales, al tiempo que se mejora su calidad.

El desarrollo racionalizado de esta actividad en las farmacias hospitalarias debería verse reforzado en el futuro por la aplicación de enfoques de análisis de riesgos destinados a eliminar la iatrogenia relacionada con los medicamentos. La elaboración de estos preparados no se limita al estudio de la viabilidad clínica y a las consideraciones técnicas inherentes a su fabricación. Los farmacéuticos deben asegurarse de que los preparados que elaboran se mantengan estables y, por tanto, conserven todas sus propiedades durante el tiempo de almacenamiento y hasta el momento en que se administran al paciente.

Además, muchas de las preparaciones elaboradas en las unidades centralizadas de mezclas intravenosas necesitan disponer de estudios de estabilidad que avalen periodos de validez superiores a los establecidos en las fichas técnicas de las agencias reguladoras y que, por norma general, no sobrepasan las 24-48 horas tras su reconstitución y dilución. Esto cobra una importancia vital en la elaboración de *stocks* y en medicamentos de alto impacto económico, donde la optimización de recursos es una tarea prioritaria.

El farmacéutico responsable del área de farmacotecnia tiene que disponer de datos de estabilidad fiables, y los estudios publicados en la bibliografía se asientan en bases metodológicas firmes. Tanto los estudios de estabilidad desarrollados en los servicios de farmacia, como la evaluación y lectura crítica de la bibliografía publicada, deberían seguir las directrices científicas que publica la Agencia Europea de Medicamentos sobre medicamentos de uso humano y que están armonizadas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, *International Council*

for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) y por las que se rige la industria farmacéutica.

La estabilidad depende de factores ambientales, como: temperatura, humedad y luz ambiental, así como de otros factores que son propios del producto, como: las propiedades físicas y químicas del principio activo y de los excipientes utilizados, del proceso de fabricación para la transformación del mismo, así como del sistema de cierre del envase

utilizado, las propiedades de todos los materiales con los que han sido fabricados los envases y la compatibilidad entre el envase y el producto.

El farmacéutico es el responsable de evaluar la estabilidad y de establecer la caducidad y condiciones de conservación de una fórmula, para así poder garantizar la calidad y la actividad terapéutica desde el momento de su elaboración hasta su administración al paciente.

2. Estabilidad de medicamentos: concepto

La estabilidad de un medicamento se define como la medida en que un medicamento mantiene, dentro de unos límites especificados, y durante su periodo de almacenamiento y uso (es decir, su vida útil), las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su fabricación.

Por tanto, a la hora de elaborar un medicamento, se deben evitar los componentes y las condiciones que puedan provocar un deterioro físico excesivo o descomposición química de la preparación que se esté elaborando.

La estabilidad (y, por tanto, el efecto clínico) sobre el medicamento elaborado pueden

verse comprometidos en gran medida por alteraciones aparentemente insignificantes o por componentes formulados de manera inapropiada. Por ello, se deben establecer y mantener las condiciones de formulación y elaboración que aseguren la estabilidad del fármaco para ayudar a prevenir el fracaso terapéutico y los eventos adversos. Los parámetros de estabilidad de un medicamento pueden verse influidos por las condiciones ambientales de almacenamiento (temperatura, luz, aire y humedad), así como por la composición de este.

En la Tabla 1, se describen los cinco tipos de estabilidad generalmente reconocidos.

Tipo de estabilidad	Condiciones mantenidas durante la vida útil del medicamento
Química	Cada ingrediente activo conserva su integridad química y potencia nominal dentro de los límites especificados.
Física	Se conservan las propiedades físicas originales, incluida la apariencia, la palatabilidad, la uniformidad, la disolución y la suspensibilidad.
Microbiológica	La esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano se mantiene de acuerdo con los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos presentes conservan su eficacia dentro de los límites especificados.
Terapéutica	El efecto terapéutico permanece sin cambios.
Toxicológica	No se produce un aumento significativo de la toxicidad.



Tabla 1.
Tipos de estabilidad
descritas en la *United
States Pharmacopeia*.

3. Factores que influyen en la estabilidad de los medicamentos

En cuanto a los factores que pueden afectar a la estabilidad del medicamento o la formulación, hay que destacar la composición, ya que cada ingrediente, ya sea principio activo o excipiente, puede afectar a la estabilidad de los fármacos y/o a las formas farmacéuticas. Estos factores pueden dividirse en:

- Factores ambientales: incluyen la exposición a temperaturas adversas, luz, humedad, oxígeno y dióxido de carbono.
- Factores de la forma farmacéutica: incluyen el tamaño de partícula (especialmente en emulsiones y suspensiones), el pH, la composición del sistema disolvente (es decir, el porcentaje de agua “libre” y la polaridad general), la compatibilidad de aniones y cationes, la fuerza iónica de la solución, la concentración, los aditivos químicos específicos y la unión molecular y la difusión de fármacos y excipientes.

A continuación, vamos a describir los factores o procesos químicos que afectan a la forma farmacéutica, ya que van a ser los responsa-

bles de causar una pérdida del contenido en principio activo y, por lo general, no proporcionan una evidencia visual u olfativa obvia de su aparición. Así se pueden describir, como reacciones principales de degradación:

- **Hidrólisis:** los ésteres y las β -lactamas son los enlaces químicos que tienen más probabilidades de hidrolizarse en presencia de agua. Por ejemplo, el éster de acetilo del ácido acetilsalicílico se hidroliza a ácido acético y ácido salicílico en presencia de humedad, pero en un ambiente seco, la hidrólisis de la aspirina es insignificante. La tasa de hidrólisis del ácido acetilsalicílico aumenta en proporción directa a la presión del vapor de agua en un ambiente. El enlace amida también se hidroliza, aunque generalmente a un ritmo más lento en comparación con los ésteres, así, la procaina (un éster) se hidrolizará en autoclave, pero la procainamida, no. Por otro lado, el enlace amida o peptídico en péptidos y proteínas varía en la labilidad a la hidrólisis, y los enlaces lactama y azometina (o

imina) en las benzodiazepinas también son lábiles a la hidrólisis. Los principales aceleradores químicos o catalizadores de la hidrólisis son el pH adverso y las sustancias químicas específicas (por ejemplo, glucosa y cobre en el caso de la hidrólisis de ampicilina).

- **Epimerización:** los miembros de la familia de las tetraciclinas tienen más probabilidades de sufrir epimerización. Esta reacción se produce rápidamente cuando el fármaco disuelto se expone a un pH de un intervalo intermedio (superior a 3) y da como resultado el reordenamiento estérico del grupo dimetilamino. El epímero de tetraciclina, la epitetraciclina, tiene poca o ninguna actividad antibacteriana.
- **Descarboxilación:** algunos ácidos carboxílicos disueltos, como el ácido p-aminosalicílico, pierden dióxido de carbono del grupo carboxilo cuando se calientan. El producto resultante tiene una potencia farmacológica reducida. La β -descarboxilación del grupo ceto puede ocurrir en algunos antibióticos que tienen un grupo carbonilo en el carbono β del ácido carboxílico o un anión carboxilato. Dichas descarboxilaciones ocurrirán en los siguientes antibióticos: carbenicilina sódica, ácido libre de carbenicilina, ticarcilina sódica y ácido libre de ticarcilina.
- **Deshidratación:** en el caso de la tetraciclina, la deshidratación catalizada por ácido forma epianhidrotetraciclina, un producto que carece de actividad antibacteriana y causa toxicidad.
- **Oxidación:** las estructuras moleculares que tienen más probabilidades de

oxidarse son aquellas con un grupo hidroxilo directamente unido a un anillo aromático (por ejemplo, derivados de fenol, como catecolaminas y morfina), dienos conjugados (por ejemplo, vitamina A y ácidos grasos libres insaturados), anillos aromáticos heterocíclicos, nitroso y nitrito derivados y aldehídos (por ejemplo, aromatizantes). Los productos de oxidación generalmente carecen de actividad terapéutica. La identificación visual de la oxidación, por ejemplo, el cambio de epinefrina incolora a sus productos de color ámbar, puede no ser visible en algunas diluciones o detectarse a simple vista. La oxidación suele ser catalizada por valores de pH superiores a los óptimos, iones de metales pesados polivalentes (por ejemplo, cobre y hierro) y exposición al oxígeno o a la luz ultravioleta. Las dos últimas causas de oxidación justifican el uso de productos químicos antioxidantes, atmósferas de nitrógeno durante el llenado de ampollas y viales, envases externos opacos y envases de plástico o vidrio ámbar transparente.

- **Descomposición fotoquímica:** la exposición, principalmente, a la luz ultravioleta puede causar oxidación (fotooxidación) y escisión (fotólisis) de los enlaces covalentes. La nifedipina, el nitroprusiato, la riboflavina y las fenotiacinas, son muy lábiles a la fotooxidación. En compuestos susceptibles, la energía fotoquímica crea radicales libres intermedios, que pueden perpetuar reacciones en cadena.
- **Fuerza iónica:** el efecto de la concentración total de electrolitos disueltos sobre la velocidad de las reacciones de hidrólisis resulta de la influencia de la

fuerza iónica en la atracción interiónica. En general, la constante de velocidad de hidrólisis es inversamente proporcional a la fuerza iónica con iones con carga opuesta (por ejemplo, catión de fármaco y aniones del excipiente) y directamente proporcional a la fuerza iónica con iones de carga similar. Una reacción que produce un ion de carga opuesta al ion del fármaco original, debido al aumento de la fuerza iónica, puede aumentar la velocidad de hidrólisis del fármaco a medida que avanza la reacción. La alta fuerza iónica de las sales inorgánicas también puede reducir la solubilidad de otros fármacos.

- **Efecto del pH:** la degradación de muchos medicamentos en solución se acelera o desacelera exponencialmente a medida que el pH aumenta o disminuye en un rango específico de valores de pH. Un pH inadecuado junto con la exposición a temperaturas elevadas puede ser un factor determinante, con una mayor probabilidad de causar una pérdida clínicamente significativa de fármaco, como resultado de reacciones de hidrólisis y oxidación. Una solución o suspensión de fármaco, por ejemplo, puede ser estable durante días, semanas o incluso años en su formulación original, pero cuando se mezcla con otro líquido que cambia el pH, se degrada en minutos o días. Es posible que un cambio de pH de solo una unidad (por ejemplo, de 4 a 3 o de 8 a 9) pueda disminuir la estabilidad del fármaco en un factor de diez o más. Un sistema tampón o regulador del pH, generalmente, está compuesto por un ácido o base débil y su sal, es un excipiente habitual que se usa en preparaciones líquidas para mantener el pH en un ran-

go que minimiza la tasa de degradación del fármaco. El pH de las soluciones de fármacos también se puede tamponar o ajustar para lograr la solubilidad de estos. Por ejemplo, el pH en relación con el pK_a controla las fracciones de las especies de electrolitos orgánicos débiles normalmente más solubles ionizados y menos solubles no ionizados. También es importante la influencia del pH en la estabilidad física de los sistemas de dos fases, especialmente las emulsiones. Por ejemplo, la emulsión de grasa intravenosa se desestabiliza por el pH ácido.

- **Compatibilidad interiónica (ion N^+ -ion N^-):** la compatibilidad o solubilidad de los iones con carga opuesta depende principalmente del número de cargas por ion y del tamaño molecular de los iones. En general, es más probable que los iones polivalentes de carga opuesta sean incompatibles. Por tanto, es probable que se produzca una incompatibilidad tras la adición de un ion grande con una carga opuesta a la del fármaco.
- **Estabilidad en estado sólido:** las reacciones en estado sólido son relativamente lentas, por lo tanto, la estabilidad de los medicamentos en estado sólido rara vez es un problema de formulación. La tasa de degradación de los sólidos secos se caracteriza generalmente por una cinética de primer orden o una curva sigmoidea. Por lo tanto, los medicamentos sólidos con temperaturas de punto de fusión más bajas no deben combinarse con otros productos químicos que formarían una mezcla eutéctica. Cuando hay humedad, la descomposición del fármaco en estado sólido puede cambiar a una cinética química de orden cero,

porque la velocidad está controlada por la fracción relativamente pequeña del fármaco que existe en una solución saturada, que se encuentra (de manera imperceptible) en la superficie o en la mayor parte del producto sólido.

- **Temperatura:** en general, la velocidad de una reacción química aumenta exponencialmente por cada 10 °C de aumento en la temperatura. Esta relación se ha observado para casi todas las reacciones de hidrólisis de fármacos y algunas reacciones de oxidación. El factor real de aumento de velocidad depende de la energía de activación de la reacción en particular. La energía de activación es función del enlace reactivo específico y la formulación del fármaco (por ejemplo, disolvente, pH, aditivos). Como ejemplo, consideremos un medicamento hidrolizable que requiere refrigeración y que

está expuesto a un aumento de 20 °C de temperatura, se debe esperar que la vida útil del medicamento a esta temperatura disminuya entre una cuarta y una vigesimoquinta parte. Hay que tener también en cuenta, que las bajas temperaturas inadecuadas pueden causar problemas. Por ejemplo, la refrigeración puede causar una viscosidad extrema en algunos medicamentos líquidos y/o causar sobresaturación en otros. La solubilidad de una sustancia generalmente aumenta con la temperatura. Si se enfría una solución saturada, la solubilidad disminuirá y precipitará el exceso de soluto. La congelación puede romper o causar un gran aumento en el tamaño de los glóbulos de las emulsiones, puede desnaturalizar proteínas, y en casos raros, puede causar la formación de estados polimórficos menos solubles de algunos fármacos.

4. Desarrollo de estudios de estabilidad

El objetivo de las pruebas o estudios de estabilidad es proporcionar evidencia sobre cómo varía la calidad de una sustancia o producto farmacéutico con el tiempo bajo la influencia de una serie de factores ambientales, como la temperatura, la humedad y la luz, y establecer un periodo de vida útil para el producto farmacéutico y las condiciones de almacenamiento recomendadas.

La elección de las condiciones de estas pruebas o ensayos, vienen definidas por las guías (*guidelines*) de las normas de la ICH, basándose en un análisis de los efectos de las condiciones climáticas en las tres regiones de la Comunidad Europea, Japón y Estados Unidos.

El Consejo de la ICH es el único que reúne a las autoridades reguladoras y a la industria farmacéutica para debatir los aspectos científicos y técnicos de los productos farmacéuticos y elaborar las directrices de la ICH.

Desde su creación en 1990, la ICH ha evolucionado gradualmente para responder a los avances cada vez más globales en el sector

farmacéutico, y estas directrices de la ICH son aplicadas por un número cada vez mayor de autoridades reguladoras. La misión de la ICH es lograr una mayor armonización en todo el mundo para garantizar que se desarrollen medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad, y que se registren y mantengan de la manera más eficiente posible en cuanto a recursos, cumpliendo al mismo tiempo con altos estándares.

Otras fuentes reconocidas para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos elaborados en hospitales es la guía francesa del *Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée* (GER-PAC), que se formó como grupo en 1998 y está constituido por farmacéuticos de hospital, profesores universitarios e investigadores. La guía titulada *Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations* es una herramienta muy útil para la gestión de los estudios de estabilidad centrados específicamente en el ámbito hospitalario. En el caso de desarrollar estudios de estabilidad más enfocados a preparados estériles, se pueden consultar los

protocolos normalizados del *National Health Services* (NHS) inglés, destinados a evaluar la estabilidad de preparados estériles que contengan moléculas químicas pequeñas (*A Standard Protocol for Deriving and Assessment of Stability. Part 1 – Aseptic Preparations [Small Molecules]*).

Para caracterizar la estabilidad de un medicamento, es fundamental desarrollar dos tipos de ensayos:

Ensayos fisicoquímicos:

Están destinados a verificar que las propiedades fisicoquímicas de las sustancias que componen el medicamento permanecen dentro del límite de especificaciones que dictan las farmacopeas, y para ello, se hace necesario la utilización de diversas técnicas analíticas y procedimientos que vienen descritos en las propias farmacopeas. Por tanto, si se realiza una revisión de la bibliografía publicada en análisis de impurezas y estudios de estabilidad de medicamentos, las técnicas más comúnmente utilizadas son las titrimétricas, las espectrofotométricas y las cromatográficas.

- **Técnicas titrimétricas y espectrofotométricas:**

Uno de los principales objetivos del estudio de estabilidad es cuantificar las impurezas orgánicas residuales, los productos de degradación inducidos por el estrés y los derivados relacionados de las impurezas. Pero para la mayoría de los casos, los métodos titrimétricos y espectroscópicos no son lo suficientemente sensibles. Debido a esta limitación, estos métodos no se utilizan para analizar muestras de estabilidad en la actualidad.

- **Cromatografía:**

Las pautas regulatorias actuales son muy estrictas con respecto a la cuantificación de impurezas en productos farmacéuticos. El método cromatográfico posee ventajas sobre otros en la separación de todos los compuestos en una sola pasada con buena selectividad, sensibilidad, exactitud, precisión y robustez. Por lo tanto, esta técnica se emplea ampliamente para desarrollar métodos indicadores de la estabilidad para la mayoría de los analitos, incluidos los compuestos no volátiles, sensibles al calor y altamente polares. Casi todos los métodos indicadores de estabilidad se desarrollan mediante el uso de un sistema de cromatografía líquida de ultra-rendimiento y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El monitoreo y control de impurezas son hoy en día una consideración obligatoria y más importante para las industrias farmacéuticas.

Las industrias farmacéuticas están surgiendo con el objetivo de desarrollar nuevos medicamentos con regularidad. El control de las impurezas garantiza la seguridad y la eficacia de los productos farmacéuticos. En el pasado, las determinaciones de pureza no se utilizaron para realizar todo tipo de sustancia farmacéutica, debido a la falta de técnicas instrumentales adecuadas. Pero con la aparición de las técnicas cromatográficas modernas, la identificación de impurezas se vuelve más fácil. Esto permite al fabricante identificar la posible ruta de degradación de los fármacos activos y elaborar una estrategia para minimizar su presencia en el producto final.

Las técnicas combinadas, como la cromatografía líquida asociada a espectrome-

tría de masas (LC-MS) y la cromatografía líquida asociada a espectrometría de resonancia magnética nuclear (LC-NMR), se emplean con frecuencia para identificar y caracterizar los productos de degradación en el programa de pruebas de estabilidad. Dichas técnicas permiten dilucidar la estructura de las impurezas, lo que ayuda a tomar las precauciones necesarias para mantenerlas dentro del límite deseado. La elucidación de la estructura de las sustancias de degradación es importante para identificar las impurezas que podrían formarse por encima del límite aceptable durante los estudios de estabilidad en tiempo real o a largo plazo.

Estas nuevas tecnologías analíticas se utilizan ampliamente para desarrollar métodos indicadores de estabilidad. Cualquier impureza desconocida observada durante el desarrollo farmacéutico, la prueba de degradación forzada y los experimentos regulares de estabilidad de los fármacos activos y sus productos, se aíslan y analizan con procedimientos cromatográficos, como el HPLC, la cromatografía en capa fina, cromatografía de gases, la electroforesis capilar, la cromatografía de intercambio catiónico y la cromatografía de fluidos supercrítica.

Las técnicas combinadas: detección de matriz de diodos de HPLC (DAD), LC-MS, LC-NMR y la cromatografía de gases-espectrometría de masas se emplean en caso de dificultades en el aislamiento de degradantes en forma pura. Diversas publicaciones discutieron el papel de las técnicas con guiones en el aislamiento e identificación de los productos de degra-

dación y las impurezas de los productos farmacéuticos.

De todas las técnicas propuestas, se van a desarrollar más profundamente las técnicas de separación cromatográficas, concretamente la cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

Otros parámetros que hay que controlar para garantizar la estabilidad fisicoquímica son: el pH, la osmolaridad, el control de partículas, la viscosidad, la claridad, el color, el olor, etc., y dependiendo de la forma farmacéutica concreta (Tabla 2). En esta tabla, se recogen los ensayos recomendados en diferentes formas líquidas.

Ensayos microbiológicos:

La estabilidad microbiológica o la resistencia al crecimiento microbiano se debe mantener de acuerdo con los requisitos especificados, según el preparado (estéril o no estéril). Los agentes antimicrobianos presentes conservan su eficacia dentro de los límites especificados. Para un preparado estéril, se espera que no haya gérmenes, mientras que para los preparados que no son obligatoriamente estériles, existen en las distintas farmacopeas límites de tolerancia en gérmenes aerobios, levaduras y límites para gérmenes específicos. La estabilidad microbiológica de las formas farmacéuticas debe demostrar, por tanto, que estos límites han de estar garantizados y controlados durante el tiempo de vida útil del producto.

Las distintas farmacopeas están armonizadas en la metodología para demostrar la



Tabla 2.
Ensayos recomendados
en diferentes formas
farmacéuticas líquidas.

	Soluciones orales	Soluciones dérmicas	Soluciones inyectables	Colirios
pH	XXX	XXX	XXX	XXX
Partículas	X		XXX	XXX
Osmolaridad	X		XXX	XXX
Viscosidad	XXX			X
Claridad	X	X	XXX	XXX
Color	X	XXX	XXX	XXX
Olor	X	X	X	X

estabilidad microbiológica tanto de preparados estériles como no estériles, siendo exactamente igual la fuente de partida para desarrollar un método específico. Una propuesta de tiempos de muestreo en estudios de estabilidad microbiológica se presenta en la Tabla 3.

En función de la naturaleza microbiológica del medicamento (estéril o no estéril):

Medicamentos estériles

Habría que realizar dos tipos de ensayos:

- **Ensayo de promoción del crecimiento:** es un procedimiento de validación previo al estudio que tiene como objetivo demostrar la capacidad de crecimiento de diversos microorganismos en el preparado a estudiar.
- **Ensayo de esterilidad:** en este caso, la farmacopea recomienda la utilización de dos técnicas, la técnica de filtración a través de una membrana o de siembra directa del producto a examinar en el medio de cultivo. En ambos casos, habría que incluir controles negativos apropiados. La técnica de filtración a través de una membrana se utiliza siempre que la naturaleza del producto lo permita, es decir, para preparaciones acuosas filtrables, preparaciones alcohólicas u oleosas y preparaciones miscibles o solubles en disolventes acuosos u oleosos, siempre que estos disolventes no tengan un efecto antimicrobiano en las condiciones del ensayo. Si el producto a examinar tiene actividad antimicrobiana, habría que efectuar el ensayo después de haberla neutralizado con una sustancia adecuada o por dilución con una cantidad suficiente de medio de cultivo.

Medicamentos no estériles

Para el desarrollo de estudios de estabilidad microbiológica de formulaciones no estériles, los ensayos son más extensos y específicos que para las formulaciones estériles. En este caso, la farmacopea recomienda hacer un ensayo de recuento microbiano y un ensayo para microorganismos especificados. En general, estos ensayos deben hacerse sobre los envases en condiciones de utilización reales, por tanto, habrá que ensayar sobre envases cerrados por el tiempo determinado que dure el estudio y, posteriormente, hacer extensivo el estudio a los envases una vez abiertos, emulándose en este caso la posología determinada del preparado para que sea lo más parecido posible a las condiciones de uso en una situación real. Los ensayos que habría que realizar son:

- **Ensayo de promoción del crecimiento:** al igual que para los medicamentos estériles, habría que hacerlo para los estériles con el mismo objetivo descrito anteriormente.
- **Ensayo de recuento microbiano:** este ensayo consiste en realizar el recuento de las bacterias mesófilas y de los hongos y levaduras que pueden crecer en condiciones aerobias. Estos ensayos están concebidos en primer lugar para determinar si una sustancia o preparación satisface una especificación establecida de calidad microbiológica. Obviamente, estos métodos no son aplicables a productos que contienen microorganismos viables como ingredientes activos. Pueden usarse procedimientos microbiológicos alternativos, incluyendo métodos automatizados, siempre que haya sido demostrada su equivalencia



Tiempo de inicio (T0)	Tiempos de muestreo							
0				24 h	72 h	5 d	7 d	
0				7 d	15 d	22 d	30 d	
0		7 d	15 d	30 d	45 d	60 d	3 m	
0	7 d	15 d	30 d	45 d	60 d	90 d	120 d	6 m
0	7 d	30 d	60 d	90 d	120 d	180 d	240 d	12 m

d: días; h: horas; m: meses.

Tabla 3.
Tiempos de muestreo en estudios de estabilidad microbiológica.

con el método de la farmacopea. Este procedimiento se debe desarrollar en condiciones que permitan evitar toda contaminación microbiana extrínseca del producto a examinar, y las precauciones tomadas para evitar la contaminación deben ser tales que no afecten a ninguno de los microorganismos que se han de detectar en el ensayo. Si el producto a examinar tiene actividad antimicrobiana, esta debe ser, en la medida de lo posible, eliminada o neutralizada, a través de inactivadores, en cuyo caso debe demostrarse su eficacia y la ausencia de toxicidad para los microorganismos. Si se utilizan sustancias tensioactivas para la preparación de las muestras, ha de demostrarse su ausencia de toxicidad para los microorganismos y su

compatibilidad con los inactivadores utilizados.

- **Ensayo de microorganismos específicos:** la presencia de determinados microorganismos en preparados no estériles puede reducir o incluso inactivar la actividad terapéutica del producto, y puede afectar negativamente a la salud del paciente. Por tanto, a la hora de la elaboración de una formulación o producto farmacéutico, es preciso garantizar una baja carga biológica de las formas farmacéuticas terminadas mediante la aplicación de ensayos específicos descritos en la farmacopea, las especificaciones de cada ensayo son específicos de la vía de administración y de la naturaleza del mismo.

5. Aspectos regulatorios de los estudios de estabilidad de medicamentos

Los estudios de estabilidad pueden clasificarse en:

- **Estudios de estabilidad de la ICH:** son estudios de estabilidad a temperatura y humedad controladas según la ICH en las condiciones de las zonas climáticas definidas.
- **Estudios de fotoestabilidad:** son estudios de estabilidad para evaluar la resistencia a la radiación luminosa.
- **Estudios de estabilidad en uso:** son estudios de estabilidad para la determinación de periodos de uso en productos multidosis o de reconstitución.
- **Estudios de estabilidad *on-going*:** son estudios de estabilidad en productos ya comercializados y que se encuentran distribuidos en el mercado.

A continuación, nos centraremos en los estudios de la ICH.

En 1990, nace la ICH como un proyecto conjunto entre las agencias reguladoras y

la industria. Su objetivo es mejorar a través de la armonización de sus reglamentos el proceso de desarrollo y registro de nuevos medicamentos en Europa, Estados Unidos y Japón. La ICH establece la normativa relativa a las condiciones en las que han de llevarse a cabo los estudios de estabilidad de nuevos principios activos y medicamentos en estos países (ICH Q1A a Q1F).

La condición climática cambia a medida que nos movemos por el mundo, lo que significa que esta es diferente en una parte diferente del mundo. La estabilidad del producto farmacéutico está influenciada por las condiciones climáticas. Por lo tanto, el estudio de estabilidad del producto farmacéutico debe estudiarse teniendo en cuenta las condiciones climáticas del país. Según las pautas de la ICH para estudios de estabilidad, el clima del mundo se divide en cinco zonas diferentes (zona I, II, III, IV). La zona IV se divide a su vez en dos, la zona IV-A y la zona IV-B (Tabla 4).

Como las zonas climáticas se diferencian en función de la temperatura y la humedad en las diferentes partes del mundo, la ICH

T04

Tabla 4.

Zona de estabilidad de la
Conferencia Internacional
de Armonización.

Zonas de estabilidad	Condición climática
Zona I	Zona templada
Zona II	Zona mediterránea/subtropical
Zona III	Zona seca caliente
Zona IV-A	Zona tropical caliente húmeda
Zona IV-B	Caliente/humedad más alta

ha definido diferentes condiciones de estabilidad para los estudios según la zona de estabilidad.

Las distintas condiciones de los estudios de estabilidad para un producto farmacéutico se detallan a continuación (Tablas 5-8).

Hay que tener en cuenta que la mayor parte de los estudios de estabilidad realizados en un servicio de farmacia hospitalaria, y publicados por la bibliografía especializada, desarrollan estudios en tiempo real (a largo plazo), en los que la duración del periodo de

estudio es mucho menor que para los medicamentos de fabricación industrial.

Por último, los estudios de estabilidad que se suelen desarrollar en los servicios de farmacia hospitalarios deben contar con unas condiciones experimentales básicas, como las descritas en la Tabla 9.

En definitiva, un estudio de estabilidad exitoso establece la vida útil del producto farmacéutico y las condiciones de almacenamiento apropiadas, pero también debe garantizar que los pacientes reciban un medicamento seguro, eficaz y de calidad.

T05

Tabla 5.
Condiciones para
ensayos de estabilidad a
largo plazo.

Zona de estabilidad	Temperatura	Humedad	Duración mínima
Zona I	21 °C ± 2 °C	45% HR ± 5% HR	12 meses
Zona II	25 °C ± 2 °C	60% HR ± 5% HR	12 meses
Zona III	30 °C ± 2 °C	35% HR ± 5% HR	12 meses
Zona IV-A	30 °C ± 2 °C	65% HR ± 5% HR	12 meses
Zona IV-B	30 °C ± 2 °C	75% HR ± 5% HR	12 meses

HR: humedad relativa.

T06

Tabla 6.
Condiciones para ensayos
de estabilidad intermedia
y acelerada.

Estudio	Condición de almacenamiento	Duración mínima
Intermedio	30 °C ± 2 °C/65% HR ± 5% HR	6 meses
Acelerado	40 °C ± 2 °C/75% HR ± 5% HR	6 meses

HR: humedad relativa.

T07

Tabla 7.
Condiciones para
ensayos de estabilidad
de medicamentos
refrigerados.

Estudio	Condición de almacenamiento	Duración mínima
A largo plazo	5 °C ± 3 °C	12 meses
Acelerado	25 °C ± 2 °C/60% HR ± 5% HR	6 meses

HR: humedad relativa.



Estudio	Condición de almacenamiento	Duración mínima
A largo plazo	-15 °C ± 5 °C/sin humedad	12 meses
Acelerado	5 °C ± 3 °C/sin humedad	6 meses

Tabla 8. Condiciones para ensayos de estabilidad de medicamentos congelados.



Parámetro	Descripción
Condiciones de almacenamiento	- Un medicamento debe evaluarse en condiciones de almacenamiento (con las tolerancias adecuadas) que comprueben su estabilidad térmica y, si procede, su sensibilidad a la humedad (HR) o la posible pérdida de disolventes. - Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento y el uso posterior. - En el desarrollo de un estudio de estabilidad, es el investigador el que debe de fijar las condiciones de almacenamiento de la formulación a estudiar, en función de las necesidades que tenga, generalmente de acuerdo a las recomendaciones de las guías ICH.
Formulación de estudio	- La formulación a estudiar, es decir, la preparación y el envase seleccionado, deben ser validados. - Al planificar un estudio de estabilidad, se asume como condición previa que se ha consultado la bibliografía disponible para establecer que la formulación no contiene incompatibilidades conocidas y que no hay interacciones conocidas entre el contenido y el envase, por ello, se deben tener muy bien caracterizados previamente todos los componentes de la formulación (naturaleza y origen) y también del envase en cuestión. - Si no hay datos disponibles, han de realizarse estudios preliminares.

Tabla 9. Parámetros y condiciones básicas en el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos.

(Continúa)

Formulación de estudio	- Los estudios de estabilidad tienen que realizarse preferentemente en un solo lote de fabricación, a fin de evitar la introducción de variabilidad derivada del proceso de fabricación. - El lote de prueba debe incluir al menos tres unidades, para obtener un mínimo de tres mediciones independientes. - Las unidades han de prepararse en condiciones que reflejen las circunstancias en las que se vaya a utilizar el producto, con los mismos volúmenes, y es preferible crear una unidad de preparación por punto de tiempo de muestreo. - Si no es posible utilizar unidades diferentes para cada punto de muestreo (por ejemplo, en el caso de un medicamento de elevado coste), se puede utilizar una unidad para todos los puntos temporales de muestreo, pero debe limitarse el volumen máximo de las muestras para no modificar en exceso la superficie de contacto entre el contenido y el recipiente. - Es posible que en los muestreos múltiples se produzca un fallo de sellado en el recipiente y que ello repercuta negativamente en la estabilidad del preparado, generalmente por contaminación microbiológica, lo que podría alterar las propiedades de la formulación. Las pruebas deben repetirse entonces tres veces, en preparaciones de diferentes lotes.
Duración del estudio	- Se recomienda realizar estudios en tiempo real, limitando el periodo de almacenamiento a un año, para mantenerse dentro de los límites aceptables con respecto a las prácticas hospitalarias normales. Una buena estrategia sería realizar los estudios de 3, 6, 9 o 12 meses, según el alcance y las necesidades sobre la formulación en cuestión.
Límite de estabilidad	- Se acepta que el límite de estabilidad de una formulación dada se establece cuando no hay cambios en la cuantificación del principio activo superiores al 10% con respecto a la cantidad nominal o declarada a T₀, o lo que es lo mismo, la concentración de principio activo se mantiene por encima del 90% con respecto a la cantidad nominal o declarada a T₀, aunque esto puede variar según las fuentes que consultemos. - Una aproximación válida podría ser tomar como referencia la monografía por especialidad farmacéutica concreta de la Farmacopea que más se aproxime a nuestra formulación de estudio, generalmente, tanto en la <i>United States Pharmacopeia</i> como en la <i>British Pharmacopeia</i>, suelen describir los límites inferiores y superiores en porcentaje con respecto a la cantidad nominal que deben cumplir las formulaciones para ser aceptadas como válidas.

HR: humedad relativa; ICH: Conferencia Internacional de Armonización; T₀: tiempo inicial.

6. Bibliografía

1. European Medicines Agency. Stability testing of new drug substances and products: ICH Topic Q1A(R2). International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. EMA; 2003.
2. United States Pharmacopeia. Chapter <1191> Stability considerations in dispensing practice. 40ª ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.
3. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Official. [Internet]. ICH. [Citado 25 Ago 2022]. Disponible en: <https://ich.org/page/quality-guidelines>
4. French Society of Clinical Pharmacy (SFPC), Evaluation and Research Group on Protection in Controlled Atmosphere (GERPAC). *Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations*. Part 1: liquid preparations. GERPAC; 2013.
5. NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee. *A Standard Protocol for Deriving and Assessment of Stability. Part 1 – Aseptic Preparations (Small Molecules)*. 5ª ed. NHS; 2019. [Citado 25 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/12/Stability-part-1-small-molecules-5th-Ed-Sept-19.pdf>
6. Bakshi M, Singh S. Development of validated stability-indicating assay methods--critical review. *J Pharm Biomed Anal*. 2002;28(6):1011-40.
7. Sengupta P, Chatterjee B, Tekade RK. Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review. *Int J Pharm*. 2018;543(1-2):328-44.
8. Bansal R, Saini B, Bansal Y, Bansal G. MS(n) , LC-MS-TOF and LC-PDA studies for identification of new degradation impurities of bupropion. *Biomed Chromatogr*. 2013;27(11):1387-97.
9. Trawiński J, Skibiński R. Studies on photodegradation process of psychotropic drugs: a review. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017;24(2):1152-99.
10. Singh S, Handa T, Narayanam M, Sahu A, Junwal M, Shah RP. A critical review on the use of modern sophisticated hyphenated tools in the characterization of impurities and degradation products. *J Pharm Biomed Anal*. 2012;69:148-73.
11. Skibiński R. A study of photodegradation of quetiapine by the use of LC-MS/MS method. *Open Chem*. 2012;10(1):232-40.
12. Skibiński R, Komsta Ł, Inglot T. Characterization of paliperidone photodegradation products by LC-Q-TOF multistage mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*. 2016;30(6):894-901.
13. Talluri MVNK, Kandimalla NR, Bandu R, Chundi D, Marupaka R, Srinivas R. Selective separation, detection of zotepine and mass spectral characterization of degradants by LC-MS/MS/QTOF. *J Pharm Anal*. 2014;4(2):107-16.
14. Association of South East Asian Nation. ASEAN Guideline on Stability of Drug Product. [Internet]. En: 9º ACCSQ-PPWG Meeting. Philippines, 21-24 Feb 2005. ASEAN; 2005. Disponible en: <https://www.fda.gov>

ph/wp-content/uploads/2021/03/ASEAN-Guidelines-on-Stability-of-Drug-Product-February-2005.pdf

Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.

15. United States Pharmacopeia. Chapter <62> Microbiological examination of nonsterile products: tests for specified microorganisms. 40ª ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.
16. United States Pharmacopeia. Chapter <1111> Microbiological examination of nonsterile products: acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use. 40ª ed.
17. United States Pharmacopeia. Chapter <61> Microbiological examination of nonsterile products-microbial enumeration tests. 40ª ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.
18. United States Pharmacopeia. Chapter <71> Sterility tests. 40ª ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2017.



Bayer

Bayer Hispania, S.L.

Avda. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí
Barcelona, Spain