



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

# VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ASÉPTICA EN MANIPULADORES DE MEDICAMENTOS



Celia Romo Caballero



# **VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ASÉPTICA EN MANIPULADORES DE MEDICAMENTOS**

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Alumna: Celia Romo Caballero

Tutores: Manuel Cameán Fernández, M<sup>a</sup> del Mar Orta Cuevas

Trabajo de carácter experimental

Área de Prácticas Tuteladas- Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen Macarena

Sevilla, julio de 2019

## ÍNDICE

Resumen.....	4
Glosario de definiciones.....	5
1. Introducción.....	7
a) Instalaciones e instrumentación.....	10
b) Personal.....	12
Responsabilidades del responsable de producción de preparación magistral.....	13
Responsabilidades del responsable de control de calidad.....	13
c) Procedimientos.....	14
d) Controles de Calidad.....	15
2. Objetivos.....	16
3. Metodología.....	16
3.1 Materiales.....	16
3.2 Métodos.....	17
4. Resultados y discusión.....	23
5. Conclusiones.....	29
6. Bibliografía.....	31

## Resumen

**Introducción:** La Unidad de Mezclas Intravenosas (MIV) definida como un área dentro del Servicio de Farmacia Hospitalaria es la responsable de la elaboración, control y dispensación de medicamentos parenterales, fundamentalmente intravenosos. Las Normas de Correcta Fabricación (NCF) recogidas en guías de referencia, contemplan la evaluación periódica del personal manipulador de Salas Blancas mediante la superación de tests y ensayos.

**Objetivos:** evaluar el control sobre técnica aséptica del personal adscrito a la Unidad.

**Material y Metodología:** se han seguido los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) de la Sección de Farmacotecnia: HUV.M.PNT.PG.023.MIV.Validación de la técnica aséptica y HUV.M.PNT.PG.024.Evaluación de las técnicas asépticas y prácticas relacionadas del personal de preparación magistral, fundamentados en la estructura evaluativa recogida en el capítulo 797 de la USP (The United States Pharmacopeial) y la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. La evaluación consistió en la superación de un Check-list sobre técnica aséptica, 2 improntas de guantes y la simulación de elaboración de un preparado estéril y su posterior control microbiológico. Se realizó sobre todo el personal adscrito a la MIV.

**Resultados y discusión:** se evaluaron a 15 manipuladores. Todos superaron el Check-list. Solo el 33% superaron con cultivo negativo. Un total de 6 manipuladores (40%) no superaron algunas de las fases del ensayo y precisaron repetir las pruebas microbiológicas. Se detallan las posibles fuentes de error en la técnica aséptica y se recomienda incrementar formación y adiestramiento de medios audiovisuales y el fomento de las nuevas tecnologías.

**Conclusiones:** la evaluación periódica del personal manipulador en salas blancas es una herramienta para garantizar el cumplimiento de las NCF de los preparados estériles y asegurar la eficacia, seguridad, calidad y eficiencia en las MIV.

**Palabras clave:** Unidad de Mezclas Intravenosas, Salas Blancas, Técnica aséptica, Protocolos Normalizados de Trabajo.

## Glosario de definiciones

Antes de continuar, se procede a definir algunos conceptos necesarios para entender la materia con claridad:

- ❖ **Dosis unitaria:** dosis de medicamento prescrita como tratamiento a un paciente individualizado; su envase debe permitir administrar el medicamento directamente al paciente (SEFH, 1997).
- ❖ **Fórmula Magistral (FM):** fármaco que se prepara para un paciente en concreto, de su elaboración se encarga un técnico bajo supervisión de un farmacéutico, o este último, para que los principios activos incluidos en la prescripción sean usados de manera correcta teniendo en cuenta que una vez preparada se tiene que informar al usuario de las indicaciones de uso (Ley 29/2006, 2006). Para su dispensación se requiere receta médica.
- ❖ **Fórmula Magistral Tipificada (FMT):** fórmula magistral que se encuentra recogida en el Formulario Nacional por su frecuente uso (Real Decreto 175/2001, 2001).
- ❖ **Lote:** conjunto de unidades de un medicamento elaboradas a partir de un mismo grupo de materiales de partida, en un único proceso o en varios y debe ser homogéneo (AEMPS, 2014).
- ❖ **Normas de Correcta Fabricación (NCF):** parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados (AEMPS, 2010).
- ❖ **Preparación extemporánea:** aquella que se elabora individualmente y más tarde se suministra (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).
- ❖ **Preparación lista para administración:** está óptima para ser administrada directamente al paciente, como bolsas de nutrición parenteral (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).
- ❖ **Preparación para stock:** se prepara con antelación a suministrarla y una vez realizada se almacena (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014).
- ❖ **Preparado Oficinal (PO):** medicamento que ha sido elaborado y dispensado por un farmacéutico o bajo su dirección siguiendo las normas de correcta elaboración y control de calidad. No precisa receta (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2006).
- ❖ **Productos estériles:** medicamentos elaborados en MIV, tiene que haber una filtración de aire adecuada, así como superficies lisas para que sea más fácil la limpieza del área. Ejemplos de preparaciones estériles: oftálmicas (pomadas, colirios) y parenterales

(MIV, citostáticos, nutriciones parenterales, viales, ampollas). En los servicios de farmacia dentro del hospital, se deben preparar en cabinas de flujo laminar y con controles del personal y calidad previos (Real Decreto 175/2001, 2001, Martín de Rosales et al., 2014).

- ❖ **Productos no estériles:** medicamentos que se realizan en zonas donde no se exigen condiciones de esterilidad severas, la limpieza del área se basa en detergente neutro y gasa impregnada en alcohol de 70°. Las preparaciones no estériles se pueden clasificar según su vía de administración en: oral (cápsulas, papelillos, soluciones, suspensiones y emulsiones); rectal (enemas y supositorios); tópica (pomadas, cremas, lociones, geles y polvos) (Real Decreto 175/2001, 2001).
- ❖ **Protocolo Normalizado de Trabajo (PNT):** documentos que describen una única manera de poder llevar a cabo la operación, y método cada vez que se realice en el laboratorio. Son complementarios al Manual de Calidad cuya finalidad es establecer cómo, quién, y cuándo debe realizarse una actividad allí prevista (INSST, 1999).
- ❖ **Unidad de Mezclas Intravenosas (MIV):** unidad encargada de preparar medicamentos por vía intravenosa previa disolución o adición de una sustancia a la solución intravenosa con un acondicionamiento y mantenimiento de estabilidad, compatibilidad y esterilidad apropiado. De esta unidad es responsable un farmacéutico, se debe basar en las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales (Cameán, 2005).

## 1. Introducción

La Unidad de Mezclas Intravenosas definida como un área dentro del Servicio de Farmacia Hospitalaria encargada de la elaboración, control y dispensación de medicamentos parenterales, fundamentalmente intravenosos, fue argumentada y defendida, desde principios de la década de los ochenta del pasado siglo por el Dr. Jiménez Torres; por aquél entonces jefe del servicio de farmacia del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia. Su fundamento y objetivo principal era, y es, mejorar la eficacia, seguridad, calidad y eficiencia de la terapia parenteral (Jiménez, 1983). Se debe englobar en esta estructura y organización a todos aquellos preparados que cumplan con el requisito de estériles, tanto parenterales como los aplicados por otras vías. Para visualizar la importancia y trascendencia actual de la actividad en salas blancas basta decir que la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en el marco del “Proyecto 2020 de la SEFH” incorpora como línea estratégica para la seguridad de los medicamentos –“que en el 100% de los hospitales, el Servicio de Farmacia dispensará los medicamentos, incluidos los inyectables, en dosis unitarias y siempre que sea posible en una forma lista para su administración” (SEFH, 2008).

La visión de la práctica farmacéutica va adaptándose a los tiempos, y reflejo de ello son los postulados que se sustentan en el conjunto de leyes y normas que regulan su práctica. Destacamos por su importancia la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la cual contempla la consecución de los objetivos del uso racional de los medicamentos y la mejora de la calidad de vida. En ella se definen las funciones del servicio de farmacia y las clases de medicamentos legalmente establecidos; una de ellas, la preparación de fórmulas magistrales o preparados oficinales, además de los preparados elaborados industrialmente y aquellos medicamentos especiales previstos en esta Ley (Ley 29/2006, 2006).

La reciente crisis económica sufrida en nuestro país originó la publicación del 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. En su artículo 7, punto 1 relata “Con el fin de mejorar la eficacia en el uso de los medicamentos en el ámbito hospitalario, las comunidades autónomas podrán acreditar a los servicios de farmacia hospitalaria de su territorio para que en los mismos se puedan llevar a cabo operaciones de fraccionamiento, personalización de dosis y otras operaciones de remanipulación y transformación de medicamentos”, dicho con otras palabras, que la autoridad competente asume, siempre en el ámbito hospitalario, que los medicamentos autorizados pueden servir de

base para la adaptación o transformación del preparado comercial con el objetivo de conseguir la adecuación o personalización de la dosis prescrita.

Al hilo de lo anterior comentado, existen además algunas particularidades en los procesos de fabricación de medicamentos en el ámbito hospitalario. Y es que, además, de la singularidad de poder manipular medicamentos comerciales, los procesos de trabajo contemplan la elaboración por “lotes” por razones obvias de racionalidad y eficiencia (Real Decreto-ley 16/2012, 2012).

Otra gran singularidad en los centros sanitarios es la preparación de medicamentos para su administración parenteral; esta preparación conlleva todas aquellas operaciones necesarias para acondicionar una dosificación individualizada del paciente, tales como reconstitución, dilución, filtración en su caso, identificación y administración. En la mayoría de los casos las operaciones quedan circunscritas a la mera reconstitución del producto comercial y posterior dilución en el suero recomendado; en otros casos, sólo será preciso reconstituir antes de aplicar al paciente; y en otros, la industria farmacéutica comercializa productos ya “listos para usar”, en formatos como las jeringas precargadas, plumas, que sólo precisan el acto de administración. Sin embargo, son muchos los medicamentos estériles que requieren una mayor manipulación del producto para conseguir una personalización terapéutica del paciente. Son estos medicamentos inyectables estériles los que poseen un mayor riesgo potencial para el paciente, entendiendo éste como la probabilidad de errar en la dosificación y susceptibilidad de contaminación microbiana. El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP), estima que el 54% de los potenciales eventos adversos y el 56% de los errores de medicación están vinculados con los medicamentos inyectables y define como práctica segura en la minimización de errores, la preparación centralizada de los medicamentos etiquetados de “Alto Riesgo” (Martin de Rosales et al., 2014).

La Resolución Europea CM/ResAP (2011)<sup>1</sup>, 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) sobre armonización en la preparación de medicamentos, recoge la inquietud de la problemática de la elaboración de medicamentos en instituciones sanitarias debido a la heterogenicidad en los niveles de calidad detectados. Asume que la seguridad del paciente y la necesidad de alcanzar resultados terapéuticos exige que los productos farmacéuticos elaborados en las farmacias cumplan unos criterios específicos de calidad y seguridad, y

aporten un valor añadido. Propone que todos los productos farmacéuticos deben ser elaborados en función del sistema de calidad asignados a los mismos. Se recomienda que previo a la elaboración se defina el nivel de riesgo del preparado farmacéutico, lo que permitirá asignarle el sistema de calidad a aplicar (Committe of Ministers, 2016).

Más recientemente, en junio de 2014 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad traspone la directiva europea publicando la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Esta guía propone aplicar un sistema de garantía de calidad en función del resultado del análisis de riesgo que debe realizarse previamente; en concreto aplica 6 criterios o variables de valoración: proceso de preparación, vía de administración, perfil de seguridad del fármaco, susceptibilidad microbiológica, cantidad a preparar y distribución de las muestras elaboradas (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014). Para conseguir este objetivo de calidad debe existir un sistema de calidad diseñado de forma lógica y correctamente implantado, que incorpore las Normas de Correcta Fabricación, el control de Calidad y la Gestión de Riesgos para la Calidad como medio de garantizar que son adecuados para el uso al que están destinados, es decir, que sean seguros, eficaces y de calidad para los pacientes.

Otra referencia imprescindible de comentar es el capítulo 797 de la USP -Guidebook to pharmaceutical compounding-sterile preparations- predecesora de las anteriores citadas. En su contenido establece 3 niveles de riesgo de contaminación microbiana en la preparación de preparados estériles. Para cada nivel establece condiciones de preparación, conservación y caducidad de las muestras (The United States Pharmacopeial Convention, 2009).

En estas guías de referencia se describen tres niveles de riesgo de contaminación cuando se elaboran preparados estériles: riesgo Bajo, Medio y Alto; y como hemos mencionado con anterioridad, para cada estrato se establecen condiciones de preparación y conservación derivadas del nivel de riesgo (The United States Pharmacopeial Convention, 2009). En el caso concreto de la Guía Nacional (GBPPM), los preparados de riesgo Alto y Medio deben manipularse en cabinas de flujo laminar en un entorno de Sala Blanca (Figura 1), dejando optativo para las de riesgo Bajo el fabricarlas en ámbito no estéril (Figura 2) (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014). Y en ambas guías, existen recomendaciones sobre el grado de aptitud y actitud del personal manipulador, que versan tanto por la formación como por el adiestramiento y validación de dicho personal en lo referente a la preparación de productos estériles y el seguimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF).

Abundando sobre estas NCF en la elaboración de medicamentos debemos mencionar el RD 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales y preparados oficinales. También servirán de referencia las NCF recopiladas por la Agencia Española del Medicamento y producto sanitario (AEMPS) en la Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos y de Principios Activos (Real Decreto 175/2001, 2001).

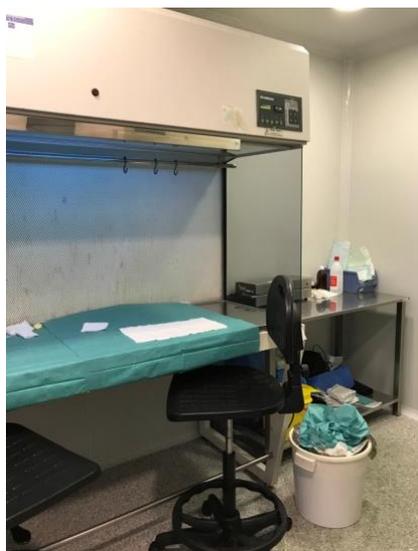


Figura 1: Cabina de flujo laminar con ambiente controlado



Figura 2: Ambiente no controlado

El contenido de las Guías y Normas sobre fabricación de medicamentos contemplan 4 grandes bloques: a) Instalaciones e instrumentación b) Personal c) Procedimientos d) Control de Calidad. Para el trabajo que nos ocupa, los apartados más relevantes están contenidos en los capítulos de Personal y Control de Calidad, no obstante, al estar todos interrelacionados quizás sea oportuno mencionar de manera concisa todos los apartados.

### **a) Instalaciones e instrumentación**

La preparación magistral estéril (PME) debe realizarse en zonas blancas o limpias, que son espacios especialmente diseñados y fabricados para que en su interior no se introduzcan, generen o depositen partículas y facilitando la eliminación de las mismas. A dichas salas sólo se puede acceder pasando primero por antesalas (Figuras 3, 4 y 5), también llamadas esclusas. Se clasifican en función de las características que requiera el entorno (Tabla 1), para así minimizar en la medida de lo posible la entrada de partículas contaminadas al interior del material manipulado. Podemos distinguir cuatro grados:

Tabla 1. : Clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio según norma EN ISO 14644-1

Grado	Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m <sup>3</sup>			
	En reposo		En funcionamiento	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
<b>A</b>	3.520	20	3.520	20
<b>B</b>	3.520	29	352.000	2.900
<b>C</b>	352.000	2.900	3.520.000	29.000
<b>D</b>	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir

A grandes rasgos las salas limpias, y dependiendo de si sus presiones interiores son positivas o negativas respecto al entorno inmediato, serán aptas, en presión positiva, para manipular productos o medicamentos “no tóxicas” (o peligrosas); para productos “tóxicos” es obligatorio presión negativa.

A su vez, en el ámbito de los servicios de farmacia, el interior de estas salas Limpias, contiene las Cabinas de Flujo Laminar (CFL), instrumental imprescindible para conseguir el entorno de Calidad A. Estas cabinas pueden ser de flujo horizontal o vertical, las primeras inmersas en salas de presión positiva; las cabinas verticales y de seguridad biológicas en salas de presión negativa.



Figura 3: Lavabo de la antesala



Figura 4: Antesala o esclusa



Figura 5: Torno o SAS, para pasaje del material a utilizar

(EudraLex, 2009).

En la Tabla 2 se detallan los valores máximos de unidades formadoras de colonias (ufc) en el ámbito de las salas blancas según el tipo de muestra a ensayar: muestra de aire, interior de la cabina de flujo laminar, superficie de trabajo e impronta de guantes.

Tabla 2: Límites recomendados para monitorizar las zonas limpias "en funcionamiento":

Grado	Límites recomendados de la contaminación microbiana (a)			
	muestra de aire ufc/m <sup>3</sup>	placas de sedimentación (diámetro 90 mm) ufc/4 horas (b)	placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a): valores medios.

(b): las placas de sedimentación individualizadas se exponen menos de 4 horas.

## b) Personal

La correcta preparación de medicamentos depende en gran medida del personal autorizado. Por ello, es muy importante que los manipuladores reciban información constante y estén plenamente cualificados para desempeñar la labor; cabe destacar al personal que se encuentra

en zonas de riesgo de contaminación, pues trabajan con sustancias activas, tóxicas o infecciosas, los cuales deben recibir información específica. Hay dos tipos de responsables: los de producción y los de control de calidad (Directiva 2001/83/CE, 2001).

### **Responsabilidades del responsable de producción de preparación magistral**

- I. Confirmar que los compuestos se fabrican y conservan según lo acordado en la documentación permitente para así obtener la calidad prevista, manteniendo la esterilidad y evitando la introducción de partículas.
- II. Garantizar el cumplimiento de las instrucciones relativas a la producción.
- III. Ratificar registros de producción así como que están firmados y validados por una persona autorizada.
- IV. Asegurar que se da la formación adecuada y continuada y nociones de mantenimiento de equipos y locales al personal (USP, 2009, Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario, 2014).

### **Responsabilidades del responsable de control de calidad**

- I. Aprobar o rechazar, según se indique, los materiales de partida, acondicionamiento o productos intermedios y/o terminados.
- II. Aprobar las instrucciones para el muestreo, los métodos de análisis de control de calidad.
- III. Ratificar registros y validaciones.
- IV. Asegurar que se da la formación adecuada y mantenida del local y los equipos al personal.

(Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario, 2014)

La higiene en el personal de manipulación es muy importante, tienen que pasar un examen médico previo a su incorporación como manipuladores para velar en todo momento por la salud del paciente.

Deben ser conscientes de una limpieza aséptica de manos, vestirse de manera adecuada observando cambio y lavado del mismo, no llevar relojes, pulseras ni maquillaje, identificar, medir y pesar los componentes necesarios, teniendo en cuenta que los componentes una vez abiertos o usados de manera incompleta deben almacenarse correctamente en caso de que se utilicen ese mismo día, no se podrán utilizar si se detectan roturas en un examen visual, o

textura/aroma inusuales e inapropiados, o se ha pasado la fecha límite de uso (FLU) (The United States Pharmacopeial Convention, 2009).

Por todo lo anterior relatado, es exigible dentro de las pautas del Sistema de Control de Calidad realizar una evaluación anual, a todo personal encargado de la fabricación de productos estériles. Y el presente trabajo tiene como fundamento refrendar la cualificación del personal dependiente de la Unidad Centralizada de Preparados Estériles dependiente de la UGC Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena. Esta evaluación consistirá en la superación de un Check-list sobre técnica aséptica y la simulación de elaboración de un preparado estéril y su posterior control microbiológico.

### **c) Procedimientos**

Como se ha mencionado arriba es necesario que para que el farmacéutico lleve a cabo la elaboración de una fórmula magistral y/o garantice calidad en el producto final, debe desarrollar Procedimientos Normalizados de Trabajo, de forma abreviada, PNT. Se introducen por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el Formulario Nacional cuatro grupos de PNT:

- Procedimientos generales (PG): describen las operaciones generales que se van a llevar a cabo, así como las actividades relacionadas con la elaboración y control de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
- Procedimientos de elaboración de formas farmacéuticas (FF): describen las operaciones que se realizan para elaborar una forma farmacéutica.
- Procedimientos de operaciones farmacéuticas (OF): describen las operaciones básicas a utilizar en formulación.
- Procedimientos de controles de producto (CP): describen las operaciones a realizar en controles de calidad.

Todos ellos tienen en común que siguen la misma estructura: objetivo, persona responsable, definiciones que se consideren necesarias, desarrollo, registros y ubicación; en todos los procedimientos puede contener los anexos necesarios, pudiendo ser adaptados según las exigencias de cada servicio farmacéutico.

(BOE, 2003)

#### d) Controles de Calidad

Las Normas de correcta fabricación de medicamentos (NCF) son una parte de la Gestión de Calidad que garantiza que tanto los productos como la producción llevan a cabo un nivel de calidad óptimo en cuanto a los requisitos de Autorización de Comercialización y de Autorización de Ensayo Clínico se refiere (EudraLex, 2013).

El control de calidad es la parte de las NCF y no se basa sólo en el procedimiento a realizar en el laboratorio (muestreo, especificaciones y análisis), sino que abarca todas las decisiones que puedan afectar de manera indirecta o directa a la calidad de la preparación. Cada titular capacitado y con experiencia debe contar con un departamento de calidad, éste tiene que ser independiente del resto de zonas, teniendo acceso a las zonas de elaboración e investigación siempre que sea necesario.

La documentación es una pieza clave en el sistema de garantía de calidad en el servicio farmacéutico y oficina de farmacia, pues evita errores de comunicación oral y datos memorizados desacertados. Tienen que estar redactados de forma clara y comprensible, firmados por el farmacéutico responsable del área y conservados hasta un año después de la fecha de caducidad del producto. La estructura básica estará formada por:

- Documentación general
- Documentación relativa a las materias primas
- Documentación relativa al material de acondicionamiento
- Documentación relativa a las fórmulas magistrales y preparados oficinales

(BOE, 2003)

En cumplimiento de las NCF, se deben realizar exámenes de calidad periódicos, al menos, anualmente. Debemos poner énfasis, en los controles de aptitud del Personal manipulador en la fabricación de medicamentos, pues resultar piedra angular del sistema de calidad de las NCF. Es vital contar con personal formado y adiestrado en las técnicas asépticas, conocedor de los productos y medicamentos que manipula, actualización en métodos y técnicas de llenado y filtración, sabedor del entorno de exigencia, cumplimentación y registro de actividad siguiendo las directrices de las NCF.

## 2. Objetivos

Validar a los manipuladores de medicamentos en el uso y comportamiento del entorno de Sala Blanca, y validar la técnica aséptica correcta, para minimizar en la medida de lo posible errores de dosificación y contaminación microbiológica evitando problemas más graves como riesgo de bacteriemia en el hospital.

## 3. Metodología

### 3.1 Materiales

Para llevar a cabo la valoración de la técnica aséptica en los manipuladores de los medicamentos estériles, se empleó básicamente los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) de la Sección de Farmacotecnia: HUVM.PNT.PG.023.MIV.Validación de la técnica aséptica y HUVM.PNT.PG.024.Evaluación de las técnicas asépticas y prácticas relacionadas del personal de preparación magistral, fundamentados en la estructura evaluativa recogida en el capítulo 797 de la USP (The United States Pharmacopeial). Otras fuentes bibliográficas: anexo 5 de las Guías de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria, acreditado por la SEFH (Ministerio de Sanidad y AEMPS, 2014). Guía de Normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario. Anexo I: fabricación de medicamentos estériles. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009; Proceso 4. Formulación y elaboración. Estandarización del soporte nutricional especializado. Grupo de Trabajo de Nutrición. SEFH 2009; PNT Instrucción Técnica de validación de la Técnica Aséptica. Hospital Gregorio Marañón 2010.

La evaluación se efectuó sobre todo el personal adscrito a la Unidad Centralizada de Preparación de Productos Estériles, que incluyen a todos los manipuladores de las Salas Blancas de Farmacotecnia (sala presión positiva), Hospital de Día Oncología y Ensayos Clínicos todos dependientes de la Unidad de Gestión Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena (UGC Farmacia HUV Macarena). Se incluyeron un total de 15 personas entre farmacéuticos, enfermeras y técnicos de farmacia.

Se precisó la colaboración del Servicio de Microbiología del HUV Macarena para el procesamiento de las muestras: placas Petri para la impronta de guantes y bolsas vacías de nutrición parenteral para el simulacro de preparado estéril. Como líquido de llenado se empleó medio de cultivo líquido de tryptona de soja (TSB), comercializado por la empresa Biomerieux.

Todas las pruebas se realizaron en el ámbito de Salas Blancas del hospital V. Macarena. La cumplimentación del Check-list lo realizó la alumna adscrita a éste TFG; así como de la organización, gestión del personal y material preciso, recogida de resultados, análisis y evaluación de los mismos.

Se diseñaron impresos de recogidas de datos: check-list, impronta y llenado.

El período de prueba abarcó los meses de marzo-abril-mayo 2019.

### 3.2 Métodos

Se pensó que antes de evaluar la técnica aséptica en la sala blanca debía procederse a rellenar un formulario para determinar si la higiene de manos y prácticas relacionadas con la vestimenta del personal de preparación magistral es la adecuada. El Check-list recogido en el HUV.M.PNT.PG.024.Evaluación de las técnicas asépticas y prácticas relacionadas del personal de preparación magistral (Tabla 3), consta de:

Tabla 3: Check-list

#### **Higiene de manos y Prácticas de la Vestimenta**

- Se presenta aseado y con la ropa apropiada
- No usa cosméticos ni joyas (reloj, pirsins, etc.) al entrar en la antesala
- No lleva ni conserva alimentos ni bebidas en las antesalas o zonas amortiguadoras
- Se pone el cubrecalzado o los zapatos destinados al área limpia, colocando el pie cubierto o calzado en el lado limpio o esclusa
- Utiliza mascarillas para cubrir la barba, de ser necesario
- Usa gorro y se asegura de que todo el cabello esté cubierto
- Se pone máscara para cubrir el puente de la nariz e incluir la barbilla
- Efectúa el procedimiento de higiene de las manos humedeciendo las manos y antebrazos lavándolos con agua tibia y jabón durante 30 seg como mín.
- Se seca las manos y antebrazos con una toalla que no suelte pelusas
- Selecciona la bata de talla apropiada y revisa que no tenga agujeros, rasgones u otros defectos
- Se pone la bata y se asegura que está bien cerrada
- Se desinfecta las manos de nuevo con un desinfectante a base de alcohol, sin agua y con actividad persistente, y las deja secar completamente antes de ponerse los

guantes estériles

- ❑ Calza guantes estériles de tamaño apropiado, asegurándose que queden bien ajustados y no sobre material del guante en las puntas de los dedos
- ❑ Examina los guantes, verificando que no tengan defectos, agujeros o rasgones
- ❑ Mientras desempeña actividades de preparación magistral estéril, desinfecta periódicamente los guantes con IPA estéril al 70% antes de trabajar en el área directa de preparación magistral, y después de tocar artículos o superficies que podrían contaminar los guantes
- ❑ Se quita el EPP en la esclusa o antesala
- ❑ Se quita la bata y la descarta o cuelga en un gancho si la va a reutilizar el mismo día de trabajo
- ❑ Se quita y descarta la mascarilla y la gorra
- ❑ Se quita el cubrezapato fuera de la antesala (se quita y desecha los cubrecalzados todas las veces que sale del área de preparación magistral)

A continuación, se procedió a evaluar la práctica aséptica de trabajo aplicando el contenido en el HUV.M.PNT.PG.023.MIV.Validación de la técnica aséptica. La evaluación consistirá en la superación de 2 pruebas microbiológicas: Impronta de Guantes y Simulacro de Llenado Aséptico. Éste PNT se complementa con otros procedimientos que versan sobre comportamientos y actitudes en los procedimientos de trabajo: encendido y limpieza de cabina, introducción y limpieza de material, lavado de manos, posicionamiento del material en el interior de la cabina, zona límite de trabajo, comportamiento en la minimización de turbulencia y adiestramiento en la técnica aséptica.

Impronta de guantes: por medio de 2 muestreos de Puntas de los Dedos Enguantados del Personal (Impronta de guantes). Procedimiento del primer muestreo: tras completarse la vestimenta e higiene de las manos, el manipulador efectúa una primera impronta, una por cada mano, sobre placas Petri conteniendo agar nutritivo TSA estéril y agentes neutralizantes como lecitina y polisorbato 80. Realizada la muestra, los guantes se desecharon inmediatamente y el manipulador se higienizó las manos. Las placas se llevaron a incubar entre 30°-35° durante un periodo de 48-72 horas.

Procedimiento del segundo muestreo: posteriormente, y después de completar la preparación de llenado de medios (sin aplicar alcohol 70° pues la desinfección de los guantes

antes de la toma de muestra puede dar lugar a resultados falsos negativos) se volvió a realizar una segunda impronta de guantes, para evaluar si las prácticas asépticas de trabajo son adecuadas, antes de que se les permita comenzar a elaborar preparados estériles y el personal mantenga su cualificación en dicho proceso. Las placas se llevaron a incubar entre 30°-35° durante un periodo de 48-72 horas.

Prueba positiva: El recuento de unidades formadoras de colonia (ufc), se tomó como medida aproximada de la biocarga microbiana ambiental. Las placas de contacto no pueden exceder en más de 3 ufc, entendida como la suma de las ufc de la placa correspondiente a la mano derecha y mano izquierda; si excediera el ensayo se consideraría positivo, en cuyo caso se procedería a la reevaluación.

Por último, se procedió a validar la técnica aséptica del personal manipulador de cabinas de flujo laminar en salas blancas con un Nivel de Riesgo Medio, que requiere un entorno de calidad de aire ISO Clase 5 (cabina de flujo horizontal o vertical); su proceso de preparación magistral incluye manipulaciones asépticas complejas, así como una transferencia de volumen única.

Llenado Aséptico: La destreza del personal se evalúa mediante un llenado de medios de cultivos bacterianos líquidos y estériles. Por medio de jeringas y aguja estériles se procede a la transferencia de alícuotas de líquido de cultivo entre los viales, ultimándose la operación con el trasvase de viales a bolsas vacías estériles. (bolsas para mezclas intravenosas). Las bolsas se incubaron a una temperatura de 20°-25° o de 30°-35° durante 14 días como mínimo.

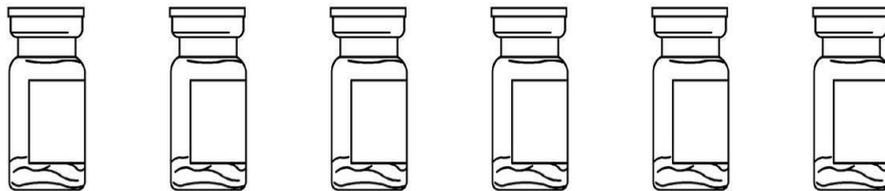
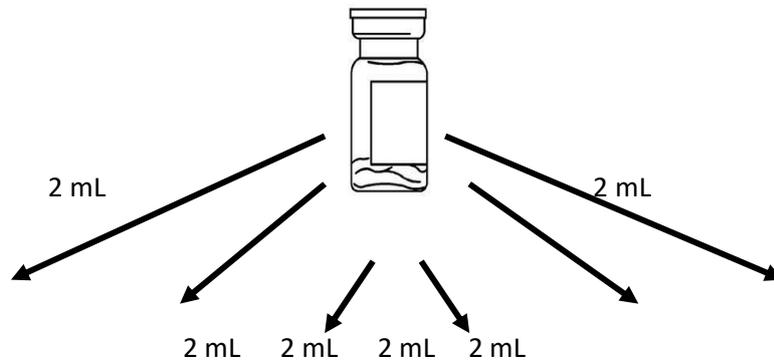
Prueba positiva: Si en cualquiera de las unidades de llenado se evidencia presencia de turbidez en esos 14 días, se obtienen cultivos positivos, por tanto, la prueba se considera no apta.

Ambas pruebas, tienen que obtener cultivos negativos como resultado final, en caso de que fuesen positivos, habría que repetir el ensayo tantas veces como se precise hasta obtener el resultado esperado.

Estas pruebas deben ser efectuadas al menos una vez al año por cada persona autorizada para realizar una preparación en un entorno de nivel de riesgo medio, en condiciones que simulen lo más fielmente la rutina diaria de elaboración de preparados estériles de nivel de riesgo medio, una vez que se inicia debe completarse sin interrupciones. Cada manipulador elaboró un preparado estéril utilizando siete viales de TSB de 100 ml.

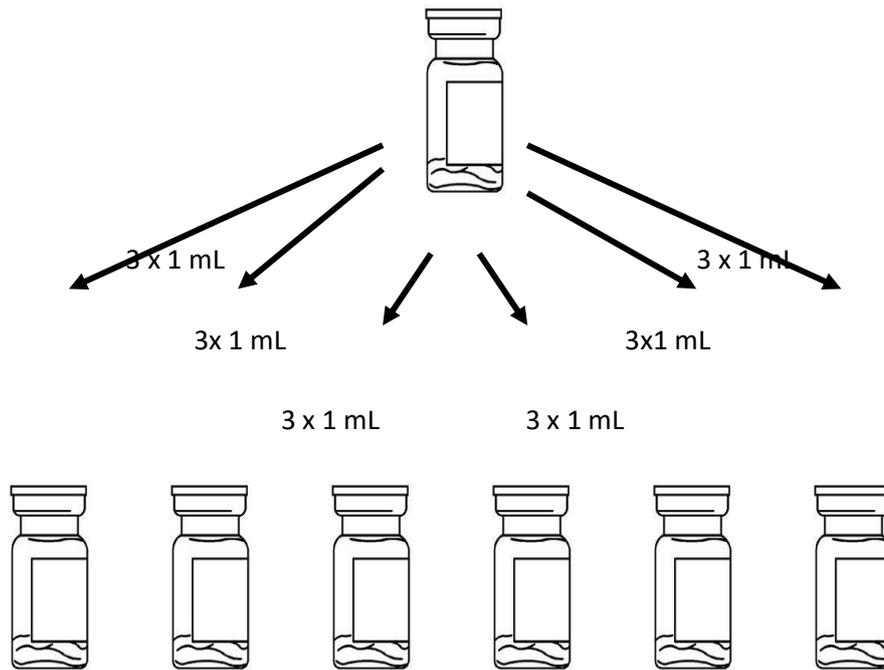
A continuación se describe el método a seguir en los procesos de transferencia de material entre viales y trasvase a bolsa de nutrición. Consta de 4 pasos.

PASO 1:



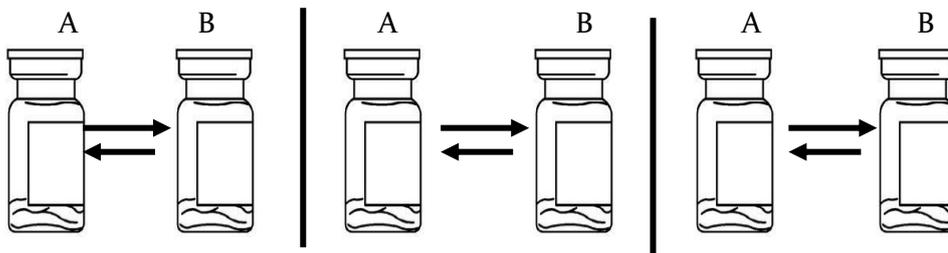
- ❖ Coger 2 mL de un vial de TSB 100 mL (éste vial servirá como donante o comodín para los restantes 6 viales) con una jeringa de 2 mL e inyectarlo en un vial de TSB. Repetir esta operación con los otros 5 viales.

PASO 2:



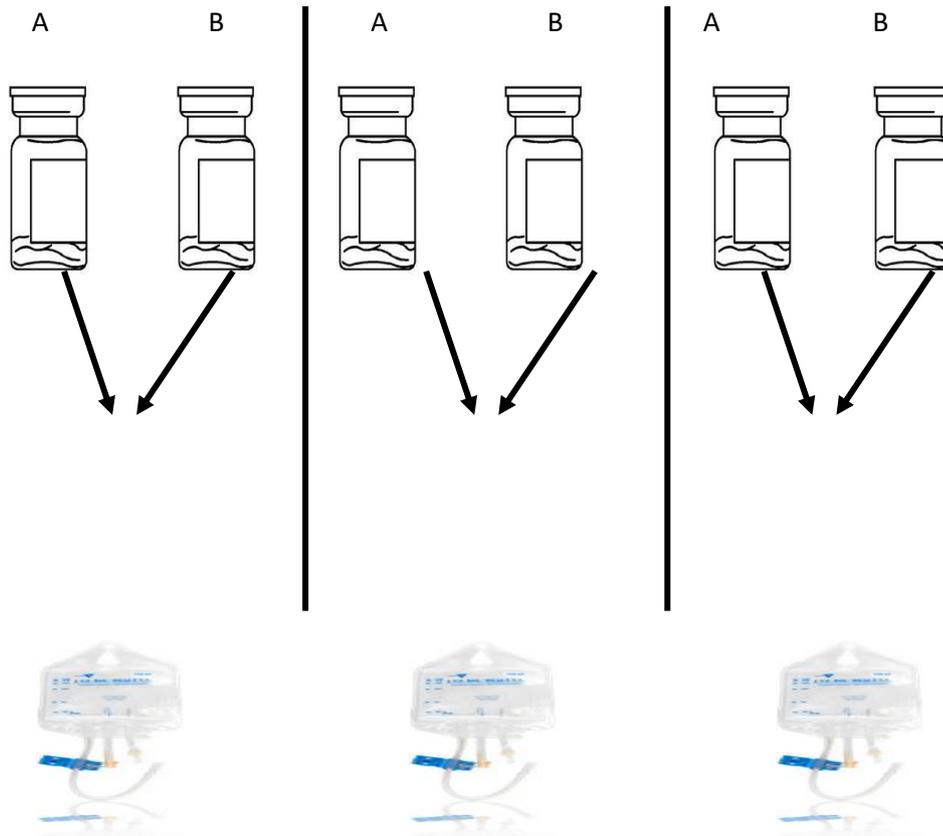
- ❖ Tomar 3 alícuotas de 1 mL del vial de TSB comodín, con 3 jeringas diferentes e inyectarlo en un vial de TSB. Repetir la operación con los otros 5 viales.

PASO 3:



- ❖ Formar 3 parejas con los 6 viales de TSB que no actúan de comodín (cada pareja estará compuesta por un vial A y otro vial B). Extraer 10 mL de cada uno de los viales A e introducirlo en los viales pareja B. Homogenizar y, posteriormente, extraer 10 mL del vial B y añadirlo al vial A de cada pareja. Homogenizar.

PASO 4:



- ❖ Conectar un sistema de transferencia por cada pareja de viales de TSB y pasar el contenido de ambos a una bolsa de NP de 250 mL.
- ❖ Eliminar la cámara de aire residual contenida en el interior de la bolsa.
- ❖ Retirar el sistema de transferencia, cerrar y sellar las bolsa
- ❖ Etiquetar la bolsas y remitirlas al Servicio de Microbiología para su cultivo en estufa entre 30<sup>o</sup>-35<sup>o</sup>C durante 14 días, y posterior lectura.
- ❖ Firmar hoja de elaboración

Como hemos referido con anterioridad, hay que tener presente que los resultados del muestreo de las puntas de los dedos enguantados se informan desde Microbiología por separado como la cantidad de ufc por manipulador, y por mano (mano izquierda, mano derecha); sin embargo, el nivel de acción de ufc estará basado en la cantidad total de ufc en ambos guantes, no por cada mano.

#### 4. Resultados y discusión

Antes de exponer los resultados, cabe mencionar que han intervenido un total de 15 personas (Figura 6) entre los que se incluyen técnicos de farmacia, enfermeros, becarios farmacéuticos, residentes farmacéuticos y farmacéuticos

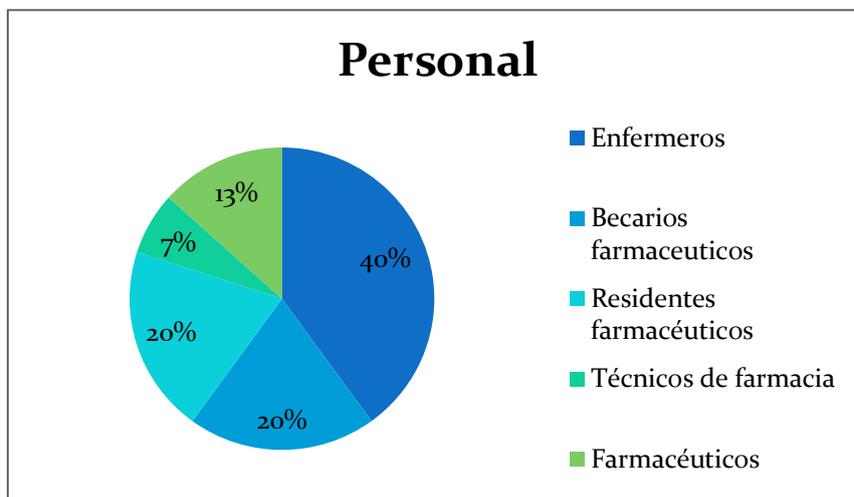


Figura 6: Personal implicado

Gracias a su colaboración ha sido posible realizar la validación de manera impecable siguiendo para ello el Check-list (Tabla 3). Hay que resaltar que todos los intervinientes superaron el check-list: cumplimentándose exitosamente el formulario. Para verificar el Check-list se completa el contenido de la tabla:

Tabla 4: Evaluación de la higiene de la manos y prácticas relacionadas con la vestimenta del personal de preparación magistral en Sala Blanca

Firma de la persona evaluada	Nombre completo	Fecha
Firma del evaluador calificado	Nombre completo	Fecha

Respecto a las pruebas sobre Improntas de guantes y Llenado de medios, como se muestra en la Tabla 5, se obtuvieron los siguientes resultados:

- ✓ Solo 5 personas superaron con cultivo negativo todas y cada una de las 3 fases del ensayo (33% de los participantes)
- ✓ 10 manipuladores dieron positivo en algunas de las pruebas de improntas, aunque, de ellos 6 no superaron el nivel crítico para dar como positivo las prueba (>3 ufc, en la suma de los resultados de las dos placas – mano izquierda, mano derecha-).
- ✓ Sólo 2 personas dieron positivo en el llenado de medios.
- ✓ Un total de 6 manipuladores no superaron algunas de las fases del ensayo.
- ✓ Solo 1 precisó la repetición total de las pruebas.

Tabla 5: Resultados obtenidos en primer ensayo

PERSONAL	IMPRONTA GUANTES 1	IMPRONTA GUANTES 2	LLENADO DE MEDIOS
Personal 1	cultivo negativo	cultivo negativo	cultivo negativo
Personal 2	cultivo negativo	Se aislan 2 UFC/manos	cultivo negativo
Personal 3	cultivo negativo	cultivo negativo	cultivo negativo
Personal 4	cultivo negativo	cultivo negativo	cultivo negativo
Personal 5	Se aislan 2 UFC/manos	cultivo negativo	cultivo negativo
Personal 6	Se aisla 1 UFC/manos	Se aislan 5 UFC/manos	cultivo negativo
Personal 7	Se aislan 12 UFC/manos	PENDIENTE RETENIDO	cultivo negativo
Personal 8	cultivo negativo	Se aislan 9 UFC/manos	cultivo negativo
Personal 9	Se aisla 1 UFC/manos	Se aislan 3 UFC/manos	cultivo negativo
Personal 10	Se aislan incontables UFC/manos	cultivo negativo	cultivo negativo
Personal 11	cultivo negativo	Se aisla 1 UFC/manos	cultivo positivo
Personal 12	cultivo negativo	cultivo negativo	cultivo negativo
Personal 13	cultivo negativo	cultivo negativo	cultivo negativo
Personal 14	Se aislan 2 UFC/manos	cultivo negativo	cultivo negativo
Personal 15	cultivo negativo	Se aislan 3 UFC/manos	cultivo positivo

Como hubo 6 personas que alcanzaron cultivos de bacterias aerobias positivos, se les realizó de nuevo las pruebas pertinentes logrando al fin obtener todo el personal cultivos negativos y, por tanto, ser aptos en la validación de la técnica aséptica como manipuladores.

Organizado por estamentos, como muestra la Figura 7, quedaría que 5 de cada 6 enfermeros obtuvieron cultivos negativos, a nivel porcentual representan un 83,33%; mientras que a nivel global un total de 8 profesionales en el ámbito farmacéutico incluyendo a residentes, becarios y farmacéuticos consiguieron un 37,5% de cultivos negativos.

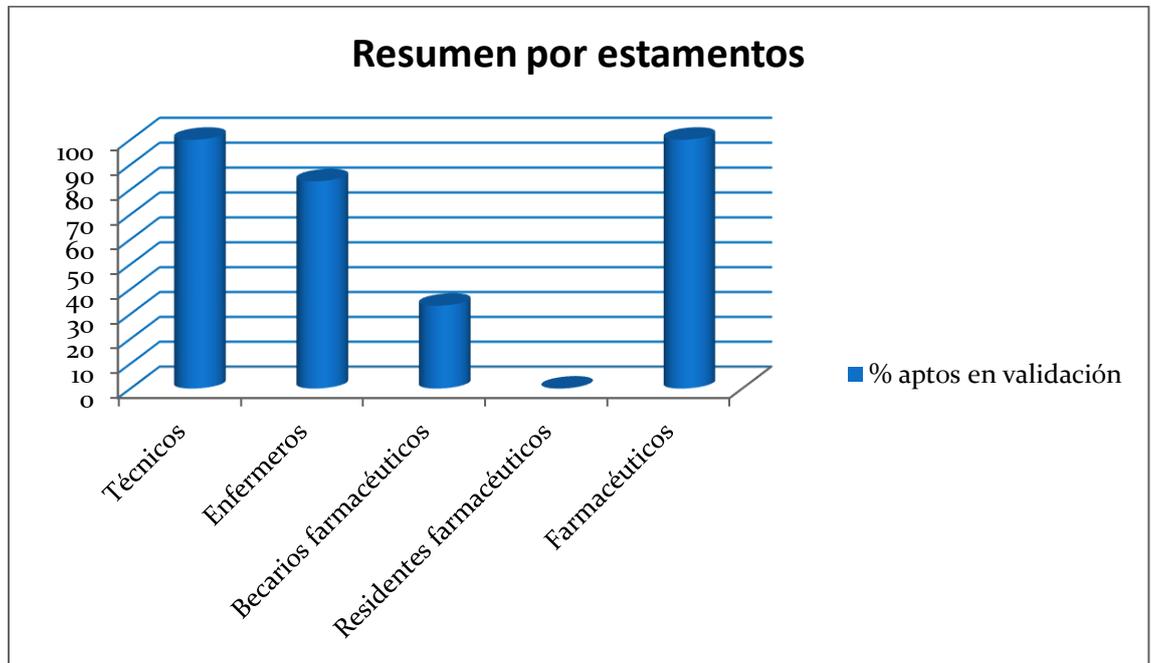


Figura 7: Resumen de cultivos negativos por estamentos

En las figuras 8 y 9 se muestran un fragmento del impreso de recogida de datos de las pruebas efectuadas.

PACIENTE	FECHA REALIZACIÓN CONTROL	MANIPULADOR- REALIZADOR	TOMA DE MUESTRA EN GUANTES 1 (tras vestirse)		TOMA DE MUESTRA EN GUANTES 2 (tras llenado de medios)		RESULTADO	FIRMA FARMACÉUTICO RESPONSABLE
	FECHA DE LECTURA		GUANTE IZQ	GUANTE DCHO	GUANTE IZQ	GUANTE DCHO		

Figura 8: Hoja de muestreo de las puntas de los dedos enguantados.

Paciente	Fecha de elaboración	Categoría	Firma Manipulador
	Fecha de lectura		
	Tipo de muestra	Resultado	Firma Microbiología
	Trasvase 1		
	Trasvase 2		Firma Farmacéutico
	Trasvase 3		

Figura 9: Hoja de validación de simulacro de mezcla y llenado

Como se puede observar en la Tabla 5, la mayoría de las fallas se presentaron en las improntas de guantes. De manera general, el personal que dio positivo en los cultivos pudo ser debido a:

- No hacer una correcta descontaminación en el área de todos los materiales empacados, desechando sus cajas y limpiándolos por dentro o empapando un paño que rocíe el material con un agente desinfectante que no deje residuos, para llevarlos posteriormente a un carro limpio, o bien para pasarlo por el torno o SAS en un bandeja previa desinfección para su posterior introducción en la zona amortiguadora.
- No haberse reducido lo suficiente el flujo de tráfico hacia y desde la zona amortiguadora.
- Usar cosméticos porque desprenden escamas y partículas y/o joyas
- Tamaño de guantes incorrecto pues sobra material del guante en la punta de los dedos
- Presionar demasiado con la punta de los dedos el agar TSA de las placas de cultivo llegando a quebrarse en algunas ocasiones
- No cambiar de guantes al terminar la impronta de guantes 1 y comenzar el simulacro de mezcla y llenado
- No emplear gasas en caso de derrame del medio, hace que los guantes puedan quedar con restos de fugas.
- Las gasas estériles pueden servir como barrera de separación entre los guantes y los puntos de inserción de la aguja, o la separación de la aguja y el cono de la jeringa.
- No realizar adecuadamente el juego de presión positiva-negativa que nivele las presiones en los viales en el simulacro de mezcla y llenado

- De los pasos a seguir en el simulacro de mezcla y llenado, sacar la aguja en cada paso y no dejarla puesta, llevaba a que el agujero en el tapón del bote del medio de cultivo cada vez se hiciese más grande, obteniendo así algunas pérdidas
- Escaso manejo en el trasvase del medio de cultivo a las bolsas de nutrición parenteral al proceder a hacer el vacío de dichas bolsas y clampar
- La duración media era de unos 20-30 minutos/persona aproximadamente, hubo algunas excepciones hecho que podría influir también en los resultados
- Trabajar demasiado próximo al borde externo de la cabina (se recomienda trabajar como mínimo 10-15 cm de distancia desde el borde de la mesa de la cabina)
- Distribución errónea de los elementos a trabajar dentro de la cabina. Se recomienda no poner elementos pequeños tras otros de mayor tamaño, por efecto apantallamiento.
- Trabajar con excesiva rapidez y brusquedad puede ser fuente de turbulencias en el flujo laminar de las cabinas

Son estos puntos, los que habrá que remarcar como factor de mejora para la próxima evaluación. Quizás la bisoñez de algunos profesionales haya sido la causa de que los resultados con cultivos positivos se encuentren más representados en el estamento farmacéutico.

Es preciso destacar que la impronta de guantes debe realizarse en la elaboración de preparados estériles de cualquier nivel de riesgo, pues la contaminación por contacto directo es la fuente más probable de introducción de microorganismos.

Persiste el debate si la preparación de estos medicamentos debe realizarse en las plantas y unidades de hospitalización por personal de enfermería, o bien, de manera centralizada en las unidades dependientes del Servicio de Farmacia o, dicho de otra forma, ¿cuándo una preparación extemporánea debe ser considerada una fórmula magistral y, por ende, prepararse en los servicios de farmacia?; quizás pueda ayudarnos a discernir esa frontera algunas consideraciones y recomendaciones publicadas por autoridades nacionales e internacionales ya detalladas en la introducción.

A la vista de los resultados obtenidos, parece razonable como factor mejora, rediseñar la formación continuada haciendo incapié en el adiestramiento sobre técnica aséptica, quizás con el apoyo de medios audiovisuales.

Ejemplos de vídeos formativo- divulgativo, podemos encontrar varios en la red, he seleccionado los siguientes vídeos:

- ✓ <https://www.youtube.com/watch?v=GCIVI7GIwdE>

En este vídeo donde se requiere especial mención es en que fue la única sala GMP o Sala Blanca hasta dicha fecha, en España, dedicada exclusivamente a la formación de profesionales en terapias avanzadas. Y es por ello, que me ha parecido interesante resaltar, pues tanto enfermeros como farmacéuticos, más los últimos que los primeros por lo comentado anteriormente; si en nuestro caso, el HUVM tuviese un espacio tan amplio y sólo dedicado a la formación daría lugar con bastante probabilidad a más expertos, pues contarían con mucha más experiencia y manejo, así como el número de cabinas se duplicaría y se podría preparar más en un menor tiempo.

- ✓ <https://www.youtube.com/watch?v=lb9yyGdgbio&t=405s> (desde 1:40 hasta 6:45 min)

En este vídeo se puede observar que la persona que explica el proceso de entrada en la cabina de flujo laminar o Sala Blanca es una enfermera, profesional que entra a diario en dicha sala y por tanto, con ello podemos recalcar lo dicho con anterioridad, pues los enfermeros en este ámbito tienen más experiencia que un farmacéutico, que sólo entraría aquí en caso de guardia o para supervisar que todo se realiza de manera correcta. Así como en el vídeo se utiliza un sistema cerrado con jeringas de sistema "lover lock" que facilitarían el trabajo sin necesidad de usar una aguja para evitar pinchazos y en el caso de la validación, de evitar entrar y sacar la aguja evitando también hacer el agujero más grande en el medio de cultivo.

También sería conveniente ampliar conocimientos y adiestramiento sobre la aplicación de nuevas tecnologías en esta área: circuitos cerrados de llenado, sistemas cerrados de transferencias, tipos y modelos de filtración esterilizante, robotización, etc.

Por último, quisiera hacer una reflexión extraída de las conversaciones mantenidas con los distintos profesionales que integran la Unidad de Farmacotecnia y Mezclas Intravenosas en relación a la finalidad de estas pruebas de aptitud. A todos los estamentos profesionales les parece lógico y razonable realizar pruebas de idoneidad como broche de oro al impartimiento de formación continuada y adiestramiento específico; es más, lo reciben con agrado y les sirve de motivación y superación profesional. Sin embargo, todavía no tienen interiorizado que la

superación de estas pruebas debiera ser condición “sine qua non” para que el profesional pudiera trabajar en esta área. Es decir, la aptitud como requisito imprescindible y por encima de “etiquetas profesionales” (enfermeros, farmacéutico, técnicos). Quizás ocurra porque en la realidad diaria en Unidad de Farmacotecnia no es viable, a día de hoy, la cumplimentación de estas exigencias a todos los profesionales enfermeros que no son plantilla, es decir, del retén que la Dirección de Enfermería envía para suplir las bajas, ausencias, permisos, etc..., del personal fijo de la Unidad.

En realidad no se cumple con la primera premisa que persigue estas pruebas de aptitud, que es que ningún personal entre a elaborar sin estar evaluado. En evasiva de la Dirección de Enfermería, habría que decir que la aceptación de esa propuesta le recortaría posibilidades en el “comodín” retén de enfermería; pero es algo sobre lo que se debe seguir insistiendo a la alta Dirección, y en último caso, quizás estas funciones de manipulación de estériles pudieran ser trasladada y asumidas por los Técnicos de Farmacia, pero para ello debe haber consenso departamental e institucional.

## 5. Conclusiones

La eficacia, seguridad, calidad y eficiencia de la terapia parenteral en la Unidad de Mezclas Intravenosas en el Servicio de Farmacia Hospitalaria son algo fundamental en este ámbito y de especial control, por tanto:

- Hay que proporcionar mayor precisión y seguridad en la dosificación
- Garantizar su estabilidad fisicoquímica
- Minimizar la posible contaminación microbiana
- Generar la correcta trazabilidad de los procesos de fabricación, identificación, dispensación y administración.

Otros logros serían:

- ✓ Aumentar la seguridad del personal manipulador
- ✓ Favorecer en lo posible una mejora en la eficiencia económica
- ✓ Permitir la integración de la figura del farmacéutico en la asistencia clínica

Las pruebas han sido aceptadas de muy buen grado por el personal adscrito, entendiéndolas como factor de mejora en el control de calidad implantado y como estímulo de superación profesional.

Los resultados han sido satisfactorios en líneas generales. Mejores en el estamento enfermería como cabría de esperar por su intenso adiestramiento.

Para mejorar resultados, de cara a los próximos controles, se podría asumir una modificación en la formación continuada, abundando en el adiestramiento de la técnica aséptica y mayor número de horas de prácticas.

Para concluir, siempre sería conveniente la implantación de nueva tecnología e innovación continua para la seguridad en el paciente para así, contribuir en la mejora de los resultados en salud.

## 6. Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Alertas farmacéuticas y retiradas de medicamentos de uso humano por defectos de calidad: información adicional. Versión 2. 2014. [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/info\\_alertas\\_calidad.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/info_alertas_calidad.htm)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Prólogo. 2010. [en línea]. [Consultado en Junio 2019]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/introduccion/01\\_prologo.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/introduccion/01_prologo.pdf)

Boletín Oficial del Estado. Capítulo 6. Control de calidad [en línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

Cameán Fernández M. Unidad de Mezclas Intravenosas. MIV. General. Procedimiento Normalizado de Trabajo. Sevilla: HUVM; 2005. Código: PNT/L/PG/MIV/00.

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. [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution\\_cm\\_res\\_2016\\_1\\_quality\\_and\\_safety\\_assurance\\_requirements\\_for\\_medicinal\\_products\\_prepared\\_in\\_pharmacies.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf)

Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. (Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, de 6 de noviembre de 2001).

EudraLex. Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Sistema de Calidad Farmacéutico. Capítulo 1. BOE. Enero 2013. [en línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

EudraLex. Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Fabricación de medicamentos estériles. Capítulo 4. BOE. Marzo 2009 [en línea]. [Consultado en Junio 2019]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Capítulo 2, Febrero 2014.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). NTP 508: Aseguramiento de la calidad en los laboratorios de higiene industrial: procedimientos normalizados de trabajo (PNT). 1999. [en línea]. [Consultado en Junio 2019]. Disponible en: [https://www.insst.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/501a600/ntp\\_508.pdf](https://www.insst.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/501a600/ntp_508.pdf)

Jiménez Torres N. Mezclas Intravenosas: concepto, desarrollo y perspectiva. En: Mezclas intravenosas y nutrición artificial. 2ª ed. Valencia; 1983. p. 1-36.

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).

Martin de Rosales Cabrera A., Lopez Cabezas C., Pernia Lopez M., Davila Pousa C., Vila Clerigues M., Alonso Herreros J. et al. Recomendaciones para la preparacion de medicamentos esteriles en las unidades de enfermeria. Farm Hosp. 2014; 38(1): 57-64.

Ministerio de Sanidad y Consumo, por mandato de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Madrid: BOE; 2003.

Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Guia de buenas practicas de preparacion de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria Junio de 2014. [en linea]. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP\\_JUNIO\\_2014\\_VF.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf)

Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, de Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficiales. (Boletín Oficial del Estado, nº 65, 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).

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias.No 5.3. 1997 [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ops/sdmdu.pdf>

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informe 2020 Hacia el futuro, con seguridad. 2008. [en línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/53congreso/documentos/ponencias/ponencia760.pdf>

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.