



Universidad de Sevilla  
Facultad de Farmacia



# Medicamentos de Riesgo en el Hospital

Universitario Virgen Macarena:  
análisis de situación y plan de mejora



Bárbara Lara del Río



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

**Medicamentos de Riesgo en el Hospital**

**Universitario Virgen Macarena:**

**Análisis de situación y plan de mejora**

Alumna: Bárbara Lara del Río

Tutores: Manuel Cameán Fernández, Jesús Sánchez Bursón

Trabajo de carácter experimental

Prácticas tuteladas- FH – HUVVM

Sevilla, a 18 de junio de 2018

## Resumen

**Introducción:** la Formulación Magistral es un pilar clave para cubrir necesidades de determinados pacientes no cubiertas por los medicamentos industriales. No existen criterios legales que marquen altas exigencias de calidad en la preparación de medicamentos en hospitales. Entre las recomendaciones actuales sobre la preparación de estériles en centros sanitarios destacan: capítulo 797 de la Farmacopea Estadounidense, la Guía PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme*), “*Resolution CMRes(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*” y la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria (GBBP). Actualmente, la preparación de estériles por las unidades de enfermería no respeta las recomendaciones marcadas. El uso de sistemas automatizados para la preparación se abre paso en los servicios de Farmacia como método de mejora de la eficiencia.

**Objetivos:** aplicación de un análisis de riesgo a preparaciones que se realizan en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) y propuesta de mejoras en base a los resultados.

**Material y metodología:** la elección de las preparaciones a estudiar se ha hecho en base a fuentes de información internas del HUVVM. Se ha utilizado la matriz de riesgo propuesta por la GBPP para realizar el análisis de riesgo. Para contrastar resultados, se ha contado con la colaboración de expertos y calculado índice de concordancia.

**Resultados y discusión:** se estudian 99 preparaciones estériles, de las cuales se obtiene un 0% de riesgo Alto, 74% de riesgo Medio y 26% de Riesgo Bajo. La matriz de riesgos utilizada recomienda la elaboración centralizada de las de riesgo Medio. De estas, un 67% continúan elaborándose en planta. Las preparaciones candidatas para prepararse en Farmacia son las bolsas cardioplégicas, sueros de nefroprotección, sueros coadyuvantes de oncología y bombas de analgesia. Se estudia el uso de sistemas automatizados de elaboración.

**Conclusiones:** se insta a la realización de análisis de riesgo para mejorar la calidad de las preparaciones y la seguridad del paciente. El farmacéutico debe velar por el cumplimiento de estándares de manipulación de medicamentos en todas las áreas asistenciales del hospital.

**Palabras clave:** preparación de medicamentos, análisis de riesgo, matriz de riesgo, medicamentos estériles, seguridad en el paciente.

## Índice

Resumen .....	2
Índice .....	3
1 Introducción .....	4
1.1 El medicamento industrial: virtudes y carencias .....	4
1.2 La Formulación Magistral .....	5
1.3 Preparación de medicamentos estériles en hospital: marco legal.....	8
1.3.1 Capítulo 797 de la Farmacopea Estadounidense.....	8
1.3.2 Guía PIC/S .....	8
1.3.3 Resolución CM/Res(2016)1.....	8
1.3.4 Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria .....	11
1.4 Preparación de medicamentos estériles en unidades de enfermería.....	14
1.5 Sistemas automatizados de elaboración de medicamentos.....	15
2 Objetivos .....	15
3 Metodología .....	16
3.1 Materiales.....	16
3.2 Métodos .....	17
4 Resultados y discusión .....	18
4.1 Análisis de riesgo.....	18
4.2 Análisis de contraste .....	29
4.3 Preparaciones centralizadas en Farmacia .....	30
4.4 Propuesta de preparaciones a centralizar en Farmacia.....	30
4.5 Sistemas de preparación automatizados .....	31
5 Conclusiones.....	34
6 Bibliografía .....	35

# 1 Introducción

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios considera medicamentos los fabricados industrialmente, las fórmulas magistrales, los preparados oficinales y los medicamentos especiales previstos en dicha Ley (Ley 29/2006, 2006).

## 1.1 El medicamento industrial: virtudes y carencias

A partir del siglo XIX, la revolución industrial y el descubrimiento de nuevos inventos posibilitaron el inicio de la fabricación de medicamentos a escala industrial, trayendo consigo multitud de beneficios tales como un acceso más viable al medicamento para la Sociedad, una mayor eficiencia en la producción y la obtención de medicamentos más seguros y de mejor calidad. El desarrollo de esta industria siempre ha ido en paralelo con el conocimiento e innovación de los avances científicos y tecnológicos, obteniéndose avances en el campo con gran rapidez que, indudablemente, contribuyen a mejorar la calidad de vida de la Sociedad.

Los medicamentos de fabricación industrial resultan de un cuidadoso estudio donde se han analizado la anatomía y fisiopatología de la población de pacientes homogénea a la que va destinada. Estos procesos productivos están respaldados por una garantía de calidad gracias a atributos de homogeneidad, constancia de parámetros y estandarización del proceso que, además, permiten la reproducibilidad de los mismos y fiabilidad de los resultados. Los minuciosos controles a los que están sometidos estos procesos garantizan el cumplimiento de dichos atributos. La producción industrial es, además, infinitamente más eficiente que la preparación artesanal de medicamentos. El fabricante del medicamento debe contar previamente con una autorización de fabricación de la autoridad competente que garantiza que se cumplen las normas de correcta fabricación. De esta manera, se asegura que los medicamentos cumplen con las características legalmente exigibles: calidad, seguridad, eficacia, estar correctamente identificados y suministrar la información necesaria para una correcta utilización (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

Sin embargo, la figura del medicamento no está exenta de carencias aún en el siglo XXI. A pesar de la amplia gama de medicamentos industriales existentes y sus distintas presentaciones comerciales, no se cubre en su totalidad las necesidades de los pacientes, dado que van dirigidos a una población prácticamente homogénea, adulta, y no contemplada en la población diana de los ensayos clínicos que sustentan su posterior aprobación comercial.

¿Cuántos debates ha generado la industria farmacéutica por conflictos de intereses? Se le ha reprochado falta de sensibilidad por investigar prioritariamente aquello que es susceptible de ser rentable solo en términos económicos, falta de implicación en patologías prevalentes del tercer mundo -como la malaria-, y obstaculizar el acceso a medicamentos genéricos en los países subdesarrollados o en vías de crecimiento. Quizás se obre con cierta injusticia al resaltar tanta crítica negativa y cargar sobre una única espalda -la industria farmacéutica- toda la responsabilidad de la carencia o inaccesibilidad de los medicamentos por la población general. Probablemente, una mayor implicación de los Gobiernos y de la Sociedad -que es quién los escoge, al menos en las democráticas- en los apoyos a la investigación e innovación devengaría en el medio plazo mejores resultados en Salud y una mayor equidad de acceso a la misma.

De cualquier forma, por una o múltiples causas y circunstancias de proceder, se derivan lagunas terapéuticas no cubiertas cuya expresión real más patente la encontramos en el abordaje terapéutico de las enfermedades raras; indicaciones no aceptadas en ficha técnica, formas de dosificación inadecuadas para los pacientes pediátricos, dosis o pautas posológicas diferentes a las recogidas en los prospectos oficiales, vías de administración no contempladas en los dossiers y comorbilidades no exploradas en los ensayos clínicos.

Ante esto, la formulación magistral tiene hoy en día vigencia, y un papel fundamental en la resolución de tratamiento terapéutico a determinados pacientes o grupo de pacientes. La implicación del farmacéutico en la elaboración de fórmulas magistrales adaptadas a estos pacientes tiene un protagonismo esencial, pero también una responsabilidad que mana de los requisitos exigidos sobre la calidad y seguridad de los preparados a dispensar.

## 1.2 La Formulación Magistral

A continuación, se desgranar determinados conceptos necesarios para comprender de manera uniforme la Formulación Magistral:

- ❖ **Formulación magistral:** preparación de un medicamento individualizado destinado a un paciente, por un farmacéutico o bajo su dirección, prescrito por un facultativo, dispensado en una farmacia o servicio de farmacia y dando información al usuario (Ley 29/2006, 2006). Para su dispensación, se requiere la preceptiva receta médica.
- ❖ **Preparado oficial:** medicamento elaborado por un farmacéutico o bajo su dirección, enumerado y descrito por el Formulario Nacional (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2015), destinado a la dispensación directa a los pacientes de la farmacia o servicio de

farmacia en el que se elabora (Ley 29/2006, 2006). Se destina a patologías menores y no precisa receta médica.

- ❖ En el **Formulario Nacional** se recogen las **fórmulas magistrales tipificadas** -entendiendo como tal aquella fórmula recogida en el Formulario Nacional, dado su frecuente uso y utilidad y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías e indicaciones, así como las materias primas de las que se componen; y las normas de correcta preparación y control de cada uno de ellos, con la finalidad de contribuir a normalizar la formulación de acuerdo a los estándares de calidad requeridos- (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2015).
- ❖ **Preparaciones para stock:** aquellas que se elaboran con antelación y se almacenan (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

Cumplir con los requisitos de calidad en cada fórmula elaborada debe constituir la máxima premisa del farmacéutico responsable, pues le permitirá velar por los intereses del paciente -entendiendo como tal la eficacia de la fórmula- y su seguridad. Las **normas de correcta elaboración y control de calidad** describen las condiciones generales mínimas (de personal, utillaje, locales, documentación, materias primas, material de acondicionamiento, elaboración, control de calidad y dispensación) que deben reunirse para la consecución de dicho fin (Real Decreto 175/2001, 2001).

Las fórmulas magistrales se elaboran a partir de materias primas. Todas aquellas sustancias que se emplean en la fabricación de un medicamento, ya sean activas -principio activo- o inactivas -excipientes-, deben tener acciones e indicaciones aprobadas legalmente en España (Ley 29/2006, 2006). Mucho se ha discutido sobre la oportunidad de elaborar fórmulas magistrales partiendo de especialidades farmacéuticas, favorecido por la falta de concreción en la normativa profesional. Fue Andalucía, la que de manera explícita en la Ley de Ordenación Farmacéutica de Andalucía (LOFA) (Ley 22/2007, 2007), recogió en su articulado los casos excepcionales de manipulación de estas especialidades farmacéuticas con el fin de adaptarlas a las necesidades específicas del paciente (Ley 22/2007, 2007):

- ❖ En caso de desabastecimiento de alguna sustancia medicinal.
- ❖ Cuando en la prescripción se especifique la necesidad de cambiar la forma galénica debido a la situación clínica del paciente.
- ❖ Cuando se indique en la receta, de manera justificada, un cambio en la dosis; al no existir ninguna presentación que se ajuste a las necesidades del paciente.

A pesar de ello, este articulado fue recurrido y reprobado por el Tribunal Superior de Justicia de Andalucía, por lo que nos encontramos de nuevo en la situación de partida: actualmente en Andalucía no se puede disponer de especialidades para la elaboración de fórmulas magistrales. No se han emitido por la inspección farmacéutica disposiciones o circulares que normalicen la situación, solo se sabe que no se factura con cargo a la Seguridad Social dichas recetas, y deja como salida su preparación por los Servicios de Farmacia Hospitalarios.

Formando parte de la formulación magistral, el área de Farmacotecnia del hospital elabora preparados estériles, parenterales en su mayoría, en lo que se denomina “Unidad de Mezclas Intravenosas”. Estos preparados son elaborados de manera centralizada por el Servicio de Farmacia por motivos de seguridad, calidad y eficiencia. En la mayoría de los casos son productos “listos para usar”, evitándose manipulaciones ulteriores del producto en área asistenciales. Se preparan mezclas complejas, ya por el alto número de componentes, caso de las nutriciones parenterales; como por el grado de precisión requerida en las diluciones seriadas de sustancias muy potentes. En numerosas ocasiones son razones de eficiencia las que determinan su elaboración centralizada, como pueden ser las inyecciones intravítreas y otros preparados intravenosos. Por supuesto, los preparados citotóxicos, como citostáticos y otros fármacos peligrosos, obligan por razones de seguridad de los manipuladores a su preparación centralizada.

Cabe resaltar que el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, vino a solventar lagunas legales en cuanto al uso de preparados comerciales como base para la adaptación del medicamento al paciente, y también a poner énfasis en la mejora de los costes medioambientales. Así, en la parte justificativa de su preámbulo dice “Así, los últimos datos de gestión medioambiental de residuos de medicamentos ponen de manifiesto los preocupantes costes de destrucción de productos desechados sin utilizar o de unidades excedentes de las pautas terapéuticas establecidas, que no sólo confirman la necesidad de mejorar la eficiencia en el proceso de prescripción, dispensación y uso de medicamentos, sino que alertan de los preocupantes costes medioambientales derivados” (Real Decreto-ley 16/2012, 2012).

Además, el fraccionamiento, dilución, reacondicionamiento y otras manipulaciones de medicamentos industriales no solo resultan beneficiosos para determinados pacientes, también se contribuye con ello a mejorar la sostenibilidad financiera del sistema sanitario. El gasto sanitario ha ido en aumento en los últimos años. Conscientes de la problemática, los servicios de farmacia de muchos hospitales proponen intervenciones con el fin de preservar los principios



universales de nuestra sanidad. Aprovechando parte de los medicamentos industriales ya existentes, se ahorran costes en excipientes, materiales de acondicionamiento, etc.

### 1.3 Preparación de medicamentos estériles en hospital: marco legal

A diferencia de lo que ocurre con los medicamentos de fabricación industrial, el marco legal vigente no contempla unos niveles de exigencias tan altos para la preparación de medicamentos en centros sanitarios. Profundizando más, se observa que tampoco existen recomendaciones o normas que armonicen la actividad en Europa. En la práctica se observa una marcada diferencia en el proceso de preparación en los distintos hospitales, y, por ende, una marcada diferencia en la calidad y seguridad de los preparados, que revela la necesidad de aunar normas y fundamentos legales universales.

Revisando la bibliografía existente a cerca de la preparación de medicamentos en diversos países, encontramos varios documentos en los que se reflejan recomendaciones y consejos para una preparación de calidad, sin embargo, como se menciona anteriormente, ninguno de ellos armonizados. Se exponen brevemente en orden cronológico.

#### 1.3.1 Capítulo 797 de la Farmacopea Estadounidense

La primera vez que se fijan estándares aplicables para la preparación de compuestos estériles es en el capítulo 797 de la Farmacopea Estadounidense (*United States Pharmacopeia -USP-*, entidad no gubernamental que regula oficialmente los medicamentos, estableciendo los estándares de calidad). La USP propone el capítulo 797 sobre preparación magistral de preparaciones estériles con el objetivo de disminuir la potencial contaminación microbiana que se puede dar en la elaboración de los productos farmacéuticos estériles y que compromete la salud de los pacientes (*The United States Pharmacopeial Convention, 2009*).

#### 1.3.2 Guía PIC/S

Paralelamente, en abril de 2008 se lanza la Guía PIC/S de Buenas Prácticas en la Preparación de Medicamentos en los Establecimientos Sanitarios. Su principal objetivo es llevar a cabo el desarrollo internacional, la implantación y el mantenimiento de estándares de *Good Manufacturing Practices -GMP* de aquí en adelante- (PIC/S, 2014).

#### 1.3.3 Resolución CM/Res(2016)1

En octubre de 2010, el Comité de Expertos en Estándares de Calidad y Seguridad en Prácticas Farmacéuticas y Atención Farmacéutica del Consejo de Europa realizó una encuesta para

evaluar los estándares de calidad y seguridad en la preparación de medicamentos en farmacias de los distintos países europeos (Scheepers et al., 2010). Las conclusiones de la encuesta fueron las siguientes:

1. Existe una gran variabilidad entre países en cuanto a garantía de calidad y estándares de práctica en la fabricación de medicamentos.
2. Existe una brecha en la garantía de calidad de los productos fabricados en las oficinas de farmacia y los de fabricación industrial.
3. Existe una brecha entre los productos fabricados en farmacias y los reconstituidos en salas del hospital.

A raíz de esta encuesta, los representantes de los Estados parte en el Convenio sobre la elaboración de una Farmacopea Europea del Consejo de Europa ven necesario promover la armonización entre los criterios de calidad y seguridad en la elaboración de medicamentos en farmacias y hospitales. Nace así la Resolución CM/ResAP (2011)1, actualizada en junio de 2016 a la *Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients* (Comitte of Ministers, 2016). Las susodichas guías pretenden orientar en el proceso para que los medicamentos, preparados para su suministro directo a los pacientes, cumplan con los criterios de calidad necesarios para su utilización (*Committe of Ministers, 2016*).

La Resolución se aplica a los medicamentos de uso humano, ya sea en forma de materia prima, o como preparaciones farmacéuticas extemporáneas o de stock (*unlicensed pharmaceutical preparations*); y a la reconstitución de medicamentos en los centros sanitarios (*Committe of Ministers, 2016*).

Este documento reconoce la elaboración de medicamentos en las farmacias como actividad indispensable para cubrir las necesidades de cada paciente. Cerciorar la seguridad del paciente y alcanzar el objetivo terapéutico requieren que los medicamentos preparados reúnan criterios específicos de calidad, seguridad y eficacia; por lo que el Consejo de Europa recomienda a los países miembros el seguimiento de las directrices establecidas en la Resolución, para evitar diferencias de calidad y seguridad entre los medicamentos elaborados a nivel industrial y aquellos preparados en oficinas de farmacia y hospitales (*Committe of Ministers, 2016*).

La Resolución europea CM/Res(2016)1 comunica que “todas las preparaciones farmacéuticas estériles, antes de ser preparadas por primera vez en un establecimiento sanitario, deberán someterse a un análisis de riesgo para determinar cuáles son las condiciones de preparación

óptimas para minimizar posibles errores”. El análisis del riesgo implícito en cada preparación a través de una matriz de valoración será útil para la posterior toma de decisiones. La matriz constará de diversos criterios o variables a valorar de forma gradual de manera cuantitativa o nominal, acotando ciertos niveles que una vez rebasados establecerán los niveles de riesgo. La CM/Res(2016)<sup>1</sup> introduce una matriz de modelo numérico, frente a la proposición de matriz cualitativa que hace la USP (*The United States Pharmacopeial Convention*, 2009). Esta asigna un nivel de riesgo (bajo, mediano o alto) según las condiciones en las que se haya preparado. Estas condiciones tienen en cuenta la probabilidad de contaminación microbiana, física o química (*Committe of Ministers*, 2016).

La reconstitución de productos medicinales no se considera generalmente un proceso en el contexto de las preparaciones farmacéuticas consideradas como fórmulas magistrales. La Resolución recomienda que se lleven a cabo preferentemente en servicios de farmacia, donde se asegure la preparación segura de productos estériles. Las reconstituciones consideradas de bajo riesgo se pueden realizar en las salas de quirófano. Será el centro sanitario quien decida y documente esta decisión en base a criterios como la complejidad de la preparación, los equipos e instalaciones disponibles, la naturaleza del producto y la formación del personal. No obstante, se debe tener en cuenta que es responsabilidad del servicio de farmacia dotar a enfermería de las especificaciones técnicas necesarias para la preparación de todos los medicamentos que se manipulen en la planta, pues es el farmacéutico el garante último de la manipulación de los medicamentos en el Hospital (*The United States Pharmacopeial Convention*, 2009).

Será el farmacéutico responsable del servicio de farmacia el que supervise los procedimientos que se llevan a cabo para preparar los medicamentos, así como el encargado de calificar la valía de las personas designadas para realizar dichas tareas. Para la consecución de este fin, la dirección del hospital debe dotar al servicio de farmacia de los recursos materiales y personales necesarios, y este debe tener correctamente implantado el sistema de calidad, incorporando las buenas prácticas de preparación de medicamentos (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014). En el caso de que la preparación extemporánea sea de bajo riesgo y, por tanto, se pueda realizar en las zonas de preparación de las unidades de enfermería en planta, el proceso de preparación deberá llevarse a cabo conforme a instrucciones previamente aprobadas por el servicio de farmacia, y que incluya: descripción del procedimiento, dosis, concentración de principio activo, estabilidad de la preparación, condiciones de conservación, medidas de protección durante la administración, velocidad de administración, diluyente y dilución final cuando proceda (*Committe of Ministers*, 2016).

#### 1.3.4 Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria

En 2012, se adapta la normativa española a la Resolución 2011(1) y se establece un marco legal en España con el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, en cuyo artículo 7 establece los preceptos que se deben seguir para la acreditación los servicios de farmacia hospitalarios, demostrando de este modo que los medicamentos se elaboren siguiendo buenas prácticas, dada la exigencia de personal capacitado, de instalaciones adecuadas y procedimientos adaptados a la nueva normativa (RD-ley 126/2012, 2012).

Así, surge la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia de Hospital, que dice así: “Las buenas prácticas de preparación de medicamentos son la parte de la garantía de calidad que asegura que la preparación de los medicamentos en los hospitales se realiza de acuerdo con unas normas de calidad apropiadas con el fin último de proteger al paciente” (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

La Guía no presenta carácter obligatorio, pues no se ha recogido en ningún texto legal de la forma adecuada. Es de carácter orientativo. En su elaboración han participado expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y miembros de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) a partir de las pautas recomendadas por instituciones supranacionales (Consejo de Europa y PIC/S) (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

La Guía se aplica a la preparación de medicamentos, tanto extemporáneos como preparaciones de stock, por los servicios de farmacia o bajo su tutela en hospitales, para adecuarlos y prepararlos para su administración. Esta adaptación de los medicamentos incluye operaciones como el fraccionamiento, personalización de dosis y reconstitución para obtener medicamentos listos para su administración, así como otras maniobras de manipulación y transformación (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014). Y siempre bajo las premisas contempladas en el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, sobre control de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales (RD 175/2001, 2001).

La calidad debe asegurarse durante todo el proceso de preparación, no solo en el producto final. Para ello, la preparación de medicamentos debe incluir los principios de gestión de riesgos para la calidad (*Quality Risk Management*, QRM) y la calidad por diseño (*Quality by design*, QbD) (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

La **QRM** es un proceso sistemático mediante el cual, a lo largo del ciclo de vida del medicamento, se valoran, controlan, revisan y comunican los riesgos con el fin de garantizar la calidad de la preparación. Para determinar el nivel de garantía de calidad, antes de preparar un medicamento se debe realizar una evaluación de los riesgos asociados. Este es el primer paso en la gestión de riesgos, y se puede llevar a cabo mediante los modelos de decisión o matrices propuestos en la Guía. Debe quedar documentado (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

La **QbD** permite, conociendo los productos de partida, las necesidades del paciente y el proceso de preparación, predefinir unos objetivos del control del proceso y del análisis de riesgo para garantizar la calidad, eficacia y seguridad del producto (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

La Guía se estructura en nueve apartados y seis anexos, en los que cabe destacar los capítulos dedicados a personal, instalaciones y equipos, documentación y preparación. De esta última se puede extraer los siguientes párrafos (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014):

- ❖ Las operaciones de preparación de medicamentos deben llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas para garantizar la calidad de la preparación. Deben llevarse a cabo por personal cualificado y formado, siguiendo unas instrucciones escritas y deben quedar documentadas. El farmacéutico es el responsable de garantizar que el proceso de preparación se lleva a cabo teniendo en cuenta las premisas de calidad, así como que estas también están presentes en la preparación final.
- ❖ Las preparaciones que se realizan en hospital pueden ser para stock o extemporáneas. Las preparaciones para stock deben realizarse en el servicio de farmacia, mediante un procedimiento normalizado y validado por un farmacéutico; mientras que las preparaciones extemporáneas pueden prepararse en las unidades de enfermería en planta si, tras la evaluación de los riesgos, que debe quedar documentada, resulta como riesgo bajo.
- ❖ Evaluación de los riesgos de una preparación: se debe realizar una evaluación de los riesgos asociados a cada preparación para poder determinar el nivel de garantía de calidad que debe tener el proceso de preparación. La evaluación de los riesgos se realiza con la matriz que presenta la Guía. Esta matriz permite clasificar la preparación en riesgo bajo, medio o alto a través de seis variables. A cada criterio le corresponde un factor alfabético según el grado del riesgo. El nivel de riesgo se obtiene por el conjunto de estos factores. En función de este nivel, se decide dónde y cómo han de prepararse los medicamentos.

Los seis criterios que se evalúan son (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014):

1. Proceso de preparación.
2. Vía de administración.
3. Perfil de seguridad del medicamento.
4. Cantidad de unidades preparadas.
5. Distribución de la preparación.
6. Susceptibilidad de contaminación microbiológica. Las sustancias que puedan funcionar como nutrientes de los microorganismos serán las más susceptibles de contaminarse.

El riesgo se mide de forma cualitativa, estableciendo un factor alfabético a cada criterio, en el que la A constituye el menor riesgo y la D el mayor. Mediante la combinación de las letras, se obtiene un nivel de riesgo (bajo, medio o alto). El nivel de riesgo estipula las condiciones de la zona de preparación, los plazos de validez y las condiciones de conservación del preparado (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014). Con esta información, se establece el sistema de calidad que debe aplicarse para optimizar la calidad, eficacia y, sobre todo, seguridad de la preparación.

En su segundo anexo, la Guía propone recomendaciones adicionales específicas para las preparaciones estériles. La preparación de estos medicamentos debe hacerse en salas blancas con aire filtrado a través de filtros con eficacia para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de partículas. Las salas blancas se clasifican en niveles según las actividades que en ella se realicen y los productos a preparar (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

El anexo 6 continúa con recomendaciones específicas para preparación de estériles, pero esta vez dirigidas a la preparación en unidades de enfermería. La preparación fuera de las zonas estériles solo está autorizada para preparaciones de bajo riesgo, excepto en casos de urgencia. Entre preparaciones de bajo riesgo autorizadas, fundamentalmente se incluyen la reconstitución de viales mediante sistemas cerrados y la dilución de un principio activo previa a su administración (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

El ambiente donde se prepare debe ser una “zona diferenciada de preparación de medicamentos” en la planta o unidad de enfermería. Debe estar separada de zonas de corrientes de aire y movimiento de personas, así como de comidas y muestras de sangre y otros fluidos. Se debe asegurar la desinfección diaria de la superficie de trabajo y la ausencia de materiales contaminantes (por ejemplo, desechos de preparaciones destinadas a otros pacientes) o que suelten partículas (madera, cartón, ...). Todas las preparaciones deberán estar correctamente identificadas, tal y como las preparadas en el servicio de farmacia. Están exentas de esta norma las inyecciones en bolo que se administrarán justo después de prepararse (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

Un pilar fundamental en la calidad de las preparaciones es la destreza del personal que interviene, directa o indirectamente, en la elaboración. Condición *sine qua non* para esta destreza es un conocimiento fundamental, incluido en los cursos de formación de personal dirigidos a farmacéuticos del Servicio de Farmacia, enfermeros y técnicos en farmacia que intervienen en la preparación y personal de limpieza (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

#### 1.4 Preparación de medicamentos estériles en unidades de enfermería

En diciembre de 2013, el grupo de trabajo de Farmacotecnia de la SEFH realizó una encuesta al personal de enfermería de 500 centros hospitalarios del país para averiguar la situación de las condiciones de preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería. Destacó la ausencia de zonas designadas para la preparación en las unidades, la falta de protocolos sobre qué preparados estériles son los que pueden prepararse o no en planta y la escasez de normas sobre vestimenta y comportamiento del personal para asegurar la esterilización. Se constató la necesidad de aplicar recomendaciones contrastadas que aseguren la asepsia de las preparaciones y disminuyan los errores de medicación (Martín de Rosales et al., 2014).

Según el ISMP (Instituto para el Uso seguro de los Medicamentos) y otras sociedades expertas en calidad, el 56% de los errores de medicación están relacionados con los medicamentos estériles inyectables, siendo el tipo de medicamento más repetidamente implicado en este tipo de errores. Esto se debe al potencial riesgo de contaminación microbiológica que conllevan (AJHP, 2003), sumado a la complejidad de su preparación. Hay evidencias que corroboran el aumento del riesgo para los pacientes cuando los inyectables son preparados en unidades clínicas (Cousins et al., 2005) (Taxis y Barber, 2003) (Beany y Goode, 2003). Por ello, desde hace años han surgido guías y documentos de consenso a nivel internacional que recomiendan que la preparación de medicamentos estériles parenterales se realice de forma centralizada en el servicio de farmacia (Audit Comission, 2001). Sin embargo, estos siguen preparándose en planta por el personal de enfermería (Black et al., 2007).

Otro paso importante es formalizar qué preparados estériles de bajo riesgo pueden realizarse en las unidades de enfermería en planta y cuáles deben centralizarse en los servicios de farmacia. Esto se consigue mediante la herramienta de análisis y decisión diseñada y validada por el grupo de Farmacotecnia de la SEFH en la GBPP, basándose en la resolución europea. Además, la responsabilidad dotar al personal de enfermería de las especificaciones necesarias para la correcta preparación de los medicamentos que se manipulen en planta recae sobre el servicio de farmacia (Martín de Rosales et al., 2014).

## 1.5 Sistemas automatizados de elaboración de medicamentos

Si hasta ahora se ha argumentado la necesidad de realizar un Análisis de Riesgo sobre las preparaciones que se elaboran en el medio hospitalario como medio de garantizar la calidad de estas, otra variable que puede contribuir a la mejora en seguridad y calidad es el concurso de las nuevas tecnologías en los procesos de producción. Prueba de ello es la cada vez más creciente implantación de los denominados “sistemas automatizados”, conjuntos de software y hardware que permiten reemplazar una operación manual sin disminuir la calidad del producto final o el control del proceso, e incluso aumentarlos al discriminar el error humano. Así, estos sistemas facilitan el control, la trazabilidad y la seguridad del proceso de preparación. Pueden ser sistemas informáticos para gestionar la prescripción, la documentación de la preparación, así como su registro, etiquetado y dispensación (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

También existen sistemas para la preparación de medicamentos (bombas volumétricas, robots, etc.). Y otros sistemas para controlar parámetros (humedad, presiones, temperaturas, etc.). Existen también sistemas que permiten mejorar la trazabilidad en la preparación de formulaciones mediante el registro de los materiales de partida, pesadas y medidas (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

El acceso a estos sistemas debe estar restringido a personal autorizado y siempre debe disponerse de un manual de usuario. Será el farmacéutico responsable el que garantice la formación inicial y continuada del personal que use los sistemas. El sistema debe estar validado por el farmacéutico antes de su uso, y ante cualquier modificación se debe revalidar. De forma periódica, se deberá medir el correcto funcionamiento del sistema a través de indicadores y documentarlo (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

El presente trabajo pretende explorar qué preparados estériles podrían elaborarse de manera centralizada en la Unidad de Farmacotecnia de la UGC Farmacia del Hospital Virgen Macarena, y describir diversas alternativas en sistemas de llenado automatizados que podrían ayudar en la consecución de preparados más seguros y de calidad.

## 2 Objetivos

Aplicar un análisis de riesgo a preparaciones estériles que se elaboran en el HUVVM y proponer mejoras en su elaboración para minimizar la contaminación microbiana y los errores en la preparación.



## 3 Metodología

### 3.1 Materiales

En la realización de análisis de riesgo se ha recurrido al modelo de decisión o “matriz de riesgo” para preparados estériles contenida en la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Hospital, avalado por la SEFH (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014). Para la estructuración y registro se empleó el *software online* disponible en la web del Grupo de Farmacotecnia de la SEFH, que permite registrar las fórmulas y guardar las matrices resultantes para su posterior visualización (SEFH, 2015).

En fuentes para selección de preparados estériles se tuvo en cuenta los registros históricos del Libro Formulario del laboratorio de Farmacotecnia, las peticiones recogidas por prescripción electrónica “Unidosis” o del sistema de gestión del Hospital Virgen Macarena y referencias bibliográficas que contemplan experiencias de preparación en el ámbito de Farmacotecnia. Se consultó también a profesionales de áreas asistenciales no cubiertas por la prescripción electrónica “Unidosis” como posibles clientes potenciales: UCI, quirófanos, unidad del dolor (UDAP), oftalmología entre otros.

Para la argumentación justificativa se consultó diversas guías y recomendaciones internacionales, normativas contenidas en leyes y reales decretos de carácter estatal y autonómico, además de emplear soporte documental del Formulario Nacional (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2015) y el capítulo 797 de la USP, Farmacopea Estadounidense (*The United States Pharmacopeial Convention*, 2009).

Como soporte documental que completara datos de reconstitución, dilución, tiempo de administración, efectos secundarios, rango terapéutico, estabilidad de las mezclas y conservación de los preparados; se consultó las fichas técnicas extraídas de la AEMPS a través de CIMA (AEMPS, 2017), la Guía de medicamentos vía parenteral del Servicio de farmacia Son Espases (Hospital Universitario Son Espases, 2014), el libro de preparación de medicamentos para oftalmología de Alonso Herreros (Alonso Herreros, 2003) y bases de datos específicas sobre estabilidad de medicamentos: Stabilis® 4.0 (InfoStab, 2018), Trissel’s® 2.0 (Trissel, 2018) y Micromedex® (Micromedex, 2018). Por otro lado, para completar la investigación se emplearon los artículos disponibles en *Pubmed* con las palabras clave “preparación”, “medicamentos”, “parenteral”, “estabilidad” y “reconstitución”.

## 3.2 Métodos

Originalmente, se pensó hacer un cribado de todas las preparaciones parenterales estériles que se elaboran en el hospital. Sin embargo, al comenzar a hacerlo se observó que la ficha técnica de cada medicamento no siempre contempla todos los usos que la realidad diaria demanda: vías, dosificaciones, diluciones, mezclas, incluso edades y patologías que se contemplan como *off label* de ficha técnica. Por tanto, el punto de mira se redirigió hacia aquellas preparaciones más complejas, de uso casi diario y que por experiencia propia o por conocimiento documental, resultaron seleccionadas y consideradas a priori ser contempladas como preparaciones de riesgo. Los preparados seleccionados se agruparon en los siguientes grupos:

- ❖ Preparados en cuya elaboración se precise más de una sustancia simple en su vehículo.
- ❖ Preparaciones en cuya elaboración se precise diluciones seriadas.
- ❖ Preparados conteniendo sustancias muy activas y de estrecho margen terapéutico o administrados por vías muy selectivas: intratecal, intravítrea, intradural.

La matriz de riesgo tiene en cuenta seis criterios para establecer el nivel de riesgo de la preparación, siendo sus fundamentos los siguientes (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014):

1. **Proceso de preparación:** entrañando más riesgo aquellas preparaciones cuya composición sea más compleja, que requieran más cálculos matemáticos, más maniobras; o las que sufran procesos fisicoquímicos que puedan dificultar la preparación, tales como precipitaciones, formación de espuma, turbidez, disolución complicada, ... Todo ello conlleva un mayor riesgo de error humano.
2. **Vía de administración de la preparación:** siendo las más peligrosas aquellas en las que se requiera campo estéril o en las que intervienen sistemas y órganos vitales, ya que el riesgo de contaminación microbiana entrañaría más peligros.
3. **Perfil de seguridad del fármaco:** se clasificarán según las consecuencias de una sobredosis del mismo, si son vesicantes, corrosivos, mutagénicos, carcinogénicos, infecciosos, ... En estos casos, un error humano conllevaría peores consecuencias.
4. **Cantidad de unidades preparadas:** hay mayor riesgo si se preparan más de 25 unidades por lote, por una mayor probabilidad de contaminación.
5. **Susceptibilidad de contaminación microbiológica:** presentan mayor susceptibilidad aquellas preparaciones que se hacen a partir de productos no estériles o se transfieren mediante sistemas abiertos. También influye el tiempo de administración y la presencia o no de conservantes.
6. **Distribución de la preparación:** el riesgo aumenta si el preparado se realiza para centros diferentes del que lo elabora.

A cada categoría se le asignará un factor alfabético que indicará qué riesgo le supone a la preparación; siendo A el factor que indica el mínimo de riesgo y D el máximo. La combinación de los factores resultantes en los seis criterios da lugar al nivel de riesgo. Este queda expresado como una combinación de seis letras, una por cada criterio, y de cuya traducción se deduce el nivel de riesgo. En la siguiente tabla, según guía SEFH, se contemplan tres niveles de riesgo: Alto, Medio y Bajo (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

Para cada preparado, si el conjunto de seis letras contiene una letra D se considerará de riesgo Alto. Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B, se considerará riesgo Medio, y si el conjunto contuviera menos de tres B se considerará preparación de riesgo Bajo. Si dentro de una misma categoría, existen varias posibilidades para una preparación, se ha establecido el juicio de elegir la de mayor riesgo. En función del riesgo obtenido, se establecen las condiciones de la zona de preparación, los plazos de validez y sus condiciones de conservación.

Para la robustez del método, se procedió a contraste de resultados repitiendo evaluación con la colaboración de expertos en el campo del Servicio de Farmacia del HUVM. Se calcularon índices de concordancia inter-observador.

Los resultados se expresan de forma tabulada, contemplándose servicio de origen, preparado, nivel de riesgo, condiciones de preparación y conservación y caducidad recomendada.

Como pautas de mejora se sugiere la recomendación de preparación centralizada en el Servicio de Farmacia para los preparados con valoración de riesgo Medio y Alto. Otra pauta recomendada es la utilización de dispositivos de llenado automatizados en la elaboración de los preparados. Se exponen brevemente algunas de las alternativas de mercado disponibles en España sobre instrumentación orientada al llenado aséptico de preparaciones estériles y las posibles utilidades en nuestro hábito de fabricación.

## 4 Resultados y discusión

### 4.1 Análisis de riesgo

Antes de exponer los resultados, se debe destacar que no se han tenido en cuenta las preparaciones de citostáticos por estar asumido que deben de elaborarse de manera centralizada en condiciones de presión negativa en un entorno de sala blanca; y así se prepara, en general, en todos los hospitales de España. En el año 2017, en el Hospital Virgen Macarena se atendieron a 1.786 pacientes oncológicos, elaborándose 20.669 preparaciones de medicamentos antineoplásicos.

Gracias a la contribución de enfermeros, se adquirieron datos significativos, como protocolos de preparación, algunas prácticas oficiosas y el número de preparaciones realizadas al mes. La colaboración interprofesional ha sido esencial para la consecución de este trabajo.

Se recopilaron un total de 99 preparaciones, de las que, una vez analizadas, se obtuvieron los siguientes resultados:

- ❖ De riesgo Alto: 0
- ❖ De riesgo Medio: 73
- ❖ De riesgo Bajo: 26

En la figura 1 se expresan los resultados obtenidos en líneas generales:

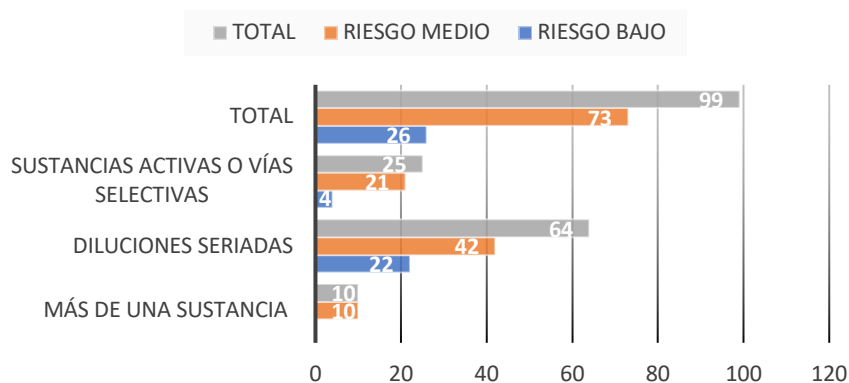


Figura 1: preparaciones de riesgo Bajo/ Medio

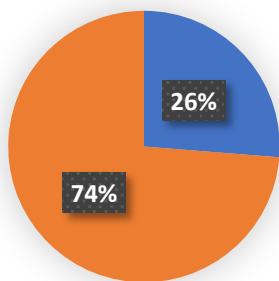


Figura 2: porcentaje de preparaciones de riesgo Bajo y Medio

Si nos preguntamos por qué no hay preparaciones de riesgo Alto, posiblemente las razones estén en la propia estructuración de la matriz elegida. Podemos observar que solo tendrán consideración de riesgo Alto si en algunos de los seis criterios se alcanza la letra D, y esta solo la poseen dos criterios: vía de administración y susceptibilidad de contaminación microbiana (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014). Ninguna de las preparaciones seleccionadas se administra vía intratecal, ni en su elaboración se precisa esterilización final, pues se parte de productos estériles y se emplean sistemas y accesorios de transferencia estériles.

La mayoría de las preparaciones de riesgo Medio obtienen este calificativo al poseer la letra C en relación al criterio vía de administración (intravenosa central, epidural o intraocular). Además de la vía de administración, se unen otras características, tanto intrínsecas del principio activo como del proceso de preparación (mezclas de tres medicamentos diferentes o situaciones en las que se requieren tres pinchazos en el contenedor final) (Ministerio de Sanidad y AEMPS,

2014). De las 71 de riesgo Medio, solo 15 lo son por reunir tres o más letras B en sus criterios. De ellas, 14 son de aplicación IV y una de ellas SC.

La mayoría de las preparaciones de riesgo Bajo resultante son reconstituciones elaboradas mediante sistemas cerrados de medicamentos simples y con baja incidencia de efectos adversos o toxicidad, que van a ser administrados en menos de una hora desde la reconstitución y cuya duración de administración será menor a 24 horas. En su cómputo total, cada preparación reúne menos de tres letras B (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

Procedemos a un análisis de los resultados por cada criterio:

**1. Criterio primero: proceso de preparación.** En la tabla 1 se expresan los criterios de riesgo para cada ítem que configura el criterio preparación. Seguidamente, en la tabla 2 se exponen los valores obtenidos.

Tabla 1: criterios de la matriz de riesgo para el proceso de preparación (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

C	✓ Mezclas de más de tres medicamentos diferentes.
	✓ Preparaciones que requieren más de tres pinchazos en el contenedor final.
	✓ Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/ administración.
	✓ Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg/m <sup>2</sup> , dosis/kg, AUC, µg/Kg/h).
	✓ Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O <sub>2</sub> ), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases.
	✓ Reconstitución- dilución dificultosa que dura más de 20 minutos.
B	✓ Mezclas de tres medicamentos diferentes.
	✓ Preparaciones que requieran tres pinchazos en el contenedor final.
	✓ Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados).
	✓ Preparados sensibles a la luz o temperatura.
✓ Reconstitución- dilución unitaria que dura menos de diez minutos.	
A	✓ Mezclas de dos medicamentos diferentes.
	✓ Preparaciones que requieran uno o dos pinchazos en el contenedor final.
	✓ Mezclas que no requieren cálculos para su preparación.
	✓ Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida.
✓ Reconstitución- dilución unitaria dificultosa que dura menos de diez minutos.	

Tabla 2: preparaciones que obtuvieron una C, B y A para el criterio “proceso de preparación”.

C	<p><b>Mezclas de más de tres medicamentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nutriciones parenterales</li> <li>▪ Solución cardiopléjica Del Nido</li> </ul>	
	<p><b>Tres pinchazos en el contenedor final:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tramadol + dexketoprofeno IV</li> <li>▪ Tramadol IV</li> <li>▪ Ceftazidima vía IM</li> <li>▪ Filgrastim inyección IV pediátrica</li> <li>▪ Sueros de ifosfamida, cisplatino y ciclofosfamida para infusión IV</li> <li>▪ Iloprost inhalación</li> </ul>	
	<p><b>Sellados de catéteres:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gentamicina + heparina</li> <li>▪ Amikacina + heparina</li> <li>▪ Ciprofloxacino + heparina</li> <li>▪ Vancomicina + heparina</li> <li>▪ Cefazolina + heparina</li> <li>▪ Ceftazidima + heparina</li> <li>▪ Daptomicina + heparina</li> <li>▪ Micafungina + heparina</li> <li>▪ Anfotericina B liposomal</li> </ul>	<p><b>Perfusiones y bolos IV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Voriconazol</li> <li>▪ Micafungina</li> <li>▪ Meropenem</li> <li>▪ Ceftazidima (bolo e infusión)</li> <li>▪ Posaconazol</li> <li>▪ Ceftlozано- tazobactam</li> <li>▪ Ceftarolina</li> <li>▪ Tedizolid</li> <li>▪ Dalbavancina</li> </ul>
	<p><b>Inyecciones intravítreas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alteplasa</li> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Amikacina</li> <li>▪ Cefazolina</li> <li>▪ Ceftazidima</li> <li>▪ Clindamicina</li> <li>▪ Ganciclovir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Voriconazol</li> <li>▪ Gentamicina</li> </ul> <p><b>Inyecciones subconjuntivales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Ceftazidima</li> </ul>
B	<p><b>Mezclas de tres medicamentos distintos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suero de nefroprotección con acetilcisteína</li> </ul>	
	<p><b>Perfusiones epidurales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupivacaína + fentanilo</li> <li>▪ Ropivacaína + fentanilo</li> </ul>	
	<p><b>Tres pinchazos en el contenedor final:</b></p>	<p><b>Infusiones IV de neonatología:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aciclovir</li> <li>▪ Amoxicilina- clavulánico</li> <li>▪ Ampicilina</li> <li>▪ Anfotericina B liposomal</li> <li>▪ Cefazolina</li> <li>▪ Cefotaxima</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ceftriaxona</li> <li>▪ Cloxacilina</li> <li>▪ Eritromicina</li> <li>▪ Hidrocortisona</li> <li>▪ Meropenem</li> </ul> <p><b>Inyecciones intravítreas:</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ceftazidima</li> <li>▪ Morfina perfusión IV</li> <li>▪ Enoxaparina inyección subcutánea pediátrica</li> <li>▪ Sueros de nefroprotección (con y sin acetilcisteína)</li> <li>▪ Inyección subconjuntival de amikacina</li> </ul> <p>Perfusiones epidurales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupivacaína + fentanilo</li> <li>▪ Ropivacaína + fentanilo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aflibercept</li> <li>▪ Foscarnet</li> </ul>
A	El resto de preparaciones que no se mencionan obtuvieron una A por no contener más de dos medicamentos en mezcla ni se necesitan más de dos pinchazos en el envase final para su elaboración.	

Fueron 41 el número de preparaciones con una C en el criterio “Proceso de preparación” (41,41% del total de preparaciones). En estas, una sola característica de las mismas las convierte directamente en riesgo Medio y, por tanto, susceptibles de ser elaboradas en Servicio de Farmacia bajo ambiente controlado. Si bien la obtención de una B no convierte a estas preparaciones en riesgo Medio, los factores que la otorgan sí aumentan la probabilidad de riesgo. La obtención de este distintivo dependerá de los resultados del resto de criterios.

**2. Criterio segundo: vía de administración.** En la tabla 3 se expresan los criterios de riesgo para cada ítem que configura el criterio preparación. Seguidamente, en la tabla 4 se exponen los resultados obtenidos.

Tabla 3: criterios de la matriz de riesgo para la vía de administración (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

D	Intratecal
C	Intraocular (intravítrea, intracamerar), intravenosa central, epidural.
B	Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.
A	Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.

Un 28,28% de las preparaciones estudiadas tienen una C por su vía de administración, por lo que son directamente de riesgo Medio, sin importar el resto de sus características. O lo que es lo mismo, 28 preparaciones de las analizadas deben realizarse en Farmacia bajo entorno controlado por ser destinada a una vía de administración en la que el peligro en caso de

contaminación microbiana es mayor. Análogamente a como se comenta en el criterio anterior, las vías de administración en el caso de la letra B no otorgan un riesgo Medio, pero sí predisponen a las preparaciones al mismo.

Tabla 4: preparaciones que obtuvieron una C, B y A para el criterio “vía de administración”.

<b>D</b>	Ninguna de las preparaciones estudiadas ha sido de administración intratecal.	
<b>C</b>	<p><b>Administración intraocular:</b></p> <p>Inyecciones intravítreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aflibercept</li> <li>▪ Alteplasa</li> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Amikacina</li> <li>▪ Cefazolina</li> <li>▪ Ceftazidima</li> <li>▪ Clindamicina</li> <li>▪ Foscarnet</li> <li>▪ Ganciclovir</li> <li>▪ Tobramicina</li> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Voriconazol</li> <li>▪ Gentamicina</li> </ul> <p><b>Administración intravenosa central:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Solución cardiopléjica Del Nido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ranibizumab</li> <li>▪ Bevacizumab</li> </ul> <p>Inyecciones subconjuntivales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Amikacina</li> <li>▪ Cefazolina</li> <li>▪ Ceftazidima</li> <li>▪ Ceftriaxona</li> <li>▪ Cefuroxima</li> <li>▪ Clindamicina</li> <li>▪ Tobramicina</li> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Gentamicina</li> </ul> <p><b>Administración epidural:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupivacaína + fentanilo</li> <li>▪ Bupivacaína</li> <li>▪ Ropivacaína + fentanilo</li> </ul>
<b>B</b>	<p><b>Administración IV periférica:</b></p> <p>Perfusiones y bolos IV antibióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluconazol</li> <li>▪ Voriconazol</li> <li>▪ Micafungina</li> <li>▪ Caspofungina</li> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Amoxicilina- clavulánico (bolo e infusión)</li> <li>▪ Meropenem</li> <li>▪ Ceftazidima (bolo e infusión)</li> <li>▪ Piperacilina- tazobactam (bolo e infusión)</li> <li>▪ Anidulafungina</li> <li>▪ Posaconazol</li> <li>▪ Amikacina</li> <li>▪ Ceftolozano- tazobactam</li> <li>▪ Ceftarolina</li> <li>▪ Tedizolid</li> <li>▪ Dalbavancina</li> </ul>	<p>Perfusiones y bolos IV para neonatología:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aciclovir</li> <li>▪ Amoxicilina- clavulánico</li> <li>▪ Ampicilina (bolo e infusión)</li> <li>▪ Anfotericina B liposomal</li> <li>▪ Cefazolina (bolo e infusión)</li> <li>▪ Cefotaxima (bolo e infusión)</li> <li>▪ Ceftazidima (bolo e infusión)</li> <li>▪ Ceftriaxona (bolo e infusión)</li> <li>▪ Clindamicina</li> <li>▪ Cloxacilina (bolo e infusión)</li> <li>▪ Dexametasona (bolo e infusión)</li> <li>▪ Eritromicina</li> <li>▪ Fenitoína, fenobarbital</li> <li>▪ Gentamicina</li> <li>▪ Hidrocortisona</li> <li>▪ Meropenem (bolo e infusión)</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tigeciclina</li> <li>▪ Filgrastim inyección IV pediátrica</li> <li>▪ Sueros de ifosfamida, cisplatino y ciclofosfamida.</li> <li>▪ Sueros de nefroprotección (con y sin acetilcisteína).</li> <li>▪ Alemtuzumab IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Piperacilina- tazobactam</li> <li>▪ Vancomicina</li> </ul>
	<p>Administración IM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ceftazidima vía IM</li> </ul>	<p>Perfusiones IV anestésicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tramadol + dexketoprofeno</li> <li>▪ Tramadol</li> <li>▪ Morfina</li> </ul> <p><b>Administración SC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enoxaparina inyección subcutánea pediátrica</li> </ul>
	<p>Administración inhalada: Iloprost solución para inhalación</p>	
<b>A</b>	<p>Sellados para catéteres, pues no se introducen en el organismo.</p>	

**3. Criterio tercero: perfil de seguridad del medicamento.** En la tabla 5 se expresan los criterios de riesgo para cada ítem que configura el criterio preparación. Seguidamente, en la tabla 6 se exponen los resultados obtenidos.

Tabla 5: criterios de la matriz de riesgo para el perfil de seguridad del medicamento (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Potencialmente letales en caso de sobredosis.</li> <li>✓ Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Estrecho margen terapéutico.</li> <li>✓ Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración.</li> <li>✓ Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos).</li> </ul>
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración).</li> </ul>

Solo una de las formulaciones analizadas es de riesgo Medio por el perfil de seguridad del principio activo que contiene. El fenobarbital debe ser vigilado en pacientes con función hepática y renal disminuida (es el caso de los recién nacidos). Como el resto de barbitúricos, puede dar lugar a depresión respiratoria en caso de sobredosis (Ficha técnica AEMPS, 2017).

Tabla 6: preparaciones que obtuvieron C, B y A para el perfil de seguridad del medicamento.

<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fenobarbital infusión intermitente IV neonatología</li> </ul>							
<b>B</b>	<p style="text-align: center;">Sellados de catéteres:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gentamicina + heparina</li> <li>▪ Amikacina + heparina</li> <li>▪ Ciprofloxacino + heparina</li> <li>▪ Vancomicina + heparina</li> <li>▪ Cefazolina + heparina</li> <li>▪ Ceftazidima + heparina</li> <li>▪ Daptomicina + heparina</li> <li>▪ Micafungina + heparina</li> </ul> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfotericina B liposomal</li> </ul> <p>Perfusiones IV y epidurales anestésicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupivacaína + fentanilo epidural</li> <li>▪ Bupivacaína epidural</li> <li>▪ Ropivacaína + fentanilo epidural</li> <li>▪ Tramadol + dexketoprofeno IV</li> <li>▪ Tramadol IV</li> <li>▪ Morfina IV</li> </ul> </td> </tr> </table> <p>Perfusiones y bolos IV neonatología:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gentamicina</li> <li>▪ Hidrocortisona</li> <li>▪ Meropenem (bolo e infusión)</li> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Anfotericina B</li> </ul> </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> <p>Perfusiones IV antibióticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Amikacina</li> <li>▪ Ceftolozano-tazobactam</li> <li>▪ Tedizolid</li> <li>▪ Dalbavancina</li> </ul> </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> <p>Inyecciones intravítreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Altepasa</li> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Amikacina</li> </ul> <p>Inyecciones subconjuntivales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Amikacina</li> </ul> </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enoxaparina inyección subcutánea pediátrica.</li> <li>▪ Alemtuzumab bolo IV.</li> <li>▪ Nutriciones parenterales</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gentamicina + heparina</li> <li>▪ Amikacina + heparina</li> <li>▪ Ciprofloxacino + heparina</li> <li>▪ Vancomicina + heparina</li> <li>▪ Cefazolina + heparina</li> <li>▪ Ceftazidima + heparina</li> <li>▪ Daptomicina + heparina</li> <li>▪ Micafungina + heparina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfotericina B liposomal</li> </ul> <p>Perfusiones IV y epidurales anestésicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupivacaína + fentanilo epidural</li> <li>▪ Bupivacaína epidural</li> <li>▪ Ropivacaína + fentanilo epidural</li> <li>▪ Tramadol + dexketoprofeno IV</li> <li>▪ Tramadol IV</li> <li>▪ Morfina IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gentamicina</li> <li>▪ Hidrocortisona</li> <li>▪ Meropenem (bolo e infusión)</li> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Anfotericina B</li> </ul>	<p>Perfusiones IV antibióticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Amikacina</li> <li>▪ Ceftolozano-tazobactam</li> <li>▪ Tedizolid</li> <li>▪ Dalbavancina</li> </ul>	<p>Inyecciones intravítreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Altepasa</li> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Amikacina</li> </ul> <p>Inyecciones subconjuntivales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Amikacina</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gentamicina + heparina</li> <li>▪ Amikacina + heparina</li> <li>▪ Ciprofloxacino + heparina</li> <li>▪ Vancomicina + heparina</li> <li>▪ Cefazolina + heparina</li> <li>▪ Ceftazidima + heparina</li> <li>▪ Daptomicina + heparina</li> <li>▪ Micafungina + heparina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfotericina B liposomal</li> </ul> <p>Perfusiones IV y epidurales anestésicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupivacaína + fentanilo epidural</li> <li>▪ Bupivacaína epidural</li> <li>▪ Ropivacaína + fentanilo epidural</li> <li>▪ Tramadol + dexketoprofeno IV</li> <li>▪ Tramadol IV</li> <li>▪ Morfina IV</li> </ul>							
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gentamicina</li> <li>▪ Hidrocortisona</li> <li>▪ Meropenem (bolo e infusión)</li> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Anfotericina B</li> </ul>	<p>Perfusiones IV antibióticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vancomicina</li> <li>▪ Amikacina</li> <li>▪ Ceftolozano-tazobactam</li> <li>▪ Tedizolid</li> <li>▪ Dalbavancina</li> </ul>	<p>Inyecciones intravítreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Altepasa</li> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Amikacina</li> </ul> <p>Inyecciones subconjuntivales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfotericina B</li> <li>▪ Amikacina</li> </ul>						
<b>A</b>	Resto de preparaciones no mencionadas.							

**4. Criterio cuarto: cantidad de unidades preparadas.** En la tabla 7 se expresan los criterios de riesgo para cada ítem que configura el criterio preparación. Seguidamente, en la tabla 8 se expresan los valores obtenidos.

Tabla 7: criterios de la matriz para la cantidad de unidades preparadas (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

<b>C</b>	Más de 25 unidades/ lote
<b>B</b>	Entre 25 y 3 unidades/ lote
<b>A</b>	1 ó 2 unidades

En base a los registros históricos del HUVVM, se comprobó que la preparación que más se elabora es “Bupivacaína 0,1% + Fentanilo 1 µg/mL perfusión epidural”. La cantidad de unidades que se elaboran es un factor importante a tener en cuenta a la hora de centralizar las preparaciones en Farmacia, pues ayudará a maximizar la eficiencia.

Tabla 8: preparaciones que obtuvieron C, B y A para la cantidad de unidades preparadas.

<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupivacaína + fentanilo vía epidural</li> </ul>	
	<p style="text-align: center;">Sellados de catéteres:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gentamicina + heparina</li> <li>▪ Amikacina + heparina</li> <li>▪ Ciprofloxacino + heparina</li> <li>▪ Vancomicina + heparina</li> <li>▪ Cefazolina + heparina</li> <li>▪ Ceftazidima + heparina</li> <li>▪ Daptomicina + heparina</li> <li>▪ Micafungina + heparina</li> <li>▪ Anfotericina B liposomal</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Perfusiones y bolos IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluconazol</li> <li>▪ Voriconazol</li> <li>▪ Micafungina</li> <li>▪ Caspofungina</li> <li>▪ Ceftazidima (bolo e infusión)</li> <li>▪ Posaconazol</li> <li>▪ Amikacina</li> <li>▪ Ceftolozano- tazobactam</li> <li>▪ Tedizolid</li> <li>▪ Dalbavancina</li> <li>▪ Tigeciclina</li> </ul>
<b>B</b>	<p>Perfusiones y bolos IV neonatología:</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfotericina B liposomal</li> <li>▪ Cefazolina (bolo e infusión)</li> <li>▪ Cefotaxima (bolo e infusión)</li> <li>▪ Ceftazidima (bolo e infusión)</li> <li>▪ Ceftriaxona (bolo e infusión)</li> <li>▪ Clindamicina</li> <li>▪ Cloxacilina (bolo e infusión)</li> <li>▪ Dexametasona (bolo e infusión)</li> <li>▪ Fenitoína</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fenobarbital</li> <li>▪ Gentamicina</li> <li>▪ Hidrocortisona</li> <li>▪ Meropenem (bolo e infusión)</li> </ul> <p style="text-align: center;">Inyecciones intravítreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aflibercept</li> <li>▪ Alteplasa</li> <li>▪ Ranibizumab</li> <li>▪ Bevacizumab</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ropivacaína + fentanilo epidural</li> <li>▪ Tramadol + dexketoprofeno IV</li> <li>▪ Solución cardiopléjica “Del Nido”</li> <li>▪ Filgrastim IV pediátrica</li> <li>▪ Inyección subconjuntival cefuroxima</li> <li>▪ Enoxaparina SC pediátrica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sueros de ifosfamida, ciclofosfamida y cisplatino IV</li> <li>▪ Sueros de nefroprotección (con y sin acetilcisteína).</li> <li>▪ Iloprost solución para inhalación.</li> <li>▪ Nutriciones parenterales</li> </ul>
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupivacaína epidural</li> <li>▪ Tramadol IV</li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Morfina IV</li> <li>▪ Ceftazidima IM</li> </ul>

**5. Criterio quinto: susceptibilidad de contaminación microbiológica.** En la tabla 9 se expresan los criterios de riesgo para cada ítem que configura el criterio preparación. Seguidamente, en la tabla 10 se expresan los resultados obtenidos.

Tabla 9: criterios de la matriz para la susceptibilidad de contaminación microbiológica (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

	✓	Transferencia de productos mediante sistema abiertos.
<b>D</b>	✓	Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la mezcla.
	✓	Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8 horas.
<b>C</b>	✓	Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto).
	✓	Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas.
<b>B</b>	✓	Preparaciones cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos).
	✓	Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto).
	✓	Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación.
<b>A</b>	✓	Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas.
	✓	Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado).

Como ya se ha mencionado, ninguna de las preparaciones analizadas ha obtenido una letra D en el criterio “susceptibilidad de contaminación microbiológica”. Con respecto a la letra C, la han obtenido dos formulaciones (2,02% del total de preparaciones) por estar compuestas por sustancias idóneas como cultivo microbiológico que, además, se administran durante largos períodos de tiempo mediante infusión (más de 8 horas).

Tabla 10: preparaciones que obtuvieron C, B y A para la susceptibilidad de contaminación microbiológica.

<b>D</b>	Ninguna preparación.
<b>C</b>	<p>Por estar compuestas por sustancias muy susceptibles de contaminarse microbiológicamente que se administran durante más de 8 horas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Solución cardiopléjica “Del Nido”</li> <li>▪ Nutriciones parenterales</li> </ul>
<b>B</b>	<p>Duración de administración &gt;24h:</p> <p>Sellados de catéteres:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gentamicina + heparina</li> <li>▪ Amikacina + heparina</li> <li>▪ Ciprofloxacino + heparina</li> <li>▪ Vancomicina + heparina</li> <li>▪ Cefazolina + heparina</li> <li>▪ Ceftazidima + heparina</li> <li>▪ Daptomicina + heparina</li> <li>▪ Micafungina + heparina</li> <li>▪ Anfotericina B liposomal</li> </ul> <p>Perfusiones anestésicas IV y epidurales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupivacaína + fentanilo</li> <li>▪ Bupivacaína</li> <li>▪ Ropivacaína + fentanilo</li> <li>▪ Tramadol + dexketoprofeno</li> <li>▪ Tramadol</li> </ul>
<b>A</b>	Preparaciones no mencionadas.

**6. Criterio sexto: distribución de la preparación.** En la tabla 11 se expresan los criterios de riesgo para cada ítem que configura el criterio preparación.

Tabla 11: criterios de la matriz para la distribución de las preparaciones (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

<b>C</b>	Uso exclusivo para otros hospitales.
<b>B</b>	Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).
<b>A</b>	Uso exclusivo para el hospital que lo prepara.

El total de las preparaciones analizadas se elaboran para uso exclusivo del HUVM. Por tanto, todas obtienen la letra A.

Si bien la situación clínica del paciente no se ha incluido en la matriz, es un importante criterio que debe ser valorado por el hospital preparador; pudiendo incluso tratarse de un criterio D si la matriz lo valorase. Pacientes inmunodeprimidos, pediátricos, con infecciones recientes o situación clínica inestable requieren medidas para minimizar la posibilidad de error o de contaminación microbiológica, aunque la preparación destinada a ellos no se considere de riesgo (Martín de Rosales et al., 2014).

Según los resultados expuestos en las tablas anteriores, se concluye el nivel de riesgo de cada preparación según la matriz de riesgo. Esta matriz lleva parejo el nivel de calidad exigible y el método de conservación y caducidad recomendada, como puede observarse en la tabla 12:

Tabla 12: requisitos de preparación y conservación en función del nivel de riesgo. Obtenida de la matriz de riesgo de preparaciones estériles de la GBBP (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).

Nivel de riesgo y requisitos de la preparación/ conservación

	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación
<p><b>Riesgo Alto:</b> Al menos una D</p>	<p>Servicio de Farmacia. Elaboración en sala blanca (bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24h a t<sup>a</sup> ambiente</li> <li>▪ 3 días a 2°C-8°C</li> <li>▪ 45 días a ≤ -20°C</li> <li>▪ 90 días liofilizado</li> </ul>
<p><b>Riesgo Medio:</b> Al menos una C Tres o más B</p>	<p>Servicio de Farmacia. Elaboración en sala blanca (bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30h a t<sup>a</sup> ambiente</li> <li>▪ 9 días a 2°C-8°C</li> <li>▪ 45 días a ≤ -20°C</li> <li>▪ 90 días liofilizado</li> </ul>
<p><b>Riesgo Bajo:</b> Menos de tres B</p>	<p>Planta (Unidad de Enfermería). Sin ambiente controlado</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1h a t<sup>a</sup> ambiente</li> <li>▪ 1h a 2°C-8°C</li> <li>▪ No congelar</li> </ul>

Los requisitos de conservación que recomienda la matriz son generales, por lo que para una mayor eficiencia y seguridad será conveniente la realización de estudios de estabilidad fisicoquímica y microbiológica de cada una de las preparaciones de riesgo Medio y Alto.

#### 4.2 Análisis de contraste

Se observaron determinadas formulaciones que quedaban en la frontera entre el riesgo Bajo y el riesgo Medio. En ellas, mientras que la mayoría de los criterios indican un nivel de riesgo, hay determinados criterios diferenciadores que involucrarían otro nivel de riesgo y llevan implícita una subjetividad intrínseca. Por tanto, establecer la preparación dentro de un nivel de riesgo u otro depende del observador. Como una medida para cerciorar la fiabilidad de los resultados, varios profesionales del área de Farmacotecnia del Servicio de Farmacia del HUVM han realizado una reevaluación de las matrices dudosas, contando con un total de cuatro observadores.

Se reevaluaron las siguientes preparaciones: infusiones IV de micafungina, caspofungina, vancomicina, posaconazol e infusiones IV para neonatología de gentamicina y vancomicina. Se han tomado como resultados definitivos aquellos en los que había una mayor concordancia entre los observadores.

Si bien la concordancia no es un indicador de la exactitud de los resultados, sí lo es de la precisión. Esto nos puede servir de guía, al no disponer de datos de referencia de las preparaciones estudiadas, pues se estudia su riesgo mediante una matriz en este estudio por primera vez. Para reflejar la concordancia inter-observador, se han utilizado dos parámetros:

- **Coefficiente de concordancia ( $\mu$ ):** cociente entre el sumatorio de las observaciones concordantes y el total de observaciones.  $\mu$  tomará valores entre 0 y 1, siendo 1 la concordancia total (Cerdeja y Villarreal, 2008). Se obtuvo un valor de  $\mu= 0,83$ , por lo que la concordancia inter-observador es significativa. Sin embargo, la limitación de este coeficiente radica en que no advierte que una proporción de esta concordancia puede ser debida al azar. Para ello, se realiza el coeficiente Kappa de Fleiss, que incorpora una corrección que excluye al azar (Cerdeja y Villarreal, 2008).
- **Kappa de Fleiss:** válido para el análisis de concordancia de variables nominativas entre más de dos observadores (Fleiss, 1986). Valores de  $k= 1$  se relacionan con la máxima concordancia. Un valor de  $k=0$  indica que la concordancia se debe completamente al azar. Cuando la concordancia es menor a la esperada por el azar, se obtienen valores de  $k<0$  (López de Ullibarri y Pita,1999). Se obtuvo un valor de  $k= 0,31$ . Presumiblemente, podría concluirse que la concordancia es débil -mayormente debida al azar- (López de Ullibarri y Pita, 1999). Sin embargo, el índice Kappa de Fleiss puede presentar arbitrariedad en casos de fuerte concordancia entre los observadores (Falótico y Quatto, 2015).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y las premisas que se establecen en la Matriz, se proponen a continuación algunas mejoras susceptibles de ser aplicadas en el HUVM.

#### 4.3 Preparaciones centralizadas en Farmacia

De las 73 preparaciones estudiadas que deberían elaborarse en Farmacia bajo cabina de flujo laminar en entorno controlado (tienen riesgo Medio), solo 24 (un 33%) están centralizadas.

#### 4.4 Propuesta de preparaciones a centralizar en Farmacia

Tras la realización de este estudio, se ha observado que muchas de las preparaciones que tradicionalmente se vienen elaborando en planta por enfermeros carecen de suficientes

medidas para evitar la contaminación microbiológica, por lo que, según las recomendaciones de la matriz, es esencial que estas se elaboren bajo un ambiente controlado para así minimizar el daño al paciente. Al aumento de la seguridad del paciente se le añade una menor probabilidad de error humano, pues el profesional está centrado en la única tarea de elaborar la fórmula, en un ambiente controlado y preparado para ello; además del considerable ahorro en el gasto farmacéutico. El sobrante del vial utilizado en planta para elaborar una preparación *in situ* es desechado, mientras que en el Servicio de Farmacia se aprovecha para realizar preparaciones en lote, pues el entorno controlado y la puesta en acción de buenas prácticas de preparación y requisitos de calidad lo permiten. Sirva de ejemplo de la eficiencia de la preparación centralizada la obtenida en 2017 con las jeringas intravítreas, con más de 800.000 euros de ahorro.

De las 73 preparaciones que deberían realizarse en Servicio de Farmacia bajo cabina de flujo laminar, un 67% no está siguiendo las recomendaciones de la matriz. Con respecto al total de preparaciones, suponen un 49,5%.

Entre aquellas preparaciones susceptibles de prepararse de forma centralizada, destacan por su gran volumen de preparación y estabilidad considerable las bolsas cardiopléjicas, sueros de nefroprotección, sueros coadyuvantes en oncología y sueros o bombas peristálticas de analgesia.

#### 4.5 Sistemas de preparación automatizados

Además de la propuesta de preparación de algunas fórmulas de forma centralizada, otra de las medidas para aumentar la eficiencia, calidad y ahorro en la preparación de fórmulas que se consideran en este trabajo es la implantación de los denominados “sistemas automatizados de bombeo”. Esta herramienta permite agilizar la práctica galénica al combinar soluciones de múltiples ingredientes para elaborar preparaciones complejas. Las ventajas del sistema de llenado automatizado son dignas de consideración: mayor exactitud, al eliminar el factor de error humano, crece la fiabilidad y disminuye la probabilidad de riesgo.

Los laboratorios farmacéuticos, anticipándose al cambio, comienzan a diseñar sus propios sistemas automatizados. Se destacan a continuación algunos de ellos.

##### Exactamix Compounder®

Con Exactamix®, Baxter Healthcare Corporation™ ayuda a agilizar la adición de ingredientes en bolsas de nutrición parenteral total (TPN), resultando en una bolsa por paciente lista en aproximadamente cuatro minutos. Además, da informes detallados sobre calibración, precisión



en el bombeo y la fórmula preparada. Contiene entradas para doce ingredientes distintos (Baxter Healthcare Corporation™, 2017).

#### Gri-fill®

Diseñado por laboratorios Grifols™. Permite la preparación de cualquier tipo de mezcla intravenosa, como los sueros de nefroprotección y las preparaciones quimioterápicas. También permite la dilución de fármacos con el diluyente de elección. Puede trabajar con la solución de origen en distintos formatos (viales, bolsas o frascos), así como llenar cualquier contenedor final (bolsas, jeringas, bombas elastoméricas, ...). El software es guiado por el operador, quien debe ir confirmado pasos clave. También elabora etiquetas identificativas para las soluciones preparadas. Hay disponibles varios complementos (Grifols, 2017).



Figura 4: Gri-Fill® (Grifols, 2017).

#### Medimix®

Es una gama de *compounders* y dosificadoras de distinto tamaño para el mezclado seguro en ambientes estériles de laboratorios B Braun™. La amplitud de la gama le permite adaptarse a cualquier tipo de mezcla. Además, es compatible con todo tipo de contenedor final (bolsas, jeringas y bolsas elastoméricas). Son conectables a softwares de prescripción, así como a softwares para la elaboración de Nutrición Parenteral (B Braun™, 2018).

#### Mibmix®

De laboratorios Hemedis™. Es aplicable a cualquier líquido que deba ser mezclado, o llenado



Figura 5: operador trabajando en Mibmix®

(Hemedis™, 2017).

con precisión y velocidad: preparación de Nutriciones Parenterales, dosificación en Pedriatría, llenado de jeringas o filtración estéril, entre otras operaciones. Disponibles accesorios que permiten un control gravimétrico, lectura mediante código de barras de los ingredientes que se van a incluir para disminuir el riesgo de error e impresión de etiquetas (Hemedis™, 2017).

Solo por la utilización de sistemas automatizados para la preparación de Nutriciones Parenterales en el Servicio de Farmacia del HUVM, durante el año 2017 se podrían haber ahorrado alrededor de 30.000€.



Figura 6: sistemas *bulk*  
(Aurobindo, 2018)

Con todo, aun queda camino por recorrer para que el uso de sistemas automatizados se extienda como práctica habitual en los Servicios de Farmacia hospitalarios españoles. Como se observa, la mayoría de estos sistemas están diseñados para que el medicamento se incluya en formato *bulk* (a granel), pero las presentaciones de los medicamentos aún no están adaptadas a ello. En Europa, ya se pueden encontrar muchos principios activos comercializados en formato *bulk*. La demanda a los laboratorios para que incluyan este tipo de formato entre sus presentaciones habituales debe ser cada vez más fuerte para conseguir implantar esta práctica.

## 5 Conclusiones

La eficacia, seguridad y calidad son atributos que deben poseer todos los medicamentos de uso en humanos. La elaboración de medicamentos en hospitales debe garantizar el cumplimiento de las GBBP. La realización de un análisis de riesgo sobre las preparaciones estériles que se elaboran en las instituciones sanitarias es una práctica recomendable y necesaria para establecer un sistema de calidad que recoja todas las variables que puedan incidir en la seguridad y calidad de los productos que se elaboren.

La aplicación de la matriz de riesgo para productos estériles recomendada por la SEFH en el ámbito del Hospital Virgen Macarena detectó que el 74% de 99 preparaciones estudiadas fueron considerada de Riesgo Medio y 26% de Riesgo Bajo. Ninguna fue considerada de Riesgo Alto. Los criterios de proceso de preparación y administración fueron los más determinantes en la evaluación de riesgos. La consideración de Riesgo Medio obliga a que la manipulación de estos preparados se realice en cabinas de flujo laminar en un entorno de sala blanca, particular exigencia que no concurre en las dependencias asistenciales del hospital. La preparación centralizada de estos medicamentos por el Servicio de Farmacia solventaría deficiencias en eficiencia, eficacia, seguridad y calidad detectadas, por reunir las condiciones necesarias de instalaciones, instrumentación y cualificación de personal. De las preparaciones de riesgo Medio estudiadas, un 67% no respeta este requerimiento. Se sugiere la centralización de mezclas de medicamentos en cuyas fichas técnicas no figuran datos sobre indicación, dosificación, compatibilidad, conservación y caducidad de las combinaciones de esos fármacos.

El concurso de sistemas automatizados de llenado se presenta como una herramienta que puede conferir mayor exactitud, precisión, trazabilidad y eficiencia en la fabricación de mezclas estériles, además de minimizar la posibilidad de contaminación microbiana de las mezclas. Para la implantación de esta tecnología se necesitan preparados *bulk* que faciliten una menor manipulación, y por ende contaminación, de los productos finales.

El farmacéutico como responsable máximo en el uso adecuado de los medicamentos en el ámbito de las instituciones sanitarias, debe velar por la existencia de protocolos actualizados de manipulación para los medicamentos considerados de Riesgo Bajo. Estos protocolos deben contemplar un hábitat adecuado, procedimientos por escrito sobre compatibilidad en la reconstitución, dilución, conservación, caducidad y la adecuada técnica aséptica de los manipuladores en las salas asistenciales del hospital.

Por último, maximizar la figura del Farmacéutico Hospitalario como personal capacitado para optimizar la eficiencia del gasto público sanitario y la calidad del medicamento.

## 6 Bibliografía

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en diciembre 2017]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. 1ª ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2003.

American Journal of Health-System Pharmacy. Pharmacy-nursing shared vision for safe medication use in hospitals: executive summary session. Am J Health Pharm. 2003;60:1046-52.

Audit Commission. A Spoonfull of Sugar: medicines Management NHS Hospitals. 1ª ed. London: Audit Commission; 2001.

Aurobindo. Auromedics [en línea]. Disponible en: [www.auromedics.com](http://www.auromedics.com) [Consultado en junio 2018].

B Braun™. Servicios B. Braun de Industrial Compounding: compounders y dosificadoras Medimix® [en línea]. Disponible en: <https://www.bbraun.es/es/productos-y-terapias.html> [Consultado en junio 2018].

Baxter Healthcare Corporation™. Compounding Solutions [en línea]. Disponible en: <http://www.baxtermedicationdeliveryproducts.com/pdf/801594%20Electronic%20version.pdf> [Consultado en mayo 2018].

Beaney A., Goode J. A risk assessment of the wardbased preparation of parenteral medicines. Hosp Pharm. 2003;10: 7, 306-308.

Black A., Tucker C., MacGregor C. Overcoming cost related and other barriers to implementing risk reduction strategies for injectable therapies. Hosp Pharm. 2007;14:198-200.

Cerda J., Villarroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: coeficiente de Kappa. Rev Chil Pediatr. 2008; 79(1): 54-58.

Committee of Ministers, Council of Europe. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [en línea]. 2ª ed. Estrasburgo: junio 2016. [Consultado en diciembre 2017]. Disponible en: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution\\_cm\\_res\\_2016\\_1\\_quality\\_and\\_safety\\_](https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_)

assurance\_requirements\_for\_medicinal\_products\_prepared\_in\_pharmacies.pdf

Cousins DH, Sabatier B., Begue D., Schmitt C., Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous medicine preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. Qual Saf Health Care. 2005;14:190-5.

Falotico R., Quatto P. Fleiss' Kappa statistic without paradoxes. Qual Quant. 2015; 49(2): 463-470.

Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. 1ª ed. New York: Wiley; 1986.

Grifols™. Gri-fill® 3.0: semi-automated Compounder [en línea]. Disponible en:

<http://www.grifols.es/documents/10192/75027/gri-fill-en-us-grifols-brochure/c4a2d0df-871b-4b42-a1ee-c250c1b14671> [Consultado en mayo 2018].

Hemedis™. Parenteral Nutrition: compounding equipment and accessories [en línea]. Disponible en: <https://www.hemedis.com/en/MIBMIX-Compounder-C12/#30> [Consultado en junio 2018].

Infostab. Stabilis 4.0 [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://www.stabilis.org>

Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía. (Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, nº254, de 28 de diciembre de 2007).

Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (Boletín Oficial del Estado, nº 178, de 27 de julio de 2006).

López de Ullibarri Galparsoro I., Pita Fernández S. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. Cad Aten Primaria. 1999; 6(1): 169-171.

Martín de Rosales Cabrera A., López Cabezas C., García Salom P. Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios. Farm Hosp. 2014; 38(3): 202-210.

Martín de Rosales Cabrera A., López Cabezas C., Pernía López M., Dávila Pousa C., Vila Clérigues M., Alonso Herreros J. et al. Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería. Farm Hosp. 2014;38(1):57-64.

Micromedex. Intelligent Information for Clinicians [en línea]. [Consultado en marzo 2018].

Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Formulario Nacional. 2ª ed. Madrid: BOE; 2015.

Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [en línea]. Junio de 2014. [Consultado en diciembre de 2017]. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP\\_JUNIO\\_2014\\_VF.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf)

Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Ginebra: PIC/S Secretariat; 2014. Versión PE 010-4.

Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, de Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales. (Boletín Oficial del Estado, nº65, de 16 de marzo de 2001).

Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. (Boletín Oficial del Estado, nº98, de 24 de abril de 2012).

Scheepers HPA, Busch G, Hofbauer E, Huse J, Kalcher C, Landgraf C, et al. Abridged survey report on quality and safety assurance standards for the preparation of medicinal products in pharmacies. Pharmeuropa. 2010;22(4):405–13.

Servicio de Farmacia Hospital Universitario Son Espases. Medicamentos vía parenteral [en línea]. [Consultado en diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ENLACESGUIASADMON.htm>

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Matriz de riesgo para preparados estériles [en línea]. [Consultado de noviembre a junio de 2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/matriz-riesgo-preparaciones-esteriles/index.php>

Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of in- travenous medicines errors. Br Med J. 2003;326:684-7.

The United States Pharmacopeial Convention. (797) Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations. En: Williams R. , director. United States Pharmacopeia. Edición de 2009. Maryland: USP; 2009. p. 367- 408.

Trissel L. Trissel's 2 Clinical Pharmaceutics Database [en línea]. Disponible en: <http://www.wolterskluwer CDI.com/drug-reference/apps/iv-compatibility/>. [Consultado en febrero 2018].