



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

“GUÍA BÁSICA DE OPERACIÓN PARA QUE LOS ESTABLECIMIENTOS DEDICADOS A LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS ESTÉRILES CUMPLAN CON LOS LINEAMIENTOS Y ESPECIFICACIONES QUE MARCA EL PROY-NOM-249-SSA-1. MEZCLAS ESTÉRILES; NUTRICIONALES Y MEDICAMENTOSAS, E INSTALACIONES PARA SU PREPARACIÓN”.

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO
BIÓLOGO**

P R E S E N T A:

GABRIEL ESPINOZA SOSA

Asesor de Tesis: M. en F. C. MARÍA EUGENIA POSADA GALARZA.

Cuautitlán Izcalli, México.

FEBRERO 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE 1

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. OBJETIVOS.....	12
3. METODOLOGÍA.....	13
4. GLOSARIO.....	14
5. ABREVIATURAS.....	20
6. FUNCIONES DEL PROFESIONAL FARMACÉUTICO EN UN CENTRO DE MEZCLAS.....	21
7. ORGANIZACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO.....	23
7.1. ORGANIGRAMA OPERACIONAL.....	23
7.2. DESCRIPCIÓN DE LAS RESPONSABILIDADES DE CADA DEPARTAMENTO.....	25
7.2.1. DIRECCIÓN GENERAL.....	25
7.2.2. RESPONSABLE SANITARIO.....	25
7.2.3. DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN.....	26
7.2.4. DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.....	26
7.2.5. DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN Y EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.....	27
7.2.6. DEPARTAMENTO DE ALMACÉN.....	27
7.2.7. DEPARTAMENTO DE ADMINISTRACIÓN.....	28
7.2.8. DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.....	31
7.2.9. DEPARTAMENTO DE VENTAS Y ATENCIÓN A CLIENTES.....	32
7.2.10. DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO.....	35
8. INSTALACIONES.....	36
8.1. UBICACIÓN, DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DE LA CONSTRUCCIÓN DEL ESTABLECIMIENTO.....	36
8.2. DISTRIBUCIÓN DE ÁREAS DENTRO DEL ESTABLECIMIENTO.....	38
8.3. ÁREA DE PRODUCCIÓN.....	40
8.3.1. ÁREAS ASÉPTICAS SEGÚN LA USP.....	50

8.4. ÁREA DE ACONDICIONAMIENTO.....55

8.5. ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD.....56

8.6. ALMACENES.....57

8.7. ÁREAS AUXILIARES.....58

8.8. ÁREA DE LAVADO.....59

8.9. ÁREA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.....60

8.10. ÁREA DE MANTENIMIENTO.....60

8.11. ÁREAS DE SEGURIDAD.....60

8.12. INSTALACIONES ESPECIALES.....60

9. EQUIPO, MATERIALES Y MATERIA PRIMA.....61

9.1. EQUIPO.....61

9.2. MATERIALES.....62

9.3. MATERIA PRIMA.....64

10. RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS.....67

10.1. PERSONAL NECESARIO PARA OPERACIÓN.....67

10.2. INDUCCIÓN DEL PERSONAL; CAPACITACIÓN CONTINUA Y ESPECÍFICA.....68

10.3. RECURSOS FINANCIEROS.....69

11. DOCUMENTACIÓN.....70

11.1. DOCUMENTACIÓN BÁSICA NECESARIA PARA OPERACIÓN.....71

11.2. DOCUMENTACIÓN LEGAL.....78

11.3. ¿COMO OBTENER LA LICENCIA SANITARIA?.....78

11.4. ¿CÓMO OBTENER EL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN?.....79

12. MANEJO, PREPARACIÓN, CONTROL, DISPENSACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.....82

12.1. CONDICIONES NECESARIAS DE PREPARACIÓN.....83

12.2. PROCESO DE MANUFACTURA DE MEZCLAS ESTÉRILES.....86

12.2.1. RECEPCIÓN DE PRESCRIPCIÓN MÉDICA.....86

12.2.2. REVISIÓN FARMACÉUTICA DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA.....86

12.2.3. REGISTRO DE LA PRESCRIPCIÓN Y PROGRAMACIÓN PARA SU PREPARACIÓN.....88

12.2.4. ELABORACIÓN DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.....90

12.2.5. CONTROLES FISCOQUÍMICOS DE LAS MEZCLAS.....91

12.2.6. CONTROL MICROBIOLÓGICO.....	92
12.2.7. ACONDICIONAMIENTO DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.....	93
12.2.8. DISTRIBUCIÓN Y CONSERVACIÓN DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.....	94
13. CONTROL DE CALIDAD.....	97
13.1. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.....	97
13.2. GESTIÓN DE LA CALIDAD.....	98
13.3. ASPECTOS TÉCNICOS DEL CONTROL DE CALIDAD.....	99
13.4. DOCUMENTACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.....	100
13.5. METODOLOGÍA ANALÍTICA DEL ANÁLISIS DE CALIDAD.....	101
13.6. QUEJAS, RECLAMOS Y RETIRO DE PRODUCTOS.....	104
13.7. CONTROLES FÍSICOQUÍMICOS DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.....	105
13.8. CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.....	105
13.9. SEGUIMIENTO TERAPÉUTICO.....	109
14. MANEJO DE RESIDUOS PELIGROSOS.....	111
14.1. IDENTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS RESIDUOS.....	111
14.1.1. DESECHOS CON RIESGO BIOLÓGICO.....	111
14.1.2. DESECHOS INFECTANTES.....	111
14.1.3. DESECHOS NO INFECTANTES.....	112
14.1.4. DESECHOS TÓXICOS.....	112
14.1.5. DESECHOS SEGÚN SU DESTINO FINAL.....	112
14.1.6. DESECHOS RECICLABLES.....	113
14.1.7. DESECHOS NO RECICLABLES.....	113
14.2. MANEJO Y ENVASADO DE LOS RESIDUOS GENERADOS.....	113
14.2.1. GENERACIÓN.....	113
14.2.2. IDENTIFICACIÓN, TIPIFICACIÓN Y SEPARACIÓN DE LA FUENTE.....	114
14.2.3. ADOPCIÓN CÓDIGO DE COLORES.....	115
14.2.4. RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE INTERNO.....	115

14.3. ALMACENAMIENTO.....	116
14.3.1. ALMACENAMIENTO TEMPORAL.....	116
14.3.2. ALMACENAMIENTO INTEGRAL O FINAL.....	117
14.4. RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE EXTERNO.....	117
14.5. TRATAMIENTO.....	118
14.5.1. ESTERILIZACIÓN.....	118
14.5.2. DESNATURALIZACIÓN.....	118
14.5.3. TRITURACIÓN.....	118
14.5.4. INCINERACIÓN.....	119
14.5.5. TRATAMIENTO DE LOS RESIDUOS CITOTÓXICOS.....	119
14.6. DISPOSICIÓN FINAL.....	120
14.7. PROGRAMA DE CONTINGENCIAS.....	120
14.7.1. ¿QUÉ HACER EN CASO DE DERRAMES DE CITOTÓXICOS?.....	121
15. VALIDACIÓN.....	122
15.1. CALIFICACIÓN.....	124
15.1.1. CALIFICACIÓN DE DISEÑO.....	124
15.1.2. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.....	124
15.1.3. CALIFICACIÓN OPERACIONAL.....	124
15.1.4. CALIFICACIÓN DE EJECUCIÓN.....	125
15.2. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MEZCLADO.....	126
15.3. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA.....	127
15.4. VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTACIONALES.....	127
15.5. VALIDACIÓN DE INSTALACIONES.....	127
15.6. VALIDACIÓN DE EQUIPO.....	132
15.7. VALIDACIÓN DE MATERIALES.....	134
15.8. CONTROL DE CALIDAD EN ALMACENAMIENTO, DISPENSACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.....	134
15.9. VALIDACIÓN DE PERSONAL.....	135
15.10. DESVIACIONES O NO CONFORMIDADES.....	138

15.11. AUDITORIAS TÉCNICAS DE CALIDAD.....139

 15.11.1. AUDITORIAS INTERNAS.....139

 15.11.2. AUDITORIAS EXTERNAS.....141

16. DISCUSIÓN.....142

17. CONCLUSIONES.....143

18. ANEXOS.....144

ANEXO 1. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.....144

ANEXO 2. COMPORTAMIENTO Y CONTROL DE PERSONAL EN ÁREAS ASÉPTICAS.....161

ANEXO 3. INGRESO DE PERSONAL A ÁREAS LIMPIAS (LAVADO QUIRÚRGICO DE MANOS Y
TÉCNICA ASÉPTICA DE VESTIDO).....164

ANEXO 4. CONDICIONES ESPECIALES PARA PREPARACIÓN DE PRODUCTOS QUE PUEDAN PRESENTAR
RIESGO AL PERSONAL Y AL MEDIO AMBIENTE(ANTIMICROBIANOS, CITOTÓXICOS, ETC.).....166

ANEXO 5. ASPECTOS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL.....177

ANEXO 6. VÍAS DE ACCESO DE LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS.....221

ANEXO 7. ERRORES ASOCIADOS CON EL PROCESO DE PRESCRIPCIÓN-PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
DE MEDICAMENTOS PARENTERALES.....226

ANEXO 8. LAVADO Y SANITIZADO DE INSTALACIONES DEL ESTABLECIMIENTO, EQUIPO, MATERIALES,
UTENSILIOS Y UNIFORMES.....228

ANEXO 9. CONTRATO A TERCEROS.....236

ANEXO 10. PROGRAMAS INFORMÁTICOS PARA ELABORACIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS.....237

ANEXO 11. CUESTIONARIOS DE EVALUACIÓN APLICABLE A TODOS LOS ESTABLECIMIENTOS
DEDICADOS A LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS, SIGUIENDO LOS LINEAMIENTOS
ESTABLECIDOS POR LA NORMATIVA VIGENTE DEL PAÍS, PARA LA APROBACIÓN
DE SU FUNCIONAMIENTO.....241

19. BIBLIOGRAFÍA.....254

1. INTRODUCCIÓN.

En la actualidad en México, antes de la instalación de un centro de mezclas estériles como negocio empresarial, se deben considerar varios aspectos importantes que suponen la sustentabilidad y crecimiento de la empresa, tales como si es un negocio rentable, la competencia nacional y extranjera, las perspectivas de crecimiento, entre otros, pero valorando los beneficios para el país y para el sistema de salud en general, se tienen grandes ventajas de sustentabilidad.

Las principales ventajas que se obtienen con la instalación y operación de un centro de mezclas intravenosas son:

- **Técnicas.** Se proporciona mayor garantía de estabilidad físico-química, asepsia, condiciones de administración, conservación y caducidad, así como reducción en el riesgo de errores de medicación, prevención y corrección de problemas relacionados con los medicamentos. En otras palabras, más seguridad y calidad en el servicio farmacéutico.
- **Asistencial.** La sistematización en el trabajo de los centros de mezclas intravenosas conlleva menor riesgo de aparición de determinados efectos adversos, aumenta la participación del farmacéutico en la individualización posológica e integración al equipo médico especializado que indica la terapéutica. En resumen, mejora la eficiencia en los servicios de salud que se prestan en el país.
- **Económica.** Dado que la preparación de las soluciones en el centro de mezclas intravenosas optimiza los recursos humanos y materiales, evitando gran cantidad de sobrantes que son desechados por no ser reutilizables, traduciéndose esto en mejor administración de los recursos económicos invertidos por hospitales privados y sobre todo los gubernamentales.¹

El centro de mezclas intravenosas requiere una estructura física y equipamiento adecuados. Es vital que se disponga de espacios específicos y bien delimitados para el registro de las prescripciones, para el almacenamiento y un área de ambiente controlado o sala blanca, con acceso limitado; así como disponer de campanas de flujo laminar horizontal para la preparación de las prescripciones de nutrición parenteral y vertical clase II-B para manejo de fármacos citotóxicos, y clase II-A para otros medicamentos y de otros equipos necesarios para el buen desempeño y seguridad adecuada.^{1,2,3}

Es fundamental contar con un manual de procedimientos y personal capacitado y motivado, **el farmacéutico es el responsable del proceso de elaboración, el cual debe garantizar la calidad de las preparaciones, tanto desde el punto de vista de condiciones asépticas como para prevenir errores de medicación. Dentro de las responsabilidades de los farmacéuticos está la entrega oportuna y apropiada de la mezcla solicitada y la composición de ésta (principio activo, dosis, vehículo, tipo, volumen, fecha, hora, vía, forma de administración, condiciones de conservación y caducidad), garantizando la calidad del producto al paciente.**⁴

Se debe contar con un Programa permanente de Control de Calidad auditado por instancias externas con base en las normas internacionales. Por fortuna, ya desde los años setenta del recién siglo pasado, en México se inició con los centros de mezclas intravenosas, sin embargo, es a partir de 1995 cuando una empresa farmacéutica mexicana empezó a ofrecer sus servicios profesionales en su propio centro de mezclas intravenosas, y hasta este año se aprobó la NOM 249 que regula los servicios prestados por esta clase de establecimientos, basándose en estándares internacionales.

Esta norma oficial mexicana tiene una concordancia con el documento 797 pharmaceutical compounding sterile preparations de la última edición de United States Pharmacopeia USP, ya que éste capítulo de la referencia provee procedimientos y requerimientos para hacer preparaciones estériles o mezclas de preparaciones estériles, así mismo tiene concordancia con la sección VI: chapter 2 controlling occupational exposure to hazardous drugs, OSHA technical manual.

Con la concordancia a los documentos señalados anteriormente el proyecto queda a un nivel de cumplimiento internacional, generando la posibilidad de desarrollo mas allá de las fronteras del país a las empresas dedicadas a éste giro.

En la actualidad y realidad de nuestro país, pocos son los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles intravenosas, que cumplen con estándares de calidad aceptables para su funcionamiento y aun así están prestando este servicio farmacéutico hospitalario; llámense UMIV (unidad de mezclas intravenosas) que operan internamente o centros de mezclas intravenosas que operan de manera externa. Estos establecimientos no cuentan con la infraestructura, procedimientos y recursos humanos adecuados, lo que conlleva a prestar un servicio de salud de mala calidad, al que ya se nos acostumbró como miembros de esta sociedad.

La NOM-249-SSA-1, surge como respuesta al vacío regulatorio existente en materia de los procedimientos a seguir y las especificaciones con las que deben contar los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles, por lo que con su aplicación, dichos establecimientos estarán en la posibilidad de ofrecer una mezcla con la necesaria eficacia, seguridad y calidad sanitaria que requiere el paciente.

Este proyecto tiene carácter oficial y está avalado por la participación en su elaboración de las siguientes Instituciones y Organismos Nacionales:

1. SECRETARIA DE SALUD.
2. COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS.
3. CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.
4. COMISIÓN INTERINSTITUCIONAL DEL CUADRO BÁSICO DE INSUMOS DEL SECTOR SALUD.
5. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
6. INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.
7. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
8. FACULTAD DE QUÍMICA.
9. INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.
10. ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA.
11. CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.
12. ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA A.C.
13. COLEGIO NACIONAL DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A. C.
14. ASOCIACIÓN MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS, A. C.
15. OTROS.

En este sentido con esta norma, se estará brindando, seguridad al público respecto a los productos farmacéuticos que están consumiendo, mediante la aplicación de un instrumento dotado de certeza jurídica para sus fabricantes y para las autoridades. De igual manera el presente instrumento regula el funcionamiento eficiente del mercado, debido a la concordancia de especificaciones requeridas para el mismo giro en otros países.

Este proyecto de Norma Oficial Mexicana, entonces; tiene como objetivo establecer los requisitos mínimos necesarios para la preparación de mezclas estériles nutricionales y medicamentosas por prescripción médica para su aplicación a los pacientes, evitando riesgos ligados a prácticas inadecuadas durante la preparación el proceso o instalaciones deficientes para desarrollar la actividad, así como también, riesgos al personal, que labora en los establecimientos donde se preparan mezclas con medicamentos con penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, medicamentos de origen biológico y otros considerados como de alto riesgo.

Si no hay una regulación, no se define al personal facultado para el ejercicio de la práctica y esta podrá ser llevada a cabo por personas que no tengan el perfil de conocimientos necesarios para realizarla generando un riesgo a la salud. La preparación de mezclas parenterales o mezclas de medicamentos inyectables presenta el mayor riesgo existente de causar daño a los pacientes, en el caso de problemas de contaminación bacteriana y errores de identidad o dosificación en los medicamentos que la componen, debido a que se administran al los sistemas vascular y nervioso central.

Asimismo cambios en la potencia de los ingredientes, o desarrollo de compuestos de degradación pueden generar iatrogenias a los pacientes que las reciben, generando un efecto contrario al buscado durante su tratamiento. Los cambios pueden ser cambio de pH, precipitación de compuestos, adsorción de los medicamentos al contenedor, cristalización, separación de fases, etc. generados por factores no controlados como temperatura, exposición a la luz, procedimiento de preparación, material del contenedor, o incompatibilidad entre componentes de la mezcla. Errores en los cálculos para convertir unidades de prescripción a unidades de medición son parte de las fuentes no controlables, cuando se carece de un sistema apropiado para la elaboración de de mezclas.

El manejo de medicamentos “peligrosos” sin medidas de seguridad, equipo especial e instalaciones apropiadas, puede generar problemas a la salud entre ellos leucemia y otros tipos de cáncer al personal expuesto a los mismos. (NIOSH-CDC Alert Preventing Occupational Exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in Health Care settings, Septiembre 2004). Si no se tienen sistemas de registros de los lotes, marcas utilizados en los tratamientos, es decir; rastreabilidad de las preparaciones, se dificulta la farmacovigilancia.

El costo de sistema de salud se ve afectado directamente, con los errores de medicación.

Las medidas para favorecer una terapia farmacológica apropiada permiten una atención sanitaria segura y económica, en tanto que el uso o preparación no adecuada de fármacos tiene importantes consecuencias tanto para los pacientes como para la sociedad en general. Se estima que por cada dólar invertido en cuidado farmacéutico los hospitales ahorran aproximadamente 17 en beneficios para los pacientes (Citado en Reporte anual de ASHP 2004, de Pharmacotherapy, 1996).

Los errores de medicación son reducidos un 51 por ciento cuando los farmacéuticos son involucrados (Reporte anual ASHP 2004, de *Pharmacotherapy*, 2002). Aun y con todas estas consideraciones en México, el farmacéutico, compite en el ejercicio profesional en cuanto a estos servicios se refiere, no solo con otros profesionales de la salud, como lo son médicos generales, médicos oncólogos, licenciados en nutrición, sino que también se ha integrado a personal de enfermería y técnicos químicos que pretenden realizar las actividades del farmacéutico y no es que se minimice la importancia de este personal en el equipo de salud, si no que no cuentan con los conocimientos y habilidades necesarias para desempeñarse como un farmacéutico profesional dentro de un centro de mezclas intravenosas. **El profesional farmacéutico es el responsable de la elaboración y dispensación de las mezclas intravenosas, con la correcta composición, pureza, estabilidad, esterilidad, acondicionamiento idóneo e identificación precisa y apropiada para el paciente.** El objetivo primordial de los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles es garantizar la seguridad y eficacia tras la administración a los pacientes.

Para lograr este objetivo, la preparación y dispensación de las mezclas estériles deben cumplir con las siguientes condiciones:

1. Cumplir con los requisitos farmacotécnicos adecuados al paciente, exentos de contaminantes microbiológicos, pirógenos, tóxicos y de partículas materiales. Garantizando además que los aditivos agregados no pierdan más del 10% de su actividad terapéutica desde que se efectúa la preparación hasta que finaliza su administración al paciente.
2. Ser terapéuticamente adecuadas a cada paciente en particular, de tal manera que contengan los medicamentos prescritos y en las concentraciones correctas para garantizar la máxima seguridad y efectividad terapéutica.
3. Tener la identificación del paciente y del contenido con datos de conservación, caducidad, horario de administración y velocidad de perfusión.
4. Realizar, en conjunto con el equipo de salud, el seguimiento terapéutico de aquellos tratamientos que por sus características especiales de complejidad, incompatibilidad o estabilidad requieran la participación del farmacéutico, tanto en el paciente hospitalario, como en el ambulatorio o domiciliario.

Cuando estos establecimientos están bajo la responsabilidad de un **profesional farmacéutico** y la preparación de las mezclas estériles es realizada por un farmacéutico también, se logran algunas ventajas, tales como:

- Reducción de efectos adversos y de errores de medicación.
- Elaboración de mezclas estériles bajo condiciones controladas y definidas que garantizan la integridad físico-química, microbiológica y mayor exactitud en las dosis prescritas.
- Posibilidad de normalización de la terapia con individualización posológica.
- Seguimiento farmacéutico (farmacovigilancia).

Existen otras ventajas que se obtienen con la autorización de la norma tales como:

- 1) Aportar una mayor garantía de estabilidad físico-química, asepsia, condiciones de administración, conservación y caducidad, así como una reducción en el riesgo de errores de medicación y en la prevención y corrección de problemas relacionados con las mezclas estériles.

- 2) La normalización de la preparación de las mezclas intravenosas por el profesional farmacéutico, aumenta su participación en la individualización posológica e integración en el equipo asistencial.
- 3) Se optimiza la utilización de recursos humanos y materiales.
- 4) Se obtendrá una estandarización de operación de los establecimientos dedicados a la prestación de este tipo de servicio, lo que conlleva a una competencia sana entre ellos para lograr la excelencia en su desempeño esto trae como consecuencia final un producto de mayor calidad y menor costo en beneficio de los pacientes y la sociedad en general.^{5,6}

Por su especificidad y estandarización de los lineamientos que contiene la norma con respecto a especificaciones internacionales, se pretende cancelar las licencias sanitarias a los establecimientos que no se adapten a sus requerimientos. También se pretende que funcione como una norma de buenas prácticas de elaboración y con esta se evalué a estos mismos establecimientos en este rubro, se estaría reemplazando a la NOM-059-SSA1-2006. En materia de seguridad terapéutica, para la mezcla intravenosa utilizada para la nutrición parenteral, en su formulación pueden intervenir diferentes componentes (aminoácidos, carbohidratos, lípidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos), cuyos riesgos, como incompatibilidad entre los mismos componentes, estabilidad limitada y posible contaminación química física o microbiológica, pueden afectar negativamente al paciente, en ocasiones con consecuencias graves.^{1,2}

La preparación correcta de la nutrición parenteral debe cumplir con los objetivos de minimizar o eliminar la frecuencia, gravedad y las complicaciones que pueden estar relacionadas con su administración, así como garantizar su eficacia y utilización costo-eficiencia. Los citostáticos intravenosos son medicamentos para quimioterapia que han mejorado sustancialmente la supervivencia y calidad de vida, pero requieren un manejo especial al emplearse con otros fármacos, ya que si bien son terapéuticos, por su misma composición tienen un potencial carcinogénico, mutagénico o teratogénico. Es vital conocer que el contacto directo puede producir irritación de la piel, ojos y mucosas, incluso algunos ocasionan ulceración y necrosis de los tejidos, por lo tanto, debe asegurarse una serie de condiciones para minimizar el riesgo de exposición del personal involucrado que prepara dichas mezclas.

Los esquemas de antibióticos y otros fármacos que habitualmente se usan en mezclas, son otras posibles opciones terapéuticas a preparar en un centro de mezclas intravenosas. La administración de medicamentos por vía intravenosa conlleva con frecuencia una manipulación previa que incluye su disolución o adición a una solución intravenosa, así como su acondicionamiento en el contenedor o envase más apropiado para cada caso y su identificación individualizada para el paciente al que están destinados. Además, se debe garantizar no sólo las condiciones idóneas desde la preparación hasta la administración, sino el mantenimiento de las condiciones de estabilidad, compatibilidad y esterilidad. Es decir, las mezclas intravenosas deben ser terapéuticas y farmacéuticamente apropiadas para cada paciente.^{1,2,4} Con este objeto en el país se han desarrollado los centros de mezclas intravenosas, dentro y fuera de las instituciones hospitalarias, si es dentro son dependientes de los servicios de farmacia como áreas especializadas dedicadas a la preparación, control, distribución e información sobre la terapéutica parenteral administrada.

NOTA: ES IMPORTANTE MENCIONAR QUE CUANDO SE INICIO ESTA INVESTIGACIÓN SE MANEJABA LA ACTUAL NORMA COMO PROYECTO, PERO ESTE AÑO FUE APROBADA, POR TAL MOTIVO, EN EL TRABAJO SE MENCIONA COMO PROYECTO.

2. OBJETIVOS.

Se desarrollara una guía de información básica de la forma en que debe operar un establecimiento dedicado a la preparación de mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, por prescripción médica, apegándose a los lineamientos requeridos por el PROY-NOM-249-SSA-1; mediante la recopilación e integración de documentos regulatorios nacionales e internacionales, información bibliográfica y hemerográfica (reciente y sustentable), para otorgar un servicio de calidad a los clientes y administrar mezclas de calidad a los pacientes.

La presente guía establecerá los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos estériles a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos.

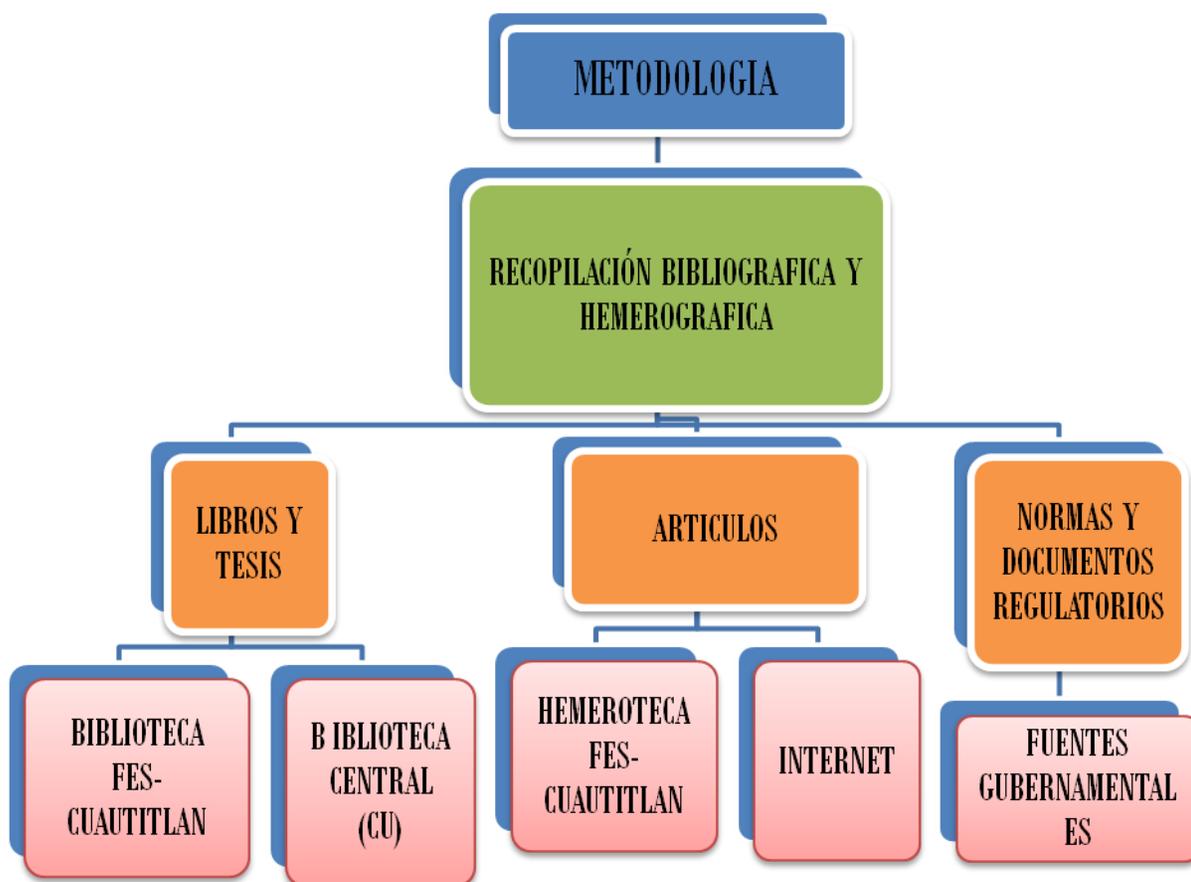
Se analizará a lo largo del presente trabajo, la importancia del rol que desempeña el profesional farmacéutico, basándose en especificaciones y requerimientos nacionales e internacionales, para enfocar la jerarquía del farmacéutico en este campo laboral.

Se establecerán las ventajas que se obtienen para el sistema de salud, pacientes y para el establecimiento mismo, cuando este último se apegue a las especificaciones que marca el PROY-NOM-249-SSA-1.

3. METODOLOGÍA.

En esta investigación se realizará, la extracción y recopilación bibliográfica y hemerográfica de toda información reciente sobre el tema, en la que se aporten datos empíricos originales de los autores (fuentes primarias y secundarias; libros, tesis, y publicaciones periódicas tales como artículos científicos y normativos), que hagan referencia al tema en la actualidad. Además se incluyen documentos regulatorios oficiales nacionales e internacionales. La investigación entonces se obtiene en la siguiente forma:

- Libros y Publicaciones Periódicas.
** Biblioteca: universidades (FESC, CU) Pública (entidades gubernamentales y empresas privadas).
** Hemeroteca (FESC).
- Fuentes de Medios de Comunicación. Internet: (información global y actual).
- Fuentes de Asociaciones Comerciales vendedores y distribuidores de información computarizada (canales para obtener información).
- Fuentes Gubernamentales (Normas y documentos regulatorios; nacionales e internacionales).
- Fuentes Comerciales. Información de prestadores de servicio y vendedores de los productos e insumos.



4. GLOSARIO.

Acabado sanitario. Es el arreglo en construcción que se le da a las superficies interiores de las áreas, que tienen la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

Acción correctiva. Son las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.

Acción preventiva. Son las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.

Acondicionado. Serie de operaciones de empaque por las que un producto tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado y listo para su venta.

Adiestramiento (capacitación). Son las actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal.

Agente biológico-infeccioso. Cualquier microorganismo capaz de producir enfermedades cuando está presente en concentraciones suficientes, en un ambiente propicio, en un hospedero susceptible y en presencia de una vía de acceso.

Agente enteropatógeno. Microorganismo que bajo ciertas circunstancias puede producir enfermedad en el ser humano a nivel del sistema digestivo, se transmite vía oral-fecal.

Análisis de riesgo. Es el método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.

Antimicrobiano. Agente químico o farmacéutico que destruye o inhibe el crecimiento de microorganismos.

Área. Cuarto o conjunto de cuartos o espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

Área aséptica. Zona comprendida dentro de un área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos.

Área crítica aséptica. Zona dentro del área aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente.

Área limpia. Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

Área segregada. Espacio separado físicamente y autónomo de otras áreas, destinadas a la producción de productos específicos. Deben tener una esclusa, un sistema de aire independiente, flujo de materiales y personal que evite contaminación al exterior.

Aseguramiento de la calidad. Es el conjunto de medidas y procedimientos definidos con el fin de asegurar que los productos elaborados sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados.

Autoinspección. Inspección efectuada por personal técnico calificado propio de la empresa, que evalúa periódicamente el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura.

Auditoría. Revisión de actividades específicas efectuada con la finalidad de establecer el cumplimiento de los procedimientos establecidos según buenas prácticas de manufactura.

Auditoría de la calidad. Consiste en un examen y evaluación parcial o total del sistema de calidad con el propósito de cumplir y mejorarlo.

Biocarga. Concentración de Unidades Formadoras de Colonias UFC presentes en un elemento determinado.

Buenas prácticas de manufactura. Conjunto de lineamientos y actividades a seguir en la elaboración de los productos farmacéuticos que garantizan que estos mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

Calibración. Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

Calidad. Cumplimiento de las especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso de un producto.

Calificación. Evaluación de las características de los elementos de un producto, persona o proceso.

Centro de Mezclas. Establecimiento autorizado para la preparación y dispensación de mezclas estériles.

Cepa. Cultivo de microorganismos procedente de un aislamiento.

Certificado de análisis o informe de análisis. Documento que especifica el resultado de las pruebas, de una muestra representativa del material o producto evaluado.

Clasificación iso. Es una medida de la limpieza del aire en un ambiente. ISO Clase 5 corresponde a una Clase 100; ISO Clase 7 equivale a una Clase 10.000; y una ISO Clase 8 es Clase 100.000. Los números de cada Clase corresponden al número de partículas por pie cúbico de tamaño igual o mayor a 0,5 micrones.

Código o número de lote. combinación de letras, número o símbolos que sirven para la identificación de un lote y bajo el cual se amparan todos los documentos referentes a su manufactura y control.

Compatibilidad: La capacidad de combinar dos o más productos químicos de tal manera que la integridad física de los productos no se altera.

Concentración. Cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

Contaminación. Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables en instalaciones, materiales, materia prima o producto terminado.

Contaminación cruzada. Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación. Contaminación de un material o de un producto semielaborado o de un producto terminado con otro material o producto durante el proceso de producción.

Contrato a terceros. Instrumento público debidamente autorizado en el que se acuerda la realización de la producción, el análisis o ambos en los productos farmacéuticos por otro laboratorio.

Control de proceso. Pruebas, ensayos y mediciones efectuadas durante la elaboración de un producto, incluyendo su acondicionamiento destinado para asegurar que el producto resultante cumple con las especificaciones establecidas.

Cuarentena. Situación de aislamiento de materiales tales como materias primas, material de acondicionamiento, productos semielaborados, a granel o terminados pendientes del dictamen del departamento de control de calidad para su aprobación o rechazo.

Desinfección. Reducción del número de microorganismos a un nivel que no da lugar a contaminación de las mezclas intravenosas, mediante agentes químicos, métodos físicos o ambos, higiénicamente satisfactorios. Generalmente no mata las esporas.

Desinfectante. Cualquier agente, por lo regular químico, capaz de matar las formas en desarrollo, pero no necesariamente las esporas resistentes de microorganismos patógenos.

Devolución. Proceso de retorno de un medicamento al fabricante o distribuidor.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

Documento maestro. Documento autorizado que contiene la información para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

Eficacia. Capacidad de un medicamento para producir los efectos terapéuticos propuestos.

Envase primario o empaque primario. Es todo recipiente que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.

Envase secundario o empaque secundario. Envase definitivo de distribución y comercialización o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al producto.

Esclusa. Lugar cerrado, con dos puertas, que se interpone entre dos o más ambientes con diferentes requerimientos de aire y limpieza.

Especificaciones. Descripción de los requisitos que debe satisfacer el materia prima, el material de empaque y los productos terminados. Dichos requisitos incluyen propiedades físicas, químicas y de ser posible biológicas.

Estabilidad. Capacidad que tiene un producto, de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales desde su fabricación, dentro de las especificaciones establecidas.

Establecimiento fabricante. Entidad autorizada con instalaciones diseñadas, para realizar todas las operaciones que involucren la fabricación de productos farmacéuticos estériles.

Estándar de referencia primario. Aquella sustancia que ha demostrado, a través de una serie de análisis, ser un material de alta pureza obtenido de una fuente oficial reconocida.

Estándar de referencia secundario. Sustancia de calidad y pureza establecida, comparada con un estándar de referencia primario, usado como estándar de referencia para análisis rutinario del laboratorio.

Estéril. Sin microorganismos, incluidos las esporas.

Esterilización. proceso que permite destruir todos los microorganismos patógenos o no, incluidas las esporas.

Etiqueta. Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles.

Expediente legal. Conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y cumple con las normas vigentes de la Secretaría de Salud.

Expediente maestro. Conjunto de documentos que proporcionan la información necesaria para la fabricación de un medicamento.

Experto. Persona que debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se presenten en la fabricación y control de la calidad de los productos farmacéuticos.

Fabricación. Operaciones involucradas en la producción de una mezcla, desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

Fármaco. Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Farmacovigilancia. Ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.

Fecha de fabricación o fecha de manufactura. Fecha de cada lote de producto, la cual se refiere al mes y año en que se llevó a cabo la fabricación del producto.

Fecha de expiración o fecha de caducidad. Fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de un producto fabricado, para indicar la fecha hasta la cual se espera que el producto satisfaga las especificaciones de calidad. Se puede definir también cuando un fármaco pierde el 10 % de su potencia o efectividad.

Forma farmacéutica. Es la forma física que se le da a un medicamento, la cual facilita la dosificación del o de los principios activos para que puedan ejercer su acción en el lugar y tiempo.

Fórmula maestra. Documento en el cual se establecen los materiales de inicio y las cantidades respectivas que serán usadas en la fabricación de un medicamento, incluye además una descripción de las operaciones de producción y los detalles de los controles específicos que se emplearan durante el proceso.

Identidad. Presencia del ingrediente activo en un producto farmacéutico, según lo indique su especificación.

Inactivación. Acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos o biológicos, inutilizándolos para su uso farmacéutico.

Incompatibilidad. Se refiere a reacciones que dan lugar a la alteración física de dos o más productos cuando se combinan.

Inocuidad. Es la característica de un medicamento de poder usarse sin causar efectos tóxicos injustificables.

Insumos. Son todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto que se reciben en una planta.

Llenado aséptico simulado. Es la operación de llenado utilizando medio de cultivo en lugar de producto, poniéndolo en contacto con las superficies del equipo, sistemas de cierre, ambiente y operaciones del proceso para reproducir las condiciones de operación.

Licencia sanitaria o permiso sanitario de funcionamiento. Documento emitido por la autoridad reguladora que autoriza al laboratorio fabricante para la manufactura de medicamentos previo cumplimiento de los requisitos establecidos.

Limpieza. Procedimiento que se aplica para remover la suciedad y residuos.

Lote. Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Materia prima. Toda sustancia de calidad definida empleada en la producción de un medicamento, con exclusión de los materiales de acondicionamiento.

Materiales. Toda materia prima, material de empaque o acondicionamiento que es empleado en la fabricación de un producto.

Material de empaque o de acondicionamiento. Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario según que esté o no en contacto directo con el producto.

Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, por sus características físicas, químicas y biológicas.

Mezcla estéril. Preparado libre de microorganismos siguiendo una prescripción médica a partir de procedimientos farmacéuticos estériles.

Mezcla intravenosa (MIV). Este término se refiere a preparaciones extemporáneas estériles que se obtienen a partir de la incorporación de medicamentos para uso intravenoso (aditivo) a envases que contienen disoluciones para terapia intravenosa (vehículo) con la correcta composición, pureza, estabilidad y esterilidad y con un acondicionamiento idóneo y una identificación precisa y apropiadas para el paciente. También se la puede definir como una mezcla de uno o más principios activos o aditivos disueltos o en suspensión en un vehículo idóneo.

Muestra. Parte o porción finita representativa de una materia prima, material, producto, o de medicamentos almacenados, transportados o en uso que se someten a análisis a efecto de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.

Muestra de retención. Cantidad de unidades representativa de cada lote de materia prima, material o producto terminado, almacenada por un período de tiempo establecido y en cantidad suficiente para repetir el análisis completo.

Muestreo. Procedimiento establecido para realizar la toma de una muestra homogénea.

Nivel de Riesgo (bajo, medio o alto). Tiene que ver con el riesgo de que se produzca un producto contaminado, no se refiere al daño que eso pueda representar al operador.

Nutrición parenteral NP. Se refiere al aporte de macronutrientes y micronutrientes por vía endovenosa central o periférica, es decir, administración de líquidos, carbohidratos, proteínas, lípidos, vitaminas y minerales, en cantidades adecuadas para cubrir los requerimientos del paciente de acuerdo a su edad y patología y con el propósito de mantener un adecuado estado metabólico y nutricional.

Orden de producción. Documento en el cual se registra la fórmula farmacéutica, las cantidades de cada uno de los ingredientes y autoriza su dispensación para la producción, de acuerdo a las instrucciones contenidas en la fórmula maestra.

Orden de envasado y empaque. Documento que especifica las cantidades de material de envase y empaque que son utilizadas en el acondicionamiento de un producto, incluye una descripción de los procedimientos y precauciones, así como los controles durante el proceso.

Osmolaridad: Es el número de partículas osmóticamente activas en una solución, expresada en miliosmoles por litro de solución.

Partículas viables. Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

Plan maestro de validación. Es el documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

Política de calidad. Conjunto de directrices y objetivos de una organización con respecto a la calidad, expresados de manera formal por la alta gerencia.

Porcentaje de concentración (peso / volumen): Un unidad estandarizada de concentración determinado por el cantidad de medicamento o nutriente en un volumen determinado, mediante el cual el 1% (w / v) es equivalente a 1 g aditivo por cada 100 ml de volumen.

Potencia. Grado de acción farmacéutica que es proporcional al contenido de principio activo o fármaco presente en un producto farmacéutico o en una unidad de dosificación.

Principio activo. Sustancia dotada de un efecto farmacológico específico o que sin poseer actividad, al ser administrado en el organismo la adquiere luego que sufren cambios en su estructura química.

Procedimiento normalizado de operación PNO. Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Proceso aséptico. Aquel proceso según el cual se extreman las medidas para evitar la contaminación microbiana de los productos, equipos y componentes que han sido previamente esterilizados o sanitizados.

Producción. Todas las operaciones involucradas en la elaboración de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, hasta la obtención del producto terminado.

Protocolo de validación. Documento en el que se describe las actividades que se realizan en una validación, incluidos en los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso de fabricación o parte del mismo.

Prueba de identidad. Prueba diseñada para mostrar de manera inequívoca que las muestras examinadas contienen el principio o principios activos rotulados.

Pureza. Grado en que una entidad química o biológica está presente en otra.

Rastreabilidad. Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

Reacción Adversa. Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

Registro de producción. Documento que recopila la historia de cada lote de producto y todas las demás circunstancias importantes que pueden afectar a la calidad del producto final.

Rendimiento. Comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales entre la cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados y la cantidad realmente producida o empleada.

Sala Limpia. Es cualquier espacio donde se han tomado las medidas necesarias para controlar la concentración de partículas, de acuerdo a límites establecidos en las especificaciones.

Sanitización. Proceso de limpieza realizado con agentes químicos para eliminar las partículas viables de cualquier superficie.

Sanitizante. Agente o producto que busca eliminar todos los microorganismos para mantener la calidad microbiológica de las mezclas intravenosas (todo proceso de sanitización debe ir precedido de una limpieza a fondo).

Sanitizar. Eliminación de partículas viables de un área determinada.

Sepsis. Estado febril tóxico grave como consecuencia de una infección por microorganismos piógenos, con o sin septicemia asociada.

Sistemas críticos. Aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

Validación. Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico que se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

5. ABREVIATURAS.

Cuando en esta guía se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

BPF	Buenas prácticas de fabricación
CD	Calificación del diseño
CE	Calificación de la ejecución o desempeño
CI	Calificación de la instalación
CO	Calificación operacional
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
PEPS	Primeras entradas primeras salidas
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
PMV	Plan Maestro de Validación
RIS	Reglamento de Insumos para la Salud
UFC	Unidades Formadoras de Colonia
FDA	Food and Drug Administration
HEPA	High Efficiency Particulate Air
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
USP	United States Pharmacopeia
SEMARNAT	Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales.
SSA	Secretaría de Salud
JCAHO	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations.
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists.
ASPEN	Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral

6. FUNCIONES DEL QUÍMICO FARMACÉUTICO EN UN CENTRO DE MEZCLAS.

Antes de abarcar los lineamientos y especificaciones que contempla la NOM-249 SSA-1. Mezclas estériles; nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación, es importante recalcar el papel que juega el profesional farmacéutico, ya que es una pieza indispensable en la operación de un centro de mezclas. La responsabilidad para la preparación de mezclas intravenosas en un centro de mezclas, es del farmacéutico y por lo tanto, se debe reconocer como un servicio farmacéutico; a continuación se numeran algunas de las actividades mas relevantes que desarrolla el farmacéutico en un centro de mezclas.

1. Participar en el seguimiento clínico diario del paciente junto al equipo de salud (médicos generales, oncólogos, nutriólogos y enfermeras), efectuando formulación y análisis de la prescripción, revisión de la composición de la mezcla y dosis establecida.
2. Participar en el desarrollo de un Programa de Gestión de Calidad, que asegure una mejora permanente de los procesos de prescripción, formulación, elaboración, administración y cuidados de los pacientes con terapia intravenosa, seleccionando criterios, estándares e indicadores para el análisis de los resultados.
3. Seleccionar, evaluar y calificar a los proveedores de insumos y adquirir, almacenar y distribuir, los productos necesarios para la preparación, dispensación y correcta administración de las mezclas intravenosas.
4. Interpretar, revisar y validar diariamente las prescripciones médicas de las mezclas parenterales.
5. Evaluar la formulación de la prescripción médica en cuanto a su adecuación, concentración y compatibilidad fisicoquímica de sus componentes y régimen de administración.
6. Supervisar y coordinar los procesos de gestión, formulación, preparación y dispensación de las mezclas parenterales.
7. Utilizar técnicas preestablecidas de preparación de la mezcla parenteral que aseguren: compatibilidad fisicoquímica, esterilidad, apirogenicidad y ausencia de partículas ajenas.
8. Elaborar y verificar la validez de los procedimientos involucrados en la elaboración, conservación, dispensación y control de calidad de las mezclas de parenterales.
9. Asegurar que las mezclas parenterales estén debidamente etiquetadas y verificar que la etiqueta contenga todos los datos necesarios.
10. Realizar el correcto muestreo microbiológico de personal, equipo e instalaciones.
11. Elaborar un sistema diario de registros y trazabilidad de las mezclas de parenterales.
12. Supervisar que se llenen de manera adecuada las bitacoras de registros (recepción y entrega, producción diaria por servicio, aseo, temperatura refrigeradores y otros.).
13. Participar de estudios para el desarrollo de nuevas formulaciones para mezclas parenterales.
14. Mantener información actualizada de los fármacos y aditivos utilizados en el establecimiento.
15. Asesorar a todo el equipo de salud del manejo de estos fármacos y aditivos.
16. Participar de estudios de farmacovigilancia en base al análisis de reacciones adversas e interacciones fármaco-nutriente y nutriente-nutrientes, a partir del perfil farmacoterapéutico registrado.

17. Participar en la elaboración de un plan de prevención, identificación y manejo de las complicaciones de la terapia intravenosa.
18. Establecer programas de capacitación a todo el personal involucrado, sobre el manejo de productos estériles.
19. Realizar un correcto manejo de materia prima, fármacos, materiales y productos que puedan representar un riesgo de salud, para el personal, medio ambiente y población en general, desde su adquisición hasta su disposición final.
20. Fungir como responsable legal del establecimiento, de acuerdo a estándares de calidad exigidos por la normativa nacional e internacional, ante la autoridad sanitaria correspondiente. El farmacéutico responde por la responsabilidad por la manipulación y dispensación de productos estériles con la identificación correcta de los componentes de la mezcla, libre de contaminantes físicos y químicos, además de la compatibilidad, estabilidad, y esterilidad y hasta la dispensación final.^{1,2,3}

Se ha demostrado que alrededor del 40% de los fármacos utilizados en los centros hospitalarios modernos son medicamentos de administración intravenosa (IV). Estos medicamentos exigen el máximo cuidado y atención, ya que ingresan al organismo directamente a la sangre sin una barrera biológica previa. De allí la importancia de cuidar su preparación que aún en la actualidad la siguen realizando las enfermeras junto a la cama del paciente o en la unidad de enfermería, sin los cuidados estrictos de asepsia. Esta modalidad de trabajo acarrea serios problemas de infección y aumenta la posibilidad de errores en la medicación que se administra.^{1,2,3}

El personal implicado en la elaboración y dispensación de mezclas IV debe poseer conocimientos básicos de:

- Manejo y cuidados de medicamentos y aditivos de administración intravenosa.
- Conceptos de esterilidad y asepsia.
- Buenas prácticas de manufactura de productos estériles.
- Comportamiento de trabajo en áreas asépticas con flujo laminar.
- Normas de trabajo de laboratorio.
- Controles microbiológicos ambientales, de personal y de producto terminado.
- Contaminación viable y no viable (p. ej. partículas materiales o inertes).
- Interpretación de la prescripción médica con conocimientos de terminología farmacéutica y médica.
- Cálculo farmacéutico elemental de: unidades de medida, equivalencias y conversiones; de velocidad de infusión y de dosis de medicamentos.
- Concepto de compatibilidad e incompatibilidad de medicamentos y de estabilidad de los mismos en disolución o suspensión.
- Archivo y documentación de los registros del centro de mezclas.
- Concepto y aplicación de validación y control de calidad.
- Manejo de equipo de preparación y análisis de calidad.
- Manejo de desechos peligrosos.
- Manejo de inventarios.^{1,2,3}

7. ORGANIZACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO.

7.1 ORGANIGRAMA OPERACIONAL.

Las áreas de actividad, conocidas también como áreas de responsabilidad, departamentos o divisiones, están en relación directa con las funciones básicas que realiza cualquier empresa a fin de lograr sus objetivos. Dichas áreas comprenden actividades, funciones y labores homogéneas.⁷

La efectividad de una empresa o establecimiento no depende del éxito de un área funcional específica; sino del ejercicio de una coordinación balanceada entre las etapas del proceso administrativo y la adecuada realización de las actividades de las principales áreas funcionales.⁷

El establecimiento o empresa dedicada a la preparación de MIV, debe contar con una organización interna acorde con la cantidad y el tipo de mezclas que prepara.

Las actividades de preparación de mezclas deben ser responsabilidad de personal profesional de la rama químico farmacéutica, debe disponer de personal con la calificación y/o experiencia práctica necesaria.

Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad del producto.

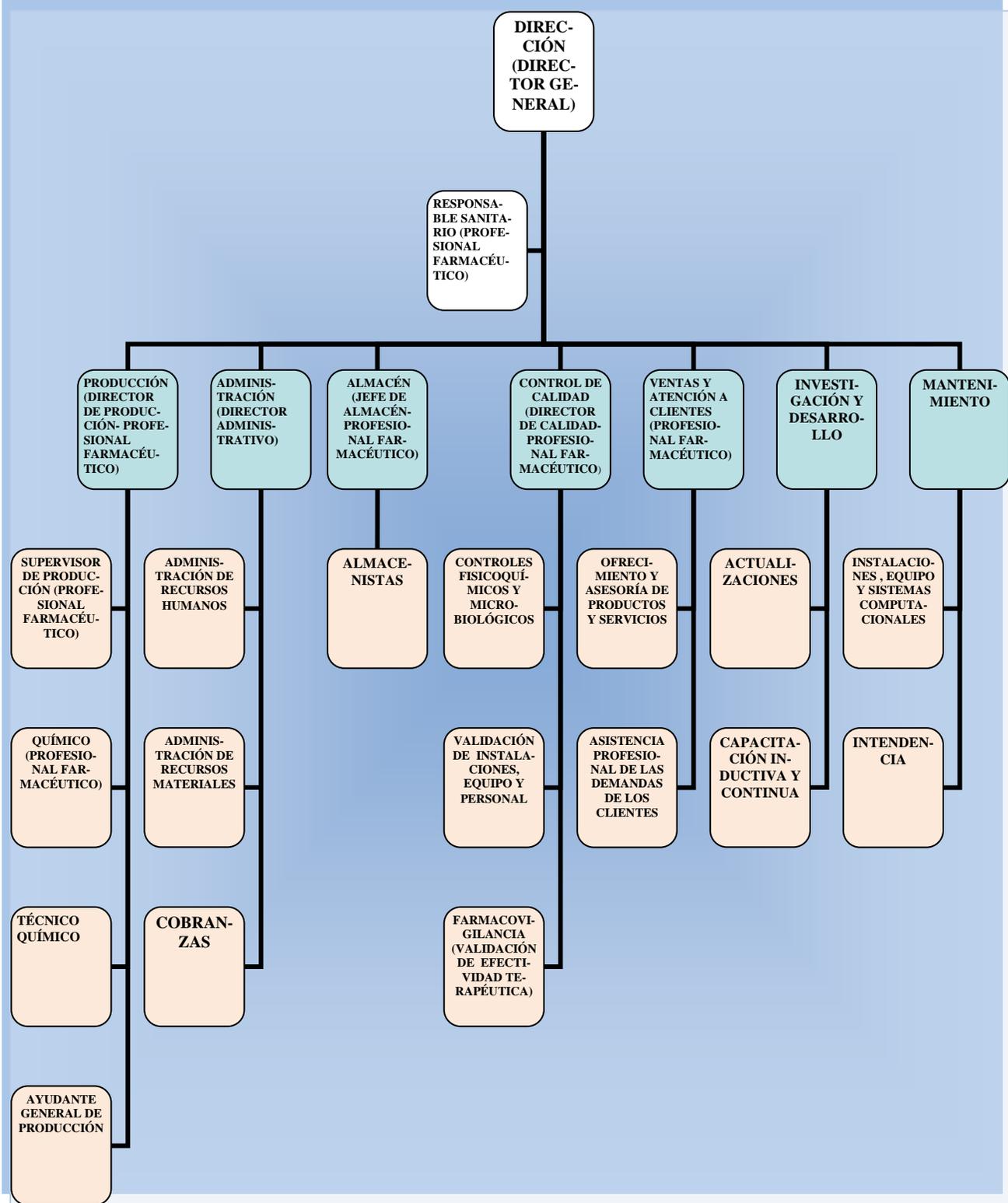
El organigrama debe describir claramente que el encargado de la unidad de preparación y el de la unidad de calidad no se reporten el uno al otro por cuestiones de validación del proceso (esquema 1).

El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico de la unidad de calidad y reportar directamente al puesto más alto del establecimiento.

Los responsables de las unidades de preparación, almacén, investigación y desarrollo y control de calidad, deben tener como mínimo estudios de licenciatura en el área químico farmacéutica, así como título y cédula profesionales (toda persona que labore en la industria farmacéutica, debe tener preparación académica, capacitación y experiencia o una combinación de esas condiciones, para ocupar el puesto al que se le asigne).⁷

Debe existir una descripción escrita de las funciones y responsabilidades de cada puesto incluido en el organigrama y se especificará el grado académico y las habilidades que el personal debe tener para ocuparlos.

La organización de la empresa debe estar documentada en un organigrama general que indique claramente la estructura jerárquica y en organigramas específicos de los departamentos. Los cuales deben estar vigentes y firmados por las personas responsables correspondientes.⁷



ESQUEMA 1. Ejemplo de un organigrama jerárquico para un establecimiento dedicado a la preparación de mezclas estériles.

7.2. DESCRIPCIÓN DE LAS RESPONSABILIDADES DE CADA DEPARTAMENTO.

El establecimiento dedicado a la preparación de mezclas estériles (centro de mezclas), debe de tener una organización empresarial, en la cual se tienen que definir y delimitar las responsabilidades de cada departamento y cada puesto dentro de la misma.

7.2.1. DIRECCIÓN GENERAL.

El director general es responsable de cuanto afecte la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que se formulen, elaboren, manipulen, almacenen y distribuyan, así como el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento. Es solidario en esta responsabilidad con el responsable sanitario, como representante legal de la empresa, además se encargará de supervisar que todos los departamentos del establecimiento funcionen de manera adecuada, si no es así tendrá que realizar los ajustes necesarios en cada uno, por ende deberá tener los conocimientos, actitudes y virtudes necesarias.^{7,8,9}

7.2.2. RESPONSABLE SANITARIO.

El responsable sanitario se encargará de realizar las siguientes funciones, obligaciones y responsabilidades que correspondan conforme a la Ley General de Salud y normas o reglamentos vigentes en el país:

- a) Verificar que las mezclas se preparen de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación, documentos autorizados y PNO.
- b) Verificar que las áreas, equipos y materiales cumplan con lo indicado en el presente proyecto de Norma.
- c) Verificar que los medicamentos e insumos utilizados en la preparación de las mezclas estériles sean adquiridos a proveedores aprobados.
- d) Verificar que las mezclas se realicen conforme a las buenas prácticas de fabricación según regulación vigente del país.
- e) Verificar que las mezclas se preparen conforme a información técnica y científica para garantizar que se conservan la seguridad, potencia, dosificación, pureza, estabilidad y calidad.
- f) Confirmar que se cumplan con todos los PNO establecidos.
- g) Confirmar que se lleven a cabo estudios de validación del proceso de preparación.
- h) Garantizar que la documentación relativa a la preparación se conserve por lo menos dos años.
- i) Garantizar que cada desviación o no conformidad, queja o devolución sea investigada y asegurar que se implementen las acciones correctivas.
- j) Verificar que se lleve a cabo la evaluación y aprobación de proveedores.
- k) Verificar que el equipo utilizado para medir, mezclar, esterilizar y purificar se encuentre limpio, exacto y que sean efectivos para el uso determinado.
- l) Verificar que el empaque seleccionado para la mezcla es el apropiado para preservar la esterilidad y potencia durante la fecha de caducidad.

- m) Garantizar que los procedimientos para medir, mezclar, diluir, empacar y etiquetar tienen la secuencia correcta y se ajustan a la calidad establecida para la mezcla específica.
- n) Garantizar que los procesos del mezclado y las revisiones e inspecciones de calidad post-mezclado, se realicen por diferente personal.
- o) Autorizar la fecha de caducidad de las mezclas preparadas.
- p) Otras funciones inherentes al puesto. ^{7.8.9}

7.2.3. DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN.

El departamento tiene las siguientes responsabilidades:

- a) Preparación, acondicionado, dispensación y distribución de las mezclas estériles.
- b) Garantizar la calidad de las mezclas estériles en cuanto a seguridad y eficacia (farmacovigilancia).
- c) Asegurar que las mezclas se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación aprobada, a fin de obtener la calidad prevista.
- d) Aprobar los documentos maestros relacionados con las operaciones de producción, incluyendo los controles durante el proceso y asegurar su estricto cumplimiento.
- e) Garantizar que la orden de producción esté completa y firmada por las personas designadas, antes de que se pongan a disposición del Departamento asignado.
- f) Vigilar el mantenimiento del Departamento en general, instalaciones y equipo.
- g) Garantizar que los procesos de producción, se realizan bajo los parámetros definidos.
- h) Autorizar los procedimientos del Departamento de Producción y verificar que se cumplan.
- i) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades de producción del establecimiento.
- j) Otras funciones inherentes al departamento. ^{7.8.9}

7.2.4. DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.

El departamento tiene las siguientes responsabilidades:

- a) Aprobar o rechazar, según procede, las materias primas, materiales de envase y empaque y producto terminado.
- b) Revisar que toda la documentación de un lote de producto que se ha finalizado, esté completa, la cual también puede ser responsabilidad de garantía de calidad.
- c) Aprobar las instrucciones de muestreo, métodos de análisis y otros procedimientos de Control de Calidad y verificar las especificaciones.
- d) Aprobar y controlar los procesos o análisis llevados a cabo en el establecimiento o por contrato a terceros.
- e) Vigilar el mantenimiento del Departamento, las instalaciones y los equipos.
- f) Verificar que se efectúen las validaciones correspondientes a los procedimientos analíticos y de los equipos de control.

- g) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de Control de Calidad y que dicha capacitación se adapte a las necesidades del departamento.
- h) Otras funciones propias del departamento de control de calidad. ^{7.3.9}

7.2.5. DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN Y EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.

En conjunto los departamentos tienen que compartir las siguientes responsabilidades:

- a) Autorizar los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones.
- b) Vigilar y controlar las áreas de producción.
- c) Vigilar la higiene de las instalaciones de las áreas productivas.
- d) Validar los procesos, calificación y calibración de los equipos e instrumentos.
- e) Capacitar al personal de producción.
- f) Participar en la selección, evaluación (aprobación) y control los proveedores de materiales, de equipo y otros, involucrados en el proceso de producción.
- g) Establecer y controlar las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.
- h) Vigilar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- i) Inspeccionar, investigar y muestrear los procesos con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad de los productos. ^{7.3.9}

7.2.6. DEPARTAMENTO DE ALMACÉN.

Este departamento controla físicamente y mantiene en óptimas condiciones todos los materiales, materia prima, equipo, etc. utilizados para la producción de las mezclas estériles, se deben establecer resguardos físicos adecuados para proteger los artículos de algún daño o uso innecesario debido a procedimientos de rotación de inventarios. Debe mantener los registros que facilitan la localización inmediata de los artículos. ^{7.3.9}

Responsabilidades del departamento:

- a) Mantener las materias primas, materiales, equipos y demás protegidos (de incendios, robos y deterioros).
- b) Permitir a las personas autorizadas el acceso a las materias almacenadas.
- c) Mantener informado al departamento de compras, sobre las existencias reales de materia prima, materiales, equipo, etc.
- d) Llevar en forma minuciosa controles (inventarios) sobre las materias primas, materiales, medicamentos e insumos (entradas y salidas).
- e) Garantizar que la orden de requisición a proveedores de medicamentos, materia prima e insumos necesarios, esté completa y firmada por las personas designadas, antes de que se pongan a disposición del establecimiento.
- f) Garantizar que los medicamentos e insumos utilizados en la preparación de las mezclas estériles sean adquiridos a proveedores aprobados por los organismos nacionales adecuados.

- g) Organizar de manera adecuada el almacenado de los medicamentos e insumos necesarios para facilitar el manejo y desplazamiento de los mismos.
- h) Almacenar los medicamentos (materia prima), de acuerdo a las especificaciones del proveedor.^{7.8.9}

7.2.7. DEPARTAMENTO DE ADMINISTRACIÓN Y RECURSOS HUMANOS.

Debido a la complejidad de los centros de mezclas, este departamento puede ser dividido en 3 partes, en administración, en compras y en recursos humanos.

ADMINISTRACIÓN.

Es de vital importancia para el centro de mezclas la función de este departamento, ya que toda empresa trabaja con base en constantes movimientos de dinero. Este departamento se encarga de la obtención de fondos y del suministro del capital que se utiliza en el funcionamiento del centro de mezclas, procurando disponer con los medios económicos necesarios para cada uno de los departamentos, con el objeto de que puedan funcionar debidamente. El área de administración tiene implícito el objetivo del máximo aprovechamiento y administración de los recursos financieros.^{1.7.10}

El departamento tiene las siguientes responsabilidades.

- a) Tesorería: El tesorero es la persona encargada de controlar el efectivo, tomar de decisiones y formular los planes para aplicaciones de capital, obtención de recursos, dirección de actividades de créditos y cobranza, manejo de la cartera de inversiones.
- b) Contraloría: El contralor es el que realiza por lo común las actividades contables relativas a impuestos, presupuestos, auditoría interna, procesamiento de datos y estadísticas, contabilidad financiera y de costos, etc.

COMPRAS.

El departamento de compras es el encargado de realizar las adquisiciones necesarias (materia prima, materiales, equipo, herramientas de sistema, etc.) para el centro de mezclas, en el momento debido, con la cantidad y calidad requerida y a un precio adecuado. Este departamento anteriormente estaba delegado a otros departamentos principalmente al de producción debido a que no se le daba la importancia que requiere el mismo; puesto que debe de proporcionar a cada departamento de todo lo necesario para realizar las operaciones del centro de mezclas.^{1.7.10}

Responsabilidades del departamento:

- a) Adquisiciones: Acción que consiste en adquirir los insumos, materiales y equipo, necesarios para la producción del centro de mezclas, los cuales deben ajustarse a los siguientes lineamientos: precio, calidad, cantidad, condiciones de entrega y condiciones de pago; una vez recibidas las mercancías es necesario verificar que cumplan con los requisitos antes mencionados, y por último aceptarlas.

- b) **Guardar y Almacenar:** Es el proceso de recepción, clasificación, inventario y control de las mercancías de acuerdo a las dimensiones de las mismas (peso y medidas).
- c) **Proveer a las demás áreas:** Una vez que el departamento de compras se ha suministrado de todos los materiales necesarios, es su obligación proveer a las demás áreas del centro de mezclas tomando en cuenta: la clase, cantidad y dimensiones de las mismas.^{1,7,10}

RECURSOS HUMANOS.

Los Recursos Humanos son todas aquellas personas que integran o forman parte del centro de mezclas. El objeto del Departamento de Recursos Humanos es conseguir y conservar un grupo humano de trabajo cuyas características vayan de acuerdo con los objetivos del centro de mezclas, a través de programas adecuados de reclutamiento, selección, capacitación y desarrollo.

Responsabilidades y funciones del departamento:

- a) **Contratación y empleo:** Esta es una de las funciones que requieren de mayor importancia debido a lo difícil que resulta encontrar a las personas ideales para los puestos vacantes en un centro de mezclas estériles, por lo que es necesario contar con un procesamiento eficaz de Reclutamiento y selección de personal, una vez que se tienen a las personas deseadas se procede a la contratación de las mismas, dándoles una inducción acerca del proceso en el centro de mezclas. Si el puesto vacante se puede cubrir con personal propio de la empresa, entonces se realiza una evaluación de méritos y se le otorga al más capaz. En los esquemas 2 y 3, se describen de manera general el proceso de reclutamiento selección del personal.
- b) **Capacitación y desarrollo:** Acción que consiste en, entrenar y capacitar a todo el personal, ya sea de nuevo ingreso, o no, con el objeto de incrementar el desarrollo personal. La capacitación no se le otorga exclusivamente a los de nuevo ingreso, puesto que los actuales empleados pueden aspirar a un puesto mejor dentro del mismo centro de mezclas, el cual requiere de una mayor preparación.
- c) **Sueldos y Salarios:** Para poder realizar una justa asignación de sueldos, es necesario elaborar un análisis y evaluación de puestos (procedimientos sistemáticos para determinar el valor de cada trabajo), sólo así, se puede saber que tanto se debe pagar por cada uno de los empleados. Además, hay que considerar que el sueldo está formado por otros elementos tales como: las vacaciones y la calificación de méritos.
- d) **Relaciones laborales:** Toda relación de trabajo debe estar regulada por un contrato ya sea colectivo o individual, en el que se estipularán los derechos y obligaciones de las partes que lo integran. Su objetivo es mantener una buena relación de trabajo y disciplina. Por otra parte, la comunicación es de vital importancia para toda organización, ya que por medio de esta se puede mantener una adecuada relación de trabajo.
- e) **Servicios y Prestaciones:** Comúnmente las organizaciones hoy en día ofrecen a sus trabajadores con el fin de hacer más atractivo su empleo, una serie de prestaciones distintas a las marcadas por la Ley Federal del trabajo, tales como: actividades recreativas, actividades culturales, prestaciones en especie, reconocimientos, etc.
- f) **Higiene y Seguridad Industrial:** Consiste en llevar un registro de las causas que originan principalmente el ausentismo y los accidentes de trabajo en el centro de mezclas, así como de proporcionar a sus empleados los servicios médicos necesarios, y las medidas de higiene y seguridad requeridas para el buen desempeño de sus labores.

Guía de operación básica

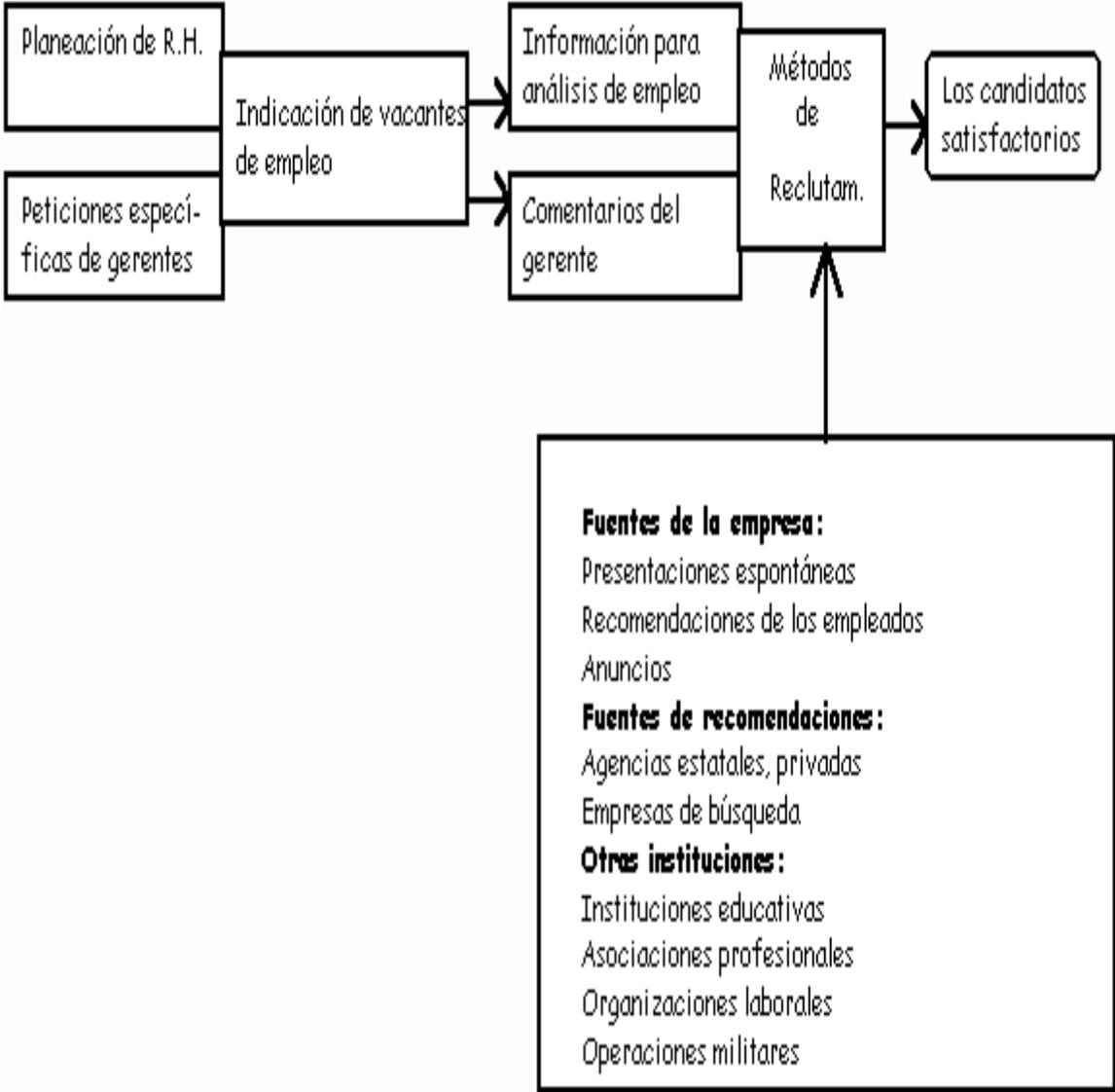
para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

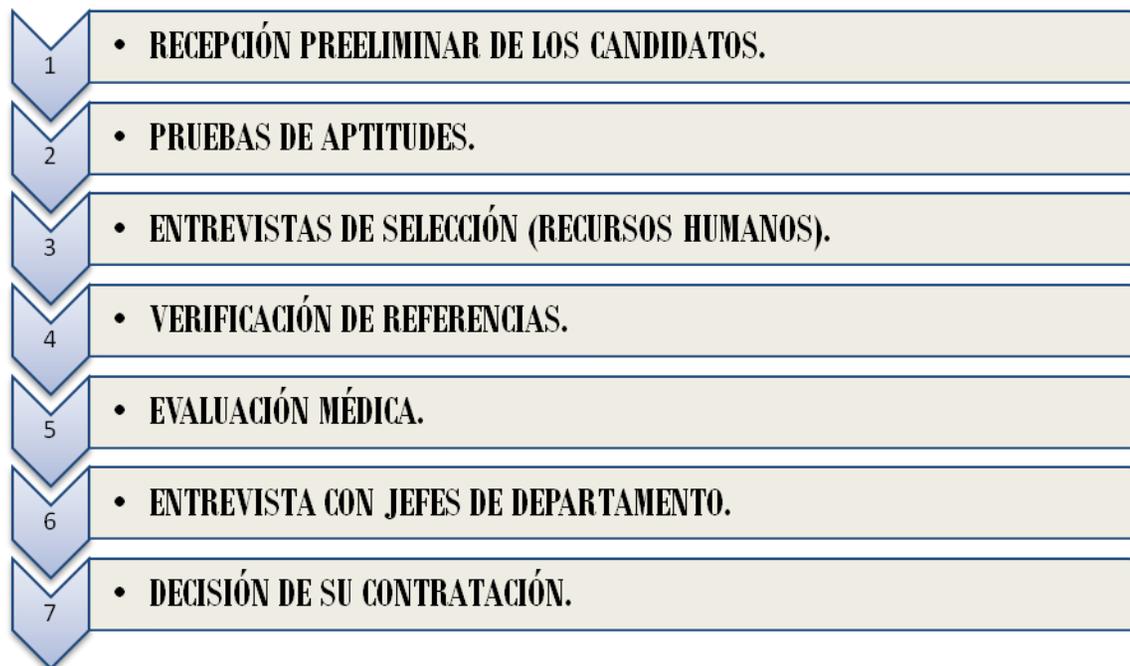
2011.

g) **Planeación de Recursos Humanos:** La planeación de los recursos humanos consiste en realizar periódicamente una auditoria de los mismos para ver si están desempeñando satisfactoriamente sus labores, pudiendo rotar a los que considere inapropiados para dicho puesto. ^{1, 7, 10}

ESQUEMA 2. PROCESO DE RECLUTAMIENTO EN EL CENTRO DE MEZCLAS.



ESQUEMA 3. ETAPAS DEL PROCESO DE SELECCIÓN DEL PERSONAL PARA CENTRO DE MEZCLAS.



7.2.8. DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.

El área de investigación y desarrollo en el centro de mezclas, es el departamento encargado de fomentar la investigación y el desarrollo en todas las materias y ámbitos involucrados y relativos al proceso de producción de mezclas estériles, tales como materia prima, materiales, productos, infraestructura adecuada, personal altamente calificado y la tecnología propia para aplicaciones y operaciones del establecimiento dedicado a la preparación de mezclas intravenosas.^{1.7.10}

El departamento tiene las siguientes responsabilidades:

- a) El desarrollo de productos de investigación aplicados al campo de las mezclas intravenosas.
- b) El desarrollo de productos que solucionen las necesidades del establecimiento con productos de calidad que lo hagan altamente competitivo.
- c) Evaluación de nuevas alternativas para la elaboración de los productos estériles producidos (esquema 4).
- d) Evaluación Técnico-Económica para poder ofrecer mejores servicios de mezclas al mercado.
- e) Elaboración de las fichas técnicas de los productos de investigación y desarrollo.
- f) Trabajo conjunto con diferentes clientes para el desarrollo de aplicaciones particulares de cada organización, que se encuentren dentro del campo de acción de los procesos productivos.
- g) Colaborar con los otros departamentos a nivel interno y externos (a nivel nacional) para estar a la vanguardia en el sector salud.^{1.7.10}

ESQUEMA 4. PROCESO DE PRODUCCIÓN PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS PRODUCTOS ESTÉRILES.



7.2.9. DEPARTAMENTO DE VENTAS Y ATENCIÓN A CLIENTES.

Este departamento se encarga del proceso de planeación, ejecución y conceptualización de precio, promoción y distribución de ideas, mercancías y términos para crear intercambios que satisfagan objetivos individuales y organizacionales del centro de mezclas intravenosas. ^{1.7.10}

Esta función que desempeña es trascendental ya que a través de ella se cumplen algunos de los propósitos institucionales de la empresa. Su finalidad es la de reunir los factores y hechos que influyen en el mercado de las mezclas estériles, para crear lo que el consumidor quiere, desea y necesita, distribuyéndolo en forma tal, que esté a su disposición en el momento oportuno, en el lugar preciso y al precio más adecuado. ^{1.7.10}

El departamento entonces es el encargado de persuadir a un mercado de la existencia de un producto, valiéndose de su fuerza de ventas o de intermediarios, aplicando las técnicas y políticas de ventas acordes con el producto que se desea vender. ^{1.7.10}

Es responsabilidad de los gerentes del centro de mezclas, establecer la organización, determinar los procedimientos, dirigir el personal administrativo, coordinar el trabajo de los miembros del departamento, llevar el registro de las ventas y asignar tareas a los jefes de las diversas secciones de este departamento. ^{1.7.10}

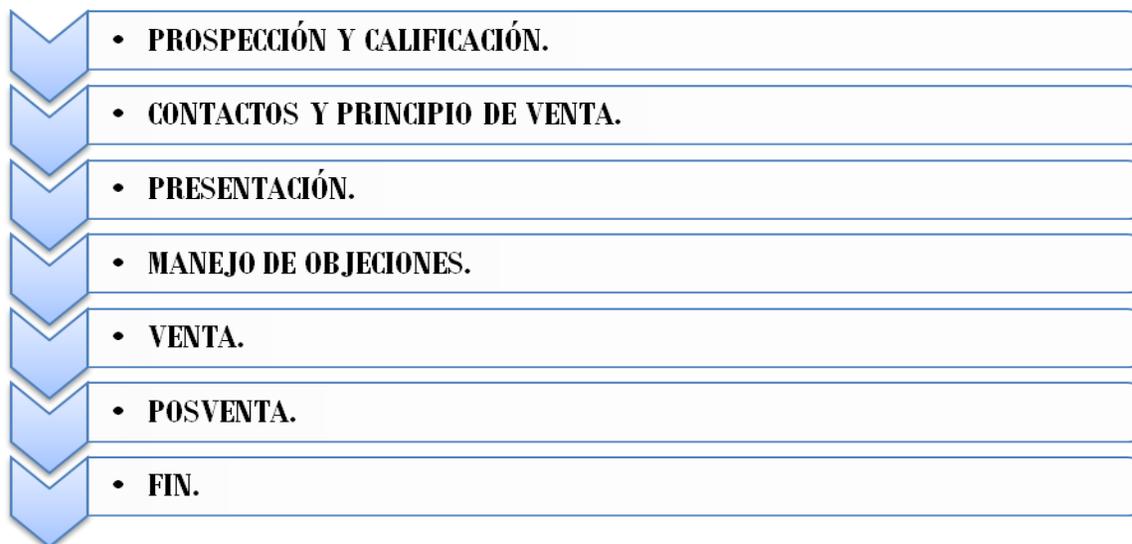
Responsabilidades del departamento:

- a) **Investigación de mercados:** Implica conocer quiénes son o pueden ser los consumidores o clientes potenciales (hospitales privados, públicos y pacientes ambulatorios); e identificar sus características. Cuanto más se conozca del mercado mayor serán las posibilidades de éxito. El conocimiento de los clientes, sus preferencias, sus hábitos de compra y su aceptación del producto o servicio es fundamental para una buena administración de ventas, debido a que se debe recoger, registrar y analizar los datos relativos al carácter, cantidad y tendencia de la demanda, el estudio de mercado debe incluir el análisis y la investigación de ventas, estudios estadísticos de las ventas o productos, territorio, distribuidores y temporadas; los costos de los agentes de ventas, costos de venta y de operación.
- b) **Decisiones sobre el producto y precio:** Este aspecto se refiere al diseño del producto estéril que satisfará las necesidades de los hospitales. Es muy importante darle al producto un nombre adecuado y un envase que, además de protegerlo, lo diferencie de los demás. Es necesario asignarle un precio que sea justo para las necesidades tanto del centro de mezclas como para el tipo de cliente.
- c) **Desarrollo y manipulación del producto:** Consiste en perfeccionar los productos estériles ya existentes, introducir nuevos productos, observación del desarrollo de los productos elaborados por otros centros de mezclas, su envase, accesorios del producto, de su eficiencia, sus características distintivas y su nombre.
- d) **Distribución física:** Responsabilidad que cae sobre el gerente de ventas la cual es compartida con el jefe de distribución y envíos. El gerente de ventas y el jefe de distribución, coordinan las rutas de distribución, en los problemas relativos al manejo de materiales de los productos desde el centro de mezclas hasta el consumidor, que comprende los costos y métodos de transporte, la localización de almacenes, los costos de manejo, los inventarios, la reducción de reclamaciones por retrasos y perjuicios de ventas.
- e) **Estrategias de ventas:** son algunas prácticas que regulan las relaciones con los clientes. Tiene que ver con las condiciones de ventas, reclamaciones y ajustes, calidad del producto, método de distribución, créditos y cobros y entrega de los pedidos.
- f) **Financiamiento de las ventas:** Las operaciones a crédito y de contado son esenciales para el desenvolvimiento de las transacciones con el cliente del centro de mezclas. Para financiar ventas a un plazo determinado es necesario que el gerente de ventas este ampliamente relacionado con los sistemas de crédito, para determinar los planes de pago que deben adoptarse, la duración del período de crédito, el premio por pronto pago o el castigo por pago retrasado, es decir, todo lo relacionado con la práctica crediticia.
- g) **Costos y Presupuestos de Ventas:** Para controlar los gastos y planear la ganancia, el ejecutivo de ventas, previa consulta con el personal investigador del mercado con el de contabilidad y el de presupuestos, debe calcular el volumen probable de ventas de las mezclas estériles y sus costos para todo el año.

- h) Promociones de venta y publicidad: Estas ayudan a estimular la demanda de consumo y contribuir a que los agentes de ventas del centro de mezclas, vendan los productos: el agente de ventas aprueba los planes de promoción y publicidad, los horarios de trabajo, las asignaciones presupuestarias, los medios de propaganda, las promociones especiales y la publicidad.
- i) Planeación de Ventas: El administrador de ventas debe fijar los objetivos de las mismas y determinar las actividades mercantiles necesarias para lograr las metas establecidas. La planeación de ventas debe coordinar las fechas de los planes de producción, los inventarios, los presupuestos y el control de los agentes de ventas.
- j) Integración de personal de ventas: Consiste en desarrollar de la manera más eficiente el proceso de integración el cual comprende buscar, seleccionar y adiestrar a los agentes de ventas en la venta de mezclas estériles; así como de su compensación económica, supervisión, motivación y control.
- k) Venta: Es toda actividad que genera en los clientes el último impulso hacia el intercambio. En esta fase se hace efectivo el esfuerzo de las actividades anteriores.
- l) Postventa: Es la actividad que asegura la satisfacción de necesidades a través del producto. Lo importante no es vender una vez, sino permanecer vendiendo al mismo hospital y a otros nuevos, en este punto se analiza nuevamente el mercado con fines de retroalimentación.^{1,7,10}

Estas funciones proporcionan en conjunto el método necesario para realizar una adecuada venta, proporcionándonos los pasos a seguir para el buen desarrollo del centro de mezclas.

ESQUEMA 5. PROCESO GENERAL DEL FUNCIONAMIENTO DEL DEPARTAMENTO DE VENTAS.



7.2.10. DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO.

El Departamento de Mantenimiento se encarga de proporcionar oportuna y eficientemente, los servicios que requiera el Centro de mezclas en materia de mantenimiento preventivo y correctivo a las instalaciones, así como la contratación de la obra pública necesaria para el fortalecimiento y desarrollo de las instalaciones físicas de los inmuebles.^{1.7.10}

Las responsabilidades del departamento son las siguientes:

- a) Coadyuvar en la formulación del plan de distribución anual del presupuesto para gasto corriente e inversión física para su aprobación, contribuyendo en la definición de criterios y prioridades de asignación de recursos para el correcto desempeño de las labores de mantenimiento preventivo y correctivo a las instalaciones, así como la contratación de la obra pública necesaria para el fortalecimiento y desarrollo de las instalaciones físicas de los inmuebles.
- b) Verificar que la contratación de la obra pública y los servicios relacionados con la misma, se realicen con estricto apego a lo dispuesto en los planes establecidos por la administración de recursos humanos.
- c) Supervisar los trabajos de los contratistas, verificando que los servicios que presten se apeguen a las condiciones estipuladas en los contratos y a las especificaciones requeridas, así como instrumentar los cierres administrativos de las obras contratadas.
- d) Elaborar el programa anual de mantenimiento preventivo y correctivo a las instalaciones, así como de la contratación de la obra pública necesaria para el fortalecimiento y desarrollo de las instalaciones físicas de los inmuebles del centro de mezclas.
- e) Realizar visitas de supervisión a las instalaciones para detectar necesidades de mantenimiento preventivo, correctivo o adaptación.
- f) Proporcionar o en su caso contratar los servicios de acondicionamiento de los departamentos, colocación de mesas centrales, cubiertas de trabajo, pintado de interiores, armado de cancelería, pintado de inmuebles, deambulatorios, estacionamientos y áreas verdes.
- g) Proporcionar o en su caso contratar los servicios de colocación de nuevas Instalaciones para alumbrado y tendido de líneas, suministro de energía de emergencia ininterrumpida, mantenimiento preventivo correctivo a subestaciones eléctricas y todo tipo de reparaciones de este género.
- h) Preparar la información mensual requerida del avance físico - financiero de la obra pública contratada.
- i) Preparar la información para auditoría, así como para el informe de las sesiones de la Junta Directiva.
- j) Realizar las demás actividades que le sean encomendadas por la Subdirección de Servicios y Mantenimiento, afines a las funciones y responsabilidades inherentes al cargo.^{1.7.10}

8. INSTALACIONES.

El costo de la Instalación de un centro de mezclas oscila en varios millones de pesos, dependiendo de la capacidad instalada que se requiera. Cabe mencionar que son instalaciones diseñadas para dar servicio a múltiples hospitales a la vez, o a Centros Hospitalarios de tercer nivel y que es en muchos casos un servicio subrogado, por lo cual en éstos casos la inversión de las instalaciones no las realiza el usuario. Al no realizar el Hospital la inversión, cuenta directamente con los beneficios del servicio optimizando en el proceso de gestión de los medicamentos.

El ahorro en la preparación de medicamentos puede ser hasta de un 50% en comparación a la mezcla que podrían hacer los propios Hospitales, garantizando una terapia parenteral de calidad para sus pacientes y optimización de los recursos del Hospital o Institución de Salud.^{11,12}

8.1. UBICACIÓN, DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DE LA CONSTRUCCIÓN DEL ESTABLECIMIENTO.

Las instalaciones deben diseñarse, construirse, remodelarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que han de realizarse en el centro de mezclas. Su disposición y diseño deben tender a minimizar el riesgo de errores que puedan repercutir en la calidad del producto estéril y permitir la limpieza y el mantenimiento efectivo para evitar una contaminación, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos estériles.¹¹

Todas las instalaciones en el centro de mezclas, se deben de construir con acabados sanitarios. Los techos deben estar impregnados con un polímero para hacerlos impermeables e hidrofóbicos. La superficie exterior de las lámparas debe ser lisa y deben ser montadas dejando espacios para su limpieza.¹¹

Las paredes deben ser de panel cerrado y sellado, de yeso y recubiertas con una película de placa epóxica, las interconexiones de las paredes tendrán ángulos convexos para evitar las grietas y hendiduras donde se puede acumular suciedad. Los pisos serán de lámina de vinilo soldadas con calor a la pared lateral.^{11,12}

Debe colocarse en la entrada de la empresa, en la fachada, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, el nombre del responsable sanitario, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.¹²

Se debe contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción para efectuar la preparación y acondicionamiento y permitir un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de las mezclas.¹³

Previo a la puesta en marcha del Centro de Preparación de mezclas intravenosas, se debe hacer la inspección, ensayos y aprobación de la construcción, instalaciones, funcionamiento y operativa de trabajo.

Los informes de los ensayos y estudios realizados serán registrados y archivados como documentos que serán presentados ante la requisitoria de la autoridad sanitaria y/o recertificación del Sistema de Gestión de la calidad, si lo hubiere. Este informe debe incluir:

- a. Documentación de los ensayos de los proveedores del equipamiento.
- b. Certificados de calibración de los aparatos y equipos utilizados.
- c. Planos con el detalle de la construcción de la planta.
- d. Verificación y testimonio escrito de conformidad con las especificaciones referentes a la construcción, instalaciones y equipamiento.

El establecimiento debe contar como mínimo con los siguientes planos y diagramas actualizados:

- a) Planos de construcción y remodelaciones.
- b) Plano de distribución de áreas.
- c) Diagrama de flujo de personal.
- d) Diagrama de flujo de materiales.
- e) Diagrama de flujo de procesos.
- f) Plano de servicios (aire acondicionado, aire comprimido, aguas, desagües, aguas negras, electricidad, etc.).
- g) Plano de evacuación del personal en caso de emergencia y plano de ubicación de salidas de emergencia.
- h) Diagrama del sistema de tratamiento de aguas para la producción (si aplica).¹⁴

Ubicación externa.

El centro de mezclas debe estar ubicado lejos de fuentes contaminantes e industrias vecinas que produzcan subproductos tóxicos, vibraciones y otros factores que sean incompatibles con las actividades propias del laboratorio.^{13,14}

Mantenimiento.

El establecimiento debe ser mantenido en excelentes condiciones de uso. Deben existir procedimientos y registros de los mantenimientos realizados periódicamente a las instalaciones y edificios. Las instalaciones también deben diseñarse y equiparse de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de animales que puedan ser un foco de contaminación.

Condiciones ambientales.

Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben influir negativamente, directa o indirectamente en los productos durante su producción y almacenamiento.

Ubicación de equipos y materiales.

Las áreas de trabajo y almacenamiento deben permitir la ubicación lógica de los equipos y materiales de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, se reduzca el riesgo de omisión o aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de producción.^{13,14}

Tuberías, drenajes y otros servicios.

El establecimiento debe tener un suministro de agua potable que le permita satisfacer sus necesidades. Todo laboratorio de productos farmacéuticos debe contar con un sistema de tratamiento de agua que le permita obtener agua de calidad que cumpla con las especificaciones de las normas oficiales para la producción. Las tuberías, lámparas, focos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en su limpieza, para evitar contaminación o acumulación de polvo. Los sistemas de suministro de agua deben ser monitoreados. Deben mantenerse registros del monitoreo y de las acciones realizadas para garantizar su calidad.¹⁵

8.2. DISTRIBUCIÓN DE ÁREAS DENTRO DEL CENTRO DE MEZCLAS ESTÉRILES.

Las áreas limpias y los ambientes controlados proporcionan el control de contaminación por partículas en suspensión en el aire, en niveles apropiados, para el desempeño de las actividades libres de contaminación que permitan cumplir con los requisitos del producto y con los procesos de elaboración y control de contaminación para asegurar la calidad de las preparaciones.¹⁶

Debe tener la siguiente distribución (figura 1):

- a. Área de acceso de personal (vestidores y área de lavado quirúrgico).
- b. Área de acceso de materiales (almacén).
- c. Sector de limpieza y sanitización de los materiales, materia prima, insumos y equipo.
- d. Área de preparación(área aséptica y área crítica aséptica).
- e. Áreas de depósito de material de desecho y residuos peligrosos.
- f. Áreas de depósito: para insumos y para productos terminados
- g. Área de acondicionamiento y dispensación.

Patrón de flujo.

El flujo de los materiales y del personal a través del centro de mezclas, debe estar diseñado de tal manera que no permita confusión o contaminación cruzada que repercutan en la calidad del servicio. Las áreas de acceso restringido deben estar debidamente delimitadas e identificadas. Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso por el personal que no trabaje en las mismas.¹⁷

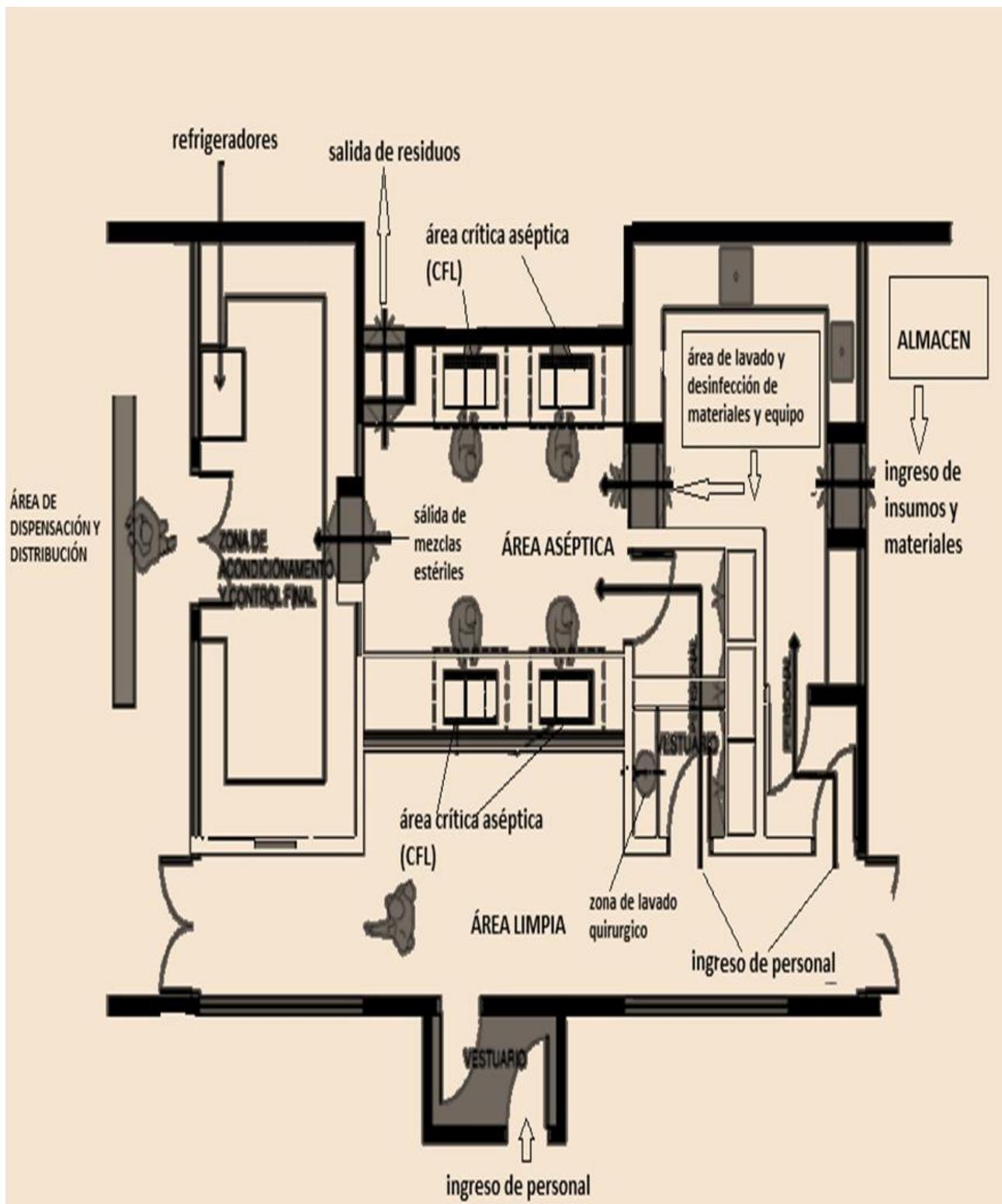


FIGURA 1. Patrón de flujo de materiales en los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas intravenosas, desde la entrada de materia prima, hasta la salida de producto terminado.

8.3. ÁREA DE PRODUCCIÓN.

El área aséptica o sala blanca es de ambiente controlado, con acceso limitado y suficientemente separada de otras áreas de preparación para evitar los riesgos de contaminación debidos al flujo innecesario de materiales o personal.

Estas estarán dotadas de cabinas de Flujo Laminar horizontal (preparación de nutriciones parenterales) (FIGURA 2) y de seguridad biológica vertical Clase II tipo B (citostáticos, penicilínicos y cefalosporínicos) (FIGURA 3) y Clase II tipo A (otros medicamentos como antimicrobianos). Como solución intermedia y más económica que la instalación de una sala blanca, existen los aisladores (FIGURA 4), que consisten en cabinas cerradas. En ellas el acceso y manipulación se realiza mediante unos guantes de goma unidos a la cabina a través de los cuales el manipulador accede al área de trabajo. La cabina se mantiene herméticamente cerrada durante su utilización pudiéndose trabajar con presión positiva o negativa.^{14, 16, 17}

A diferencia de las áreas limpias utilizadas para llenado aséptico en la industria farmacéutica, que se encuentran en zonas con inyección de aire por filtro HEPA y presión positiva para evitar la posibilidad de entrada de contaminantes a la zona limpia, donde se trabaje con citotóxicos se deberá estar con presión negativa.^{14, 16, 17}

Actualmente se fabrican filtros ULPA (Ultra Low Penetration) definidos con eficiencias del 99.999% y 99.9999% en 0,12 micrones. Se ha verificado que el aerosol de mayor penetración no es como se creía de 0,3 sino de 0,12 micrones, pero las diferencias de penetración no son sustanciales, razón por la cual sigue utilizándose la vieja definición de filtro HEPA. La selección de equipos por sus clases I, II y III se hace en función de su riesgo, basándose en la monografía del NIH (National Institute of Health) y del C.D.C. (Center for disease control) en EEUU, con agentes de riesgos de Niveles 1,2,3 y 4 siendo el nivel 1 de mínimo riesgo y el 4 de máximo riesgo.^{14, 16, 17}

Nivel de riesgo 1: Agentes biológicos de los que no se conoce como causantes de enfermedades en adultos sanos. No se requiere generalmente equipos de seguridad biológica.

Nivel de riesgo 2: Agentes asociados con enfermedades humanas. Peligrosas por : autoinoculación, ingestión, contacto por mucosas. Prácticas: Uso de equipos de seguridad biológica clase I o clase II.

Nivel de riesgo 3: Agentes biológicos locales o exóticos con posibilidad de contaminar por transmisión por aerosoles enfermedades que puede tener consecuencias graves. Se utilizan gabinetes de seguridad clase II B.

Nivel de riesgo 4: Agentes extremadamente peligrosos y/o exóticos, que pueden transmitirse por aerosoles. En la práctica se utilizan únicamente equipos de seguridad Clase II (cajas de guantes) con cuidados extremos con el personal.^{14, 16, 17}

Cuando se trate de preparación de citotóxicos, deberá evitarse la posibilidad de su salida al exterior por el riesgo que ello implica. Para ello el gabinete de seguridad biológica, que llamaremos de primera barrera, deberá ser instalado en ambientes de laboratorio que llamaremos de barrera secundaria. Dichos ambientes deben presentar superficies lisas en paredes y pisos (con bordes redondeados) que faciliten su limpieza y desinfección, deberán tener una extracción de aire a través de filtros HEPA, de tal forma que provoque un ambiente de presión negativa. Se evitará el escape al exterior de aerosoles o en el caso de algunas aperturas accidentales o pérdidas por accidente.^{14, 16, 17}

EQUIPOS CLASE I

Los gabinetes de seguridad Clase I son básicamente campanas de extracción de acero inoxidable que usan un caudal de aire que se dirige del ambiente hacia la mesa de trabajo y de allí a un extractor con filtros HEPA, de manera de evitar la salida de aerosoles al ambiente. La mayor desventaja del gabinete Clase I, es que los materiales de trabajo son expuestos a los contaminantes ambientales que entran al gabinete con el aire del ambiente. Más aún, el hecho de que el régimen de desplazamiento del aire sea turbulento, hace posible la contaminación cruzada dentro del gabinete.^{14, 16, 17}

Los gabinetes Clase I son de seguridad parcial para trabajos con agentes de riesgos bajos o moderados, donde hay una necesidad de aislación para el ambiente y el operador pero no para el producto. La protección del personal se hace posible por el movimiento constante de aire del operador hacia el gabinete.^{14, 16, 17}

El flujo controlado de aire en el área de trabajo evita la salida de los contaminantes por la abertura frontal dando protección al personal. Siendo el flujo de aire inducido por un ventilador centrífugo que extrae el aire del gabinete, se genera una presión negativa dentro del mismo, evitando la salida del aire contaminado hacia el ambiente exterior.^{14, 16, 17}

EQUIPOS CLASE II.

Es de extrema importancia considerar dentro de los equipos de seguridad biológica los Clase II. En éstos se combinan dos necesidades o características: Se protege al producto del operador y del ambiente; y se protege al operador y al ambiente del producto.

El equipo Clase II es de flujo laminar vertical pero el porcentaje del aire se recircula dentro del gabinete extrayéndose el resto por un filtro HEPA. La cantidad de aire extraído es equivalente al caudal de aire de entrada en forma de cortina que aísla el ambiente del gabinete del ambiente exterior. Una de las diferencias fundamentales del equipo de seguridad biológica Clase II vs. los equipos comunes de flujo laminar, es que éstos (sean de flujo horizontal o vertical) no aíslan de ningún modo al ambiente del centro de mezclas de los aerosoles generados por el producto que los impulsa por la corriente de aire estéril. Si bien todos los equipos de seguridad biológica Clase II son de flujo laminar vertical, la inversa no es necesariamente cierta. Es decir no todas las campanas de flujo laminar vertical son de Clase II.^{14, 16, 17}

Hay equipos de flujo laminar vertical para protección del producto que no protegen ni al operador ni al ambiente. Hay que evitar la confusión, siendo los equipos de seguridad biológica Clase II de flujo vertical, en varias oportunidades se han hecho especificaciones en donde lo único que se menciona es "gabinetes de flujo laminar vertical", sin dar las características y especificaciones de los equipos Clase II que tienen normas reconocidas internacionalmente como las NIH 03/112 y la NSF 49.^{14, 16, 17}

Errores groseros, como el mencionado anteriormente, han resultado en la aplicación de gabinetes de flujo laminar común sin ninguna protección para el operador ni para el ambiente.

En este caso el flujo de aire se transforma en el vehículo de los aerosoles patógenos hacia el exterior del mismo.

Todos los equipos Clase II tienen en común la succión por una reja perforada que induce una cortina de aire, impidiendo la entrada o salida de aerosoles por la abertura frontal del equipo. La abertura frontal es de aproximadamente 20 cm. a lo largo de la mesa de trabajo.^{14, 16, 17}

Las grandes diferencias entre estos equipos consisten en el porcentaje de aire recirculado y el aire de extracción.

En casos de generación de gases y vapores que no son retenidos por el filtro HEPA será necesario que la recirculación del aire sea mínima o nula, porque de contrario aumentará la concentración gaseosa en la zona de trabajo.^{14, 16, 17}

Por otro lado también es importante definir la salida del aire de extracción. Cuando se generan vapores o gases es necesario que el filtro de extracción esté conectado al exterior del edificio por conductos, para no contaminar el ambiente del centro de mezclas.

Los equipos tipo A pueden estar conectados al exterior del edificio o tener la extracción al ambiente del laboratorio. En cambio, todos los equipos tipo B tienen extracción al exterior del edificio.^{14, 16, 17}

EXTRACCIÓN vs. RECIRCULACIÓN.

Las mayores diferencias entre el tipo A, el tipo B y los gabinetes 100% extracción se deben al porcentaje de aire que es extraído o recirculado, y la manera en la cual el aire de extracción sale de la zona de trabajo. El gabinete tipo A tiene un 70% de aire en recirculación constante, mientras un 30% es extraído del gabinete por medio de un pleno común. En el tipo B1 30% del aire es recirculado y 70% es extraído directamente fuera de la zona de trabajo a través del ducto, al exterior. Finalmente en los gabinetes B2 100% extracción no hay recirculación. Todo el aire es extraído directamente del área de trabajo fuera del gabinete.^{14, 16, 17}

GABINETES CLASE II - TIPO A.

En los gabinetes Clase II Tipo A, 30% del aire se extrae del filtro HEPA de extracción mientras el restante 70% se recircula a través del filtro HEPA de inyección al área de trabajo. La cortina de aire inducida, la que impulsada luego por el ventilador se distribuye el aire en flujo laminar sobre la mesa de trabajo, mientras que el resto es extraído por el filtro HEPA.

La salida de producto es evitada en la parte del frente del equipo por la cortina de aire, la que al mismo tiempo evita la entrada de aire contaminado a la zona de trabajo. En ambos equipos el volumen total de aire es impulsado por el ventilador al pleno. En el mismo, el aire se distribuye evacuándose un 30% a través del filtro HEPA de salida, entrando nuevamente al aire ambiente libre de partículas, o expulsado al exterior del edificio por medio de conductos. El restante 70% del aire es impulsado a través del filtro HEPA de inyección y entra al área de trabajo estéril en régimen laminar.

Los equipos tipo A pueden tener la extracción del aire a través del filtro HEPA de salida al interior del centro de mezclas o al exterior.^{14, 16, 17}

EQUIPO CLASE II - TIPO B1.

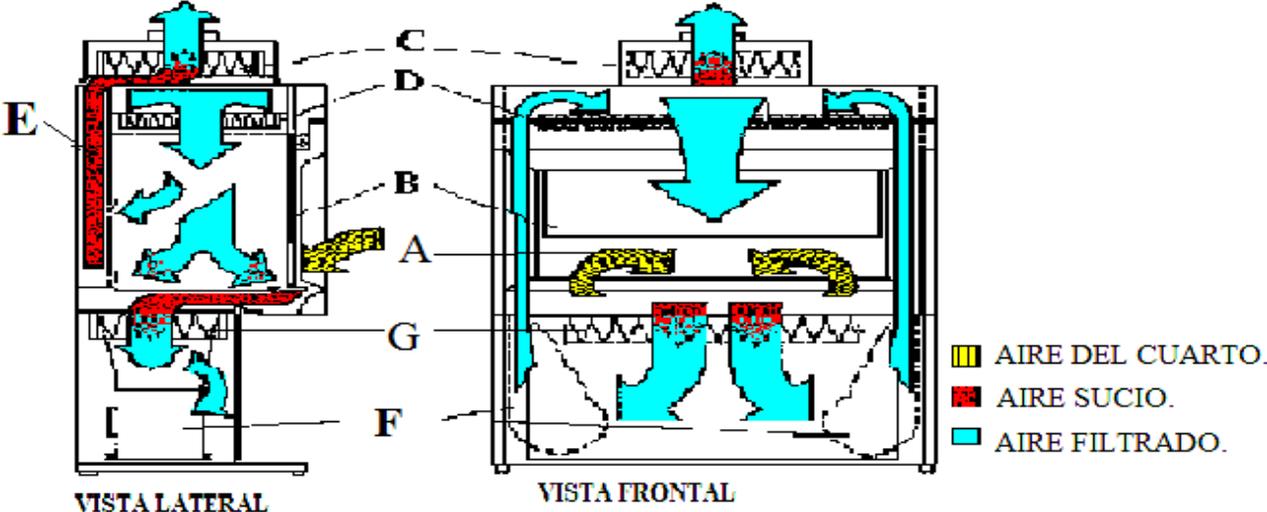
Como se mencionó anteriormente, el gabinete Tipo B1 clásico, extrae el 70% del aire, recirculando solamente el 30% del mismo. Además este gabinete incluye en su diseño tres elementos particulares, a saber:

1. Todo el aire de extracción es tomado directamente de la zona de trabajo y llevado por medio de un conducto al sistema de extracción central del edificio al exterior, mediante un ventilador centrífugo situado en el techo.
2. El 30% del aire recirculado es filtrado a través de un filtro HEPA inmediatamente debajo de la superficie de trabajo antes de ser recirculado.
3. Todo el aire no filtrado fluye al gabinete bajo presión negativa. Todas las áreas de presión positiva están libres de partículas debido a la ubicación del filtro de inyección.^{14, 16, 17}

EQUIPO CLASE II - TIPO B2.

El segundo tipo de los gabinetes Clase II tipo B es de 100% de extracción total. Este tipo de gabinete es más ampliamente utilizado en la preparación de mezclas intravenosas, pero el aire debe mantenerse en condiciones extremas de limpieza en cuanto a partículas.

Como su nombre lo indica el 100% del caudal de aire que pasa a través del gabinete va al exterior o donde el aire no origine riesgos. No hay recirculación del aire dentro del gabinete. El aire entra a través de un ventilador en el gabinete y pasa a través de un filtro HEPA al área de trabajo en régimen laminar vertical. El aire descende hasta la mesa de trabajo de donde sale a un sistema separado de extracción para el tratamiento apropiado. Simultáneamente el aire que entra al gabinete por la reja perforada del frente es inmediatamente llevando al sistema de extracción. En el esquema 6 se ilustra claramente el flujo de aire en este tipo de campanas. ^{14, 16, 17}



- A. Abertura frontal
- B. Ventana
- C. Filtro HEPA extractor
- D. Filtro HEPA
- E. Plenum con P° negativa
- F. Ventilador impulsión
- G. Filtros HEPA en línea.

ESQUEMA 6. Circulación del aire dentro de una campana de filtro laminar vertical clase IIB.

GABINETES CLASE II - TIPO B3.

Son gabinetes que tienen un 70% de aire en recirculación y 30% de extracción, razón por la cual no son aptos para trabajos con generación de vapores o gases. Su construcción es prácticamente igual a los equipos Clase II Tipo A. su única diferencia con ellos es que mientras los equipos tipo A pueden ser con extracción al interior del centro de mezclas, los Clase II Tipo B3 son únicamente aplicados para tener la salida al exterior del establecimiento. ^{14, 16, 17}

El primer paso al instalarse un equipo de Seguridad Biológica Clase II, consiste en certificarlo, ya sea en cuanto a la integridad del gabinete y su estanqueidad, así como en el ensayo de integridad y la eventual reparación en caso de que hubiera pérdidas de los filtros HEPA. Además debe medirse la uniformidad de flujo de aire. ^{14, 16, 17}

Algunos gabinetes están equipados con lámparas ultravioletas que deben apagarse cuando el personal del laboratorio está ocupando el mismo. La acción bactericida de las lámparas ultravioletas se efectúa cuando el gabinete está fuera de operación, aunque se considera de la mayor importancia la desinfección de las superficies interiores del mismo por lavado de éstas con una solución de alcohol al 70%.^{14, 16, 17}

Resumiendo los procedimientos de preparación de los gabinetes de seguridad biológica, tendremos que considerar:

1. Certificación de integridad de los filtros HEPA, balance de la cortina de aire, verificación de la velocidad de desplazamiento del aire y certificación de estanqueidad del gabinete.
2. El procedimiento de puesta en marcha consiste en prender las luces, verificar que las rejillas de aire de entrada y extracción no estén obstruidas y la puesta en marcha del ventilador. Deberá permitirse operar al ventilador por un mínimo de 5 minutos antes de dar comienzo a las operaciones dentro del gabinete.
3. Una vez colocados materiales y productos dentro del gabinete sin que ninguno de estos obstruya el paso de aire generando turbulencias sobre los elementos críticos, y disponiéndolos de manera tal que las operaciones planeadas previamente se puedan hacer con comodidad, se dejará el gabinete en funcionamiento por alrededor de 5 minutos para permitir la eliminación de aerosoles que pudieran encontrarse dentro del mismo.
4. Es importante que se disminuyan a un mínimo los movimientos del personal y equipos en la cercanía del gabinete, así como la posibilidad de corrientes de aire provocadas por las puertas y ventanas abiertas. Es recomendable que tanto los equipos Clase II como los equipos de Flujo Laminar común estén dispuestos en zonas del centro de mezclas lo más alejadas posibles de las puertas de acceso y del movimiento del personal.
5. Todo movimiento es nocivo tanto dentro del gabinete como para la cortina de aire del mismo, por lo que tanto se insiste en el planeamiento adecuado para evitar movimientos innecesarios. Cada vez que brazos o manos se introducen con material al gabinete existe peligro de escape o entrada de aerosoles, lo que se evita con movimientos muy lentos y pausados del operador.

La norma de la National Sanitation Foundation N.S.F. 49 especifica velocidades de la cortina de aire de 0.38 m/seg. (75 pies min.) para los equipos B1, B2, B3. Asimismo se recomienda una altura de la apertura por donde se introducen las manos de no más de 20 cm (8").^{14, 16, 17}

CABINA DE FLUJO LAMINAR HORIZONTAL.

Descripción

Adecuada para manipulación de muestras y productos no contaminantes y sin riesgo para el operador y el ambiente.

Aplicaciones: para trabajar en condiciones de esterilidad y ausencia de partículas, mediante un barrido de aire filtrado e impulsado en régimen laminar sobre la zona de trabajo a una velocidad de 0,45 m/seg, obteniendo la clase 100 según US Federal Estándar 209E.^{14, 16, 17}

CARACTERÍSTICAS:

- Utilizable en: farmacia hospitalaria, industria alimentaria, electrónica y óptica.
- Filtro HEPA/ULPA H14 de eficacia del 99,999% para partículas superiores a 0,3 micras y de 99,995% para partículas de mayor penetración.
- Prefiltro incluido.
- Zona de trabajo en acero inoxidable pulido.
- Paredes laterales en vidrio templado securizado.
- Construcción exterior en acero laminado, recubierto de epoxi.
- Ventilador centrífugo con motor incorporado, equilibrado.
- Panel de mandos con pulsadores de actuación del motor-ventilador, de las lámparas fluorescentes, de la lámpara germicida (UV).
- Contador horario y toma de corriente interna.
- Dispositivo de seguridad, que evita que puedan estar encendidas la luz UV y la fluorescente al mismo tiempo.
- Preinstalación para ubicación de un manómetro diferencial.
- Preinstalación para acoplar Kit con lámpara germicida (UV).
- Iluminación superior a 800 Watts.



FIGURA 2. CAMPANA DE FLUJO LAMINAR HORIZONTAL, UTILIZADA EN LA PREPARACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL.

GABINETE DE SEGURIDAD BIOLÓGICA II B. CAMPANA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL

Descripción

Cabina de Seguridad Biológica Clase II, para trabajos que requieran una protección del operador respecto a los agentes biológicos, con los que se trabaja, del ambiente y del producto. Recirculación de un 70% del aire y expulsión al exterior de un 30%.^{14, 16, 17}

CARACTERÍSTICAS:

- Construcción exterior en acero laminado.
- Construcción interior en acero inoxidable grado 3, con esquinas redondeadas para facilitar la limpieza.
- Zona de trabajo segmentada, en acero inoxidable, con rejilla frontal que facilita la entrada de aire, que actúa como barrera de seguridad.
- Ventana frontal en vidrio securizado con elevadores neumáticos. Acceso a microprocesador, cambio de filtros, desde el panel frontal de la cabina.
- Toma eléctrica.
- Interruptor principal con llave y 3 posiciones (0: parada, 1: de trabajo y 2: programación) y control lámpara UV.
- Controlada por Microprocesador con pantalla alfanumérica, ubicada en zona descontaminada, que nos proporciona los siguientes datos:
 - Caudal del aire de extracción en m/hora.
 - Velocidad del aire en m/seg.
 - Fecha y hora.
 - Horas de funcionamiento de la cabina.
 - Control y programación hasta 24 horas de la lámpara UV. Sistemas de Seguridad con alarmas ópticas y acústicas, visualizadas en el panel para controlar:
 - Caudal de extracción de aire, con función de alarma en caso de ser insuficiente.
 - Velocidad del flujo laminar, con función de alarma en caso de ser insuficiente.
 - Control de la toma de corriente interna.

Equipamiento estándar:

- 2 Filtros absolutos HEPA de eficacia 99,999%.
- Ventilador centrífugo con velocidad variable y dispositivo térmico de seguridad.
- Iluminación: 800 Wat.
- Bajo nivel de ruido inferior.



FIGURA 3. GABINETE DE SEGURIDAD TIPO IIB, UTILIZADO EN LA PREPARACIÓN DE MIV (CITOTÓXICOS Y ANTIBIÓTICOS).

GABINETES DE ALTA SEGURIDAD CLASE III.

Los gabinetes Clase III, originariamente llamados "cajas de guantes" por sus características constructivas, son gabinetes herméticos en los que el trabajo se efectúa por medio de guantes. Tienen filtros HEPA de inyección y de extracción en régimen turbulento. El ambiente interior del gabinete se encuentra con una presión negativa con respecto al ambiente exterior de 12.5 mm de columna de agua, para prevenir el escape de aerosoles en caso de que hubiera una fisura accidental. Los gabinetes Clase III proveen una barrera física total entre ambientes y operador. Se utilizan actualmente no sólo en la prevención de la contaminación del operador y del ambiente, sino también como aisladores para llenado aséptico de productos farmacéuticos. En este último caso, tratándose de llenado estéril de productos farmacéuticos la presión interior es negativa o positiva dependiendo de si debe mantenerse al ambiente de producción libre de polvo que se procesa o si se aísla una llenadora de líquidos inyectables. La manipulación de los elementos en el interior del gabinete se hace por medio de guantes, lo que hace imposible la contaminación por contacto.^{14, 16, 17}

Los sistemas Clase III son imprescindibles en el control de contaminantes de alto riesgo y los generados por manipuleo, pesaje y dilución de carcinógenos químicos. También es necesaria su aplicación cuando se trabaja con altas concentraciones de agentes de riesgo moderado o riesgo desconocido. Los sistemas Clase III cumplen con la máxima seguridad, el doble compromiso de salvaguardar el producto del contaminante exterior, y al exterior del producto, evitándose la contaminación del ambiente de laboratorio y del personal. Debe ponerse especial cuidado en el control periódico de la integridad de los filtros HEPA y su eventual sellado, así como el control de la hermeticidad de los gabinetes. Es práctica común la utilización en la extracción de dos filtros HEPA en serie, uno en el gabinete y otro en el conducto de extracción. En otras palabras, se los utiliza con el nombre de "Isolators" (aisladores) en procesos de producción aséptica.^{14, 16, 17}

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.



FIGURA 4. AISLADORES; GABINETES DE ALTA SEGURIDAD CLASE III.

DISEÑO DE LAS ÁREAS DE PRODUCCIÓN.

Se debe disponer de áreas que posean el tamaño, diseño y servicios (presión, temperatura, humedad, ventilación, agua, luz y otros que se requieran) para efectuar los procesos de producción que correspondan.

Las áreas deben tener las siguientes condiciones:

- a) Estar identificadas y separadas de acuerdo al tipo de mezcla a preparar (nutrición, citotóxicos, controlados, etc.), tener paredes, pisos y techos lisos, con curvas sanitarias, sin grietas ni fisuras, no utilizar madera, no deben liberar partículas y deben permitir su limpieza y sanitización.
- b) Las tuberías y puntos de ventilación deben ser de materiales que permitan su fácil limpieza y estar correctamente ubicados.
- c) Toma de gases y fluidos identificados.
- d) Ventanas de vidrio fijo, lámparas y difusores, lisos y empotrados que sean de fácil limpieza y evite la acumulación de polvo.
- e) Tener inyección y extracción de aire, con equipo para el control de temperatura, humedad y presión de acuerdo a los requerimientos o especificaciones de cada área.
- f) Las áreas de producción no deben utilizarse como áreas de paso.
- g) Estar libres de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso.
- h) Colocar el equipo y materiales necesarios en el área de producción de forma tal que no impida el flujo continuo de aire.
- g) El soporte donde se encuentren los equipos como computadoras, balanzas y otros equipos sensibles debe ser capaz de contrarrestar las vibraciones que afectan su buen funcionamiento.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

Las instalaciones deben estar diseñadas para reducir el ingreso de personal de supervisión o control, por lo cual se debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

En las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables, sin fisuras, con curvas sanitarias, que permitan la aplicación repetida de agentes de limpieza, y sanitización. No se permiten puertas corredizas.

Los cielos falsos, deben ser lisos y sellarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.^{14, 16, 17}

8.3.1. ÁREAS ASÉPTICAS SEGÚN LA USP.

Según el capítulo 797 de la USP para la preparación de mezclas estériles, se requiere un ambiente ISO clase 5 (área crítica aséptica), rodeado de un ambiente ISO clase 6, 7 y 8, (ver clasificación de áreas en la tabla 1).

TABLA 1. Clasificación de partículas de aire correspondiente a los diferentes grados.

Número máximo permitido de partículas/m ³	EN REPOSO (b)		EN FUNCIONAMIENTO		Clasificación (iso)	Clasificación de acuerdo al no. máximo de partículas
	0.5-5µm	> 5µm	0.5-5 µm	> 5µm		
GRADO						
A	3520	0	3520	0	5	100
B(a)	35200	0	352000	2000	6	1000
C(a)	352000	2000	3520000	20000	7	10000
D(a)	3520000	20000	Sin definir (c)	Sin definir (c)	8	100000

Para lograr un espacio limpio ISO Clase 8 se tienen que controlar todas las fuentes de partículas, como por ejemplo los trabajadores, cualquier superficie de derrame (permanente o móvil), el proceso como tal, el suministro de aire al área y la infiltración a través de las puertas, rajaduras y aberturas. A continuación se muestran las medidas que se deben tomar para controlar la fuente de partículas:

Procedimientos del Operador: Todos los procedimientos normalizados de operación (PNO) deben ser cuidadosamente revisados periódicamente para asegurar que se minimice la generación de partículas por parte del trabajador.^{14, 16, 17}

Superficies y Materiales: Todas las superficies permanentes, tales como techos, paredes y pisos, deben ser monolíticas, sin superficies rugosas y lavables. Todas las aberturas que existan a través del área, tales como luces, difusores, etc., deben ser selladas. Los instrumentos, materiales y equipos portátiles que estén en el área limpia, tales como carros de suministros computadoras, estantes, etc. deben de ser sellados o forrados para evitar la transferencia de partículas al ser introducidos al cuarto limpio y la ropa interior, uniforme de planta y uniforme de áreas asépticas de los trabajadores, deben ser de un tipo de tela que no desprenda partículas.^{14, 16, 17}

Procedimientos de Limpieza: Los artículos y procedimientos de limpieza que se utilicen, deben ser cuidadosamente revisados para minimizar cualquier generación de partículas y gérmenes durante el procedimiento de limpieza.^{14, 16, 17}

Sistemas de aire. Se debe mantener un sistema de tratamiento de aire que evite el riesgo de la contaminación física, química y microbiológica de los productos y las personas. Además, las condiciones de temperatura y humedad del aire, deben ajustarse a los requerimientos de los productos a elaborar y favorecer la comodidad de las personas. La ubicación del sistema debe facilitar la limpieza y mantenimiento.^{14, 16, 17}

La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las áreas adyacentes de grado menor en todas las condiciones de trabajo y debe barrer eficazmente al área. Las áreas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión.^{14, 16, 17}

Suministro de Aire de Calidad: Para disminuir la generación de partículas, el aire que entra al área debe ser más limpio que el aire deseado de acuerdo a los estándares. Para ello se utilizan filtros HEPA con 99.97% de eficiencia. Los filtros pueden ser ubicados en las unidades manejadoras de aire centrales, o en los difusores. Para incrementar la vida útil de los filtros HEPA, que suelen ser costosos, se pueden colocar prefiltros con 25% de eficiencia, las rejillas de inyección y extracción, deben estar ubicadas de forma tal que garantice la eliminación de las partículas.^{14, 16, 17}

Los filtros HEPA deben ser checados rutinariamente para verificar la carga de polvo que tengan, ya que ello tiene un alto impacto en el volumen de aire suministrado a las áreas. Debe establecerse la periodicidad para el cambio de filtros y prefiltros, con el fin de mantener su eficacia. Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.^{14, 16, 17}

Cuando sea posible las operaciones de mantenimiento y reparaciones deben realizarse fuera del área estéril, de lo contrario debe llevarse a cabo de acuerdo a un procedimiento que garantice la esterilidad del área o proceso. Sí el sistema de aire está dedicado únicamente al área de preparación y manejo de compuestos estériles, entonces es más conveniente ubicar los filtros HEPA en las unidades manejadoras de aire. Esto reduce significativamente los costos de mantenimiento, ya que es más fácil cambiar los filtros en un área de trabajo mecánico, que dentro del espacio limpio, además que de esta manera se utilizan menos filtros en general.^{14, 16, 17}

Cambios en el Aire del Área: El número de cambios de aire dentro del área que se requieren para alcanzar una clasificación ISO adecuada, puede variar dependiendo de la geometría del salón y del nivel proyectado de partículas internas. De 20 a 30 cambios de aire por hora son suficientes para alcanzar la meta, si el suministro de aire pasa a través del filtro HEPA.^{14, 16, 17}

Distribución del aire en el Área: Lo importante es no generar turbulencias a través del uso de bajas velocidades de aire, difusores que no sean del tipo de los que aspiran, y un diseño de ventilación por desplazamiento. Los bancos de trabajo de flujo laminar deben ser ubicados en áreas de poco tráfico y alejados de las puertas, para prevenir que el movimiento de operadores y el abrir y cerrar de puertas, afecte el patrón de flujo de aire en la cara del banco de trabajo de flujo laminar. Los difusores deben estar ubicados lejos de estos bancos de trabajo, de tal forma que la velocidad no exceda los 0.25 m/s en la cara del banco de trabajo.^{14, 16, 17}

Presurización del Área: Se debe tener presión positiva para prevenir la infiltración de partículas en los espacios limpios a través de las puertas, ranuras y aberturas. Lo más reciente en este concepto, es tener las más altas presiones donde se produce el manejo de las mezclas estériles e ir bajando en presión hacia las zonas menos estériles. Este diferencial de presión hace que el aire se mueva en la dirección deseada, es decir, desde la zona más limpia hacia la zona más sucia. Se debe lograr un diferencial mínimo de presión a través del área de 0,01 in de agua.^{14, 16, 17}

Temperatura del Área y Control de la Humedad: Siempre que sea posible, se debe asegurar que el sistema produzca una temperatura en el área de protección de aproximadamente 20° C (68° F), con una humedad relativa estabilizada o por debajo del 50%.

Implementación en la Instalaciones actuales. La adición de nuevas unidades manejadoras de aire puede ser la solución más simple, pero también puede ser costosa, por lo que se puede estar tentado a instalar solamente los filtros HEPA. Sin embargo, estos filtros imponen una caída significativa de presión en las unidades manejadoras de aire, haciendo que disminuya el flujo de aire dentro del área. La salida más viable es el uso de unidades de ventilación/filtración como las que se describen en la figura 5.

El ventilador proporciona la presión estática necesaria adicional que se requiere para compensar la caída de presión que provoca el uso de los filtros. El nivel de ruido que se genera, particularmente a los máximos de flujo de aire recomendados por los fabricantes (típicamente equivalente a 0,5 m/s a través de la cara del difusor), se puede mitigar utilizando más unidades de ventiladores/filtros a menores velocidades de cara.^{14, 16, 17}

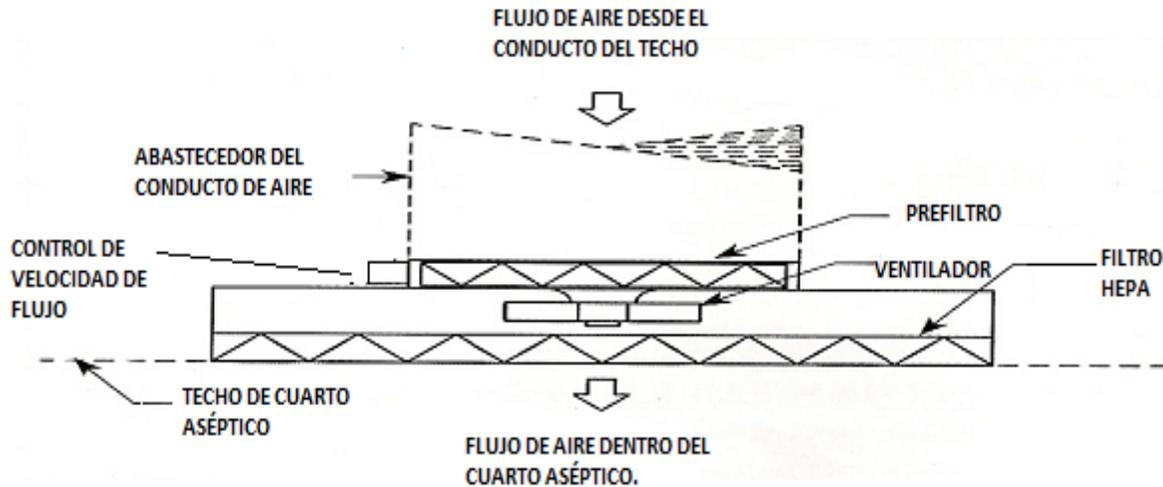


FIGURA 5. FLUJO DE AIRE DESDE EL EXTERIOR DEL CENTRO DE MEZCLAS HACIA LAS ÁREAS ASÉPTICAS.

Los prefiltros sólo se deben utilizar si el aire no ha pasado ya por un filtro de baja eficiencia, es decir, se debe dejar que el aire sea drenado directamente. Esto es porque los prefiltros presentan problemas de mantenimiento y acceso desde las áreas donde estén instalados, ya que se pueden exponer las áreas limpias al aire sucio y forzaría a que se tenga que cerrar por completo al área mientras dure el cambio de los filtros y luego volver a lograr un nivel de partículas que permita una clasificación ISO Clase 7.^{14, 16, 17}

Mantener el área de fabricación de mezclas estériles bajo una presión positiva, con relación a todas las áreas adyacentes, se trata básicamente de balancear el espacio para tener un mayor suministro de aire contra el retorno del mismo. Para esto probablemente haga falta sellar las ranuras y aberturas existentes.

Debe instalarse un sistema de alarma para detectar las fallas en el suministro de aire. Las áreas entre las cuales es importante que haya diferenciales de presión deben disponer del indicador correspondiente. Los diferenciales de presión se registrarán periódicamente quedando documentados.^{14, 16, 17}

En las instalaciones actuales, los requerimientos de baja temperatura y humedad pueden ser un reto debido a la ropa del operador. La mayor cantidad de aire suministrado para controlar las partículas puede ayudar, pero quizás no sea suficiente. Podría ser necesario un mayor suministro de aire más frío, lo cual se puede lograr rebalanceando el flujo de agua fría al sistema de enfriamiento. Si esto no es posible, entonces hará falta un nuevo sistema de enfriamiento.^{14, 16, 17}

Actualmente se está discutiendo una propuesta de cambio a la norma USP 797 para incrementar los requerimientos del área de protección de ISO Clase 8 a ISO Clase 7. Este cambio tendría un impacto significativo en los sistemas y podría requerir diferentes soluciones que las planteadas en este trabajo. Las dos fuentes que se están tomando como base para este posible cambio están relacionadas primariamente con el proceso de manufactura. No está claro que sí este cambio va a garantizar una mejora en la protección de la esterilidad de los espacios.

Entonces resumiendo, las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles deben de cumplir con la clasificación en grados A, B, C, D.

Grado A

El área específica de operaciones de alto riesgo. Estas condiciones se consiguen normalmente en cabina de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire de 0.45 m/s + / - 20% en el punto de trabajo.

Grado B

Entorno para el área de grado A, en el caso de preparación y llenado aséptico.

Grado C y D

Áreas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de medicamentos estériles.

(a) Con el fin de alcanzar los grados de aire B, C, D, el número de renovaciones del aire debe ser proporcional al tamaño del área, del equipo y personal presente en la misma.

El sistema de aire debe estar provisto de filtros HEPA como ya se menciono, para alcanzar los grados B y C, los cuales deberán estar ubicados al nivel del techo.

(b) Las orientaciones dadas para el número máximo permitido de partículas en la situación “en reposo”, corresponde aproximadamente a la Norma Federal 209E de Estados Unidos de Norteamérica y a las clasificaciones ISO de la forma siguiente: Los grados A se corresponde con la clase 100, el grado B a clase 1000, el grado clase C con la clase 10,000 y el grado D con la clase 100,000.

(c) El requisito y límite de ésta área dependerá de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

Grado A. Se realiza la preparación de productos con alto riesgo de contaminación . Preparación y llenado de productos asépticos.

Grado B. Es el espacio o entorno del Grado A para preparación de productos asépticos.

Grado C. Preparación de productos con esterilización final.

Grado D. Preparación de materiales no estériles.^{16,17}

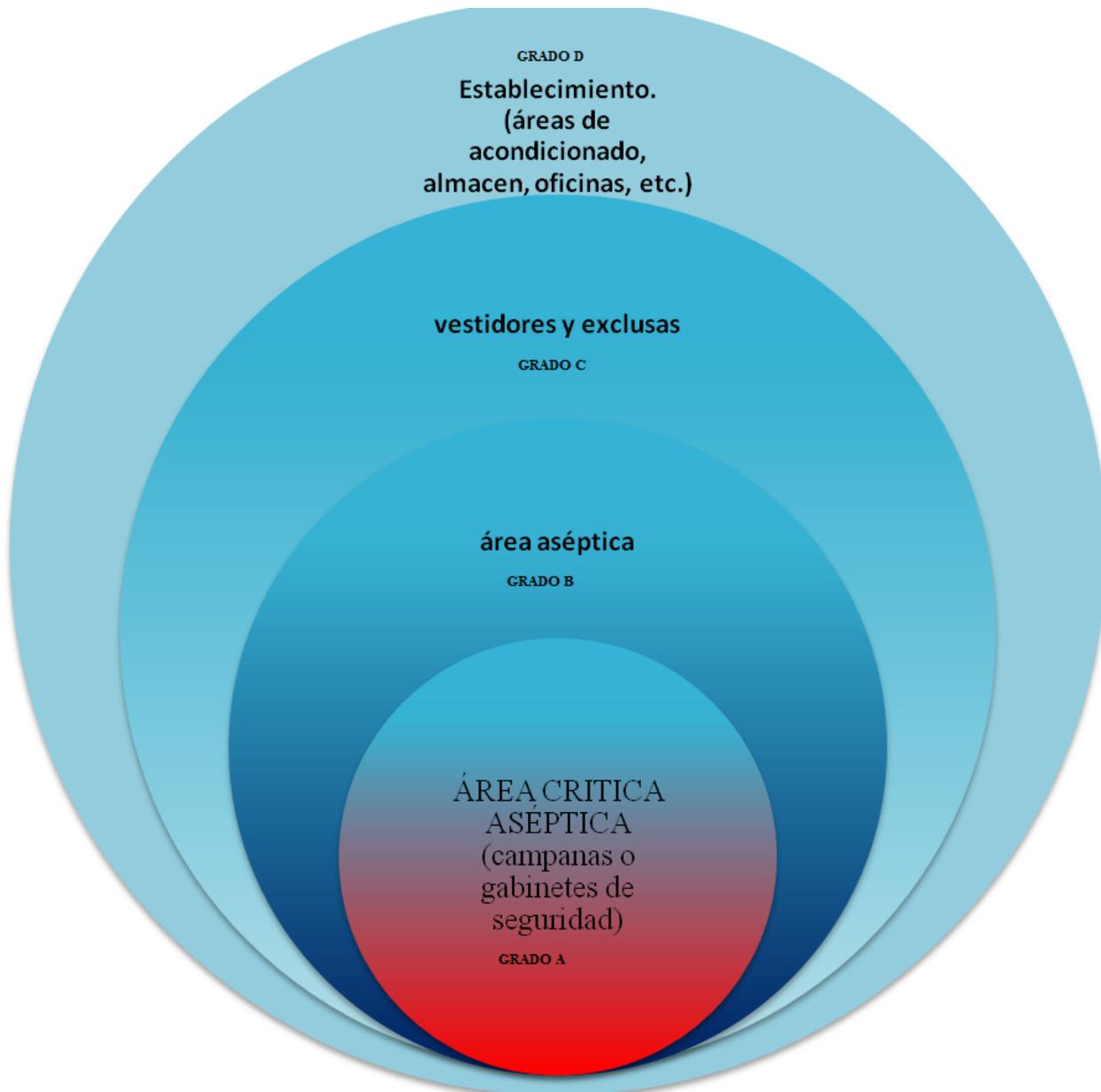


FIGURA 6. ESTRUCTURACIÓN DE LAS ÁREAS DE TRABAJO EN UN CENTRO DE MEZCLAS, DE ACUERDO A SU CALIDAD DE AIRE

8.4. ÁREA DE ACONDICIONAMIENTO.

Deben existir áreas de acondicionamiento para empaque primario que cumplan con las siguientes condiciones:

- a) Las áreas de empaque o acondicionamiento de las mezclas estériles, deben tener un tamaño de acuerdo a su capacidad y línea de producción, con el fin de evitar confusiones, y manteniendo el orden y limpieza.
- b) Las áreas de acondicionado deben de estar delimitadas e identificadas para cada tipo de mezcla.

- c) El acomodo de mesas, equipo y materiales necesarios para el acondicionamiento de las mezclas, debe de ser tal que permita el flujo adecuado del producto y evitar errores de contaminación cruzada.
- d) Las mesas utilizadas para el acondicionado de mezclas estériles deben de ser lisas y de acero inoxidable.
- e) El área debe estar separada e identificada, con paredes, pisos y techos lisos, sin grietas ni fisuras, no utilizar madera y deben permitir su fácil limpieza.
- f) Toma de gases y fluidos identificados.
- g) Ventanas fijas, lámparas, difusores lisos y empotrados que sean de fácil limpieza y eviten la acumulación de polvo.
- h) Ventilación e iluminación que asegure condiciones confortables al personal y que no afecte negativamente a la calidad del producto estéril.
- i) Contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, lava ojos y cualquier otro que se requiera).
- j) La superficie de acondicionado de las mezclas estériles debe ser de un material que evite la acumulación de polvo y de fácil limpieza (acero inoxidable).^{7,14}

8.5. ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD.

El área de control de calidad en un centro de mezclas debe:

- a) Estar identificada y separada de las áreas de producción.
- b) Diseñarse de acuerdo a las operaciones que se realicen, contando con las áreas de instrumental, fisicoquímica y microbiología.
- c) Tener paredes lisas y acabado sanitario que faciliten su limpieza.
- d) Disponer de espacio suficiente para evitar confusiones en todas las operaciones o actividades que se realizan en el departamento.
- e) Disponer de áreas de almacenamiento en condiciones para las muestras, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación.
- f) Contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, campana extractoras, lava ojos y cualquier otro que se requiera).^{7,8,9}

Áreas del departamento de control de calidad:

El área de instrumental debe estar diseñada para proteger el equipo e instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad, temperatura, etc.

El área de microbiología debe estar separada de las otras áreas, contando con un área exclusiva para el proceso de siembra de productos estériles y no estériles, con acabados de fácil limpieza (curvas sanitarias), sistemas de aire independiente o flujo laminar, paredes, techos y pisos lisos, mesa de trabajo lisa y ventanas de vidrio fijo.^{7,8,9}

8.6. ALMACENES.

Las áreas de almacenamiento en un centro de mezclas, deben tener suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de diversas categorías de materiales y productos: materias primas, materiales de envase y empaque, productos terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados.

Las paredes, pisos y techos deben ser lisos y con curvas sanitarias. Esta área debe ser independiente de otros departamentos, cerrada, limpia, iluminada y en condiciones controladas de temperatura y humedad (cuando se requiera).

Los pisos, paredes y techos, no deben afectar la calidad de los materiales y productos que se almacenan y estos deben ser de fácil limpieza.^{7,13}

Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. Deben mantenerse limpias, ordenadas, a temperatura y humedad de acuerdo a las especificaciones de los materiales y productos. En los casos que se requiera condiciones especiales de temperatura y humedad estas deben establecerse, controlarse y vigilarse.

Los lugares de recepción de los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones ambientales. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento.^{7,13}

Las áreas donde se almacenan materiales y productos, sometidos a análisis de calidad deben estar claramente definidas y marcadas; el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir esta área debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

Tiene que existir una área de inspección para las materias primas que esté separada de las demás. Debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación cruzada con la materia prima ya aprobada. La inspección puede efectuarse en el área de dispensado.

El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos debe efectuarse en áreas separadas, identificadas, de acceso restringido, bajo llave y documentado. Los materiales deben almacenarse de manera que faciliten la rotación de los mismos según la regla “primero que vence primero que sale”. Los materiales y productos deben identificarse y colocarse sobre tarimas o estanterías que permitan la limpieza e inspección.^{7,13}

Tienen que existir áreas separadas, bajo llave, identificadas y de acceso restringido para almacenar materias primas y productos terminados que contengan psicotrópicos y estupefacientes.

Debe existir un área destinada al almacenamiento de sustancias inflamables, la cual debe ser ventilada y con equipo de seguridad contra incendios o explosiones, ubicada en áreas alejadas de las otras instalaciones.

Debe existir un área específica, identificada como “área restringida”, para llevar a cabo las operaciones de dispensación. Esta área debe contar con sistemas de aire independiente de inyección y extracción, con diferencial de presión para evitar las contaminaciones y proteger al producto y al personal. El diferencial de presión debe ser controlado y registrado.

Debe ubicarse adyacente al área de dispensado, una área delimitada e identificada en la que se colocarán las materias primas dispensadas que serán utilizadas en la producción.

Debe contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, lava ojos y cualquier otro que se requiera).^{7,13}

8.7. ÁREAS AUXILIARES.

Vestidores.

Los vestidores deben estar diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar separación física de las diferentes etapas de cambio de uniformes, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas del uniforme o vestimenta. Los vestidores deben contar con diferenciales de presión. La fase final del vestidor debe tener en situación de reposo, el mismo grado que el área a la que conduzca. Las instalaciones para el lavado de manos deben estar ubicadas solamente en la primera fase de los vestidores, nunca en los lugares donde se realizan trabajos asépticos. Aquí el personal se realiza el lavado de manos "tipo quirúrgico".

Los vestidores y servicios sanitarios deben tener las siguientes condiciones:

- a) Identificados correctamente.
- b) Un número de servicios sanitarios para hombres y para mujeres de acuerdo al número de trabajadores.
- c) Mantenerse limpios y ordenados.
- d) Deben existir procedimientos y registros para la limpieza y sanitización.
- e) Los servicios sanitarios deben estar accesibles a las áreas de trabajo y no deben comunicarse directamente con las áreas de producción.
- f) Deben contar con lavamanos y duchas provistas de agua fría y caliente donde se requiera.
- g) Disponer de espejos, toallas de papel o secador eléctrico de manos, jaboneras con jabón líquido desinfectante, cepillos de uñas y papel higiénico.
- h) Los vestidores deben estar separados de los servicios sanitarios por una pared.
- i) Casilleros, zapateras y las bancas necesarias (no utilizar madera).
- j) Rótulos o letreros que enfatizen la higiene personal.
- k) Se prohíbe mantener, guardar, preparar y consumir alimentos en esta área.

Equipamiento necesario:

- Tarja o lavabo con agua fría y caliente.
- Estanterías de acero inoxidable para depositar materiales (guantes, compresas, etc.) y vestimenta estéril. Dispensadores desinfectantes y sanitizantes (iodo-povidona, clorhexidina, alcohol isopropílico o etílico al 70%).
- Equipo automático para secado de manos.
- Zapateras de acero inoxidable.

Esclusas.

Se debe contar con esclusas para el acceso de personas y materiales, las cuales deben diseñarse para reducir la contaminación procedente del entorno.

Las puertas de una esclusa no deben abrirse simultáneamente. Debe disponerse de un sistema de cierre ínter bloqueado o un sistema de alarma visual / auditivo para prevenir la apertura simultánea de las puertas.

La clasificación del aire requerida para la esclusa depende de su diseño y aplicación. Debe controlarse y en caso de elaboración aséptica.

Las esclusas deben utilizarse sólo después de verificar su efectividad. Esta verificación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de las esclusas, como la calidad del aire del interior y del exterior (entorno) de la esclusa, sanitización, proceso de transferencia e integridad de la esclusa.^{7,13}

Área de comedor.

Los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles debe contar con un área para el comedor, debidamente acondicionada e identificada, en buenas condiciones de orden y limpieza para prevenir la proliferación de insectos y roedores, la cual debe estar separada de las demás áreas.^{7,13}

8.8. ÁREA DE LAVADO.

Las instalaciones para el lavado de materiales, utensilios, uniformes y otros, son prohibidos en las áreas de grado A, B o C utilizadas para la fabricación aséptica. Cuando sea necesario instalarlas en las áreas grado D, debe diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al máximo el riesgo de contaminación microbiana. Debe contar con drenajes y tapas tipo sanitario.¹⁶

El establecimiento debe contar con áreas separadas y exclusivas para el lavado y preparación de los uniformes utilizados por el personal. Se deben establecer procedimientos escritos para llevar a cabo esta labor.

Debe existir un área exclusiva destinada al lavado de equipos móviles, recipientes y materiales. Esta área debe mantenerse en buenas condiciones de orden, limpieza, contar con curvas sanitarias y servicios para el trabajo que allí se ejecuta.

Debe existir un área identificada, limpia, ordenada y separada para colocar equipo limpio que no se esté utilizando.¹⁶

8.9. ÁREA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.

El centro de mezclas debe contar con un área destinada para investigación y desarrollo de sus productos. Debe de contar con paredes lisas que faciliten su limpieza y el equipo necesario para las operaciones que se realizan.^{13,15,16}

8.10. ÁREA DE MANTENIMIENTO.

El establecimiento debe contar con un área separada, en donde se lleve a cabo el mantenimiento de instalaciones, materiales y equipo.

Deben existir áreas separadas a las áreas de producción destinadas al mantenimiento de equipo y almacenamiento de herramientas y repuestos; otra destinada para almacenar el equipo obsoleto o en mal estado, que no interviene en los procesos.^{13,15,16}

8.11. ÁREAS DE SEGURIDAD.

Se deben de disponer de equipamiento para el cumplimiento de la seguridad industrial, según la normativa vigente del país (sensores para incendios o sismos, extintores, cascos, guantes, lentes de seguridad, regaderas, lavaojos, etc.).

La empresa debe contar con un área destinada a primeros auxilios y servicios médicos.^{13,15,16}

8.12. INSTALACIONES ESPECIALES.

Las operaciones para la fabricación de antibióticos, citostáticos y productos biológicos, deben realizarse en áreas asépticas separadas y autónomas o instalaciones independientes y autónomas, en ambos casos deben demostrar que no hay contaminación al exterior.

Las áreas deben ser exclusivas para el uso previsto y no estar invadidas por materiales extraños.

Las áreas asépticas independientes y autónomas deben de tener entradas y salidas independientes para el personal y materiales, con su respectivas áreas de vestidores, servicios sanitarios, almacenamiento de materias primas, dispensado, elaboración, envasado y empaque, equipo y lavado de equipos, etc.^{13,15,16}

9. EQUIPO, MATERIALES Y MATERIA PRIMA.

9.1. EQUIPO.

Los equipos utilizados en la preparación de mezclas estériles, deben diseñarse, construirse y ubicarse de forma tal que facilite las operaciones relacionadas con su limpieza, mantenimiento y uso, con el fin de evitar cualquier contaminación y todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. Debe contar con un código de identificación único. Todo equipo empleado en la producción, control de calidad, empaque y almacenaje, debe contar con un procedimiento en el cual se especifiquen en forma clara las instrucciones y precauciones para su operación. Las operaciones de reparación y mantenimiento del equipo no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos. Las superficies de los equipos que tienen contacto directo con las materias primas o productos en proceso, deben ser de acero inoxidable, si se requiere de otros materiales; estos no deben ser reactivos, aditivos o absorbentes para asegurar que no se altere la calidad y seguridad de los productos. Se debe evitar el contacto entre el producto y las sustancias requeridas para el buen funcionamiento del equipo como lubricantes.^{1,2,5}

Estos son algunos de los equipos indispensables para los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles:

- Computadoras.
- Bombas dosificadoras de líquidos.
- Balanzas.
- Impresoras.
- Equipo de monitoreo ambiental.
- Equipo de análisis fisicoquímicos (pH, osmolaridad, etc.).
- Equipo de refrigeración. (frigoríficos y cuartos fríos con sistema de hielo seco).
- Estufa o equipo de incubación.
- Autoclaves.
- Sistemas de lavado de material adecuado.
- Equipos de filtración esterilizante.

El mantenimiento preventivo de los equipos debe realizarse de acuerdo a un programa y procedimiento escrito, el cual se debe ejecutar dentro de las instalaciones, dejando registros. Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro del área limpia, deben emplearse instrumentos y herramientas esterilizados, y el área debe ser sanitizada después del mantenimiento y antes de iniciar el proceso de producción. Debe mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo de todos los equipos utilizados en la producción de mezclas estériles. Todo el equipo, los sistemas de esterilización, sistema de aire, sistemas de tratamiento y almacenamiento de agua, deben ser objeto de mantenimiento planificado; y su posterior utilización deberá ser aprobada.^{1,2,5}

9.2. MATERIALES.

Los materiales necesarios para la producción de las mezclas intravenosas, tienen que ser de buena calidad y de fácil adquisición. Se enlistan a continuación solo algunos de los materiales utilizados en la preparación:

- Jeringas estériles desde 1 ml a 50 ml de capacidad.
- Agujas estériles de diferentes tamaños o calibres.
- Agujas con filtro estériles.
- Tapones estériles de cierre hermético para jeringas.
- Filtros estériles de 0.22 micras.
- Envases dosificadores (pisetas y aspersores).
- Gasas estériles.
- Guantes de cirugía estériles.
- Contenedores de plástico o acero inoxidable.
- Compresas y vestimenta para el área estéril.
- Compresas o manteles absorbentes para cubrir la mesa de la campana de flujo laminar y evitar derrames.
- Otros necesarios dentro de áreas asépticas.
- Sets estériles para los equipos de dosificación.^{1,2,5}

Deben existir procedimientos escritos que describan en forma detallada la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales conforme a la especificación de cada uno de ellos. Los materiales, deben manejarse y almacenarse de tal manera que se evite cualquier contaminación o situación que pongan en riesgo la calidad de los productos.^{1,2,5}

Los recipientes o contenedores de materiales, deben mantenerse cerrados y ubicarse en tarimas o estantes, rotularse y separarse de las paredes, dejando el espacio suficiente para realizar su limpieza e inspección.

Cada entrada de materiales que ingrese al establecimiento debe ser identificada con su correspondiente número de control, de acuerdo a la codificación establecida. Los materiales deben proceder solamente de proveedores aprobados, mencionados en la especificación correspondiente y cuando sea posible, directamente del productor. En cada entrada de material se comprobará la integridad de los recipientes y sus cierres, así como la correspondencia entre la nota de entrega y las etiquetas del proveedor.

Se deben tomar muestras, estadísticamente representativas, de cada ingreso de materiales para su análisis de calidad. Si una entrada de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote debe considerarse por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación.^{1,2,5}

Cada lote del material estará debidamente identificado con una etiqueta que incluya como mínimo:

- a) Nombre y código del material.
- b) Número de ingreso asignado por el establecimiento receptor para cada lote en cada entrega recibida.
- c) Nombre del proveedor.
- d) Fecha de expiración.
- e) Número de análisis de calidad.
- f) Observaciones.^{1,2,5}

Materiales de acondicionamiento.

Todos los materiales de acondicionamiento deben ser examinados respecto a su cantidad, identidad, y conformidad con las respectivas instrucciones de la orden de acondicionado, antes de ser utilizados.

Los materiales impresos se conservarán bajo llave y de acceso restringido de forma tal que se evite el ingreso de personas no autorizadas al mismo. Las etiquetas y material impreso deben manipularse de tal forma que se evite cualquier confusión que pueda provocar una contaminación cruzada.

Si los materiales no cumplen con las especificaciones de calidad tendrán que ser rechazados, serán devueltos a los proveedores o destruidos, de acuerdo al procedimiento establecido por el establecimiento fabricante cumpliendo con la normativa vigente.^{1,2,5}

El material obsoleto debe ser identificado, manipulado y destruido según procedimiento y dejando registros correspondientes.

Algunos materiales necesarios para el acondicionado son:

- Bolsas de diferentes tamaños, transparentes y negras.
- Cinta adhesiva.
- Selladoras de plástico.
- Lámparas de luz blanca.
- Hieleras de unisel y de plástico.
- Geles refrigerantes.
- Otros necesarios.
- Etiquetas de identificación.^{1,2,5}

9.3 MATERIA PRIMA.

La materia prima utilizada en la fabricación de mezclas intravenosas estériles la podemos clasificar en:

- Fármacos.
- Aditivos.
- Diluentes.
- Vehículos.
- Envase primario (bolsas, jeringas o frascos de plástico).

Fármacos y aditivos.

Los fármacos utilizados como materia prima en la preparación de mezclas estériles como citotóxicos y antimicrobianos, así como los aditivos utilizados en la preparación de NP, son productos terminados de la industria farmacéutica, lo cual garantiza la esterilidad y calidad de los mismos, puesto que ya pasaron por un estricto control de calidad.

Sería imprudente enlistar en este espacio todos y cada uno de los fármacos utilizados en un centro de mezclas porque tendríamos un apartado muy amplio de un tamaño mayor al del contenido de la presente guía, pero en los anexos correspondientes a la elaboración de las mezclas se mencionan algunos.^{1,2,5}

Diluentes.

Algunos diluentes utilizados para la reconstitución y como vehículo de las mezclas intravenosas son:

- a) Solución fisiológica de cloruro de sodio 0.9%.
- b) Agua inyectable.
- c) Dextrosa 5%.
- d) Manitol 10% y 20%.
- e) Otros necesarios.

La elección del tipo de diluyente se basa en los siguientes puntos:

- Condiciones clínicas del paciente (si es diabético, hipertenso, si retiene líquidos, etc.)
- Estabilidad final de la mezcla (diluyente - fármaco).

Envase primario.

Los envases primarios deben ser diseñados con un material que no sea reactivo, aditivo o absorbente y así evitar alteraciones en la seguridad, identidad, potencia o pureza del producto en todo momento. Los requerimientos de los envases deben estar sustentados en los estudios de formulación, pruebas de estabilidad, aprobación de proveedores y cualquiera otra que se requiera.

Es importante entender que la materia prima que se utiliza en este tipo de establecimientos, son productos terminados de la industria farmacéutica. Cada lote de materia prima debe ser inspeccionada visualmente, para verificar su estado físico, al momento de recibirla. El sistema de cierre debe garantizar la integridad, su inviolabilidad e identidad.^{1,2,5}

Cada lote de materia prima estará debidamente identificado con una etiqueta que incluya como mínimo:

- a) Nombre de la materia prima.
- b) Código interno.
- c) Nombre del fabricante.
- d) Nombre del proveedor.
- e) Cantidad del material ingresado.
- f) Código o número de lote del fabricante.
- g) Fecha de caducidad.
- h) Condiciones de almacenamiento.
- i) Advertencias y precauciones.
- j) Observaciones.^{1,2,5}

En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma impresa, pero si en el software.

Cada materia prima debe ser muestreada, examinada y analizada de acuerdo a procedimientos escritos. Cuando este análisis de calidad no se realice por el establecimiento, es decir cuando ya se cuente con este por el proveedor, se tiene que pedir la constancia que lo avale. Si cumple con las especificaciones será aprobada y autorizada para su uso. De no ser así, la materia prima será rechazada.^{1,2,5}

Cuando la materia prima ha estado expuesta al aire, temperatura extrema, humedad o cualquier otra condición que pudiera afectarla negativamente, debe separarse e identificarse de inmediato según los procedimientos de manejo de materias primas. El departamento de control de calidad debe proceder a la aprobación o rechazo, de acuerdo con los resultados obtenidos del análisis.

Sólo podrán utilizarse las materias primas aprobadas por el departamento de control de calidad y que no hayan expirado.

Las materias primas deben ser divididas por personal designado, de acuerdo a un procedimiento escrito que garantice que se distribuyan de forma precisa (de acuerdo al área de uso), en recipientes limpios e identificados.

Cada recipiente conteniendo materia prima dispensada debe identificarse con una etiqueta con la siguiente información como mínimo:

- a) Nombre de la materia prima (fármaco o aditivo).
- b) Código, número de lote o número de ingreso.
- c) Área de uso.
- e) Cantidad.
- f) Fecha de dispensación interna (almacén-producción).
- g) Nombre y firma de la persona que dispense.
- h) Nombre y firma de la persona que recibió.

Esta información podrá manejarse por software si se requiere.

Las materias primas para ser utilizadas en la producción deben mantenerse agrupadas e identificadas de forma visible, para evitar riesgos de confusión y contaminación.^{1,2,5}

10. RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS.

10.1. PERSONAL NECESARIO PARA OPERACIÓN.

El trabajo en el establecimiento dedicado a la preparación de mezclas intravenosas, requiere personal profesional, técnico, auxiliar y obrero (para limpieza). El número de personas necesarias debe calcularse teniendo en cuenta la producción vigente y teniendo como límite la producción en una capacidad máxima del establecimiento, deben distribuirse durante al menos dos turnos (generalmente 12 horas). Aunque debido a la responsabilidad que implica el servicio prestado, es recomendable dividir al personal en por lo menos en turnos de 9 ½ horas.^{1,2,5,7}

Se requieren entonces:

- Químicos Farmacéuticos.
- Técnicos químicos.
- Licenciados en administración.
- Contadores.
- Auxiliares en contaduría.
- Auxiliares de producción.
- Almacenistas.
- Choferes.
- Obreros (intendencia).

El personal implicado en la elaboración y dispensación de mezclas estériles debe poseer conocimientos básicos en:

- Conceptos de esterilidad, asepsia, y trabajo en áreas asépticas.
- Normas de trabajo aplicables al establecimiento.
- Controles microbiológicos a realizar al ambiente en áreas asépticas y en los productos.
- Contaminación fisicoquímica y microbiológica de las mezclas.
- Interpretación de la prescripción médica con conocimientos de terminología farmacéutica y médica.
- Cálculo farmacéutico elemental de: unidades de medida, equivalencias y conversiones; de velocidad de administración de fluidos intravenosos y de dosis de medicamentos intravenosos.
- Sistemas (perfusión continua, intermitente, etc.) y métodos de administración de medicamentos vía intravenosa.
- Concepto de compatibilidad e incompatibilidad de medicamentos y de estabilidad de los mismos en disolución o suspensión.
- Archivo de la documentación y de los registros del establecimiento.
- Concepto y aplicación del control de calidad.^{1,2,5,7}

Todo el personal al ser contratado y durante el tiempo de empleo debe someterse a exámenes médicos, de acuerdo a las áreas de desempeño, para asegurar que sus condiciones de salud no afectan la calidad del producto que se está fabricando. El establecimiento será el responsable que el personal presente anualmente la certificación médica o su equivalente, garantizando que no padece de enfermedades infectocontagiosas.^{1,2,5,7}

El personal que labora en áreas de producción de sustancias tóxicas como algunos antibióticos o citostáticos, deben poseer un control de salud, de manera que, garantice la integridad física de los mismos.

Se debe hacer semestralmente un examen médico a todo el personal de las áreas de preparación, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo. El examen médico debe comprender las pruebas de laboratorio necesarias para la vigilancia de personal que está en contacto con medicamentos citostáticos.⁷

10.2. INDUCCIÓN DEL PERSONAL.

Todo empleado de nuevo ingreso, debe recibir capacitación inductiva. La asistencia a esta capacitación debe quedar documentada. La capacitación debe ser general en las Buenas Prácticas de Manufactura y específica de acuerdo a las funciones y atribuciones asignadas, antes de ingresar a su puesto de trabajo. El personal administrativo debe recibir inducción general en Buenas prácticas de manufactura.^{7,8,9}

CAPACITACIÓN CONTINUA.

La capacitación debe ser continua y acorde con las funciones propias del puesto, de igual manera con las regulaciones y procedimientos escritos de las Buenas Prácticas de Manufactura en todo aquello relacionado con el puesto que ocupa y debe quedar documentada.

La capacitación en Buenas Prácticas de Manufactura, debe realizarse, de acuerdo a una planificación establecida y aprobada, por las personas responsables en la empresa y debe garantizar el conocimiento de dichas prácticas. Esta debe efectuarse como mínimo dos veces al año.^{7,8,9}

CAPACITACIÓN ESPECÍFICA.

El personal que labore en áreas estériles o áreas donde se manejen sustancias activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes (antibióticos, citostáticos, etc.), debe recibir capacitación específica, la cual debe evaluarse en forma periódica. Se deben mantener los registros.

Este programa de capacitación, debe indicar como mínimo: contenido, participantes, constancia de realización y calificación.^{7,8,9}

La formación y entrenamiento específico del personal responsable del proceso de elaboración es fundamental para garantizar la calidad de las preparaciones, tanto desde el punto de vista del mantenimiento de las condiciones asépticas, como para evitar errores de medicación.^{7,8,9}

Para ello es necesario impartir formación adecuada en técnicas asépticas, control de las condiciones ambientales del área de trabajo, manejo de equipos y materiales, cálculos de dosificación, técnicas de manipulación, medidas higiénicas, vestuario en el área de trabajo y otras medidas generales.^{7,8,9}

La técnica de trabajo de cada una de las personas que intervienen debe ser evaluada de forma periódica.^{1,2,10}

10.3. RECURSOS FINANCIEROS.

Los recursos financieros de un establecimiento dedicado a la preparación de mezclas estériles deben incluir el costo de la instalación y equipamiento, así como los recursos necesarios para garantizar su normal funcionamiento.

Se requiere en forma imprescindible la construcción o adaptación de un lugar para el área física de elaboración y adquisición del equipamiento indispensable ya mencionado (campanas de flujo laminar, balanza de precisión, equipos de filtración del aire, cuartos fríos, etc.).

Los materiales auxiliares (jeringas, agujas, guías, contenedores, etc.), los medicamentos, aditivos y diluentes de pequeño y gran volumen.

El aporte presupuestario debe asegurar el mantenimiento del equipamiento y la modernización o actualización técnica, el pago de insumos básicos, de controles de calidad, de servicios y de salarios del personal.^{1,10}

11. DOCUMENTACIÓN.

La documentación es parte esencial del Sistema de Garantía de Calidad, debe considerarse en todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura. La documentación escrita claramente evita errores propios de la comunicación oral y permite seguir la historia de cada producto.

Las especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación, procedimientos y registros deben estar en forma impresa, debidamente revisadas y aprobadas. La legibilidad de los documentos es de importancia primordial.

Los registros y/o documentos deben garantizar la disponibilidad de todas las informaciones necesarias para la liberación o no de una mezcla estéril preparada, seguimiento y monitorización a fin de investigar cualquier sospecha que indique el incumplimiento de los procesos que afecten la calidad, debiéndose elaborar, revisar y distribuir según lo establecido. Los registros y documentos deben responder a una estructura normativa establecida y formalmente propuesta, señalando la responsabilidad durante el proceso de elaboración y liberación del producto terminado, los mismos que deberán permanecer almacenados de acuerdo a la normativa señalada del país.^{1,2,5}

Todos los documentos deben de ser diseñados, revisados, y distribuidos cuidadosamente de acuerdo a un procedimiento estandarizado.

Los documentos deben ser aprobados, firmados, y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización.

Los documentos deben redactarse en español, de forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas, empleando vocabulario sencillo, permitiendo su fácil comprensión, ser fácilmente verificables, deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados y deben ser reproducidos en forma clara, legible e indeleble. Los documentos deben indicar su tipo, naturaleza y propósito o uso. Debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización del registro de datos. La introducción de datos, puede realizarse escribiendo a mano con letra clara, legible y con tinta indeleble.^{1,2,5}

Los documentos y los datos pueden estar registrados en forma impresa, por medios electrónicos o por medio de otro sistema. En el caso de almacenar la información de forma electrónica deben crearse controles especiales. Si la documentación es realizada por el método de procesamiento electrónico de datos, solo las personas autorizadas deben acceder o modificar los datos en la computadora y debe existir un registro de los cambios y las eliminaciones; el acceso debe de estar restringido por contraseñas u otros medios y la entrada de los datos críticos debe ser verificada.^{1,2,5}

Cualquier corrección realizada en un dato escrito de un documento debe firmarse y fecharse; la corrección no debe impedir la lectura del dato inicial. Cuando sea necesario, habrá que indicar la causa de la corrección.

Se debe establecer un listado maestro de documentos fácilmente disponible, que identifique el estado de los mismos.

Se debe contar con ediciones actualizadas de los documentos, en todos los sitios donde se efectúen operaciones esenciales para el desempeño del proceso.

Se debe evitar la utilización de documentos invalidados u obsoletos. Éstos se deben retirar de todos los puntos de uso. El original del documento obsoleto se debe mantener en un archivo histórico identificado.

Debe disponerse de especificaciones autorizadas y fechadas por control de calidad para la materia prima, material de envase, empaque y producto terminado.

Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos, cuando haya que efectuar alguna desviación, está debe ser aprobada por escrito por la persona asignada con participación del Departamento de Control de Calidad.

La conservación de los registros de preparación y distribución de las mezclas, deberán conservarse hasta un año a partir de su preparación. Los informes de validación deberán conservarse hasta un año después de su vencimiento.^{1,2,5}

11.1. DOCUMENTACIÓN BÁSICA NECESARIA PARA OPERACIÓN.

1. Organigrama del establecimiento, indicando los puestos clave y el nombre de las personas que los ocupan.
2. Especificaciones de la materia prima, materiales y producto terminado.

Las especificaciones de la materia prima, materiales y producto terminado, debe incluir:

- a) Nombre de la materia prima o material.
- b) Código de referencia interna.
- c) Referencia de normas oficiales.
- d) Fórmula química.
- e) Requisitos cualitativos y cuantitativos con límites de aceptación.
- f) Condiciones de almacenamiento y precauciones.
- g) Proveedores aprobados y marcas comerciales.
- h) Descripción de la forma farmacéutica y detalles de empaque.
- m) Fecha de caducidad.

3. Etiquetas de identificación de materia prima, materiales y producto terminado.

4. Formula escrita para cada mezcla a fabricar (orden de fabricación).^{1,2,5}

Se debe contar con una fórmula escrita para cada mezcla a fabricar, las especificaciones de la prescripción deben incluir:

- a) Verificación y aceptación de la prescripción solicitada.
- b) Nombre y número de lote de la mezcla a fabricar.
- c) Fórmula cualitativa-cuantitativa del producto expresada en unidades del sistema internacional, de los fármacos y aditivos a emplearse.
- d) Una lista de materiales, medicamentos o aditivos e insumos necesarios para la preparación y acondicionado (empaquete) a emplearse, indicando la cantidad de cada uno, usando el nombre y código que es exclusivo para cada uno.
- e) Límites de aceptabilidad.
- f) Indicación del área de preparación y de los principales equipos a ser empleados.
- g) Instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso de producción.
- h) Instrucciones referentes a los controles y límites durante el proceso.
- i) Cuando fuere necesario, instrucciones para el almacenamiento de los productos, incluyendo el contenedor, el etiquetado y condiciones de almacenamiento.
- j) Precauciones especiales que deben tomarse en cuenta.
- k) Nombre, firma y fecha de las personas responsables de aprobar la fórmula.
- l) Firma de las personas que autorizan la orden de producción.
- m) Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- n) Fecha de producción de la mezcla.
- o) Fecha de caducidad de la mezcla.^{1,2,5}

Las fórmulas de todas las mezclas fabricadas, deben coincidir con las fórmulas presentadas en la documentación para la obtención del registro sanitario.

La fórmula correspondiente de la mezcla a preparar, debe ser emitida por el departamento de producción o cualquier otra instancia superior, según la organización de la empresa, conteniendo la información necesaria para la producción.

5. Expedientes de cada medicamento o insumo utilizado en las mezclas estériles, que incluya:

- a) Fotocopia o fotografía del envase primario y su etiqueta.
- b) Instructivo de uso del medicamento o insumo.
- c) Especificaciones de calidad del producto.
- d) Información técnica y científica de la estabilidad del medicamento en mezclas.
- e) Información científica del uso clínico del producto.

6. Procedimientos normalizados de operación (PNO'S).

Se debe contar con procedimientos escritos para el control de la producción y demás actividades relacionadas. Estos documentos deben ser registrados durante la ejecución de las funciones respectivas, debiendo quedar escritos y firmados de conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización. Cualquier desviación de los procedimientos que pueda afectar la calidad del producto por un evento ajeno o extraño durante la producción, debe quedar registrada y justificada.¹⁶

Debe disponerse de procedimientos escritos y registros correspondientes de las actividades realizadas sobre:

- a) Mantenimiento, limpieza y sanitización de edificios e instalaciones.
- b) Uso, mantenimiento, limpieza y sanitización de instalaciones, materiales, equipos y utensilios.
- c) Calibración de equipos.
- d) Capacitación e inducción del personal.
- e) Uso y lavado de uniformes.
- f) Monitoreo de las condiciones ambientales de las instalaciones.¹³

El sistema de aire debe contar con procedimientos escritos que abarquen las instrucciones y precauciones para su manejo.

Debe existir un programa de mantenimiento preventivo documentado, que abarque los controles periódicos del sistema de aire que suministra a las diferentes áreas de producción.

Deben existir procedimientos y registro para la destrucción de los residuos y filtros que se utilizaron en el sistema de inyección-extracción de aire.

Debe mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos del sistema de aire.

Los sistemas de suministro de agua deben ser monitoreados. Deben mantenerse registros del monitoreo y de las acciones realizadas para garantizar su calidad.

- g) Prevención y exterminio de plagas (contemplando la no contaminación de equipos, materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado).
- h) Recolección, clasificación y manejo de basura y desechos tóxicos.
- i) Muestreo microbiológico ambiental, de equipo, de personal, de materia prima y producto terminado.
- j) Técnica aséptica de preparación de mezclas estériles.¹⁶

De conformidad con las autorizaciones de producción, en las operaciones de producción se debe cumplir procedimientos claramente definidos con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

- k) Uso y comportamiento adecuado del personal dentro de áreas de preparación.
- l) Técnica aséptica de vestido.
- m) Empaque y acondicionado de producto (ORDEN DE ENVASE Y EMPAQUE).
- n) Entrega y distribución del producto terminado.
- o) Quejas, inconformidades, desviaciones y devoluciones.
- p) Cualquier otro que sea necesario. ¹⁶

La orden de envasado y empaque (etiquetado) debe incluir lo siguiente:

- 1) Nombre y número de lote del producto.
- 2) Cantidad del producto a envasar o empacar.
- 3) Nombre del cliente (institución y/o paciente).
- 4) Fecha y hora de entrega del producto al cliente.
- 5) Fecha de inicio y finalización de las operaciones de acondicionamiento.
- 6) Fecha de caducidad del producto.
- 7) Firma de las personas que autorizan la orden de envase y empaque.
- 8) Firma de la persona que dispensa, recibe y verifica los insumos.
- 9) Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- 10) Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones. ¹⁶

7. Manuales de operación de instalaciones y equipo.

Las instalaciones como áreas asépticas, cuartos fríos y todos los equipos utilizados en los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles, deben de tener un manual de operación redactado de forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas permitiendo su fácil comprensión para todo el personal que labore en el establecimiento.

Los equipos como balanzas, bombas dosificadoras, equipos de análisis fisicoquímicos, autoclaves, computadoras, impresoras, etc. también deben contar con su manual de operación.

8. Se debe contar con el expediente de cada mezcla preparada (registro).

Los registros son un tipo especial de documentos que deben ser establecidos, aplicados y controlados a fin de proveer evidencia de la conformidad con el sistema de gestión de la garantía de calidad. Los registros deberán mantenerse visibles, identificables y recuperables. ^{1,2,5}

El registro de la preparación de la mezcla estéril debe contener como mínimo:

- a) Prescripción médica.
- b) Orden de preparación, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue preparado e inspeccionado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el manual de calidad.
- c) Reporte de preparación (arrojado por los equipos de dosificación).
- d) Reporte de acondicionamiento.
- e) Reporte de entrega a distribución.
- f) Reporte de entrega a cliente.^{1,2,5}

8.1. En la fabricación de las mezclas se deben tener además los siguientes registros:

- a) Registro y documentación de la prescripción médica.
- b) Registro de la evaluación de la prescripción médica.
- c) Registro de la supervisión de la higiene de manos y uso correcto del vestuario.
- d) Registro y documentación del cumplimiento de la técnica aséptica.
- e) Registro y documentación de la cantidad de los ingredientes mezclados.
- f) Registro y documentación de doble chequeo.
- g) Registro y documentación de las muestras de las mezclas que son analizadas microbiológicamente.
- h) Registro manual y/o electrónico en donde se especifique como mínimo:

I. Ausencia de partículas, alteración de color, precipitación y separación de fases.

II. Día y hora de preparación de la mezcla.

III. Nombre completo del paciente y número de registro.

IV. Número Secuencial de la prescripción médica.

V. Composición cualitativa y cuantitativa detallada de la mezcla y su osmolaridad, velocidad de infusión, vía de acceso, fecha y hora de preparación, tiempo de caducidad, número secuencial de control y condiciones de temperatura para conservación y traslado, nombre de farmacéutico responsable.

VI. Identificación del médico y del farmacéutico que realiza la preparación (nombre completo y número de matrícula o identificación del profesional responsable).

VII. Control del producto final, mediante controles a fin de garantizar la ausencia de partículas, contaminación micro-biológica y pirógena.

VIII. Datos sobre la preparación, uso y conservación del producto terminado.^{1,2,5}

9. Registro sobre las condiciones de almacenamiento de las mezclas que incluye: cadena de frío, la que será monitoreada durante la dispensación y hasta la administración al paciente.

10. Se debe contar con el registro de distribución que contengan, como mínimo, la siguiente información para cada mezcla:

- a) Tipo de mezcla.
- b) Datos del paciente.
- c) Componentes y dosis.
- d) Número de identificación, fecha de preparación y fecha de caducidad.
- e) Nombre del cliente.
- f) Cantidad enviada.
- g) Fecha de envío o recibo.^{1,2,5}

11. Deben existir registros de quejas, que contengan, como mínimo, la siguiente información:

- a) Tipo de queja: administrativa o de calidad.
- b) Datos del paciente.
- c) Tipo de mezcla, medicamento y dosis.
- d) Nombre y localización de quien emite la queja.
- e) Causa y dictamen técnico de la queja.
- f) Los resultados de la investigación realizada para cada una.
- g) Las acciones preventivas y la evidencia de la efectividad de la misma.^{1,2,5}

12. Deben existir registros de devoluciones, que contengan, como mínimo, la siguiente información:

- a) Tipo de mezcla estéril.
- b) Cantidad regresada.
- c) Datos del paciente.
- d) Medicamento, dosis.
- e) Nombre y localización de la persona que hace la devolución.
- f) Resultados de la investigación realizada por devolución.
- g) Acciones preventivas, cuando apliquen y la evidencia de la efectividad de las mismas.
- h) Destino del producto.^{1,2,5}

13. Se deben tener registros del ambiente como:

- a) Registros de todos los ensayos de control de área limpia.
- b) Registros de limpieza y desinfección de ambientes que incluyen: limpieza y desinfección de paredes, techos, lámparas, ductos de aire y otros necesarios.

14. Se debe contar con registros del manejo de los equipos tales como:

- a) Registro de mantenimiento preventivo de equipos médicos.
- b) Registro de control de aire acondicionado y humedad relativa.
- c) Registro del control de temperatura realizados en frigoríficos utilizados para almacenar y conservar los productos destinados a la preparación así como las mezclas finalmente preparadas.
- d) Registro de la certificación del funcionamiento adecuado de las cabinas de flujo laminar y de su entorno. ^{1,2,5}

15. En cuanto al personal, se deben tener los siguientes registros:

- a) Registro del control de salud del personal (examen oftalmológico, examen parasitológico, hematológico y urinario).
- b) Registro de la supervisión de la higiene de manos y uso correcto del uniforme.
- c) Registro de capacitación: actividades de entrenamiento operativo y de educación continúa para el personal involucrado en la operación. ^{1,2,5}

16. Normas oficiales mexicanas relacionadas. ⁷

- a) Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
- b) Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- c) Norma Oficial Mexicana NOM-001-STPS-2008, Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo- Condiciones de seguridad.
- d) Norma Oficial Mexicana NOM-005-STPS-1998, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.
- e) Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tubería. ^{1,2,5}

17. Edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes.

18. Bibliografía nacional e internacional necesaria.

19. Procedimientos normalizados de operación.

20. Guía de manipulación de citostáticos. ^{2, 7, 16, 17}

11.2. DOCUMENTACIÓN LEGAL.

El Laboratorio fabricante de estos productos deben tener Permiso o **Licencia sanitaria** de funcionamiento correspondiente expedida por la Secretaría de Salud, y un **certificado de Buenas Prácticas de Manufactura**.

11.3. ¿COMO OBTENER LA LICENCIA SANITARIA?

Las mezclas nutricionales y medicamentosas se preparan cada una por prescripción médica de manera especial para cada paciente utilizando como materia prima el producto terminado aprobado de diferentes laboratorios, sin posibilidad alguna de ser analizadas antes de su administración ya que su vida útil puede variar de 12 horas cuando más hasta 10 días, razón por la cual los establecimientos dedicados a la elaboración de estos productos especializados, clasificados como alimentos especializados y medicamentos, su preparación conlleva un gran riesgo y sólo puede ser realizado en áreas controladas por personal previamente capacitado, por lo que se ha establecido que requieren de contar con Licencia Sanitaria emitida por la Secretaría de Salud, a través de la COFEPRIS.^{7,18}

Para emitir la autorización a solicitud de parte, el particular debe utilizar el formato de Solicitud de expedición de licencia sanitaria de establecimientos de insumos para la salud, COFEPRIS 05-001, inscrito en el Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de junio de 2009 y con el instructivo de llenado se realiza la requisición en el formato, adicionando la documentación requerida que es el pago de derechos y copia del Registro Federal de Causantes.^{7,18}

Los particulares pueden realizar su solicitud en cualquier día hábil, de 8:00 a 14:00 horas, en el Centro Integral de Servicios de la COFEPRIS, ubicado en Monterrey 33, Col. Roma, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.

La solicitud se recibe en la Subdirección Ejecutiva de Licencias Sanitarias de la COFEPRIS, donde se dictamina la documentación, si procede se solicita la visita de verificación, en caso que no proceda se solicita la documentación faltante dando 5 días para la presentación de la misma; si cumple se solicita la visita, en caso contrario se desecha el trámite.

La visita de verificación sanitaria por parte de la COFEPRIS se realiza para comprobar en el establecimiento el cumplimiento de las buenas prácticas de preparación de las mezclas estériles, evidencia que se documenta en una acta cerrada, que es un documento que cuenta con todos los requisitos que el establecimiento debe cumplir como mínimo para asegurar la calidad de la preparación de las mezclas estériles, dichos requisitos son todos los contemplados en esta norma.¹⁸

El formato del acta está ponderada con base en el riesgo sanitario, es decir tendrán mayor porcentaje para la emisión de la licencia sanitaria, los cuestionamientos en donde se evalúen condiciones físicas, sanitarias y documentales que sean de alto riesgo para el producto y/o el consumidor, y los criterios de calificación son: 0 (cero) cuando el requisito no se cumple, 1 (uno) cuando el requisito se cumple parcialmente y 2 (dos) cuando el requisito se cumple satisfactoriamente.

El acta se dictamina, y de contar con una calificación de cumplimiento satisfactorio se emite la Licencia Sanitaria. En caso que no cumpla se solicita la documentación que avale el cumplimiento de las acciones correctivas realizadas, dando un plazo de 40 días para la presentación de la documentación; si cumple se emite la Licencia Sanitaria, en caso contrario se desecha el trámite.^{7.18}

Cabe la aclaración que por tratarse de una autorización los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas sólo pueden iniciar operaciones hasta contar con la Licencia Sanitaria.

De conformidad con los tiempos establecido en el Art. 162 del RIS (Reglamento de Insumos para la Salud); la autoridad sanitaria tendrá un tiempo de 60 días hábiles para emitir la licencia. Los terceros autorizados que apliquen se encontrarán listados en la página electrónica de la COFEPRIS: www.cofepris.gob.mx, en caso de recurrir a un tercero.^{7.18}

Vigilancia Sanitaria.

Si bien los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles para operar requieren contar con Licencia Sanitaria, es importante que la Autoridad sanitaria ejerza la vigilancia sanitaria ya que de acuerdo a la Ley General de Salud las Licencias Sanitarias son emitidas por tiempo indeterminado y las condiciones de establecimiento podrían ser modificadas a través del tiempo con el uso de las instalaciones, razón por la cual la COFEPRIS debe garantizar con visitas de verificación sanitaria periódicas o por denuncia que en el establecimiento se mantienen las condiciones bajo las cuales fue autorizado originalmente para evitar riesgos a los pacientes que requieren de la administración de mezclas estériles vía intravenosa.

Para ejercer la vigilancia sanitaria se utiliza el mismo instrumento que para la autorización, se documenta en un acta preferentemente cerrada, y se califica bajo el mismo criterio, de identificarse desviaciones, éstas deben ser corregidas en el menor tiempo posible y de ser desviaciones críticas que pongan en riesgo la salud de los pacientes, la COFEPRIS podrá aplicar medidas de seguridad preventivas hasta la corrección total de las mismas.

La Organización Mundial de la Salud recomienda que la vigilancia sanitaria periódica sea realizada cada 2 o 3 años a los establecimientos.^{7.18}

11.4. ¿CÓMO OBTENER EL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN?

Los hospitales públicos y privados requieren de adquirir mezclas estériles para su administración a pacientes hospitalizados que no pueden ingerir alimentos y los medicamentos necesarios para su tratamiento, razón por la cual compran a los centros de mezclas las preparaciones que los médicos prescriben a los pacientes.

Como parte de los requerimientos para evaluar y aprobar a los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas, principalmente los hospitales de las Instituciones del Sector Público en las bases para la licitación, está la presentación de la Licencia Sanitaria y con mucha frecuencia del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación como evidencia de que mantienen un cumplimiento satisfactorio de las BPF, esto último considerando que la Licencia Sanitaria es emitida por tiempo indeterminado.^{7.18}

La emisión de este Certificado está condicionada a la certificación del cumplimiento de las BPF cada 30 meses, para ello la Secretaría de Salud, a través de la COFEPRIS realizará una visita de verificación sanitaria al establecimiento con el mismo instrumento y criterios de verificación.

Los particulares pueden realizar su solicitud en cualquier día hábil, de 8:00 a 14:00 horas, en el Centro Integral de Servicios de la COFEPRIS, ubicado en Monterrey 33, Col. Roma, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F., utilizando el formato COFEPRIS 05-016A, Certificado de apoyo a la exportación de insumos para la salud Modalidad A.- Certificado de BPF de insumos para la salud, inscrito en el Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de las Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria.^{7.18}

12. MANEJO, PREPARACIÓN, CONTROL, DISPENSACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.

Según la USP, es necesario definir el nivel de riesgo de cada preparación realizada en el centro de mezclas.

Mezclas estériles de riesgo bajo.

De nivel de riesgo bajo se considera la preparación que incluye solo unos cuantos pasos, se produce en un ambiente ISO Clase 5. Un ejemplo es la preparación de dosis unitarias de antibióticos y citotóxicos a partir de fármacos estériles.¹⁹

Los procedimientos de garantía de calidad en este nivel incluyen:

- a) La desinfección de rutina y pruebas de calidad del aire para mantener un ambiente ISO Clase 5.
- b) Ropa de seguridad adecuada.
- c) La revisión de componentes antes y después de la preparación.
- d) La inspección visual final de la preparación de cada mezcla estéril.¹⁹

Mezclas estériles de riesgo medio.

Este nivel de riesgo exige procedimientos complejos que pueden ocurrir durante un período prolongado de tiempo. También incluye el uso combinado de medicamentos estériles comerciales para varios pacientes, o por un paciente varias veces.

Ejemplos concretos son los siguientes:

- a) Los citotóxicos o antimicrobianos administrados por un dispositivo de infusión.
- b) Aditivos combinados.
- c) Nutrición parenteral.

Los procedimientos de aseguramiento de la calidad del riesgo medio, son los mismos que para el riesgo bajo. Sin embargo, debe someterse a una simulación de llenado en las condiciones más críticas del proceso.¹⁹

Mezclas estériles de alto riesgo.

Este nivel se presenta cuando:

- a) Las mezclas estériles se preparan con materia prima no estéril.
- b) Las mezclas estériles se preparan a partir de ingredientes estériles, pero el entorno no es ISO Clase 5.

Ejemplos concretos son los siguientes:

- Preparación de mezclas a granel con componentes no estériles, como la morfina (siempre de alto riesgo).
- Uso de los contenedores finales que no son estériles y deben ser esterilizados.

Los procedimientos de aseguramiento de la calidad para este medio incluyen los de los otros niveles, además, en este nivel, debe realizarse también una simulación de llenado en las condiciones más críticas del proceso y trabajando con materia prima no estéril.¹⁹

12.1. CONDICIONES NECESARIAS DE PREPARACIÓN.

La producción de productos farmacéuticos estériles debe estar sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos.

La producción de productos farmacéuticos estériles debe realizarse en áreas limpias en las que el ingreso debe ser a través de esclusas para el personal, equipos y materiales.

Las operaciones de preparación de materiales, producción y esterilización deben llevarse a cabo en áreas separadas dentro del área limpia.

La producción aséptica se debe realizar con materiales estériles y en ambiente grado A con entorno de grado B. El traslado de recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, antes de completar su cerrado, debe realizarse en un ambiente de grado A con un entorno de grado B o bien en bandejas de transporte cerradas en un ambiente de grado B.^{19,20}

Debe reducirse al mínimo la presencia de recipientes y materiales que puedan desprender fibras en áreas limpias y evitarse completamente cuando se está efectuando un proceso aséptico.

Se debe de manejar un intervalo adecuado entre el lavado, secado y esterilización de las instalaciones y equipos y su uso.

El ingreso de los materiales, envases y equipos en el área limpia, cuando se esté realizando un trabajo aséptico, deben esterilizarse e introducirse en el área mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.¹⁹

No deben llevarse a cabo operaciones simultáneas con diferentes productos en la misma área.

Durante todo el proceso, todos los materiales, equipos y áreas utilizadas, deberán identificarse como mínimo con: nombre del producto que se esté elaborando, código o número de lote y fase del proceso.

No se debe utilizar las áreas y el equipo destinado a la producción de medicamentos para producir otro tipo de productos.

Durante todo el proceso de producción deben tomarse precauciones para minimizar la contaminación, incluidas las fases previas a la esterilización.

Se debe evitar la contaminación en todas las fases de producción, los productos y materiales deberán protegerse de la contaminación microbiana o de otro tipo de contaminación que incida en la calidad de las mezclas preparadas.

La contaminación debe evitarse mediante las medidas técnicas o procedimientos, tales como:

- a) Existencia de esclusas.
- b) Áreas con diferenciales de presión.
- c) Sistemas de aire de inyección-extracción que garanticen la calidad de aire (prefiltros y filtros HEPA).
- d) Uso de ropa protectora dentro de las áreas en las que se elaboren productos con riesgo especial de contaminación.
- e) Uso de procedimientos de limpieza y sanitización.
- f) Pruebas para detectar residuos (trazas), en los productos altamente activos.
- g) Utilización de etiquetas con la situación del estado de limpieza del equipo y áreas.¹⁹

Debe verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos normalizados de operación.

Antes de iniciar las operaciones de producción se debe verificar, registrar y documentar todas las acciones requeridas para asegurar que el equipo y el área estén limpios para su utilización y se encuentre libre de productos, documentos y materiales innecesarios para las operaciones previstas.

Los controles durante el proceso de producción deben realizarse dentro de las áreas de producción siempre que no pongan en riesgo la calidad de las mezclas estériles.

La temperatura y humedad del ambiente deben controlarse teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.

Personal.

En las áreas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante la producción aséptica. Las inspecciones y controles de la producción, deben realizarse desde afuera de las áreas asépticas.

El personal que trabaja en áreas asépticas deben someterse regularmente a programas de capacitación relacionadas con la Buenas prácticas de manufactura de productos estériles, incluyendo la higiene personal y conocimientos básicos de microbiología. El personal involucrado en la fabricación de mezclas estériles debe mantener altos niveles de higiene y limpieza. Tienen la obligación de informar sobre cualquier situación de salud que pueda influir en las condiciones ambientales. Deben efectuarse exámenes periódicos al personal para determinar si existen dichas condiciones.¹⁹

Las actividades efectuadas en las áreas limpias deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas, y el movimiento de personal debe ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos.

Los componentes, materiales y equipos deben manipularse de forma que no se contaminen después de su sanitización. Deben identificarse adecuadamente de acuerdo a la etapa del proceso.

El personal debe laborar en áreas asépticas un tiempo máximo de 4 hrs. Los periodos de rotación del personal por las áreas de preparación de mezclas con penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, medicamentos de origen biológico y otros considerados como de alto riesgo serán en ciclos semanales, quincenales o mensuales (dependiendo la carga de producción).^{19,20}

Las órdenes de preparación de la mezcla estéril debe estar a la vista del personal que la realiza antes y durante la elaboración.

El área de trabajo debe estar libre de documentos e identificaciones de mezclas preparadas con anterioridad o ajenos a la que se va a procesar.

Antes de iniciar la preparación, se debe autorizar el uso del área previa revisión y documentación de que el equipo y las áreas están limpias, de acuerdo con el PNO correspondiente.

El responsable del proceso debe supervisar que el personal que intervenga en la preparación use la indumentaria y los equipos de seguridad de acuerdo al PNO correspondiente.

Las mezclas deben realizarse de acuerdo con la orden de preparación y registrarse en la misma en el momento de llevarse a cabo.

Los responsables de las unidades de preparación y calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad y definir las acciones correctivas.

Debe existir un PNO que establezca la forma de identificación de las mezclas estériles.

Deben realizarse controles durante el proceso que aseguren que el área de preparación se mantiene aséptica.¹⁹

12.2. PROCESO DE MANUFACTURA DE MEZCLAS ESTÉRILES.

El proceso de preparación de las mezclas estériles incluye las siguientes etapas:

- a) Recepción de la prescripción médica.
- b) Revisión farmacéutica.
- c) Registro de la prescripción y programación para su preparación.
- d) Elaboración de la mezclas.
- e) Controles fisicoquímicos de las mezclas.
- f) Control microbiológico.
- g) Acondicionamiento, distribución y conservación.

12.2.1. RECEPCIÓN DE PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

El médico realiza la indicación de la terapia intravenosa en la planilla de prescripción y anexa la información necesaria, referente a los datos del paciente y a las unidades de mezclas intravenosas a administrar. La prescripción se hace llegar al departamento de atención a clientes del establecimiento de la siguiente forma:

- 1) Por medio de fax o red inalámbrica si son para pacientes hospitalizados o ambulatorios que estén registrados en un hospital al que el establecimiento presta el servicio de salud. La prescripción la enviará el departamento de farmacia, enfermería o el mismo doctor de ser necesario, las mezclas se manejarán como dosis unitarias (D.U).^{1,2,21, 22}
- 2) Por medio de fax si se trata de un paciente domiciliario. En cuyo caso tendrá que garantizarse la forma de pago.

Por vía telefónica. No es recomendable porque no hay un documento escrito que avale la prescripción original. (solo aplicable en casos estrictamente necesarios).^{1,2,7,23}

Nota: Si la prescripción es por medio de fax o vía telefónica se captura en el sistema computacional del establecimiento; los pasos subsecuentes se manejarán vía red inalámbrica.

12.2.2. REVISIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

“El farmacéutico es responsable de la revisión y validación de la prescripción médica, debiendo comprobarse los aspectos relativos selección de la solución intravenosa, concentración final del aditivo, compatibilidad, estabilidad, adecuación de la posología y el volumen prescrito a las características del paciente, condiciones de administración y duración del tratamiento”. La prescripción médica se recibe y revisa en el departamento de atención a clientes por un profesional farmacéutico, quien retiene una copia y el original lo remite al departamento de producción con las modificaciones pertinentes si son necesarias, para una segunda verificación por otro farmacéutico.^{1,2,7,23}

La verificación de la prescripción, se hace realizando cálculos para saber si la dosis de la mezcla solicitada esta dentro de límites clínicos y químicos, es decir que la mezcla intravenosa sea estable y conserve su potencia hasta el tiempo de administración, además que se adapte a las características y necesidades de cada paciente, por lo tanto, estos cálculos deben basarse en algunos datos del paciente, como:

- a) Edad.
- b) Peso.
- c) Sexo.
- d) Superficie corporal.
- e) Padecimiento.
- f) Vía de administración.
- g) Velocidad de infusión.
- h) Otros tratamientos medicamentos o rehabilitatorios.
- i) Alergias.

Historia clínica. ^{1,2,7,23}

Otros datos que deberá contener la prescripción médica son:

- 1) Fecha de prescripción.
- 2) Datos de identificación del paciente: nombre, número de historia (número de seguridad social, número de afiliación, etc.), localización, servicio responsable.
- 3) Datos de identificación del médico: se debe registrar qué médicos son los responsables de cada prescripción, estas prescripciones deben venir firmadas.
- 4) Datos de cada medicamento de la mezcla: nombre genérico y dosis en gramos, miligramos equivalentes, miliequivalentes, mililitros, g/m² de superficie corporal, g/kg de peso, etc. Se debe evitar la utilización de abreviaturas para identificar a los medicamentos.
- 5) Protocolo y número de ciclo (si se trata de citotóxicos).
- 6) Fecha(s) de administración.

Otros necesarios. ^{1,2,7,23}

Se debe mantener comunicación con el médico ante cualquier duda acerca de los datos proporcionados o por cualquier modificación que tenga que sufrir la prescripción original, después de la verificación de límites. En la validación de la prescripción médica, se garantizan:

- a) La selección adecuada de la solución intravenosa.
- b) La concentración adecuada del aditivo o medicamento.
- c) La compatibilidad de los componentes mezclados(estabilidad de la mezcla).

La adecuación de la posología y el volumen prescrito a las características del paciente, condiciones de administración y duración del tratamiento.^{1,2,7,23}

Se puede utilizar un programa de computadora para la realización de los cálculos de los límites clínicos y químicos de las mezclas estériles. Aunque no es imprescindible, este programa permitirá mayor exactitud y rapidez en la realización de los cálculos. Si se ocupan los programas de computadora, deberán estar previamente validados. Una vez autorizada la prescripción por los 2 farmacéuticos, se le asigna un número de lote y se convierte en una orden de fabricación, la cual se transfiere a las áreas asépticas (vía red) para su elaboración.

En el caso de los citotóxicos, además se debe comprobar la adecuación del diagnóstico, situación del paciente (ambulatorio/ingresado) y todas aquellas acciones encaminadas a prevenir o corregir problemas relacionados con los medicamentos (PRM) que pudieran afectar al paciente.

La disponibilidad de sistemas informáticos que proporcionan el seguimiento del perfil farmacoterapéutico del paciente, el registro de protocolos de quimioterapia aprobados en el hospital, así como los límites de dosis, junto con el acceso a datos analíticos e informáticos del paciente, constituyen actualmente instrumentos fundamentales para facilitar la validación de la prescripción, así como para prevenir errores de medicación.^{1,2,7,23}

12.2.3. REGISTRO DE LA PRESCRIPCIÓN Y PROGRAMACIÓN PARA SU PREPARACIÓN.

Una vez validada la prescripción médica, el siguiente paso es el registro y programación de los tratamientos mediante la ayuda de un programa de computación. En este sentido, la programación óptima del software sería la que cubriera todas las etapas y procesos de las MIV desde que el doctor genera la prescripción, hasta la administración de las mezclas y el efecto causado en el paciente (farmacovigilancia). Sin embargo, lo más habitual actualmente es la utilización de programas específicos para el registro, programación y dispensación de MIV. En ellos se registra de forma individualizada para cada paciente la mezcla prescrita con la programación indicada. La información generada por estos programas permite la obtención de las etiquetas de identificación de cada preparación.²⁴

La información que debe aparecer en las etiquetas es la siguiente:

1. Datos identificativos del paciente.
2. Composición de la mezcla intravenosa: tipo y volumen del vehículo (solución fisiológica) y tipo y dosis del medicamento(s) o aditivo(s).
3. Fecha y hora de administración.
4. Fecha de fabricación y fecha de caducidad.
5. Condiciones de administración.
6. Condiciones de acondicionamiento o empaque y conservación.
7. Especificaciones fisicoquímicas (pH y osmolaridad).

8. En el caso de productos de citotóxicos, debe considerarse la secuencia de administración, indicando dicha secuencia en la etiqueta.

Junto con la etiqueta identificativa, se debe elaborar para cada mezcla una hoja con la misma información, la cual se confrontara con los datos reales arrojados vía software por las bombas de dosificación tras la preparación, esto garantizará que la mezcla ha sido elaborada según la prescripción original.^{1,2,7,23}

La programación de la mezcla debe arrojar una orden de fabricación vía red en donde se indicarán los cálculos necesarios para cada una de las dosis a preparar, así como los pasos a realizar en la elaboración de cada mezcla. Estas podrán ser observadas en las áreas asépticas de preparación. Esta información será utilizada para preparar manualmente o con bombas de dosificación (si se requieren volúmenes grandes, adición de varios aditivos o fármacos o muchas mezclas).

Las bombas dosificadoras deben alimentarse manualmente con los datos observados en la orden de fabricación (esta alimentación de datos puede no ser correcta) por lo tanto se corrobora la prescripción original con el registro de preparación que arroja la bomba dosificadora por cada preparación. Este documento deberá ser firmado por el farmacéutico responsable de la preparación, por el supervisor de producción y por el responsable sanitario.

Para el caso de los citotóxicos y antibióticos es conveniente disponer de unos protocolos de reconstitución y administración, que incluyan para cada medicamento información referente a nombre comercial, presentación, pautas de dosificación, condiciones de reconstitución, datos de estabilidad en solución, incompatibilidades, vía y forma de administración, condiciones de administración y tratamiento de la extravasación. De forma óptima dicha información podría estar incorporada al sistema informático, como herramienta de ayuda al método de preparación.^{23,24,25}

Revisar los anexos correspondientes para la preparación de NP, antimicrobianos y citotóxicos.

El registro y programación de la prescripción de citotóxicos debe incluir no sólo los medicamentos que van a ser preparados en la CFL (campana de flujo laminar) para administración parenteral, sino también aquellos otros que forman parte del ciclo de tratamiento y pueden ser citotóxicos de administración por vía oral, además de la medicación paliativa no citotóxica (antieméticos, corticoides, antiulcerosos, antidiarreicos, etc.). Además el farmacéutico debe tener indicaciones específicas para el manejo y cuidados necesarios en la preparación de antibióticos y citotóxicos así como las indicaciones de que hacer en casos de derrames accidentales.^{1,2,7,23}

Según establece la normativa vigente en el país, todas las operaciones deben realizarse de acuerdo con técnicas y procedimientos normalizados de operación y siguiendo las buenas prácticas de fabricación y siguiendo los lineamientos del buen comportamiento en áreas asépticas. Revisar anexo I.

De acuerdo con las características de las mezclas estériles los procedimientos normalizados de trabajo deben abarcar los siguientes aspectos:

- 1) Capacitación del personal.
- 2) Vestimenta del personal.
- 3) Condiciones de higiene.
- 4) Técnicas de manipulación y buenas prácticas de fabricación.
- 5) Buen comportamiento en áreas asépticas.
- 6) Condiciones y lineamientos de acceso a áreas asépticas.
- 7) Prevención de errores.

En el caso de citostáticos y antibióticos existencia de manuales de procedimientos específicos, que abarquen no sólo la protección del medicamento, sino también la protección del manipulador y otro tipo de personal que pueda tener en contacto con el medicamento en alguna de las fases relacionadas con su utilización.^{1,2,7,23}

12.2.4. ELABORACIÓN DE LA MEZCLAS.

Antes de iniciar la preparación se deben realizar acciones previas como:

1. Limpieza sanitización y preparación de áreas asépticas. Después de la limpieza y sanitización de las áreas asépticas, se debe dejar pasar de 30 a 40 minutos antes de ingresar a el área de preparación, esto es para dejar actuar los agentes sanitizantes y que la circulación de aire se normalice. Las campanas de flujo laminar se tienen que encender por lo menos 15 minutos antes de su utilización, en la actualidad hay campanas de flujo laminar que se tienen que mantener encendidas todo el día.
2. Ingreso de los equipos, materiales, insumos, aditivos, vehículos y fármacos necesarios. Se debe comprobar la integridad de los envases de los mismos, la caducidad y la presencia de posibles defectos, si la integridad es óptima se procede al lavado y sanitizado de los mismos (revisar anexo 8), después del lavado y desinfección del exterior de los medicamentos (aditivos), diluentes de pequeño y gran volumen y materiales a utilizar.
3. Se efectúa el lavado con detergentes desinfectantes de iodo povidona, se enjuagan y por último se rocía con agentes sanitizantes como alcohol etílico o isopropílico al 70%. y se colocan en contenedores de plástico o acero inoxidable previamente sanitizados también, sobre una mesa o carro de acero inoxidable transportable para ingresar a las áreas estériles, por accesos de entrada de doble puerta y diferente al acceso del personal. El material debe permanecer en la trampa por lo menos 15 minutos para dejar que actúe el sanitizante. Una vez terminado este periodo se acomoda el equipo y materiales en los estantes al interior de las áreas asépticas.
4. Ingreso de personal a áreas asépticas (procedimiento aséptico de vestido ver anexo 3).

Una vez que el farmacéutico entra a áreas asépticas, lo primero que debe hacer es sanitizar el material, equipo e insumos a utilizar.

Se procede a preparar las mezclas según indicaciones de las ordenes de fabricación, respetando los lineamientos del comportamiento adecuado en áreas asépticas y las buenas prácticas de fabricación. Revisar anexos correspondientes.

Se procede a sanitizar el equipo (computadoras, balanzas y dosificadores), y superficie de las campanas de flujo laminar. Dejando actuar el agente sanitizante. Después se arman los equipos de dosificación si son necesarios.

La indicación médica y la forma correcta de elaboración de la mezcla aparecen como guía en la computadora.^{1,2,7,23}

Se rotula el envase primario de la mezcla a preparar para evitar una contaminación cruzada durante la preparación, los datos mínimos son:

- a) Nombre completo del paciente.
- b) Medicamento (s) a adicionar (nombre y cantidad).
- c) Número de lote (consecutivo).
- d) Tipo de diluyente.
- e) Nombre del cliente como hospital o centro de salud (si es necesario).

Se recomienda preparar simultáneamente las MIV que requieran el mismo aditivo o medicamento. Durante la elaboración de la mezcla se deben respetar las buenas prácticas de manufactura establecidas en el anexo 1.

Una vez preparada la mezcla, se toman muestras para los correspondientes análisis de calidad, estas muestras no deben afectar el volumen final requerido en la prescripción, luego se sella herméticamente* y se coloca en una charola de acero inoxidable y se saca por la trampa de salida de doble puerta.

*Si se trata de preparados en frascos de plástico, se coloca un sello estéril en el punto de punción, si se trata de jeringas se coloca un tapón hermético en el luer de la jeringa, y si se trata de preparaciones en bolsas estériles, el sellado es con selladoras de calor.^{20,21,22,23}

12.2.5. CONTROLES FISICOQUÍMICOS DE LAS MEZCLAS.

A la mezcla preparada se le efectúan controles fisicoquímicos tales como:

1. Controles de peso. Este sistema se aplica conociendo las especificaciones de densidad de los diluyentes y los medicamentos reconstituidos, es decir el peso final de la mezcla debe corresponder a la suma de todos los pesos de los medicamentos o aditivos adicionados al diluyente o vehículo.
2. Controles de volumen. Todos los envases primarios deben tener una rotulación propia o de fabricación de una escala en volumen que va de acuerdo con su capacidad. Esta escala reflejara la cantidad final en volumen de la mezcla preparada.

3. Control de ausencia de partículas. **INSPECCIÓN VISUAL;** todas las preparaciones deben ser inspeccionadas individualmente, en conformidad con los procedimientos escritos, para que de esta manera, se detecte la presencia de partículas visibles u otros elementos extraños inmediatamente después de terminar la preparación y como condición para su liberación. Deben ser inspeccionadas en cuanto a precipitación y separación de fases y cambio de color, esto se hace colocando la mezcla contra un fondo iluminado blanco o negro o ambos.

Cualquier producto con defectos observados, debe descartarse inmediatamente, para impedir su administración accidental a los pacientes. Además, es importante que antes de la administración, el profesional a cargo de ésta, inspeccione la preparación para observar si se ha producido precipitación, turbidez o alguna reacción anormal que indique la posibilidad de presentarse una incompatibilidad en la mezcla. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista con anteojos puestos, si los usan normalmente y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes.

4. Control de ausencia de fisuras en el envase o el sellado final (fugas). El envase primario debe estar libre de fugas de medicamento, que se pueden presentar por fisuras del mismo envase o por un mal sellado al término de la preparación de la mezcla. Esta revisión garantiza la integridad de la mezcla y su esterilidad.

5. Medición de pH. Se toma una de las muestras requeridas para el análisis de calidad para hacerle una medición de pH, el cual debe ser el adecuado para la administración de la mezcla intravenosa y además correspondiente al medicamento(s) o aditivo(s) agregado(s), es decir el esperado.

6. Controles químicos: determinación de concentraciones de electrolitos u otros principios activos. Solo si son necesarios.

7. Medición de osmolaridad. Se toma otra muestra requerida para el análisis de calidad y se le hace una medición de osmolaridad, esto es con la finalidad de determinar que la mezcla ha sido preparada correctamente al determinar la osmolaridad esperada, esta osmolaridad esta reportada en la etiqueta y le sirve al profesional que hará la administración para ver porque vía de administración será infundida.²⁷

Una vez aprobados los controles fisicoquímicos (pruebas rápidas), se procede al acondicionado final.

12.2.6. CONTROL MICROBIOLÓGICO.

Una vez terminada la mezcla y antes del sello hermético se toman muestras para los controles microbiológicos, tales como la prueba de esterilidad y prueba de endotoxinas, considerando volúmenes mínimos necesarios (es decir el volumen necesario para las pruebas pero el mínimo necesario para no afectar en la dosificación o posología necesaria para el paciente).

Cabe mencionar que por las necesidades terapéuticas del paciente y el tiempo de duración de las pruebas microbiológicas, los resultados positivos o negativos de las pruebas se obtendrán incluso después de la administración de las mezclas

intravenosas. Entonces es importante recalcar que la finalidad de las pruebas, entonces es garantizar que las mezclas no son responsables si se presentará una sepsis en el paciente.²⁸

12.2.7. ACONDICIONAMIENTO DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.

Deben existir áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y productos.

Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que las áreas están limpias, libres de materiales ajenos.

El acondicionamiento se debe registrar y realizar de acuerdo a un PNO.

Los encargados del acondicionamiento deberán revisar, documentar, evaluar y concluir cualquier desviación en el acondicionamiento y definir las acciones conducentes.

El acondicionamiento de las mezclas, comienza cuando son sacadas estas de la trampa de salida de áreas asépticas y son transportadas a la plancha de acondicionado (de acero inoxidable). En esta plancha es donde se llevan a cabo los controles físicos y se separan las muestras para los controles químicos y microbiológicos.²³

Se realiza la última revisión: se confronta la mezcla preparada con la indicación médica y con la etiqueta para certificar que los datos consignados (nombre del paciente, ubicación, aditivos, concentración, volumen total, etc.) sean los correctos y se reiteran los controles para determinar ausencia de roturas, partículas, precipitados, etc. El farmacéutico que acondicionó firmará como responsable a fin de dejar confirmada la revisión.²³

Las etiquetas de las mezclas deben elaborarse en un sistema que no permita diferencias entre la orden de preparación y los datos de la etiqueta.

Sólo deben imprimirse las etiquetas necesarias por evento. Cualquier sobrante de ellas debe conducir una investigación.

Antes de reimprimir una etiqueta para una mezcla se debe llevar a cabo una investigación para identificar la razón de la reimpresión.

El material impreso para la identificación de cada lote, debe ser cuidadosamente inspeccionado para verificar y documentar, que su identidad corresponde con la rotulación especificada en el registro de producción.

El etiquetado debe efectuarse después del envasado y cierre, si se demora se deben tomar medidas para asegurar que no haya confusión o errores en el etiquetado (contaminación cruzada).²³

Es fundamental controlar el etiquetado de toda unidad de mezcla estéril elaborada, así como también asegurar la correcta elaboración de las etiquetas que las identificarán. Es pues preciso, realizar una revisión de cada etiqueta contra la receta recibida de cada paciente, antes de que éstas sean ingresadas al área de preparación.

Es también necesario que cada mezcla preparada posea más de una etiqueta, una que se pegue directamente en la bolsa del preparado (envase primario), la otra que se presente en el envase secundario de la preparación (bolsa estéril protectora) y otra para pegar en la historia clínica como control y testigo de la administración al paciente, por parte de la enfermera.²³

Se coloca el rótulo o etiqueta correspondiente la cual debe contener los siguientes datos:

- Nombre del paciente,
- Ubicación: servicio y cama.
- Número de historia clínica o registro del paciente.
- Fecha de elaboración.
- Fecha de caducidad.
- Aditivos y fluidos que contiene.
- Ritmo de infusión: gotas /minuto o ml/hora.
- Fecha y hora de administración.
- Condiciones de administración.
- Condiciones de acondicionamiento o empaque y conservación. (protéjase de la luz, consérvase a temperatura ambiente, no se agite, etc.).
- Especificaciones fisicoquímicas (pH y osmolaridad).
- En el caso de productos de citotóxicos, debe considerarse la secuencia de administración, indicando dicha secuencia en la etiqueta.

Los envases con las mezclas preparadas se acondicionan con cubiertas de plástico que se cierran por autosellado o por termosellado (selladora eléctrica) y se conservan en refrigerador (2-8 °C) o a temperatura ambiente, según la estabilidad del preparado. Las mezclas preparadas y acondicionadas se clasifican por pacientes, horarios de administración, clientes y hospitales y ubicaciones dentro de los mismos hospitales.²³

12.2.8. DISPENSACIÓN Y CONSERVACIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS.

La dispensación de medicamentos ha de adecuarse por tanto al sistema de petición por paciente y debe cumplir los requisitos mínimos establecidos, para un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, adaptados a las características propias de las mezclas IV.

La distribución o dispensación de las mezclas estériles, deberá efectuarse en contenedores que las protejan de cambios bruscos de temperatura, que puedan afectar la composición de la preparación.

Debe establecerse un PNO para el control de la distribución de las mezclas estériles.

Debe asegurarse la identificación e integridad de las mezclas estériles con base en un PNO.

Se debe llevar un registro en un formulario especial, que contenga los siguientes datos:

- a. Nombre del paciente
- b. Ubicación (sala o servicio y/o cama).
- c. Vía administración
- d. Nombre del farmacéutico responsable de la dispensación.
- e. Nombre y firma de la persona que entrega (mensajero, repartidor o chofer).
- f. Fecha y hora de entrega.
- g. Nombre y firma de quién recibe.²³

Este registro tiene como finalidad, asegurar que la mezcla estéril sea dispensada al paciente que corresponda.

El transporte, para la venta de servicios, debe asegurar el cumplimiento de todas las exigencias necesarias para mantener la integridad y estabilidad de la mezcla estéril, con una temperatura ideal de refrigeración entre 2-8 °C (si la mezcla lo requiere), o a temperatura ambiente.

Las mezclas estériles empacadas y etiquetadas se deben inspeccionar visualmente respecto integridad física y apariencia, incluyendo la cantidad final de llenado.

Los productos a los que se les encuentran defectos se deben desechar inmediatamente o marcar y separar de los aceptables, de tal manera que no se permita su distribución y por ende su administración.

Cada mezcla estéril se debe inspeccionar por personal adiestrado y calificado.

Las mezclas estériles se deben manejar en condiciones de temperatura de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

Debe mantenerse un registro de distribución de cada mezcla estéril para facilitar su retiro en caso necesario.

Los productos que no se distribuyen inmediatamente, se almacenan en un lugar adecuado de acuerdo a lo que se señala en los PNO. En la inspección se debe incluir la integridad de cerrado del contenedor y cualquier otro defecto visual.

Cuando los productos no se distribuyen después de su preparación, se realiza una inspección previa a su distribución para asegurar que las mezclas con defectos tales como precipitación, turbiedad y goteos, los que se pueden desarrollar entre el tiempo de liberación y el de distribución, no sean liberadas.²³

Características primordiales del acondicionado y dispensación.

1. El envasado unitario e individualizado, garantiza la correcta identificación del paciente (nombre y apellidos, n° de afiliación, ubicación, servicio) y de la composición de la mezcla (principio activo, dosis, vehículo tipo y volumen, fecha, hora, vía y forma de administración, fecha de fabricación, condiciones de conservación y caducidad).

2. El acondicionamiento debe ser adecuado de manera que la mezcla preparada que se dispense este lista para su uso (incluir equipos de infusión si es necesario).
3. La dispensación cubrirá un periodo máximo de 24 horas.
4. Se debe verificar además el correcto acondicionado exterior de la mezcla:
 - a) Envase irrompible y con dispositivo de cierre que minimice el riesgo de contaminación en caso de accidentes o derrames durante el transporte y almacenamiento y que garantice la protección del personal que los transporta.
 - b) Etiqueta en la bolsa exterior con la advertencia “medicamentos citostáticos” si corresponde.
5. Circuito específico de distribución: con el fin de evitar accidentes o almacenamientos en condiciones inadecuadas, los citotóxicos son dispensados de forma separada al resto de los medicamentos. En este caso la dispensación a la unidad u hospital correspondiente se realiza poco antes de la hora de administración, debiendo seguirse los mismos controles.
6. Es aconsejable que el transporte lo realice personal del propio servicio del establecimiento (celador del servicio) o personal debidamente instruido de las unidades donde se van a administrar, con el fin de observar el cumplimiento de las precauciones idóneas durante la misma.
7. Confirmación de la recepción: la dispensación se realizará a cada unidad de hospitalización o atención ambulatoria, acompañando cada MIV de una hoja identificativa (con copia) donde consten los datos de identificación del paciente y de la MIV, de forma que la enfermera de la unidad que recibe el tratamiento, compruebe que estos son correctos, firmando su recepción y devolviendo la copia firmada al servicio del establecimiento para su archivo y comprobaciones posteriores del proceso de dispensación.^{1,2,7}

13. CONTROL DE CALIDAD.

13.1. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

El aseguramiento de la calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa y exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa.

Para asegurar la calidad es necesaria la existencia de una política de calidad definida y documentada en un sistema de garantía de calidad.

El sistema de Garantía de Calidad debe asegurar que:

- a) Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las Buenas Prácticas de Manufactura y disponiéndose de los protocolos y registros correspondientes.
- b) Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) Las responsabilidades del personal directivo estén claramente especificadas y divulgadas.
- d) Se tengan requisitos establecidos para el abastecimiento y utilización de la materia prima, materiales de envase y empaque y en la preparación de los productos.
- e) Se realiza una evaluación y aprobación de los diferentes proveedores.
- f) Se realizan todos los controles necesarios de los productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso.
- g) El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.
- h) Exista un procedimiento para la recopilación de la documentación del producto que se ha elaborado.
- i) Los medicamentos no se venden o suministran antes de que una persona calificada haya aprobado que cada lote de producción se ha fabricado y controlado de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.
- j) Se tomen medidas adecuadas para asegurar, que los medicamentos sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil.
- k) Existe un procedimiento de autoinspección y auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Garantía de Calidad.
- l) Existan procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos, los cuales garanticen las condiciones apropiadas de manejo, almacenamiento y fecha de expiración.
- m) Exista un plan maestro de validación y su cumplimiento.^{1,2,7}

13.2. GESTIÓN DE LA CALIDAD.

Las nuevas tendencias en los sistemas de salud conceden prioridad al establecimiento de protocolos normalizados de trabajo y la evaluación continua de su cumplimiento como métodos de mejora de la práctica asistencial.

Cada empresa o institución debe disponer de un programa de garantía de la calidad asistencial adecuado a sus propias necesidades y que en el caso de los centros de mezclas intravenosas, debe abarcar tanto los aspectos técnicos como la gestión de la calidad global del proceso preparación-conservación-dispensación-administración-farmacovigilancia, incluyendo la medida de sus resultados (indicadores).^{1,2,7}

El control de calidad como parte de Buenas Prácticas de Manufactura, debe de contar con la documentación necesaria que asegure que el suministro de materiales y la comercialización de productos, se realice hasta que su calidad haya sido aprobada.

El establecimiento debe contar con un departamento de Control de Calidad el cual no debe limitarse a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que afecte la calidad del producto.

El departamento de Control de Calidad debe ser independiente del departamento de producción y estar bajo la responsabilidad de un profesional calificado. Contará con los recursos adecuados que garanticen que todas las decisiones se realicen de forma confiable.

La aprobación de cada lote de producto terminado, debe realizarlo la persona responsable del departamento de control de calidad, después de evaluar debidamente que, dicho lote está conforme con las especificaciones establecidas, incluyendo las condiciones de producción, análisis en proceso y la documentación necesaria para su aprobación final.

Cualquier desviación de los parámetros escritos debe ser investigada y documentada, dando seguimiento a las acciones correctivas.

El personal de control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción con fines de muestreo, inspección, investigación y otros trabajos relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura.^{1,2,7}

El departamento de control de calidad debe contar con el equipo necesario para realizar los análisis requeridos. En caso de no contar con equipo requerido para efectuar análisis específicos, debe contratar los servicios analíticos de un laboratorio de Control de Calidad debidamente autorizado (contrato a terceros; ver anexo 9).

El departamento de control de calidad debe tener programas y registros escritos de mantenimiento, verificación y calibración de instalaciones y equipo, para asegurar su funcionamiento correcto y la validez de los resultados.^{1,2,7}

13.3. ASPECTOS TÉCNICOS DEL CONTROL DE CALIDAD.

La evaluación de la calidad de un central de mezclas, debe tener en cuenta:

a) Validación de la cabina de seguridad biológica: periodicidad anual (mínima) y siempre que cambie su localización:

1. Eficiencia del filtro HEPA y número de horas de trabajo.
2. Contaje de partículas no visibles.
3. Mediciones anemométricas (medida trimestral de la velocidad del aire, medida en toda la superficie de flujo laminar).
4. Intensidad luminosa y nivel de ruido en la zona de trabajo.
5. Test de humo (verificación de la eficacia de la barrera de presión protectora y detección de posibles fugas en el filtro).
6. Revisión eléctrica (motores, componentes electrónicos).

b) Control ambiental: evaluación periódica cada 3-6 meses de la carga microbiana del ambiente.

- c) Revisión del funcionamiento de frigoríficos y congeladores.
- d) Revisión del funcionamiento de los sistemas de tratamiento del aire.
- e) Validación del procedimiento de trabajo aséptico: periodicidad semestral.

Se realizará una prueba de simulación del proceso, siguiendo la misma técnica de una preparación normal, pero empleando como producto de trabajo un medio de cultivo microbiológico líquido, en el que se evaluará más tarde el crecimiento microbiano que en caso de no producirse indicará que la técnica de preparación empleada es aséptica y adecuada. Si tras la incubación se produce crecimiento será necesario volver a evaluar el proceso, establecer medidas correctivas y repetir la prueba. Otro tipo de prueba emplea en lugar de medios de cultivo, ampollitas y viales que contienen una sustancia conocida medible y cuantificable fácilmente (fluoresceína), analizándose al final del proceso los guantes del manipulador y la superficie de la cabina.

f) Validación del producto final: inspección visual, transparencia, ausencia de partículas y comprobación del color habitual de la mezcla final.

Puesto que en la práctica habitual resulta imposible el control de calidad de cada preparación individual, deben establecerse alternativamente controles y simulaciones periódicas que garanticen la ausencia de partículas, contaminantes microbiológicos y pirógenos en las preparaciones elaboradas. Al partir de productos libres de pirógenos como materia prima, estos deben lógicamente estar ausentes en la preparación final, siempre que no se produzca contaminación microbiana durante la manipulación.

g) Control del personal manipulador: es aconsejable la existencia de un registro del tiempo de exposición del manipulador, fármacos que manipula, incidentes o exposiciones accidentales y medidas de precaución tomadas.^{1,2,7}

La realización rutinaria de pruebas al personal manipulador resulta controvertida por la falta de selectividad de algunas de estas pruebas. Es recomendable el control analítico rutinario, con especial cuidado en las alteraciones que podrían derivarse del manejo de citostáticos (cutáneas, alérgicas, hepáticas sanguíneas, etc.).

De acuerdo con la política de cada institución, es aconsejable el registro y archivo durante un periodo de tiempo establecido (3-5 años) de los resultados de la evaluación y entrenamiento del personal encargado de la preparación, los controles de temperatura de frigoríficos y congeladores dedicados a almacén de medicamentos y mezclas finales que lo requieran, y los resultados de las validaciones de cabinas y controles microbiológicos.

- h) Educación del personal sanitario: formación específica (preparación, dispensación, transporte, administración y farmacovigilancia); información de nuevos medicamentos o aditivos y cambio de estabilidades; sesiones conjuntas con el grupo de salud (médicos especialistas, nutriólogos y enfermería). Comunicación fluida entre los diferentes profesionales sanitarios implicados.
- i) Comprobación de las dosis prescritas: cálculo independiente por diferentes farmacéuticos, límites de dosificación (dosis, tiempos, vías).
- j) Estandarización de la prescripción: incluir datos de peso y/o superficie corporal, no emplear abreviaturas, especificación del protocolo, fechas de prescripción y administración, indicar claramente si la dosis se prescribe por administración, día o ciclo completo así como el intervalo de dosificación y la vía, precaución en el uso de decimales y unidades de medida, etc.
- k) Elaboración de las hojas de trabajo (doble chequeo).
- l) Educación al paciente: información sobre la mezcla administrada, dosis habitual y prescrita, prevención y tratamiento de posibles efectos adversos.^{1,2,7}

13.4. DOCUMENTACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.

El departamento de control de calidad debe tener como mínimo a su disposición lo siguiente:

- a) Especificaciones de toda materia prima y material de acondicionamiento.
- b) Procedimiento para manejo de muestras de análisis.
- c) Metodología analítica para el análisis de materia prima y producto terminado, con su referencia.
- d) Procedimientos de control y resultados de las pruebas (incluyendo los documentos de trabajo utilizados en el análisis y registros de laboratorio), informes y certificados analíticos.
- f) Registro de las condiciones ambientales, cuando aplique.
- g) Procedimientos y registros de validación de los métodos de ensayo.
- h) Procedimientos y registros para la calibración de instrumentos y equipos.

- i) Procedimientos y registros del mantenimiento del equipo.
- j) Procedimiento de selección y calificación de proveedores.
- k) Procedimiento y programa de sanitización de áreas.
- l) Procedimiento para el uso de instrumental.
- m) Procedimiento para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado.
- n) Procedimiento para el mantenimiento de instalaciones.
- o) Procedimiento para el manejo y cuidado de desechos.
- p) Procedimiento para la recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares.
- q) Procedimiento para el lavado de materiales.
- r) Cualquier otro procedimiento que sea necesario para el departamento de Control de Calidad. ^{1,2,7}

Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote debe conservarse según la legislación vigente de nuestro país.

13.5. METODOLOGÍA ANALÍTICA DEL ANÁLISIS DE CALIDAD.

Los métodos analíticos deben estar escritos, aprobados y validados.

Muestreo.

El procedimiento de muestreo debe contener como mínimo lo siguiente:

- a) El método de muestreo.
- b) El equipo que debe utilizarse.
- c) La cantidad de muestra que debe tomarse.
- d) Instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra.
- e) Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra.
- f) Identificación de los recipientes muestreados.
- g) Precauciones especiales que deben observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril o de uso delicado.
- h) Condiciones de almacenamiento.
- i) Instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo. ^{1,2,7}

La cantidad de muestra debe ser estadísticamente representativa del lote de materia prima, materiales, y productos terminados.

Las muestras deben ser rotuladas, las etiquetas deben indicar:

- a) Nombre del material o producto.
- b) Cantidad.
- c) Número (s) de lote(s).
- d) Fecha de muestreo.
- e) Departamentos de los que se han tomado las muestras.
- f) Nombre y firma de la persona que realiza el muestreo.

Deben conservarse muestras de referencias de cada lote de ingredientes activos y producto terminado hasta un año después de la fecha de expiración, en cantidad suficiente para permitir un análisis completo o re análisis cuando sea necesario.

Los productos terminados, se conservarán normalmente en su empaque final y se mantendrán en las condiciones de almacenamiento según especificación del producto.^{1,2,7}

La toma de las muestras de los productos terminados, debe basarse en criterios estadísticos relacionados con la variabilidad del proceso, los niveles de confiabilidad y el grado de precisión que se requiere. Realizándose en la misma área de producción.

Los productos terminados pueden ser comercializados solamente después de su aprobación. Los productos terminados que han sido rechazados deben identificarse, mediante el uso de una etiqueta roja justificando la causa del rechazo.

Los materiales rechazados serán devueltos a los proveedores o destruidos, de acuerdo al procedimiento establecido por el establecimiento fabricante y debe cumplir con la normativa vigente.

Los productos devueltos serán manejados de acuerdo a un procedimiento escrito establecido para este fin. En dicho procedimiento se definirá quien es el responsable de esta acción conjuntamente con el departamento de Control de Calidad.^{1,2,7}

Los productos farmacéuticos devueltos por envejecimiento o que hayan sido sometidos a condiciones inadecuadas de manejo o almacenamiento, incluyendo temperatura extrema, humedad, humo, gases, presión, radiación o cualquiera otra situación perjudicial, deben ser destruidos, según procedimientos establecidos.

Se deben mantener registros de los productos devueltos con el nombre del producto, número de lote, motivo de la devolución, cantidad devuelta y fecha de la devolución.

Una vez determinada la causa de la devolución, se debe investigar si esta pudo afectar cualquier otro producto, dejando registro de las acciones correctivas y dando el seguimiento de la devolución.^{1,2,7}

RESULTADOS.

Los resultados de los análisis realizados quedarán registrados en los correspondientes protocolos que incluirán, como mínimo los siguientes datos:

- a) Nombre de la materia prima, material o producto.
- b) Tipo de mezcla.
- c) Presentación farmacéutica.
- d) Número de lote.
- e) Nombre del fabricante y proveedor, cuando se declare.
- f) Referencias de las especificaciones y procedimientos analíticos pertinentes.
- g) Resultados de los análisis, con observaciones, cálculos, gráficas y referencias.
- h) Fechas de los análisis.
- i) Firma registrada de las personas que realicen los análisis.
- j) Firma registrada de las personas que verifiquen los análisis y los cálculos.
- k) Registro de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado.^{1,2,7}

Todos los controles durante el proceso de producción, deben ser llevados a cabo por personal asignado en dicho proceso, de acuerdo a los métodos aprobados por control de calidad y sus resultados quedarán registrados.

Los reactivos químicos, medios de cultivos, patrones y cepas de referencia deben ser preparados, identificados, trazables, conservados y utilizados de acuerdo con instrucciones definidas y escritas, manteniendo un control sobre las fechas de expiración.

Los reactivos de laboratorio se rotularán con la fecha de preparación, fecha de vencimiento y la firma de la persona que los preparo, detallando las condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las soluciones volumétricas, se indicará la última fecha de valoración y concentración.^{1,2,7}

El departamento de control de calidad debe realizar la evaluación de los productos farmacéuticos terminados, con el fin de garantizar que el producto cumpla con las especificaciones de calidad durante su vida útil.

La unidad de control de calidad debe de contar con un programa permanente y protocolos, para la determinación de la estabilidad de los productos, que incluya:

- a) Descripción completa del producto.
- b) Parámetros y métodos de pruebas.
- c) Cantidad suficiente del producto.
- d) Cronograma de pruebas.

- e) Condiciones especiales de almacenamiento.
- f) Resumen de todos los datos obtenidos (informe, cálculos, conclusiones)

Se deben establecer fechas de caducidad y condiciones de almacenamiento basado en el estudio de estabilidad.^{1,2,7}

13.6. QUEJAS, RECLAMOS Y RETIRO DE PRODUCTOS.

Todo reclamo, queja, retiro o cualquier información relativa a productos posiblemente defectuosos deben ser objeto de una investigación de acuerdo a procedimientos escritos.

Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

Los procedimientos deben indicar la persona responsable de atender las quejas y reclamos, y de decidir qué medidas deben adoptarse en conjunto con personal de otros departamentos involucrados que la asistan en esta tarea.

El centro de mezclas debe contar con procedimientos escritos para el manejo de productos devueltos por quejas o reclamos, que debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

- a) Nombre del producto.
- b) Tipo de mezcla y presentación farmacéutica.
- c) Código o número de lote del producto.
- d) Fecha de caducidad.
- e) Nombre y datos generales de la persona que realizó el reclamo.
- f) Fecha del reclamo.
- g) Motivo de reclamo.
- h) Revisión de las condiciones del producto cuando se recibe.
- i) Investigación que se realiza.
- j) Determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas.^{1,2,7}

Si se descubre o sospecha un defecto en un producto, deben evaluarse otros productos que pudieran haber sido afectados.

Se debe tomar nota de todas las acciones y medidas adoptadas como resultado de una queja y referirlas a los registros correspondientes del producto en cuestión.

Los registros de reclamos deberán revisarse periódicamente para buscar cualquier indicación de problemas específicos o repetitivos que requieran acción especial y el eventual retiro de productos comercializados.

Se deberá informar a la Autoridad Reguladora cuando el establecimiento considere necesario tomar alguna medida en relación con una fabricación defectuosa, deterioro o cualquier otro problema grave de calidad de un producto.

La orden de retiro de un producto, debe ser emitida por la Autoridad Reguladora o por el establecimiento.

Debe asignarse un responsable de la coordinación independiente del departamento de ventas, y la ejecución del retiro de productos se debe realizar de acuerdo a un procedimiento escrito.

Debe haber procedimientos establecidos por escrito, comprobados y actualizados periódicamente, con el fin de organizar las actividades de retiro en forma ágil y rápida. Este debe incluir la notificación inmediata a los clientes y autoridades correspondientes

El responsable del retiro debe tener fácil acceso a los registros de distribución.

Debe registrarse el proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de producto distribuido y retirado.

Los productos retirados se identificarán y almacenarán independientemente en un área segura mientras se esté a la espera de una decisión sobre su destino final.^{1,2,7}

13.7. CONTROLES FISICOQUÍMICOS DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.

Es necesario garantizar que los productos terminados tienen la calidad requerida, algunos parámetros ya mencionados, son las pruebas de inspección visual, la cual debe garantizar la integridad física de la mezcla y la ausencia de partículas extrañas o productos finales formados no deseados, el control de peso, las pruebas de pH y osmolaridad, para ello se tienen que validar todos los procesos y personal que intervienen en esta etapa.^{1,2,7}

13.8. CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.

Para poder garantizar que las mezclas son estériles, se debe garantizar que las instalaciones, personal y procedimientos para su preparación sean los adecuados y estén en condiciones.^{1,2,7}

PRUEBA DE ESTERILIDAD.

La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control, mediante la cual se garantiza la esterilidad y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto, que incluya los registros de las condiciones ambientales y el proceso de los lotes de producción.

Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deben ser representativas del conjunto de producción.

Entre ellas deben incluirse especialmente muestras tomadas de las partes de la producción que se consideren con mayor riesgo de contaminación como en el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluidas serán las que estaban en proceso en cualquier interrupción significativa del trabajo.

Los productos que no cumplen la prueba inicial de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado y de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los productos, y como resultado de la misma se demuestre que la prueba original no era válida.

Cuando una muestra no pasa la prueba debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias. Se tiene que rastrear en qué punto sucedió la contaminación.

Controles biológicos. Los controles biológicos pueden ser estudios de pirógenos y bacteriológicos.

Los controles de pirógenos se realizarán a las MIV no sólo ante la presencia de reacciones específicas en el paciente, sino como parte del aseguramiento de calidad. Este ensayo debe efectuarse en forma sistemática. Puede aplicarse el método de L.A.L (Limulus Polyphemus) o el de p-nitroanilida.

PRUEBA DE ENDOTOXINAS.

Los pirógenos son sustancias bacterianas que pueden resistir los métodos convencionales de esterilización presentándose en grandes cantidades después de la muerte y lisis de celular, su administración en productos parenterales contaminados provoca fiebre al hombre y/o animales, siendo los más importantes las endotoxinas de las bacterias Gram negativas. La prueba LAL (Limulus ameocyte lysate) se emplea para cuantificar las endotoxinas mediante una reacción de coagulación y formación de un gel.²⁸

Es un método sensible para la detección de endotoxinas bacterianas y de sustancias semejantes a las endotoxinas que dependen de la gelación in vitro del lisado de amebocitos Limulus (LAL), preparados a partir de amebocitos circulantes en sangre del limulus (cangrejo de las Molucas), por la endotoxina o compuestos relacionados. Utilizados para la detección de endotoxinas en líquidos corporales y de productos farmacéuticos parenterales.²⁸

La prueba se basa en la gelación de las proteínas del sistema de coagulación contenidas en los amebocitos circulantes en la hemolinfa del cangrejo bayoneta — *Limulus polyphemus*. La utilidad de este sistema es que permite cuantificar la cantidad de endotoxina presente. Hay tres ensayos básicos de LAL, que son el simple, el turbidimétrico y el cromogénico. Se prefieren los ensayos cuantitativos, como el cromogénico. Esta reacción ha sido empleada como la base de un ensayo cualitativo o semicuantitativo para endotoxina, siendo el reactante la proteína obtenida de los amebocitos lisados de *Limulus*, ensayo conocido como Lisado de Amebocito de *Limulus* [LAL]. El objetivo final de este ensayo es la detección de la gelación de la proteína después de ser incubada con endotoxina bajo ciertas condiciones.²⁸

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS.

El sistema de coagulación de *Lymulus polyphemus* está contenido en los amebocitos, y las proteínas derivadas de los amebocitos lisados se coagulan en presencia de la endotoxina, dando una reacción dependiente de la concentración de endotoxina. Bang y Levine fueron los primeros en sugerir que la gelación inducida por endotoxina era mediada enzimáticamente. El mecanismo de reacción se cree que implica la activación de una enzima procoagulante por Ca^{2+} y endotoxina. Esta enzima activada cataliza la ruptura hidrolítica de una proteína coagulable [coagulígeno] a subunidades polipeptídicas.²⁸

La naturaleza química del coagulígeno ha sido estudiada en las dos especies de limúlidos descritos: en el cangrejo bayoneta, el coagulígeno es un polipéptido de 235 residuos de aminoácidos. La coagulación ocurre por clivaje en el aminoácido 45 a partir del carboxilo terminal, resultando en la liberación de un péptido C soluble, y un residuo insoluble de 170 aminoácidos. Este péptido insoluble de 170 residuos se denomina coagulina, y es el responsable de la polimerización para formar un coágulo estable.²⁸

El mecanismo por el cual el coagulígeno es formado por la enzima procoagulante se cree que es similar al de la tripsina, una hidrolasa de serina, o al de la activación de protrombina para formar trombina.

En la primera mitad del siglo se concluyó que la endotoxina bacteriana está conformada por polisacáridos, lípidos y proteínas. Hacia 1943, Murray Shear describe el término de lipopolisacárido o LPS para denominar a la endotoxina, hoy conocidas como la misma sustancia.

La endotoxina es una macromolécula compleja de la pared celular de las bacterias gram negativas. Está compuesta de una mitad altamente conservada de lípido A, una región central de polisacáridos covalentemente ligada o "core", y una cadena lateral O, distalmente ligada. La región del "core" y la del lípido A son estructuralmente semejantes en una amplia gama de gram - negativos. La región del "core" consiste en una serie de sacáridos repetitivos como el ácido 3-desoxi D-mano octolusónico; el lípido A está embebido en la membrana externa y consiste en residuos de diglucosamina asociados con ácidos grasos no hidroxilados de 12 - 14 carbonos.²⁸

En la actualidad se acepta que las alteraciones fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas del proceso séptico son el resultado de la interacción entre la endotoxina bacteriana y las células del sistema inmune del huésped, en particular los macrófagos, los cuales producen citoquinas y otros mediadores de la inflamación. Los efectos de los patógenos gram negativos son independientes de la viabilidad bacteriana.

La endotoxina en sangre se liga a proteínas plasmáticas, y es inactivada por proteínas con actividad de tripsina. Esto puede afectar la demostración de endotoxina en el ensayo de LAL. El inhibidor de LAL presente en el plasma puede ser inactivado por el proceso de coagulación normal, pero en la presencia de endotoxina no es muy afectado por este proceso: este inhibidor puede ser la antitrombina II, la cual inhibe esterasas de serina, o también la alfa 1 antitripsina y la alfa 2 microglobulina; curiosamente los anticuerpos contra las cadenas laterales O, o contra el lípido A no afectan el LAL.²⁸

También se han implicado como inhibidores a enzimas de la cascada de coagulación, las cuales tiene similitud con el complejo LPS-LAL-cromógeno, a proteínas de alta densidad específicas por LPS, aunque de estas últimas se desconocen efectos en los test de endotoxemia.

Es importante el concepto de endotoxina libre, la cual se postuló inicialmente por Crutchley et al. en 1967, describiendo al lipolisacárido liberado en cultivos de *E. coli* debido a sobreproducción metabólica de material de pared durante crecimiento rápido, aunque la endotoxina libre se origina de solubilización o "descamación" de células en reposo. Este LPS libre, o el asociado a la pared celular es detectable por LAL: el LPS ligado a la superficie celular permanece relativamente constante y podría permitir una cuantificación de los microorganismos viables en la muestra.²⁸

IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN DE ENDOTOXINAS.

La endotoxina es uno de los predictivos de la evolución de la sepsis producida por gramnegativos, y hay relación cuantitativa entre los niveles de endotoxina y el desarrollo de complicaciones como el Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA) y choque séptico, cuando sus niveles son superiores a 800 picogramos/mL.

PROCEDIMIENTOS BÁSICOS DE DETERMINACIÓN DE LAL.

Bajo condiciones normales [36 a 38 °C, pH 6 a 7,5] la proteína derivada de amebocitos lisados de *Lymulus polyphemus* se coagula hacia 1 hora después de la exposición a pequeñas cantidades de LPS. El componente activo de esta reacción se atribuye al lípido A, el cual en concentraciones tan bajas como 0,1 ng/ml es capaz de producir la gelación del lisado de amebocitos. Hay 3 procedimientos básicos aprobados por la Food Drug and Administration Bureau [FDA] para los ensayos de LAL. En el ensayo simple de LAL se busca finalmente la gelación del lisado del amebocito: el test se ejecuta incubando 0,1 ml de lisado con 0,1 ml de fluido de la muestra por analizar, durante 1 h a 37°C, e invirtiendo la mezcla a 180° para determinar si un coágulo se ha formado. La determinación si un coágulo se ha formado parcial o completamente es difícil, y puede dificultar la lectura de los puntos finales.²⁸

El LAL turbidimétrico implica el uso de espectrofotómetro para medir el cambio en la densidad óptica que ocurre durante la reacción de gelación.

En el ensayo de LAL con sustrato cromogénico, un sustrato sintético productor de color [el cual contiene p-nitroanilina como cromógeno], se usa un ensayo modificado de LAL; la formación de coágulo como estadio final se elimina, y se reemplaza por la detección de color amarillo. En estos tres ensayos es importante el uso de material libre de pirógenos. La modificación de LAL en el ensayo cromogénico, introducido por Iwanaga, se basa en que la enzima activa de LAL tiene actividad de amidasa y puede obtener el sustrato cromógeno de su portador péptido sintético, de manera que se produce un color amarillo cuya intensidad es proporcional a la concentración de endotoxina. Ofrece la ventaja sobre el método simple de un menor tiempo de incubación [13-30 min vs 1 hora], no está predispuesto a disrupción mecánica, y es adaptable a sistema de microplaca. Además mejora la sensibilidad en aproximadamente 10 veces y permite la cuantificación de LPS.²⁸

El control bacteriológico o de esterilidad tiene como función la prevención de la contaminación de las MIV. Es en realidad un control del proceso de elaboración ya que los resultados se obtendrán con posterioridad a la administración de la MIV al paciente. La periodicidad de estos controles dependerá de la cantidad diaria de mezclas preparadas y deben realizarse también al ambiente y al personal.

Los métodos más utilizados para el estudio de contaminación bacteriana de las MIV son el control del filtro empleado en la elaboración o en la administración al paciente o, por siembra de una alícuota de muestra de MIV recién preparada. El primer método es más correcto porque detecta niveles bajos de contaminación. Cualquiera de los dos métodos nos indicarán si los procedimientos que estamos utilizando para la elaboración de las MIV son los correctos o si es necesario introducir modificaciones para mejorar la calidad de las mismas.²⁸

13.9. SEGUIMIENTO TERAPÉUTICO.

Es obligación del centro de mezclas realizar, en conjunto con el equipo de salud, el seguimiento terapéutico de aquellos tratamientos que por sus características especiales de complejidad, incompatibilidad o estabilidad requieran la participación del farmacéutico, tanto en el paciente internado, como en el ambulatorio o domiciliario.

ATRIBUCIONES DE LOS PROFESIONALES FARMACÉUTICOS en el seguimiento terapéutico de las mezclas intravenosas:

1. Orientar al paciente, la familia y/o el responsable legal, en cuanto a la utilización y control de la terapia intravenosa, de acuerdo con sus atribuciones profesionales.
2. Preparar al paciente, al material y el local para la inserción del catéter intravenoso.
3. Prescribir los cuidados de enfermería en la terapia intravenosa.
4. Determinar la vía de administración y proceder a asegurar la punción venosa periférica o central.
5. Asegurar el mantenimiento de las vías de administración.
6. Recibir la mezcla intravenosa de la Farmacia y asegurar su conservación hasta su completa administración.
7. Proceder a la inspección visual de la mezcla intravenosa antes de su administración.
8. Evaluar y asegurar la instalación de la mezcla intravenosa observando las informaciones contenidas en la etiqueta, confrontándolas con la prescripción médica.
9. Evaluar y asegurar la administración de la mezcla, observando los principios de asepsia.
10. Asegurar la infusión del volumen prescrito, a través del control riguroso del goteo, preferentemente con el uso de una bomba de infusión. Confirmar los ciclos de administración (si son necesarios) y verificar el tiempo y velocidad de infusión.
11. Detectar, registrar y comunicar al médico responsable del paciente las reacciones terapéuticas y adversas que presente el paciente.
12. Si hay algún error en cualquiera de los puntos anteriores, comunicar al personal de enfermería, médico y al centro de mezclas intravenosas para evitar la administración de la mezcla o en su defecto la interrupción de la infusión.
13. Garantizar el registro claro y preciso de informaciones relacionadas a la administración y la evolución del paciente, en cuanto a: peso, signos vitales, balance hídrico, glucosuria y glucemia, entre otros.

14. Efectuar y/o supervisar el vendaje y curación del catéter venoso, en base a procedimientos preestablecidos.
15. Participar y promover actividades de entrenamiento operacional y de educación permanente, garantizando la actualización de sus colaboradores.
16. Elaborar y estandarizar procedimientos tendientes a prevenir enfermedades relacionadas a la terapia intravenosa.
17. Velar por el perfecto funcionamiento de las bombas de infusión.
18. Asegurar que cualquier otro medicamento y /o nutriente prescriptos, no sea infundido por la misma vía de administración si no es necesario, y si es así verificar la compatibilidad y checar si tiene la autorización formal del médico responsable.^{29,30}

Algunas condiciones que debe revisar el farmacéutico a la hora de la administración de las mezclas intravenosas son:

1. La posición del catéter debe ser confirmada antes de iniciar la administración.
2. Se debe usar vía exclusiva. No medir presión venosa central o toma de muestras sanguíneas a través de la vía de administración.
3. Cuidado del sitio de administración (tener mucho cuidado con las administraciones intratecales).
4. Equipo de administración por cambio de mezcla intravenosa, habitualmente cada 24 horas.
5. Es indispensable el uso de la bomba de infusión, con la velocidad e infusión adecuada.
6. Verificar la protección de la luz de la mezcla intravenosa si es necesaria.
7. Verificar la temperatura adecuada de administración. Si la mezcla intravenosa se ha mantenido refrigerada. (almacenada entre 2 y 8° C), se deberá estabilizar 1 o 2 horas a temperatura ambiente en un lugar adecuado y protegido de la luz, antes de ser administrada.
8. Si la mezcla intravenosa es administrada por vía periférica, la osmolaridad no puede ser mayor a 800 mOSM/L, y si es por vía central no debe superar los 1800 mOSM/L.
9. Se recomienda usar filtros de 0,22 µM para la mayoría de las mezclas intravenosas, pero se requiere un filtro de 1,2 µM (micra µ) para nutriciones parenterales con lípidos y citotóxicos o antimicrobianos oleosos (por el tamaño de partículas).
10. La infusión de la mezcla debe ser solo por el tiempo determinado y de acuerdo al volumen de la misma y a la velocidad de infusión.
11. Antes y durante la administración, se debe inspeccionar la solución y si presenta alguna alteración no debe ser infundida o se suspenderá la infusión.
12. No se debe reinstalar una mezcla que se haya discontinuado, mientras se administraba al paciente.
13. Antes de administrar la mezcla se deberá comprobar la identificación de la mezcla con respecto al nombre del paciente y la fecha de caducidad de la mezcla.
14. Una vez instalada, registrar la hora de inicio y término de la infusión
15. En todos los procedimientos de administración de la mezcla se deberá utilizar técnicas asépticas.
16. Se deben establecer protocolos para el monitoreo del paciente durante y después de la administración.^{29,30}

14. MANEJO DE RESIDUOS PELIGROSOS.

El centro de mezclas intravenosas, debe contar con un PNO que establezca el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el manejo y destino final de residuos peligrosos, así como la evidencia del mismo. Todo esto en concordancia con normas internacionales y nacionales.

El objetivo principal de un manejo adecuado de los desechos, es reducir tanto como sea posible los riesgos que para la salud de la población del centro de mezclas, la comunidad y el medio ambiente, se derivan del inadecuado manejo de los diferentes tipos de desechos que se generan en un centro de mezclas, en especial de aquellos desechos que por su carácter infeccioso o sus propiedades químicas o físicas presentan un alto grado de peligrosidad.³¹

Se deben identificar las fases de manejo de residuos peligrosos, según el caso:

- a) Identificación y clasificación de los residuos.
- b) Manejo y envasado de los residuos generados.
- c) Almacenamiento.
- d) Recolección y transporte externo.
- e) Tratamiento.
- f) Disposición final.

14.1. IDENTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS RESIDUOS.

Lo primero que se debe establecer es una clasificación de los desechos producidos en el centro de mezclas, de acuerdo al riesgo biológico y al destino final.^{31,32,33}

14.1.1. DESECHOS CON RIESGO BIOLÓGICO.

Se caracterizan por albergar microorganismos patógenos o sustancias tóxicas, las cuales inciden en el proceso salud-enfermedad al entrar en contacto con ellos, tanto en las personas, animales y medio ambiente. Según el riesgo biológico los desechos son de tres clases: Infectantes, No Infectantes y tóxicos.

14.1.2. DESECHOS INFECTANTES.

Son aquellos que sirven como fuente de infección para vectores activos o pasivos, los cuales transportan agentes infecciosos ocasionando enfermedad a sujetos susceptibles en el momento de entrar en contacto con ellos.

Estos desechos van en bolsa roja según signo internacional de riesgo biológico y su destino final es la inactivación del germen por métodos fisicoquímicos y/o incineración.

Los desechos infectantes de acuerdo a sus características físicas se clasifican en desechos sólidos y líquidos.

Desechos sólidos:

Algunos de los desechos sólidos contaminados con productos que puedan provocar una proliferación de agentes patógenos (restos de medio de cultivo o de nutrición parenteral) como agujas, jeringas, y en general materiales absorbentes contaminados. Este material deberá colocarse en bolsas de color rojo impermeables, impregnado en cloro a una dilución 1:10 y posteriormente incinerarse o inactivarse por medios físicos como la esterilización. Este material ya esterilizado puede ser desechado en la basura común sin ningún riesgo para persona alguna. ^{31.32.33}

Desechos líquidos:

Los desechos líquidos con presencia de contaminantes biológicos (frascos con restos de medios de cultivo, npt, o aditivos individuales que puedan provocar la proliferación de agentes patógenos, deberán depositarse con cuidado en un sumidero o lavabo, conectado directamente con un sistema de alcantarillado que tenga el tratamiento adecuado. Si el centro de mezclas no cuenta con el tratamiento para desinfectar los líquidos potencialmente infectantes, se deberán agregar a contenedores especiales, que estén bien rotulados, agregar algún desinfectante como hipoclorito de sodio y pagar a terceros para que den el tratamiento adecuado a los desechos. ^{31.32.33}

14.1.3. DESECHOS NO INFECTANTES.

Son los residuos o desechos que no tienen capacidad de causar enfermedad, y se clasifican según su destino final. Como por ejemplo, papelería, material de empaque, plásticos, etc. ^{31.32.33}

14.1.4. DESECHOS TÓXICOS.

Son aquellos desechos que por sus propiedades fisicoquímicas, pueden producir daños en la salud de las personas, animales o en el medio ambiente; por ejemplo, elementos radioactivos, citotóxicos, sustancias químicas corrosivas, vesicantes o irritantes, etc. ^{31.32.33}

14.1.5. DESECHOS SEGÚN SU DESTINO FINAL.

Según su destino final son reciclables y no reciclables.

14.1.6. DESECHOS RECICLABLES.

Son los residuos generalmente no biodegradables y reutilizables provenientes de áreas sin ningún riesgo tóxico o biológico. Debido a sus propiedades se pueden volver a utilizar como materia prima para otros elementos; ya que no son contaminantes biológicos.

Estos deben ser separados en su sitio de origen, recolectados, almacenados y clasificados mientras se llega a un volumen suficiente para su venta; su destino final es la venta a terceros. Entre estos tenemos el papel, el plástico, el vidrio, el cartón, etc. ^{31,32,33}

14.1.7. DESECHOS NO RECICLABLES.

Son los desechos que pueden o no ser biodegradables, provienen de áreas de producción y con trazas de desechos, citotóxicos, medios de cultivo, nutriciones parenterales, penicilínicos, etc. como agujas, jeringas, frascos de vidrio o plástico con residuos, material de laboratorio y equipos que por su composición y uso representan un riesgo biológico y/o tóxico (sets o equipos dosificadores). Su destino final es la incineración. ^{31,32,33}

14. 2. MANEJO Y ENVASADO DE LOS RESIDUOS GENERADOS.

Es importante indicar que el manejo de los desechos no depende únicamente de quien tiene la tarea de la disposición final, sino que la responsabilidad se inicia desde quien lo genera. Pues se trata de “manejar” todos los aspectos del ciclo de vida del residuo.

Para lograr un eficiente manejo de los residuos del centro de mezclas es necesario dictar normas generales en un plan de contingencia y entrenamiento para el personal de los diferentes niveles, y lograr una buena disposición de los mismos, este plan contempla la siguiente estructura:

14.2.1. GENERACIÓN.

Para evaluar la generación de los residuos nos basamos en el número de áreas o servicios que preste el centro de mezclas, en los cuales se tendrá en cuenta el grado de complejidad de la atención prestada, el tipo de tecnología utilizada, la dimensión del establecimiento, el número de personal que labora, la cantidad de productos manejados y el uso creciente de material desechable.

El volumen debe calcularse con base al número de producción de las mezclas intravenosas, previo pesaje de los desechos producidos durante tres (3) días como mínimo, teniendo en cuenta el índice de preparación. ^{31,32,33}

14.2.2. IDENTIFICACIÓN, TIPIFICACIÓN Y SEPARACIÓN DE LA FUENTE.

Identificación. El centro de mezclas debe definir claramente cuáles son sus desechos con riesgo biológico y cuales pueden almacenarse para ser enviados al relleno sanitario o a reciclaje. La identificación es importante porque garantiza la seguridad de los manipuladores de basura.

Tipificación. Para la tipificación se debe determinar qué desechos se clasifican como infecciosos, como inflamables, como tóxicos, etc., el lugar de procedencia. Los sitios de origen (de área de citotóxicos, antimicrobianos, soluciones especiales, nutrición, etc.), y el tipo de material (plástico, papel, vidrio, acero, etc.).

Separación de la fuente. Los desechos tipificados deben separarse en el mismo lugar donde se produce el desecho, con el fin de empacar aparte el desecho infeccioso del citotóxico, inflamable, punzocortante, etc.

Los desechos separados deben permanecer el mínimo tiempo indispensable en la institución, por lo cual se requiere que la empresa dedicada al manejo de este tipo de residuos los recolecte de manera periódica en tiempos cortos preestablecidos. Se recomienda la desnaturalización e incineración inmediata de estos desechos, si alguno de estos desechos es reciclable, se debe someter al proceso de desinfección antes de depositarlos en el recipiente destinado para tal fin. ^{31.32.33}

El desecho de elementos cortopunzantes se debe realizar en recipientes de metal o plástico los cuales una vez llenos se inactivan con solución de hipoclorito de sodio, se sellan y se rotulan como “Peligro Material Contaminado”. Este procedimiento se hace con el fin de prevenir cortes y pinchazos. Serán esterilizados en autoclave (inactivación de microorganismos, 121 °C por 1 hora) o incinerados o triturados (relleno sanitario) para su desecho final. Una vez lleno el recolector, le agregamos solución de hipoclorito de sodio al 0.5% durante 30 minutos para su inactivación, posteriormente vertemos la solución de hipoclorito en la tarja o lavabo, sellamos el guardián, se coloca en una bolsa roja para su recolección y posterior incineración. Nunca se debe rebosar el límite de llenado señalado en el recipiente recolector. ^{31.32.33}

Características de los botes o recipientes de desecho:

- Color acorde a la clasificación.
- Impermeables, material plástico.
- Livianos: facilitan transporte y manejo.
- Herméticos: con tapa.
- Tamaño adecuado al lugar de uso.
- Superficies lisas.
- Rotulados con el área de uso y tipo de residuo.

Características de las bolsas:

Las bolsas deben ser de material plástico o de polipropileno con un calibre de 2mm, y capacidad máxima de 20 kilogramos, resistentes a temperaturas superiores de autoclave (132 °C).^{31, 32,33}

14.2.3. ADOPCIÓN CÓDIGO DE COLORES.

Para hacer una eficiente disposición de los desechos del centro de mezclas es necesario adoptar una codificación de colores de acuerdo al tipo y grado de peligrosidad del residuo que se esté manejando.

La OMS a decretado un código de colores para la selección, disposición, almacenamiento y disposición final de los desechos, el cual es universalmente reconocido.

NORMAS INTERNACIONALES PARA LA ELIMINACIÓN DE BASURAS POR MEDIO DE BOLSAS DE COLORES.

1. Color Verde : Desechos ordinarios no reciclables.
2. Color Rojo : Desechos que impliquen riesgo biológico.
3. Color Negro : Desechos anatomopatológicos.
4. Color Naranja : Depósito de plástico.
5. Color Blanco : Depósitos de vidrio.
6. Color Gris : Papel, cartón y similares.

14.2.4. RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE INTERNO.

Los residuos con características de contaminación patógena deben evacuarse inmediatamente en recipientes o carros transportadores solo para este uso. Se debe diseñar una ruta que no pase por áreas asépticas. La evacuación de desechos se realiza teniendo en cuenta : su naturaleza, capacidad de alterar el proceso de producción, salud del personal y de contaminar el medio ambiente. El personal encargado de esta labor debe tener el entrenamiento adecuado, y contar con el equipo de protección personal (EPP), guantes, botas, overol, mascarilla y gafas.^{31,32,33}

Recolección manual.

La recolección manual se practica sobre todos los desechos reciclables no contaminados. Los desechos ordinarios se recogen con las técnicas habituales de barrido con trapeador húmedo y se recolectan en bolsas de color blanco.

Recolección con carros transportadores.

Para transportar las bolsas que contengan los desechos, desde los sitios de producción hasta el lugar de almacenamiento, se deben utilizar carros livianos y recipientes que tengan superficies internas lisas y de fácil lavado, provistas de tapa.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

14.3. ALMACENAMIENTO.

14.3.1. ALMACENAMIENTO TEMPORAL.

Se deberá destinar un área para el almacenamiento temporal de los residuos peligrosos.

Los residuos peligrosos envasados deberán almacenarse en contenedores metálicos o de plástico con tapa y ser rotulados con el símbolo universal de riesgo biológico, con la leyenda "RESIDUOS PELIGROSOS".

El periodo de almacenamiento temporal estará sujeto al tipo de establecimiento generador, como sigue:

- (a) Nivel I: Máximo 30 días.
- (b) Nivel II: Máximo 15 días.
- (c) Nivel III: Máximo 7 días.

El área de almacenamiento temporal de residuos peligrosos debe:

- a) Estar separada de las áreas de producción, almacén de medicamentos y materiales para la atención de los mismos, cocinas, comedores, instalaciones sanitarias, sitios de reunión, áreas de esparcimiento, oficinas, área de mantenimiento y lavado.
- b) Estar techada, ser de fácil acceso, para la recolección y transporte, sin riesgos de inundación e ingreso de animales.
- c) Contar con señalamientos y letreros alusivos a la peligrosidad de los mismos, en lugares y formas visibles, el acceso a esta área sólo se permitirá al personal responsable de estas actividades.
- d) El diseño, construcción y ubicación de las áreas de almacenamiento temporal destinadas al manejo de residuos peligrosos, deberán ajustarse a las disposiciones señaladas y contar con la autorización correspondiente por parte de la SEMARNAT.^{31,32,33}

14.3.2. ALMACENAMIENTO INTEGRAL O FINAL.

Este es el sitio de almacenamiento donde son depositados los residuos para ser entregados a la empresa de recolección.

Se debe contar con sitios de almacenamiento separados para los residuos biológicos, citotóxicos, vesicantes, etc. y el área para los residuos ordinarios y (si se realiza la actividad de reciclaje para los reciclables).

Este lugar donde se almacenarán los desechos hasta su disposición final deberá presentar las siguientes características:

- Independiente y aislado del área de producción.
 - El lugar debe estar identificado con el fitograma de desechos peligrosos.
 - Debe estar reservado para este uso.
 - Debe ubicarse en un lugar fresco con iluminación y ventilación naturales adecuadas.
 - Capacidad suficiente para los residuos más imprevistos de acuerdo a la capacidad de producción instalada.
 - Para garantizar su organización, limpieza y seguridad debe estar enmallado para limitar el acceso de personas no autorizadas y evitar la entrada de animales a hurgar la basura como roedores.
 - Señalización de prevención e identificación.: Solo personal autorizado e indicaciones para casos de emergencia.
 - Ubicación en lugar de fácil acceso y evacuación.
 - Pisos duros y lavables, con dotación de agua y sistema de drenaje.
 - Paredes y cielorrasos de materiales incombustibles, impermeables y de fácil limpieza.
 - Aseo, limpieza, desinfección y fumigación periódica y extraordinaria cuando la situación lo requiera.
 - Equipos de prevención y extinción de incendios.
- Fácil acceso a los carros recolectores y que no obstaculicen el tránsito.^{31,32,33}

14.4. RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE EXTERNO.

La recolección y el transporte de los residuos peligrosos, deberá realizarse conforme a lo dispuesto en los ordenamientos jurídicos aplicables y cumplir lo siguiente:

- a) Sólo podrán recolectarse los residuos que cumplan con el envasado, embalado y etiquetado o rotulado como se establece en el punto 6.2 de la NOM-052-SEMARNAT-2005.
- b) Los residuos peligrosos no deben ser compactados durante su recolección y transporte por el riesgo que puede presentarse por una fuga por escurrimiento o por generación de aerosoles.
- c) Los contenedores de los residuos peligrosos deben ser desinfectados y lavados después de cada ciclo de recolección.
- d) Los vehículos recolectores deben ser de caja cerrada y hermética, contar con sistemas de captación de escurrimientos, y operar con sistemas de enfriamiento para mantener los residuos a una temperatura máxima de 4°C.

Además, los vehículos con capacidad de carga útil de 1,000 kg o más deben operar con sistemas mecanizados de carga y descarga.

- e) Durante su transporte, los residuos peligrosos sin tratamiento no deberán mezclarse con ningún otro tipo de residuos municipales o de origen industrial.^{31,32,33}

Para la recolección y transporte de residuos peligrosos se requiere la autorización por parte de la SEMARNAT. Dicho transporte deberá dar cumplimiento con lo establecido en la NOM-052-SEMARNAT-2005.

14.5. TRATAMIENTO.

Los residuos peligrosos deben ser tratados por métodos físicos o químicos que garanticen la eliminación de microorganismos patógenos y deben hacerse irreconocibles para su disposición final en los sitios autorizados.

El tratamiento de los desechos es un proceso muy costoso y complicado, debido a que se deben tener instalaciones y equipo necesario, por ello se recomienda que el centro de mezclas, no sea el encargado de este proceso, sino que pague los servicios a una compañía independiente. El objetivo del tratamiento de los desechos es cambiar su naturaleza biológica, física o química, así como reducir o eliminar su potencial causante de enfermedad, generando un nuevo residuo libre de patógenos.^{31,32,33}

14.5.1. ESTERILIZACIÓN.

Se realiza mediante procesos físicos o químicos, como el vapor a presión, el calor seco, el gas de óxido de etileno y los productos químicos líquidos como el glutaraldehído, el alcohol etílico al 70 % y el hipoclorito de sodio. Se logra la total eliminación o destrucción de todas las formas de vida microbianas. Una vez se ha asegurado la esterilización de los residuos, éstos pueden ser dispuestos como residuos convencionales para incineración o en un relleno sanitario en el caso de ser desechos urbanos.^{31,32,33}

14.5.2. INACTIVACIÓN.

Se lleva a cabo mediante el uso de hipoclorito de sodio a 5000 ppm por 30 minutos para inactivar los compuestos químicos. Se aplica para inactivar los desechos provenientes de la preparación de citotóxicos y antimicrobianos, elementos cortopunzantes y otros que hayan tenido contacto con los químicos, logrando eliminar el peligro que representan estos desechos que se entregan para recolección y disposición final.^{31,32,33}

14.5.3. TRITURACIÓN.

Este sistema convierte productos médicos, hospitalarios, farmacéuticos, cortopunzantes y desperdicios en pedazos irreconocibles, mediante un mecanismo de cuchillas que cortan los materiales de desperdicio al tamaño deseado, luego los filtra a través de una malla de acero, esto asegura una destrucción en partículas consistentes de tamaño seguro.

El desperdicio cae dentro de un contenedor especial adjunto, quedando listo para ser llevado a su destino final a través de las empresas de aseo.^{31,32,33}

Los elementos que se someten a este proceso de trituración son: agujas, jeringas, hojas, tubos, cajas de petri, elementos de plásticos y vidrio, guantes, previa descontaminación con hipoclorito de sodio.

14.5.4. INCINERACIÓN.

Consiste en reducir los desechos a cenizas inodoras, no combustibles, homogéneas, de mejor aspecto y sin valor para la propagación de roedores e insectos.

El incinerador debe estar provisto de filtro para micropartículas a fin de evitar contaminación del medio ambiente. Para reducir la emisión atmosférica de compuestos gaseosos que salen a través de las chimeneas del incinerador y de productos sólidos que quedan en el mismo, se deben optimizar los parámetros de incineración.

Los incineradores de residuos infecciosos deberán contar obligatoriamente con los sistemas de quemado y postquemado de gases o con los sistemas de control de emisiones que exigen las normas del país.^{31,32,33}

14.5.5. TRATAMIENTO DE LOS RESIDUOS CITOTÓXICOS.

Todos los residuos provenientes de la preparación y administración de citostáticos se desecharán separados del resto de los residuos del centro de mezclas en bolsas de plástico grueso color rojo y posteriormente en cajas de cartón grueso identificado con cinta adhesiva “peligro citotóxico”. Su eliminación se realiza igual que el material cortopunzante del resto del centro de mezclas, es decir, incineración sobre 1000 °C en un incinerador con doble cámara.

Las principales fuentes o residuos a eliminar son:

Material poco contaminado: Es aquel que contiene pequeñas cantidades de citostáticos (<3% de principio activo) como : agujas, jeringas , ampollas y frascos abiertos vacíos, guantes , algodones, gasas , etc.

Material muy contaminado: Es aquel proveniente de :

1. Derrames o accidentes durante la preparación, transporte o administración.
2. Restos de frascos abiertos sin utilizar.
3. Soluciones preparadas y no utilizadas.
4. Medicamentos vencidos.

La operación de sistemas de tratamiento que apliquen tanto en el centro de mezclas como los del servicio recolector dentro o fuera de la instalación, requieren autorización previa de la SEMARNAT, sin perjuicio de los procedimientos que competan a la SSA de conformidad con las disposiciones aplicables en la materia.

Los residuos patológicos deben ser incinerados.

14.6. DISPOSICIÓN FINAL.

Los residuos peligrosos biológico-infecciosos tratados e irreconocibles, podrán disponerse como residuos no peligrosos en sitios autorizados por las autoridades competentes.

Esta disposición por lo general se realiza fuera de los predios del establecimiento, ya que el servicio lo presta una entidad local encargada del aseo y manejo de los residuos sólidos de la ciudad, municipio o localidad.^{31,32,33}

Sistema de Reciclaje.

Si se opta por un programa de reciclaje se debe separar en el sitio de origen: los sólidos como cartón, vidrio, plástico, papel, etc. para su reutilización posterior. Los residuos que contienen material reciclable son principalmente el acero, el vidrio, y el plástico.

Sistema de relleno sanitario.

Consiste en la disposición técnica y definitiva de los residuos sólidos, bajo condiciones que aseguren su normal descomposición sin riesgo para la salud humana o contaminación del aire, del suelo y de las fuentes de agua. A este sistema se disponen los residuos infecciosos, una vez que han sido incinerados, desnaturalizados o esterilizados, y los residuos anatomopatológicos una vez inactivados.^{31,32,33}

14.7. PROGRAMA DE CONTINGENCIAS.

El centro de mezclas y los prestadores de servicios de recolección deberán contar con un programa de contingencias en caso de derrames, fugas o accidentes relacionados con el manejo de estos residuos.

14.7.1. ¿QUÉ HACER EN CASO DE DERRAMES DE CITOTÓXICOS?

Derrame sobre el personal que prepara o transporta quimioterapias.

En caso de contacto de algún citotóxico con la piel lavar, la zona afectada durante 10 minutos y posteriormente acudir a servicios médicos.

Si la zona de contacto son los ojos o mucosas lavar con abundante agua por 15 minutos y posteriormente consultar con un especialista.

Si se produce el contacto con la ropa, deberá cambiarse inmediatamente y enjuagar con abundante agua.

Derrame sobre el Área de trabajo.

En caso de derrames en el área de trabajo:

Colocarse un segundo par de guantes de nitrilo, colocarse la mascarilla protectora y delantal, luego adicionar el neutralizante químico como el hipoclorito de sodio, colocar paños desechables absorbentes y dejar actuar por 5 minutos, una vez transcurrido este tiempo recoger los paños y colocarlos en una bolsa negra, (el color indica mundialmente residuos anatomopatológicos), lavar la superficie contaminada con abundante agua y jabón y secar. Desechar todo lo utilizado en la bolsa roja y llevarla a zona de residuos. Todo el material que se ocupa en este procedimiento siempre debe estar listo y rotulado para casos de emergencia.

Durante la manipulación, limpieza y desecho de elementos cortopunzantes el personal farmacéutico deberá tomar rigurosas precauciones, para prevenir accidentes laborales. La mayoría de las punciones accidentales ocurren al volver a enfundar las agujas después de usarlas, o como resultado de desecharlas inadecuadamente.^{31, 32,33}

15. VALIDACIÓN.

Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura y deben efectuarse de acuerdo a un plan maestro PMV (Plan Maestro de Validación) o equivalente y su programa debe incluir los elementos clave que lo integran, quedando registrados los resultados y las conclusiones obtenidas.

El protocolo debe especificar los pasos críticos, su calendario y los criterios de aceptación. Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por el responsable del proceso y aprobado por el responsable sanitario.

Debe prepararse un reporte que haga referencia al protocolo de validación, que reúna los resultados obtenidos, comentando acerca de cualquier desviación observada y mencionando las conclusiones, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias. Los reportes de Validación deben ser al menos aprobados por el responsable del proceso y por el responsable sanitario y por último deberán ser archivados. ^{6,7,8}

Debe existir un comité multidisciplinario responsable de coordinar e implementar un plan maestro y todas las actividades de validación a seguir. Deben existir equipos conformados por expertos (**profesionales farmacéuticos**, expertos en equipos e instalaciones, etc.) en los diferentes aspectos a validar. ^{6,7,8}

El PMV (Plan Maestro de Validación), debe ser un documento conciso y claro que incluya al menos:

- 1) Procesos de producción de las mezclas estériles..
 - 2) Procesos de limpieza y sanitización de instalaciones, materiales y equipos.
 - 3) Equipo de producción y control de calidad.
 - 4) Sistemas informáticos: programas o aplicaciones de computación que impactan a la calidad y el control de la mezcla.
 - 5) Sistemas críticos.
 - 6) Proveedores.
 - 7) Métodos analíticos.
 - 8) Personal.
 - 9) Instalaciones.
- Materiales. ^{6,7,8}

El PMV debe contener datos de:

- 1) Estructura organizacional para las actividades de validación.
- 2) Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos de preparación.
- 3) Formatos para protocolos y reportes.
- 4) Planeación y programación.
- 5) Control de cambios.
- 6) Referencia a documentos existentes. ^{6,7,8}

El PMV debe indicar:

- 1) Vigencia.
- 2) Alcance.
- 3) Objetivos.
- 4) Mantenimiento del estado validado (revalidación).
- 5) Documentación.

El responsable sanitario del centros de mezclas determina las actividades de validación necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones. Debe utilizarse un enfoque de análisis de riesgos para evaluar el alcance de la validación. Todas las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computarizados, que impacten en la calidad y control de las mezclas, deben estar calificados y los métodos de limpieza deben validarse.^{6,7,8}

Los criterios utilizados para evaluar y acreditar el servicio en los centros de mezclas intravenosas para análisis de estructura son :

- Existencia de una zona específica para la preparación o manipulación de MIV.
- Sistemas que garanticen un ambiente limpio para la manipulación de las MIV: área estéril, flujo laminar o sistema de aislamiento.
- Equipos y materiales necesarios para garantizar la esterilidad y calidad del producto final.
- Personal calificado.

Los criterios utilizados para evaluar y acreditar el servicio en los centros de mezclas intravenosas para análisis del proceso son:

- La preparación de MIV se realiza en ambiente limpio y siguiendo técnicas asépticas de manipulación.
- Existen normas escritas de trabajo en flujo laminar y manipulación de medicamentos.
- Existe protocolo para elaboración de MIV.
- El farmacéutico analiza las prescripciones garantizando composición y estabilidad de las MIV.
- Se selecciona la solución IV en función de las características del medicamento y la situación clínica del paciente.
- El tipo de envase garantiza la estabilidad del medicamento en solución.
- Las MIV prescritas se transcriben en hojas de elaboración de MIV. La hoja de elaboración contiene la siguiente información:

1. Datos de identificación del paciente.
2. Composición cualitativa y cuantitativa de la mezcla.
3. Datos de conservación: envase, condiciones y caducidad.
4. Datos de administración: vía, hora de aplicación y velocidad de infusión.
5. Identificación del responsable de la elaboración.^{6,7,8}

Todo MIV va identificada con:

1. Datos del paciente.
2. Identificación de la mezclas: composición cuali-cuantitativa.
3. Datos de conservación: condiciones y caducidad.
4. Instrucciones de administración: vía, hora y velocidad de infusión.
5. Se realiza comprobaciones de mezclas preparadas para detectar posibles cambios físicos.

- Existe un registro de MIV preparadas y dispensadas.
- El sistema de distribución de las MIV garantiza las cualidades del medicamento hasta su aplicación al paciente.
- El sistema de distribución de las MIV está integrado al sistema de distribución de medicamentos en el hospital.
- Las MIV no administradas retornan a la farmacia (disponibilidad de sistema de recuperación de MIV no utilizadas).^{1,2,7}

15.1. CALIFICACIÓN.

14.1.1. Calificación de diseño (CD).

La primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipo es la CD. El cumplimiento del diseño con lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

14.1.2. Calificación de instalación (CI).

La CI debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado. La CI incluye, pero no se limita, a lo siguiente:

1. Construcción o modificación de áreas.
2. Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería.
3. Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor.
4. Requerimientos de calibración.
5. Verificación de los materiales de construcción.
6. El cumplimiento de la instalación con lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.^{6,7,8}

14.1.3. Calificación operacional (CO).

La CO debe seguir a la CI, esta incluye, pero no se limita, a lo siguiente:

1. Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño.

2. Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso".
3. La terminación de una CO satisfactoria debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del personal y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una "liberación" formal de las instalaciones, sistemas y equipo.
4. El cumplimiento de la operación con lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

14.1.4. Calificación de ejecución (CE).

La CE debe seguir a la terminación satisfactoria de la CI y la CO. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO.

La CE debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos de mezclado. La CE debe incluir, mas no limitarse, a lo siguiente:

1. Pruebas, materiales utilizados en las mezclas que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos.
2. El cumplimiento de la ejecución o desempeño con lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.
3. Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia que asegure el cumplimiento de los parámetros y límites de operación de las variables críticas. Adicionalmente, deben documentarse los procesos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y de capacitación del personal.

La calificación debe estar concluida antes de realizar la validación. Estas normas de calidad para la elaboración de las mezclas intravenosas deben asegurar que:

- a) Las instalaciones y equipamiento deben estar calificados, de acuerdo a la legislación vigente del país, o normas Internacionales aplicables.
- b) Las operaciones de producción y control de calidad estén claramente especificadas en protocolos de preparación de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura y que las mismas estén validadas.
- c) Las responsabilidades del personal involucrado en el proceso estén claramente especificadas.
- d) Todo el personal debe ser capacitado y que estas capacitaciones sean registradas.
- e) Se implementen medidas necesarias para el abastecimiento y utilización de insumos y medicamentos.

Se realicen todos los controles necesarios durante todo el proceso de preparación, con esto, el proceso de preparación será controlado, principalmente en sus puntos críticos.

- f) Existan las condiciones adecuadas para garantizar que las mezclas intravenosas sean almacenadas, dispensadas y administradas de forma que su calidad se mantenga íntegra hasta la fecha de caducidad.

Se aplique un procedimiento de auto inspección y/o auditoría de la calidad (check-list) que evalúe periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de gestión de la calidad. ^{6.7.8}

La Garantía de Calidad comprende las siguientes etapas relevantes y críticas: conformidad continua, certificación y validación del equipamiento (instalación, operación y desempeño), a través de los siguientes ensayos:

- a. Área limpia (contaje de partículas, integridad y estanqueidad de los filtros, calidad del aire y diferencial de presión entre las salas).
- b. Equipo de flujo unidireccional (velocidad y uniformidad, integridad y estanqueidad de los filtros y su instalaciones, calidad del aire, conteo de partículas, test de humo —visualización del flujo del aire).
- c. Monitoreos ambientales de las diferentes áreas y ambientes.
- d. Monitoreo de los procesos de preparación, tales como: técnica aséptica de preparación y controles de proceso durante la preparación y control de calidad del producto terminado.
- e. Aplicación de un programa de Garantía de Calidad en: almacenamiento, dispensación y administración.
- f. Capacitación del Personal y vestimenta del personal. La capacitación debe ser registrada. ^{1.2.7.8}

15.2. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MEZCLADO.

La validación del proceso debe completarse antes de la distribución y venta del producto. Un mínimo de tres corridas consecutivas con resultados satisfactorios son necesarios para considerar validado el proceso. Durante la validación deben controlarse y monitorearse los parámetros críticos.

Las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar deben estar calificados. El personal que participe en las actividades de validación debe estar capacitado. ^{6.7.8}

Se deben calificar las habilidades del personal del centro de mezclas para prepararlas asépticamente, utilizando validaciones de llenado con medios de cultivo líquidos estériles que cumplan con la prueba de promoción de crecimiento. Esta prueba de llenado es utilizada para evaluar la calidad de las manipulaciones asépticas del personal del centro de mezclas. Las pruebas deben ser representativas de las condiciones más demandantes o estresantes al preparar mezclas. La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible.

Los procesos deben ser objeto de revalidación semestral con al menos una corrida y el personal recalificado anualmente, para asegurar su reproducibilidad. ^{6.7.8}

15.3. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA.

La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de un procedimiento o método de limpieza (revisar anexo 8).

15.4. VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTACIONALES.

Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:

1. Recepción y envío de órdenes de mezcla.
2. Transferencias de materiales y producto.
3. Disposición de materiales y producto.
4. Control de mezclado.
5. Control de acondicionado y distribución.^{6,7,8}

15.5. VALIDACIÓN DE INSTALACIONES.

MONITOREO DE AGUA.

El agua debe monitorearse periódicamente en diferentes puntos de muestreo para detectar contaminación química, microbiológica y endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada.

Deben realizarse y registrarse los controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable y agua de calidad farmacéutica, con la frecuencia necesaria.^{6,7,8}

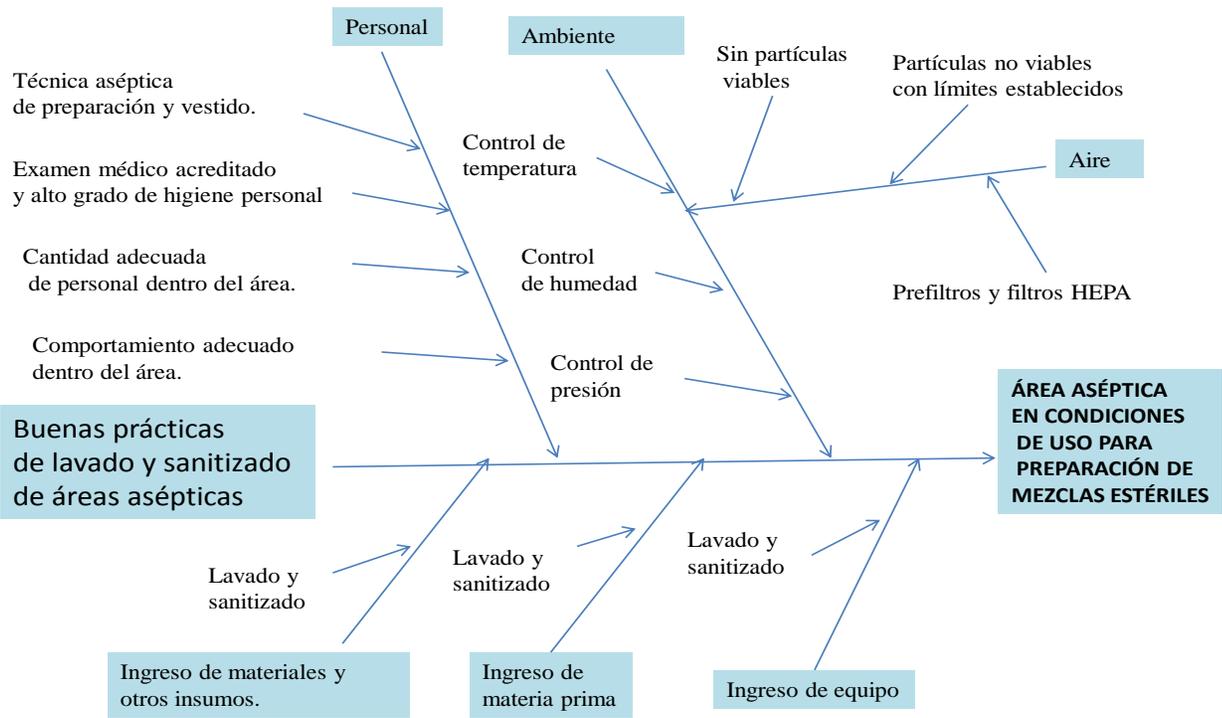
MONITOREO MICROBIOLÓGICO DE LAS ÁREAS.

Se deben realizar controles microbiológicos de las distintas áreas en funcionamiento y documentarlos. Los resultados deben incluirse en la documentación del lote para su evaluación al momento de la liberación del producto terminado.

Deben realizarse controles microbiológicos de acuerdo al programa y procedimientos establecidos, para garantizar la calidad de aire de las áreas de producción y se deben mantener los registros respectivos.

El diseño de las áreas debe garantizar que se alcancen los niveles de calidad del aire en funcionamiento o en reposo. Se debe controlar también regularmente la calidad de aire respecto a la cantidad de partículas.^{1,2,7}

COMO CONSEGUIR LAS CONDICIONES AMBIENTALES NECESARIAS DE UN ÁREA ASÉPTICA.



ESQUEMA 7. Diagrama de secuencia con los parámetros a cuidar para obtener la calidad ambiental necesaria para la preparación de MIV.

Tabla 2. Límites permitidos para el monitoreo microbiológico de microorganismos en áreas asépticas.

GRADO DE ÁREA	Máximo número de microorganismos viables permitidos			
	Muestra de aire (ufc/m ³)	Placas de sedimentación (diámetro 90mm) ufc/4 horas (*)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	Impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A	<3	<3	<3	<3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(*) Las placas de sedimentación individuales deben exponerse no menos de cuatro horas.

Debe establecerse límites de alerta, si estos se superan se deben adoptar medidas correctivas según los resultados del monitoreo.

Durante las operaciones de producción, las áreas limpias deben monitorearse mediante el conteo microbiano de aire y superficie a intervalos programados. Cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho monitoreo debe ser más frecuente para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Debe tenerse en cuenta los resultados del monitoreo, para la posterior autorización de los lotes producidos. Después de la validación de los sistemas de sanitización o limpieza es conveniente efectuar controles, aún cuando no se efectúen operaciones de producción.^{6,7,8}

La calidad del aire en los cuartos limpios y vestidores se debe evaluar por personal calificado para que cumplan con los requerimientos de calidad cada 6 meses y cada vez que haya modificaciones. Estos registros se mantienen y revisan por el responsable sanitario del centro de mezclas.^{14,16,17}

PROGRAMA DE MONITOREO MICROBIOLÓGICO.

Un programa de monitoreo microbiológico ambiental es fundamental para evaluar la eficiencia de los procedimientos de limpieza, sanitización y procesos operacionales. Otro objetivo es obtener información sobre la calidad de las áreas limpias y los ambientes controlados y generar acciones correctivas necesarias.

Los microorganismos en general son organismos unicelulares, pero no se presentan como células aisladas en suspensión en el aire. Frecuentemente los microorganismos están asociadas en grupos a las partículas de tamaño 10 – 20 µm. Por lo tanto, si bien el recuento de partículas no viables es necesario, no nos da información apropiada del nivel de la contaminación microbiológica de las áreas limpias y ambientes controlados.^{14,16,17}

PROCEDIMIENTO PARA MUESTREO MICROBIOLÓGICO:

SELECCIÓN DEL LUGAR DE TOMA DE MUESTRA.

Un programa de monitoreo microbiológico ambiental es fundamental para obtener informaciones sobre la calidad de áreas limpias y ambientes controlados. Sin embargo, el monitoreo está restringido a la contaminación por bacterias y hongos puesto que, los otros tipos de microorganismos no son controlados por los procedimientos tecnológicos habituales de áreas limpias, todavía.

Definición de monitoreo: evaluación continua o periódica de la calidad de un medio, o de sus características. El hombre es una de principales fuentes de contaminación microbiológicas en áreas limpias y ambientes controlados. Los microorganismos se originan tanto de las partes internas como de las partes externas del cuerpo humano.^{14,16,17}

Es fundamental la evaluación y verificación de la técnica aséptica utilizada por las personas involucradas en la preparación así como de la adecuación de los procesos y procedimientos, la evaluación y adecuación del ambiente de manipulación es esencial. Para evaluar la calidad del aire se mide el número total de las partículas y del número de microorganismos viables encontrados en el ambiente controlado del área de manipulación.^{14,16,17}

Para hacer el monitoreo ambiental:

- a. Es fundamental tener un programa de monitoreo microbiológico ambiental que provea información sobre la calidad de las áreas limpias y ambientes controlados.
- b. El programa de monitoreo microbiológico ambiental tiene por objeto evaluar la eficiencia de los procedimientos de limpieza, sanitización y procesos operacionales.
- c. Las áreas limpias y ambientes controlados deben estar certificadas conforme a la norma oficial en vigor .
- d. Asegurar operaciones adecuadas de acuerdo a especificaciones físicas para generar una alta probabilidad de que el estatus microbiológico sea el apropiado para los procesos asépticos.
- e. El programa debe proveer información suficiente sobre la conformidad de las áreas y generar las acciones correctivas necesarias.^{14,16,17}

PLAN DE MUESTREO MICROBIOLÓGICO.

La implantación de un programa microbiológico de monitoreo, comprende: plan de toma de muestra, que contemple frecuencia y puntos de toma de muestra, selección de equipamientos de muestreo, medios de cultivo apropiados y técnicas adecuadas del laboratorio para la preparación, manipulación y evaluación de las muestras recolectadas, junto con establecer acciones correctivas cuando los límites de acción se excedan.^{14,16,17}

También se debe evaluar el grado de criticidad de los puntos de muestreo, basándose en el análisis de riesgo. Los puntos críticos son aquellos que están más cerca o en contacto con el producto (por ejemplo: aire comprimido y gases, equipamientos y accesorios, instrumentos, etc.) como también donde hay movimiento muy intenso de personas.

En contrapartida, los puntos no-críticos son los que no entran en contacto con el producto (piso, paredes, techo, mesadas de apoyo, etc.). Es importante tener en cuenta las limitaciones inherentes al muestreo, ya que el simple acto de muestreo, puede perturbar el ambiente y causar datos erróneos.^{14,16,17}

Otro factor relevante es la naturaleza del proceso productivo, esto es; proceso aséptico o esterilización final. En la preparación de nutrición parenteral se utiliza proceso aséptico que es más crítico que esterilización final.

Cuando se implanta un programa de control ambiental el objetivo primordial es confirmar que en el área de trabajo haya niveles deseables de carga microbiana. Otro de los objetivos es la obtención de datos históricos, a través del monitoreo rutinario. De esta manera se evaluará la eficiencia de los procedimientos operacionales propuestos y se analizarán las fluctuaciones de la carga microbiana con la relación de niveles de alerta o de acción. El monitoreo debe incluir: cuantificación del contenido microbiano del aire, aire del compresor del área crítica, superficies, equipos, recipientes de sanitización, pisos, paredes, mesas de trabajo e indumentaria del personal (ej: batas y guantes).^{14,16,17}

A continuación se definen diferentes niveles microbianos:

Definición de nivel de alerta. Nivel de microorganismos especificados a través de un procedimiento patrón que cuando es sobrepasado requiere una investigación inmediata.

Definición de nivel de acción. Nivel de microorganismos especificados a través de procedimiento patrón que cuando superado requiere una investigación inmediata y subsiguiente acción correctiva, ambos deben ser debidamente documentados.

Definición de procedimiento. Descripción de cómo las operaciones deben ser realizadas, de los cuidados que serán tomados, de las responsabilidades involucradas y de las acciones correctivas que serán ejecutadas para un determinado proceso, para obtener la estandarización y eliminación de los errores.^{14,16,17}

Los factores relevantes del plan de muestreo ambiental son:

- a. Selección del lugar de toma de muestra.
- b. Frecuencia de muestreo.
- c. Cantidad de muestras necesarias.
- d. Volumen de aire de la muestras.
- e. Tamaño del área muestreada.
- f. Momento del muestreo.
- g. Instrumento de medición calibrado.

Selección de lugar de colecta. El lugar de muestreo corresponderá a los puntos determinados como críticos. Se deben identificar los sitios de muestreo seleccionados de acuerdo a un análisis de riesgo.

Es importante establecer niveles de alerta y acción. Generalmente los niveles de alerta se basan en antecedentes históricos obtenidos en la operación de rutina.

Frecuencia de muestreo. Dependerá cuán críticos son los puntos determinados y de la naturaleza del proceso productivo.

Cantidad de muestras necesarias. Dependerá del grado de criticidad y del tamaño del área, el objetivo es obtener una representatividad estadística.

Tamaño del área muestreada. El número de puntos de toma de muestra debe ser proporcional al tamaño del área. Cuanto mayor es el área, mayor el número de puntos.

Momento de muestreo. Es de suma importancia ya que se tienen que considerar los momentos críticos de la producción.

Instrumento de medición calibrado. Si no se cuenta con los equipos de muestreo en óptimas condiciones arrojarán falsos resultados.²⁸

15.6. VALIDACIÓN DE EQUIPO.

Se debe realizar la calibración de instrumentos de medición, y dispositivos de registro o cualquier otro, que garantice la calidad de los productos. Esta calibración debe ser a intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contenga como mínimo: frecuencias, límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones preventivas y correctivas.

Los instrumentos que no cumplan con las especificaciones establecidas no deben usarse. Deben mantenerse registros escritos de esas inspecciones, verificaciones y calibraciones.

Las calibraciones para cada equipo y dispositivos de seguimiento y medición deben realizarse usando patrones de referencia certificados. Se debe contar con un sistema de calibración periódica y verificación externa de los equipos.^{35,36}

MONITOREO DE CALIDAD EN EL EQUIPAMIENTO DEL CENTRO DE MEZCLAS.

CONTROL DE EQUIPAMIENTOS:

CALIBRACIÓN: Este proceso se debe realizar a lo menos una vez al año y cada vez que se realicen traslados o cambios en el equipamiento o áreas o cuando existan dudas en las mediciones rutinarias. Debe ser realizado por una empresa externa que tenga sus instrumentos de medición con certificación vigente.^{35,36}

EQUIPAMIENTO DE FLUJO UNIDIRECCIONAL.

ENSAYO DE INTEGRIDAD Y OBSTRUCCIÓN DEL FILTRO HEPA: Se realiza para verificar la integridad del filtro y la obstrucción de las juntas del filtro HEPA con el marco de cabina y las posibles fugas puntuales del filtro HEPA en su superficie total y uniones.^{35,36}

ENSAYO DE CONTAJE DE PARTÍCULAS: Se realiza para determinar si el número de partículas está de acuerdo con la clase esperada, diseñada y se realiza tanto en la campana de flujo laminar, área de preparación, exclusiva y vestidor véase figura 7. ^{35,36}



FIGURA 7. VALIDACIÓN DE ÁREAS ASEPTICAS. CONTEO DE PARTÍCULAS.

ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE AIRE: Se realiza para verificar el correcto funcionamiento de los filtros HEPA y del motor de la cabina, a través de un instrumento llamado Anemómetro, el cual indica la velocidad del flujo laminar en m/seg. Se prueba dividiendo el filtro en 3 partes iguales hacia arriba y en 3 ó 4 partes iguales hacia el lado, dependiendo del ancho de ésta y determinando la velocidad y uniformidad del aire entregado por la misma. ^{35,36}



FIGURA 8. ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE AIRE (VERIFICACIÓN DEL CORRECTO FUNCIONAMIENTO DE LOS FILTROS HEPA).

CALIBRACIÓN PERIÓDICA DE BALANZAS: utilizadas para el control gravimétrico, de acuerdo a las especificaciones del fabricante.

CONTROL PERIÓDICO DEL SISTEMA AUTOMATIZADO DE LLENADO. De acuerdo a las especificaciones del fabricante.

CALIBRACIÓN DEL pH-METRO. De acuerdo a las especificaciones del fabricante.

CALIBRACIÓN DEL OSMOMETRO. De acuerdo a las especificaciones del fabricante.^{35,36}

15.7. VALIDACIÓN DE MATERIALES.

Todos los materiales deben ser sometidos a pruebas de uso. En cada entrada de material se comprobará la integridad de los recipientes y sus cierres, así como la correspondencia entre la nota de entrega y las etiquetas del proveedor.

Se deben tomar muestras, estadísticamente representativas, de cada ingreso de materiales para su análisis de calidad.

15.8. CONTROL DE CALIDAD EN ALMACENAMIENTO, DISPENSACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

ALMACENAMIENTO. Para efectuar el almacenamiento, las materias primas y dispositivos médicos deben cumplir con los siguientes requisitos:

- a) Ser recibidas e ingresadas de acuerdo a las especificaciones para cada una de ellas, escritas por el equipo de gestión de calidad, al cual debe pertenecer el farmacéutico responsable.
- b) Al ingresarse para su almacenamiento, deberá registrarse:
 1. Nombre de la materia prima.
 2. Procedencia (proveedor).
 3. Número de lote.
 4. Fecha de caducidad.

Si no cumple con las especificaciones necesarias, la materia prima debe ser rechazada.

- c) El proveedor de las materias primas y otros materiales de uso médico deben ser certificados.
- d) Exigir el certificado de análisis de calidad de cada lote de la materia prima y de los otros materiales de uso médico.^{35,36}

Estos deben almacenarse en un lugar apropiado de acuerdo a las exigencias de almacenaje de cada producto, de uso exclusivo, con control y registro de temperatura y humedad. Deberán protegerse de la luz aquellos productos que lo requieran. Se recomienda una inspección periódica del stock almacenado. Cualquier anomalía debe ser registrada.

Para las materias primas que requieran refrigeración, las condiciones de almacenamiento deben incluir la supervisión y documentación diaria de los refrigeradores, para asegurar que mantienen su temperatura entre 2° y 8 °C. y la inspección de todos los lugares de almacenamiento al menos una vez al mes.^{1,2,3}

15.9. VALIDACIÓN DE PERSONAL.

CAPACITACIÓN DEL PERSONAL.

El hombre es una de las principales fuentes de contaminación microbiológica en salas limpias y en ambientes controlados. Estos microorganismos son propios tanto de las partes internas como externas del cuerpo humano. Cuando se establezca un programa de control de contaminación, es esencial adoptar barreras adecuadas para controlar y controlar la constante emisión de poblaciones microbianas por el personal operacional.^{1,2,7}

A pesar de que el vestuario actúa como barrera protectora, algunos microorganismos traspasan el tejido, y se hace indispensable que existan procedimientos padrones de área limpia para reforzar que la diseminación de microorganismos sea eliminada. Por lo tanto, la parte más importante es el entrenamiento del personal que trabaja en área limpia para garantizar la calidad de la mezcla intravenosa. Se debe contar con un programa de capacitación formal y continuo, de forma didáctica y práctica que entrenen y evalúen la competencia a través de pruebas escritas o prácticas, o ambas.^{1,2,7}

La capacitación debe incluir:

1. Instrucciones sobre los principios básicos de técnica aséptica y la relación de la manipulación y procedimientos de elaboración con las fuentes de contaminación potencial de los productos.
2. Instrucción sobre los principios básicos de microbiología, fisiología microbiana, desinfección y saneamiento.
3. Capacitación adicional para efectuar la recolección de los datos del control ambiental.
4. Entregar el conocimiento de los procedimientos operativos estándares referentes a medidas correctivas que se toman cuando las condiciones ambientales así lo requieran.
5. La enseñanza de las políticas de cumplimiento reglamentario y las responsabilidades de cada individuo, en lo que se refiere a buenas prácticas de preparación (BPP).
6. Toma de conciencia sobre el concepto que la principal fuente de contaminación es el personal por lo que se debe enfatizar la importancia de una buena higiene personal y una atención cuidadosa a los detalles de los procedimientos sobre la indumentaria aséptica que usa el personal, una vez que entra al área limpia, así como también a su cuidado mientras se trabaja en ella. El control de contaminación microbiana del personal de trabajo, constituye uno de los elementos clave del programa de control ambiental.
7. La capacitación deberá ser: programada, evaluada periódicamente y registrada.^{1,2,7}

El establecimiento debe contar con un procedimiento establecido de muestreo microbiológico de personal, manos, uniforme y otros. El personal que participe en las actividades de validación debe estar capacitado. Se deben calificar las habilidades del personal del centro de mezclas para prepararlas asépticamente, utilizando validaciones de llenado con medios de cultivo líquidos estériles que cumplan con la prueba de promoción de crecimiento. Esta prueba de llenado es utilizada para evaluar la calidad de las manipulaciones asépticas del personal del centro de mezclas. Las pruebas deben ser representativas de las condiciones más demandantes o estresantes al preparar mezclas.^{1,2,7}

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PREPARACIÓN (LLENADO ASÉPTICO).

El personal de preparación debe aprobar pruebas documentadas de llenado aséptico inicialmente; esta evaluación se debe de repetir al menos una vez al año.

El personal de preparación que no apruebe las pruebas documentadas, o cuyos viales presenten una gran cantidad de UFC, se debe volver a capacitar y evaluar inmediatamente, para asegurar la corrección de las deficiencias respecto a las prácticas asépticas.

El empleo de medios de cultivo que estimulan el crecimiento bacteriano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, “llenado aséptico”), constituye un factor importante de la comprobación general de un proceso aséptico. Los medios de cultivo utilizados deben prepararse de acuerdo con la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos) suplementos vigentes. Debe realizarse la prueba de promoción de crecimiento de acuerdo con la FEUM utilizando controles negativos como testigos durante el uso de los medios de cultivo.^{1,2,7}

Estos llenados deben reunir las siguientes características:

- a) Debe simular lo más fielmente posible operaciones reales teniendo en cuenta factores tales como: complejidad de las operaciones, número de empleados que están trabajando y el tiempo de duración.
- b) Debe ser posible que en el (los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos incluyendo aquellos que no se esperarían encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado.
- c) Debe incluir número suficiente de unidades de producción para que se tenga alto grado de seguridad de que si existieran niveles bajos de contaminación podrían ser detectados.

Se recomienda la inclusión de un mínimo de simulaciones adecuado, proporcional a la producción diaria de cada establecimiento. Se debe procurar llegar al nivel 0 de crecimiento debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra posterior a 0.1% de unidades contaminadas. Toda contaminación debe ser investigada. Los llenados asépticos deben repetirse a intervalos regulares, y siempre que tenga que efectuarse una comprobación como resultado de alguna alteración significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado. Se recomienda hacerlo en un período de 6 meses.^{1,2,7}

La validación del proceso aséptico entonces se puede realizar por el procedimiento de “llenado con medios de cultivo”, el mismo consiste en realizar una simulación de un procedimiento aséptico a través del uso de medios de cultivo procesados de una manera similar al procesamiento de las mezclas intravenosas y empleando el mismo sistema de envase y cierre o sellado. De esta manera se puede evaluar la habilidad del personal, este procedimiento debe repetirse periódicamente. Se debe considerar lo siguiente:

- a) El procedimiento de llenado con medios de cultivo.
- b) La selección del medio de cultivo.
- c) El tiempo y la temperatura de incubación de la bolsa llenada con medio de cultivo.
- d) La inspección de las unidades llenadas.
- e) La documentación requerida, la interpretación de resultados y las posibles medidas correctivas requeridas.^{1,2,7}

Procedimiento de llenado con medios de cultivo.

Las pruebas de llenado con medios deben representar las condiciones más exigentes, difíciles o desfavorables con las que el personal puede encontrarse durante la elaboración de las mezclas intravenosas.

La selección del medio de cultivo.

Se puede emplear un medio multifuncional enriquecido que permita el desarrollo de bacterias y hongos como por ejemplo: “medio líquido de soya tripticasa”, que se ha controlado para la promoción de crecimiento con una batería de microorganismos indicadores a un nivel por debajo de 100 ufc/unidad.^{1,2,7}

La temperatura y tiempo de incubación.

La temperatura de incubación de las bolsas o bolos llenados con el medio de cultivo es de 25° a 35°C. y el tiempo que deben permanecer en incubación es de 14 días.

Inspección de las unidades llenadas.

Después del período de incubación, se deben inspeccionar los envases conteniendo el medio, para detectar si hubo crecimiento, si el medio desarrolla una turbidez visible dentro de los 14 días, significa que no ha pasado la prueba. Los microorganismos aislados durante el llenado de medios, se deben identificar por género y cuando sea posible por especie, con el objeto de investigar las fuentes de contaminación.^{1,2,7}

Se sugiere realizar tres operaciones de llenado con medios de cultivo durante la validación inicial del proceso de llenado aséptico y revalidar con una frecuencia mínima de 1 llenado semestral sin contaminación.²⁸

Control de cambios.

Cuando haya cambios significativos a los programas y sistemas mencionados debe llevarse a cabo una recalificación o revalidación. Cuando se adopte una nueva fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que las modificaciones realizadas dan como resultado un producto que consistentemente posee la calidad exigida.

Debe validarse las modificaciones importantes del proceso de producción incluyendo cualquier cambio en el equipo, condiciones de las áreas de producción o en los materiales que puedan influir en la calidad del producto o en la reproducibilidad del proceso.^{1,2,7}

Debe existir un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que impactan a la preparación y calidad de las mezclas. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones al proceso.

Debe existir un PNO que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: medicamentos, insumos, materiales de envase, especificaciones, procedimientos, procesos de mezclado, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de computo. Todos los cambios deben ser aprobados por el responsable sanitario.^{1,2,7}

15.10. DESVIACIONES O NO CONFORMIDADES.

Debe existir un PNO que establezca que todas las desviaciones o no conformidades a especificaciones y procedimientos sean investigadas, evaluadas, documentadas y corregidas.

La investigación debe extenderse a otras mezclas que puedan estar asociadas con la desviación. Debe emitirse un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento.

Todos los reportes de desviaciones o no conformidades deben ser aprobados por el responsable de la Unidad de preparación y el responsable sanitario antes de decidir el destino final de la mezcla involucrada.^{1,2,7,8}

Devoluciones.

Debe existir un PNO para el control de los productos devueltos que considere como mínimo:

- Que deben ponerse en retención temporal y ser evaluados por control de calidad para determinar si deben destruirse.

- Registros de recepción, evaluación y destino.

QUEJAS.

Debe existir un PNO para el manejo de quejas que considere como mínimo:

1. La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.
2. La necesidad de identificar la causa de la queja.
3. Definición de las actividades a realizar respecto al problema.
4. Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo.
5. La forma de notificar al cliente, en su caso.
6. Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas.^{1,2,7}

15.11. AUDITORIAS TÉCNICAS DE CALIDAD.

Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.

Las auditorías internas deben cubrir todos los puntos incluidos en el proyecto de NOM 249.

Las auditorías externas incluyen a proveedores y prestadores de servicios que impacten a la calidad y control de la mezcla, conforme a lo establecido en el PNO correspondiente y en lo aplicable en el proyecto de NOM 249.

Debe existir un PNO que describa el sistema de auditorías, que incluye al menos:

1. Un programa.
2. Selección, capacitación y calificación de auditores.
3. Evidencia documentada de las auditorías y su seguimiento.
4. Efectividad de las acciones correctivas tomadas.

15.11.1. AUDITORIAS INTERNAS.

El establecimiento fabricante debe realizar autoinspecciones y auditorías periódicas.

Se debe definir un procedimiento y un programa de autoinspección para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y emitir un informe que incluya las evaluaciones, resultados, conclusiones y las medidas correctivas recomendadas.

Todas las recomendaciones, referentes a medidas correctivas, deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento y cumplimiento de las acciones correctivas.^{1,2,7,8}

La autoinspección debe efectuarse en forma regular por lo menos una vez al año. Se podrán hacer en forma parcial, garantizando que a lo largo de un año, todos los departamentos del establecimiento fabricante han sido auditados

El personal asignado para realizar la autoinspección debe ser un grupo de expertos en sus respectivos campos y tener conocimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura con el fin de evaluar de forma objetiva todos los sistemas.

Para realizar autoinspecciones se podrán utilizar las normas vigentes del país.

AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORIAS DE CALIDAD.

El programa de autoinspección debe ser diseñado para detectar cualquier inconveniente en la implementación de las BPF y para recomendar las acciones correctivas necesarias. Las autoinspecciones deben ser realizadas rutinariamente y tal vez, realizarse en ocasiones especiales, por ejemplo: desvíos a las especificaciones.

El equipo responsable para la autoinspección debe consistir en personal que pueda evaluar la implementación de las BPF objetivamente. Se deben implementar todas las recomendaciones para la toma de acciones correctivas.^{1,2,7,8}

El procedimiento para la autoinspección debe ser documentado y debe existir un programa de continuidad efectiva.

Elementos para la autoinspección: Estos pueden incluir cuestionarios sobre requerimientos de las BPF que cubran al menos los siguientes puntos:

- a. Personal.
- b. Instalaciones que incluyan las destinadas al personal.
- c. Mantenimiento de edificios y equipamiento.
- d. Almacenamiento de materias primas y productos terminados.
- e. Equipamiento.
- f. Preparación y controles en proceso.
- g. Control de calidad.
- h. Documentación.
- i. Sanitización e higiene.
- j. Programas de validación y revalidación.
- k. Calibración de instrumentos o sistemas de medidas.
- l. Procedimientos de retiro de instituciones de salud
- m. Manejo de reclamos.
- n. Control de rótulos.
- o. Resultado de autoinspecciones previas y cualquier acción correctiva tomada.^{1,2,7,8}

EQUIPO DE AUTOINSPECCIÓN.

La dirección de la empresa debe designar un equipo de autoinspección formado por personas expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPF.

Pueden integrar dicho equipo personas del centro de preparación o personas ajenas a él.

Frecuencia de autoinspección.

La frecuencia debe ser establecida en un procedimiento operativo normalizado. La autoinspección debe realizarse, por lo menos, una vez al año.^{1,2,7,8}

REPORTE DE AUTOINSPECCIÓN.

Al finalizar se debe hacer un reporte que incluya:

- a) Resultados de autoinspecciones.
- b) Evaluación y conclusiones.
- c) Acciones correctivas recomendadas.^{1,2,7,8}

ACCIONES DE SEGUIMIENTO.

Debe existir un programa de seguimiento efectivo. La Dirección del centro de preparación debe evaluar tanto el reporte de la autoinspección como las acciones correctivas recomendadas.

AUDITORÍAS DE CALIDAD.

Podría ser conveniente complementar la autoinspección con una auditoría de calidad. Una auditoría de calidad consiste en un examen del sistema de gestión de la calidad y lo evalúa con un propósito específico de mejorarlo.

Una auditoría de calidad es conducida, generalmente por especialistas externos o independientes, o un equipo designado por la gerencia para este propósito. Tal auditoría también puede extenderse a proveedores y contratados.^{1,2,7,8}

15.11.2. AUDITORÍAS EXTERNAS.

Como complemento de las autoinspecciones se deben realizar auditorías de calidad, las cuales deben extenderse a los proveedores y contratistas.

La auditoria de la calidad puede ser realizada por expertos independientes al establecimiento fabricante o bien por un equipo designado por la administración específicamente con ese fin.

Se debe definir un procedimiento para la realización de auditorías para detectar cualquier deficiencia en la garantía de calidad y emitir un informe que incluya los resultados y conclusiones de la auditoría.^{1,2,7,8}

AUDITORIAS REGULADORAS.

Todo laboratorio fabricante queda sujeto a auditorias o inspecciones periódicas por parte de la Autoridad Reguladora.

En casos justificados, las autoridades sanitarias podrán verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura de los establecimientos fabricantes registrados.

Las autoridades reguladoras, podrán evaluar próximamente, a los establecimientos de dedicados a la preparación de mezclas estériles, con las normas actuales y con la nueva norma (próxima a ser aprobada) que se está tratando en este trabajo.^{1,2,7,8}

16. DISCUSIÓN.

La instalación de un centro de mezclas en México oscila entre los 3'000 000 y 6'000 000 de pesos, dependiendo de la capacidad instalada que se requiera; si se siguen los lineamientos establecidos en esta guía la inversión para cualquier empresa es redituable, ya que la ubica en un plano de desarrollo nacional e internacional, debido a la concordancia de especificaciones requeridas para el mismo giro en otros países.

Si los establecimientos dedicados a la preparación de mezclas estériles nutricionales y medicamentosas se rigen bajo las mismas condiciones, contando con un documento normativo que establezca los requisitos mínimos para ofrecer mezclas estériles de calidad sanitaria a los pacientes, como lo es el proyecto de norma 249, se favorecerá una competencia leal en el mercado que repercute en un beneficio para el consumidor (paciente) “más calidad y menor precio”. También se abre la posibilidad de inversión extranjera, y por ende mayores oportunidades de trabajo para los profesionales farmacéuticos.

La puesta en práctica de la información obtenida en esta guía, garantiza la calidad del servicio de salud prestado por los centros de mezclas estériles, debido a que está basada en los estándares más estrictos de las normas nacionales e internacionales referentes al tema.

Al establecer los requisitos mínimos necesarios para la preparación de mezclas estériles nutricionales y medicamentosas, se están evitando riesgos en la salud del paciente, ligados a malas prácticas de preparación, deficiencias en los procesos o instalaciones inadecuadas para el desarrollo de dicha actividad y se está asegurando la eficacia, seguridad y calidad de las mismas. Para que el paciente obtenga todos los beneficios que ofrece una terapia parenteral, es de vital importancia establecer los más estrictos parámetros de calidad desde la prescripción hasta la administración y reacción en el paciente.

Los beneficios de los consumidores al establecer lineamientos que garantizan que todas las mezclas estériles nutricionales y medicamentosas sean preparadas por personal profesionalista en la rama, en un ambiente adecuado, que tienen la dosis exacta de medicamento, que no representan riesgo de administración por estabilidad química o modificadas en su efectividad terapéutica, son precisamente el obtener un medicamento de calidad que garantice su pronta recuperación y no represente ningún riesgo. Siguiendo los lineamientos de operación expuestos en el presente trabajo se evitan también, los riesgos que corre el personal, por el manejo de medicamentos como penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, medicamentos de origen biológico y otros considerados como de alto riesgo.

Por todo lo visto en el presente trabajo, es necesario recalcar que es indispensable para un buen funcionamiento, la participación del profesional farmacéutico en la mayoría de los procesos involucrados en un centro de mezclas. Una vez que se empiece a legislar el funcionamiento de los centros de mezclas bajo las especificaciones de la norma, también el profesional farmacéutico es beneficiado, pues recuperará los lugares de trabajo de donde ha sido desplazado por personal técnico.

Resumiendo, la regulación con esta norma, traerá beneficios para los dueños de los establecimientos, personal que labora en ellos, clientes (Hospitales), y por supuesto a los pacientes que requieren terapia intravenosa.

17. CONCLUSIONES.

La presente guía logra abarcar todos los requerimientos establecidos en la NOM-249-SSA-1. Mezclas estériles; nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación, garantizando que los establecimientos que se basen en ella, cumplan la normatividad vigente antes las autoridades regulatorias.

Se establece que las Buenas Prácticas de Manufactura en todos los procesos de preparación de las mezclas estériles, garantizan la calidad de las mismas.

Se confirma que todas las actividades que realiza el farmacéutico en un centro de mezclas, no pueden ser realizadas por otro profesional de otras áreas o personal técnico, debido al perfil de conocimientos y capacidad adquirida durante su formación académica.

Los establecimientos al registrarse bajo los lineamientos de la norma, garantizan que todas las mezclas estériles nutricionales y medicamentosas son preparadas por personal profesionalista en la rama (farmacéutico), en un ambiente que garantiza que no se contaminen, que tengan la dosis exacta de medicamento, que no representan riesgo de administración por estabilidad química o modificadas en su efectividad terapéutica, así se otorga un servicio de calidad a los pacientes, se cuida el medio ambiente y se proporciona un ambiente laboral seguro al personal.

18. ANEXOS.

ANEXO 1. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.

Las buenas prácticas de fabricación establecen los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor. Estas son de observancia obligatoria en establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y productos biológicos para uso humano.

Si bien es un hecho que las buenas prácticas de fabricación incluyen desde la adquisición de la materia prima, hasta la dispensación de los productos terminados, pasando por todos los procesos intermedios y todos los departamentos involucrados, en este anexo solo lo enfocaremos a las buenas prácticas de fabricación en lo que corresponde solo a la manufactura y acondicionado de las mezclas intravenosas.^{7,8}

CONTROL DE PRODUCCIÓN.

CONSIDERACIONES GENERALES.

1. Cada lote de mezcla se debe controlar mediante la orden de producción verificada por personal autorizado.
2. La recepción de los materiales y materia prima a utilizar en la preparación de la mezcla intravenosa la debe realizar personal autorizado, quien después de verificar firmará de recibido.
3. La orden de producción correspondiente a cada mezcla debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la producción.
4. El área de trabajo debe estar libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes de mezclas procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.
5. Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa verificación y documentación de que el equipo y las áreas están limpios e identificados, de acuerdo con el PNO correspondiente.
6. El encargado del proceso debe verificar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad, de acuerdo con la orden de producción y/o al PNO correspondiente.
7. Las operaciones deben realizarse de acuerdo con la orden de producción y registrarse en la misma en el momento de llevarse a cabo.

8. La orden de producción debe indicar las operaciones que deben ser supervisadas. Esta orden de producción debe estar a la mano en todos los pasos y procesos de la mezcla intravenosa desde la recepción de la materia prima hasta la salida de producto terminado, en la actualidad se maneja por software vía red.
9. La orden de producción debe precisar los parámetros y controles del proceso que sean requeridos.
10. Los resultados de las pruebas y/o análisis realizados durante el proceso, deben registrarse en la orden de producción o anexarse.
11. Los encargados de producción y del área de calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de producción y definir las acciones conducentes.
12. Deben existir PNO's que garanticen la separación e identificación de las mezclas.
13. Deben realizarse controles durante el proceso que garanticen que el producto permanece dentro de especificaciones.
14. Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).
15. La producción de las mezclas estériles debe realizarse en áreas limpias a las que el personal, el producto y/o los materiales ingresen o salgan cumpliendo con los requisitos que establezca el PNO correspondiente a fin de evitar contaminación. Las áreas limpias deben mantenerse con el grado de limpieza que corresponda a su clasificación, recibiendo aire que haya pasado a través de filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción.
16. Una vez que el fármaco ingrese a áreas asépticas, debe de aspersar con el agente sanitizante en curso todos los materiales, estantes, insumos, equipo, aditivos y medicamentos a utilizarse.
17. El fármaco debe sanitizar el equipo y la CFL con una gasa impregnada con agente sanitizante, con movimientos unidireccionales que permitan tanto la remoción y eliminación de partículas viables y no viables.
18. Las diversas operaciones de preparación de las mezclas intravenosas, deben realizarse en zonas separadas dentro del área limpia (campanas de flujo laminar).^{7.8.9.14.34}

NORMAS DE TRABAJO EN LAS CFL.

- a) La puerta del recinto debe estar cerrada durante la elaboración de las nutriciones para evitar corrientes de aire y mantener las condiciones de asepsia.
- b) Se introducirá en la CFL todo el material estéril. La apertura del embalaje de jeringas se realizará por el extremo donde se sitúan las solapas. En el caso de las agujas se hará por el extremo opuesto al de las solapas, presionando por el lado de la punta de la aguja, y no por la base del cono, y apretando sobre el plástico para que se rompa el papel.
- c) El material se dispondrá en los laterales de la zona de trabajo y alejados entre 10 y 15 cm, tanto del borde exterior de la cabina como de la rejilla protectora del filtro HEPA, hay que procurar no ocupar más de un tercio de la superficie de la mesa de trabajo, dejando el área central libre para realizar manipulaciones.
- d) Una vez introducido, colocado y preparado todo el material es recomendable dejar unos cinco minutos antes de empezar a trabajar, para que el flujo laminar retire la posible contaminación transportada del exterior.
- e) Las operaciones se llevarán a cabo dentro del margen de seguridad (15 cm hacia dentro de la cabina), en el centro del área de trabajo. Durante el proceso de preparación de las mezclas el operador deberá tener en cuenta una serie de normas encaminadas a no alterar el flujo de aire y con ello la posible contaminación por partículas y /o microorganismos del ambiente de la cabina:
 - Minimizar los movimientos dentro y fuera de la cabina (no levantarse mientras no acabe la preparación de las mezclas, no sacar las manos de la cabina, no realizar movimientos bruscos dentro de la CFL, etc.).
 - Evitar trabajar con los codos apoyados en la superficie de la CFL.
- f) Si el operador tuviera alguna enfermedad leve deberá ser sustituido hasta su recuperación.
- g) Si el material se rompe dentro de la cabina se retirará cuidadosamente de la superficie de trabajo, evitando que queden restos y sin movimientos bruscos.
- h) Evitar la proyección de líquidos sobre el filtro HEPA, tanto cuando se abran las ampollas como cuando se ajuste el volumen de las jeringas.
- i) Al finalizar el trabajo, limpiar nuevamente la superficie de la cabina de trabajo.
- j) Desde el momento que el operador se coloca los guantes estériles no deberá entrar en contacto con material o sustancias no estériles.

- k) El asiento que se utiliza para trabajar deberá tener ruedas que permitan acomodarse, acercarse y alejarse de la zona de trabajo de la cabina sin necesidad del uso de las manos.
19. Verificar la integridad (esterilidad) de los materiales y medicamentos a utilizar (se verifica que estén herméticamente sellados, la integridad física y la fecha de caducidad).
 20. Manipular asépticamente puntos críticos en el proceso de elaboración.
 21. Realizar una técnica correcta de sanitización de puntos críticos (sitios de punción de viales de diluentes y medicamento, cuello de las ampollitas, etc.).
 22. La superficie de las ampollitas, viales deben desinfectarse con una gasa impregnada en alcohol etílico o isopropílico de 70° u otro agente sanitizante autorizado, al introducirlos en la CFL. La apertura de las ampollitas se hará con una gasa estéril colocada entre la ampollita y la mano del operador. Se deberá tener especial precaución con aquellas que contienen anillo marcado para autocorte en el cuello de la ampolla, ya que pueden contaminar las mezclas con partículas de vidrio o pintura. Es necesario entonces pasar los medicamentos o aditivos a través de filtros de 0.22 micrones.
 23. Mantener el flujo adecuado de aire dentro de las CFL (el acomodo de materiales, medicamento y equipo debe ser el adecuado para evitar modificar el patrón de flujo de aire que pueda poner en riesgo la esterilidad de las mezclas intravenosas). Todas las operaciones deben realizarse al menos a 15 cm del extremo frontal de la CFL. Esto es para evitar la contaminación del producto expuesto por el aire exterior a la campana que es por supuesto de menor calidad.
 24. Técnica correcta de punción de los viales de diluentes y medicamentos (Una punción manteniendo la aguja en un ángulo de 45° evita la producción de partículas de plástico en la mezcla intravenosa).
 25. Es necesario la utilización en todo momento de agujas con filtro para la obtención de los medicamentos o aditivos provenientes de ampollitas.
 26. La reconstitución de los aditivos y medicamentos utilizados tiene que ser total, esto asegura que la mezcla cumple con la dosis solicitada en la prescripción. Una vez que se agrega el aditivo al fluido, es importante homogeneizar la mezcla.
 27. Se colocan los sellos herméticos a las mezclas terminadas y se colocan en las trampas de salida de material.
 28. Antes, durante y después de la preparación de MIV se deben realizar chequeos para garantizar la identificación y comprobar las cantidades de los aditivos o fármacos y soluciones empleadas.

29. De la MIV preparada, se debe comprobar su integridad, ausencia de partículas, color apropiado (de acuerdo a los fármacos o aditivos utilizados) , ausencia de turbidez y volumen de la solución final.
30. La plancha de la CFL debe ser sanitizada constantemente durante la producción con gasas impregnadas con el agente germicida en turno.
31. Los guantes de látex estériles del personal que está manipulando las mezclas estériles deben ser cambiados constantemente y si se trata de mezclas de citotóxicos no olvidar que los guantes utilizados no son de látex sino de un material impermeable como el nitrilo.
32. Para este tipo de productos que se procesen por técnica de llenado aséptico debe cumplirse con los parámetros que se establezcan en un protocolo de prueba de simulación de proceso.
33. En las áreas limpias debe estar presente el mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos, en cuyo caso y en la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.
34. El personal que labora dentro de las áreas asépticas, debe evitar por completo movimientos bruscos que pueda alterar el patrón de flujo de aire y provocar una contaminación.
35. El personal empleado en estas áreas (incluyendo el de limpieza y el de mantenimiento) debe recibir capacitación en: conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas de preparación, reglas de higiene y otros temas específicos para la producción de mezclas estériles.
36. El material y diseño de la ropa que se utiliza en áreas asépticas debe ser confortable y generar el mínimo de partículas. La utilizada en el área aséptica debe ser previamente esterilizada.
37. El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de su diseño (flujo, velocidad, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura, biocarga y ruido).
38. Se debe contar con indicadores y/o alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, para tomar las medidas necesarias.
39. El equipo, los sistemas de aire, agua y esterilización, deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada.
40. Deben tomarse en cuenta los resultados del control ambiental durante las operaciones asépticas, para dictaminar un lote, como complemento al resultado analítico final.

41. Deben existir PNO's que establezcan tiempo límite entre:
 - a) La esterilización y la utilización de los materiales. (este tiempo es variable y depende de la potencia del germicida en turno).
 - b) El inicio y término del llenado de mezcla intravenosa si aplica (nutrición parenteral).
 - c) Tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas involucradas.
42. Después del llenado, los productos parenterales deben inspeccionarse para la detección de partículas y otros defectos de acuerdo con un PNO.
43. Los operarios que realicen la inspección para el control de partículas de productos estériles deben someterse a controles periódicos de agudeza visual.
44. Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos parenterales de acuerdo con un PNO. ^{7.8.9.14.34}

CONTROL DEL ACONDICIONADO.

1. Cada mezcla intravenosa preparada se debe controlar mediante una orden de acondicionamiento, verificada por personal autorizado.
2. Deben existir áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y/o productos.
3. Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que el equipo y las áreas estén limpios, libres de materiales ajenos e identificados conforme a PNO's.
4. El personal que intervenga en el acondicionamiento, debe usar la indumentaria indicada en el PNO respectivo.
5. Las operaciones de acondicionamiento se deben realizar de acuerdo con la orden respectiva y registrarse conforme se vayan llevando a cabo.
6. En la orden de acondicionamiento se deben indicar las operaciones que deben supervisarse.
7. Los controles que se lleven a cabo se deben indicar en la orden de acondicionamiento.

8. Los resultados de las pruebas realizadas durante el acondicionamiento (pH y osmolaridad) se deben registrar y anexar en la orden respectiva.
9. Los farmacéuticos encargados de acondicionamiento y del área de calidad deberán revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de acondicionamiento y definir las acciones conducentes.
10. Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe documentar el balance de los materiales y del producto. Las devoluciones, destrucciones y/o entrega de productos que procedan se deben realizar de acuerdo con PNO's.
11. La devolución de material impreso debe documentarse. Esta información complementa el expediente de la mezcla.
12. Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).

Las áreas utilizadas para la producción y acondicionamiento deben estar separadas y comunicarse entre sí de acuerdo con un orden que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimice el riesgo de confusión, se evite la contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la fabricación.

El acceso a las áreas de producción y acondicionamiento debe ser restringido y definido por rótulos visibles.^{7,8,9,14,34}

ANEXO 2. COMPORTAMIENTO Y CONTROL DE PERSONAL EN ÁREAS ASÉPTICAS.

Las áreas asépticas de una central de mezclas intravenosas son los espacios más críticos en función de su calidad ambiental y por lo tanto se debe mantener la misma, por lo tanto debe existir un PNO que especifique las lineamientos de comportamiento del personal que labore dentro de estos espacios.

En las áreas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante la producción aséptica. Las inspecciones y controles de las áreas deben realizarse desde afuera de las mismas para evitar una cantidad excesiva de personal.

El personal (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento), que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación relacionadas con la Buenas prácticas de manufactura de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. El ingreso de personas extrañas a las áreas estériles, que no hayan recibido dicha capacitación, debe ser restringido. El personal involucrado en la fabricación de preparaciones estériles debe mantener altos niveles de higiene y limpieza. También tienen la obligación de informar sobre cualquier situación de salud que pueda influir en las condiciones ambientales (enfermedades infectocontagiosas, descamación, heridas expuestas, etc.). Deben efectuarse exámenes periódicos al personal para determinar si existen dichas condiciones.

Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben tener buenos hábitos higiénicos. Será obligación del personal lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción, especialmente después de utilizar los servicios sanitarios y después de comer. Se deben colocar rótulos visibles referentes a esta obligación. El personal que entra áreas asépticas previamente debe asearse en las regaderas, al salir se coloca el uniforme de planta y se lava los dientes y se coloca un cubrebocas desechable.

A las áreas limpias no deben ingresar personas que visten ropa de calle y el personal que ingresa a los vestidores debe usar uniforme o vestimenta de uso en el laboratorio. Con respecto al cambio, lavado de ropa y aseo personal se deben seguir procedimientos normalizados de operación.

Se procede al lavado quirúrgico de manos y se ingresa al vestidor de las áreas asépticas, en donde se quita el uniforme de planta para solo quedarse en ropa interior antes de colocarse el uniforme aséptico.

Las personas que ingresan en las áreas limpias no deben usar reloj de pulsera, joyas, celulares, radio localizador, cosméticos y ningún instrumento ajeno al uniforme de los cuales puedan desprenderse partículas.

Las actividades efectuadas en las áreas limpias deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas, y el movimiento de personal debe ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos. Ejemplo los movimientos realizados dentro de las áreas asépticas son lentos para evitar turbulencias, se debe evitar estornudar, toser y agacharse.

La temperatura y humedad del ambiente deben controlarse teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.

Entonces, no debe intervenir en la producción de medicamentos ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o que tenga heridas abiertas en la superficie del cuerpo o alergias a algún medicamento utilizado en las preparaciones.

El establecimiento debe instruir al personal para que informe acerca de todos los estados de salud que puedan influir negativamente en los productos. Para el caso de áreas de preparación de mezclas conteniendo medicamentos citostáticos, no debe ingresar personal en estado de gravidez, lactancia o que haya estado expuesto a radiación o quimioterapia por tratamiento.

Se restringirá el acceso de los visitantes o del personal no específicamente capacitado a las áreas de producción y control de calidad. Si esto fuera inevitable, se les dará información previa, especialmente sobre higiene personal y uso de ropa protectora. Dicho ingreso debe ser objeto de supervisión. Esta restricción se divulgará por medio de rótulo colocado visiblemente antes del ingreso.

Los procedimientos relacionados con la higiene personal incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, incluyendo empleados temporales, permanentes y visitantes.

El personal dedicado a la producción, que esté en contacto directo con los productos debe usar uniforme de manga larga, limpio, sin bolsas en la parte superior de la vestimenta confortable y confeccionada con un material que no desprenda partículas, botones escondidos o de cierre; y protección como gorros, cofias y escafandras que cubran la totalidad del cabello, mascarillas o cubrebocas, guantes y zapatos especiales (cerrados, suela antideslizante). Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área, se deben definir en un PNO.

En este anexo, se enfatiza la importancia que tiene el personal en los procesos de elaboración de las MIV, a continuación se enlistan una serie de condiciones de cómo debe presentarse el personal para tener acceso a las áreas productivas:

1. Aseados, sin maquillaje, con cabello recogido, sin joyería, sin barba, bigote y/o patilla, con uñas cortas y sin barniz.
2. Uso de bata blanca. Se resalta que el medio ambiente que nos rodea esta poblado de contaminantes, los cuales se pueden adherirse fácilmente a la ropa, de ahí la necesidad de usar bata blanca, de manga larga y abotonada, uniforme de planta limpio, para al ingresar a las áreas de fabricación, y proteger a los medicamentos de partículas ajenas a su formulación. Señalando que las áreas de fabricación de medicamentos tienen un ambiente controlado diferente al que se encuentra en la calle, razón por la cual, no se debe salir de las instalaciones con el uniforme de planta puesto.

3. **Cofia.** Una característica del cabello es su fácil desprendimiento, por ello se considera éste como un contaminante dentro de las áreas de fabricación de medicamentos, se señala que es un requisito que se cubra totalmente el cabello, utilizando un cofia apropiada, sin dejar las orejas ni mechones de cabello al descubierto. El lugar adecuado para colocarse y retirarse la cofia es cuando se desea ingresar o abandonar las instalaciones respectivamente, en el vestidor para el ingreso al departamento de manufactura, enfatizando el hecho de que se corre el riesgo de que partículas y contaminantes externos se adhieran y transporten hacia el área de fabricación, si no se realiza un adecuado uso de la cofia.
4. **Uso de zapatos de goma y zapatones.** Con la finalidad de evitar la contaminación y erosión del acabado sanitario tipo epóxico del centro de mezclas, se indica que se debe calzar zapatos con suela de goma que sean de uso exclusivo para el trabajo en las áreas de fabricación. Se señala que el lugar establecido para realizar el cambio y retiro de zapatos de uso de calle por el zapato de goma y viceversa es el vestidor de ingreso al área de manufactura. Cuando se trate de visitantes, éstos deberán calzar zapatos sin tacón alto y cubiertos por zapatones desechables para cumplir con el mismo objetivo de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación correspondiente.
5. **Guantes y cubrebocas.** La importancia de usar cubre-boca y guantes durante la elaboración de medicamentos, radica en garantizar la calidad del producto, ya que éstos representan una barrera física y se recalca que las uñas de las manos serán cortas y sin barniz, ya que pueden ser fuentes de contaminación. Resaltando también que es necesario que, al término de la elaboración de un medicamento, o cuando se requiera salir del área de fabricación, se deben retirar los guantes y cubrebocas antes de salir al pasillo, para evitar una posible contaminación cruzada.

Se prohíbe entonces:

- Comer, beber, fumar, masticar, así como guardar comida, bebida, cigarrillos, medicamentos personales en las áreas de producción y cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.
- Usar maquillaje, joyas, relojes, teléfonos celulares, radio-localizadores, ni ningún instrumento ajeno al uniforme, en áreas de riesgo para el producto.
- Llevar barba o bigote, durante la jornada de trabajo en los procesos de producción, acondicionado y dispensado.
- El uniforme de trabajo debe ser usado exclusivamente en las áreas para las que fue diseñado, según los procedimientos escritos que lo definen. Esta prohibición debe indicarse por medio de rótulos visibles colocados previo al ingreso al área de producción.
- Está prohibido el acceso a las áreas de producción a personas ajenas al proceso de fabricación de las mezclas intravenosas.
- Está prohibido el acceso a las áreas asépticas a todo el personal con enfermedades infectocontagiosas, con heridas expuestas, con descamación de células muertas u otra afección de salud que pueda influir en la calidad final de las mezclas intravenosas.^{2,11,12,14}

ANEXO 3. INGRESO DE PERSONAL A ÁREAS LIMPIAS (LAVADO QUIRÚRGICO DE MANOS Y TÉCNICA ASÉPTICA DE VESTIDO).

LAVADO QUIRÚRGICO DE MANOS.

Es la forma más eficaz de prevenir la contaminación de las mezclas intravenosas, por el personal del centro de mezclas. Se realiza con el fin de eliminar por remoción mecánica las partículas no viables y reducir la flora normal y remover la flora transitoria de partículas viables.

Se debe emplear jabón líquido el cual se debe mantener en soportes que permitan drenar el agua; evitando con esto la humedad y la proliferación de los microorganismos. Se utiliza también un cepillo de cerdas suaves, sanitizante en gel y líquido. Se necesita también un secador de manos y un lavabo con sensor de movimiento o calor.

Antes del lavado quirúrgico, se coloca un cubrebocas y cofia desechables, se debe tener un lavado de manos de rutina, el cual se efectúa en el vestidor antes de ingresar a las áreas limpias.

1. Técnica para el lavado de manos de rutina.

- a) Retirar todos los objetos que se tengan en las manos como por ejemplo anillos, relojes, pulseras, etc.
- b) Humedecer las manos y aplicar 5 ml de jabón antiséptico; frotando vigorosamente dedo por dedo, haciendo énfasis en los espacios interdigitales.
- c) Frotar palmas y dorso de las manos, 5 cm por encima de la muñeca.
- d) Enjuagar las manos con abundante agua para que el barrido sea efectivo.
- e) Finalizar secando con toalla desechable.

2. Adoptar una posición adecuada frente a la tarja o lavamanos, mantener siempre las manos en una posición más alta que los codos, esto garantiza que siempre la caída de jabón, agua y partículas removidas sea hacia los codos y no hacia la punta de los dedos que es la parte de los brazos que debe estar más limpia porque son la herramienta primaria en la preparación de las mezclas intravenosas.

3. Mojar las manos y brazos al chorro del agua manteniendo la posición antes mencionada.

4. Colocar jabón en el cepillo de cerdas suaves, comenzar con el tallado de uñas de un brazo con movimientos en un solo sentido y con repeticiones enérgicas (las necesarias- por lo menos 15 veces) y no olvidando el dedo pulgar.
5. Enjuagar el cepillo y colocar mas jabón, se procede a tallar los dedos de la mano uno a uno por sus caras internas, empezando con el dedo pulgar y terminando con el índice con repeticiones enérgicas (las necesarias- por lo menos 15 veces) y no olvidando los espacios interdigitales.
6. Tallar la palma de la mano, empezando en la punta de los dedos hasta la altura de la muñeca con repeticiones enérgicas (por lo menos 15 veces).
7. Repetir el procedimiento del punto 6 solo que ahora con el dorso de la mano.
8. Enjuagar el cepillo y colocar mas jabón.
9. Tallar el antebrazo tomando, en cuenta los 4 planos y dividiendo el antebrazo en 3 tercios; iniciando con el tercio distal y continuando con los otros dos tercios. El lavado debe extenderse 6 cm por encima del codo.
10. Repetir todo el procedimiento con el otro brazo.
11. Enjuagar los brazos intercalándolos y manteniendo las manos más altas que los codos, asegurándose que el agua contaminada o sucia se deslice hacia los codos.
12. Dejar escurrir el agua en la tarja.
13. Colocarse frente el secador de manos, secar los brazos con movimientos alternados de ambos brazos y siempre manteniendo las manos en una posición más alta que los codos.
14. Una vez secos los brazos, se coloca gel sanitizante simulando el mismo proceso de tallado con jabón. Se deja secar el gel sanitizante y se colocan los guantes de látex estériles como sigue:
 - a) Tomar primer guante por su cara interna.
 - b) Colocar primer guante sin tocar su cara externa.
 - c) Tomar segundo guante por el pliegue del puño.
 - d) Colocar sin tocar la cara interna que está en contacto con la piel.
 - e) Acomodar el primer guante sin tocar la cara que está en contacto con la piel.
 - f) Acomodar el segundo guante sin tocar la cara que está en contacto con la piel.

Recomendaciones:

- Una vez colocados los guantes, no tocar superficies ni áreas corporales que no estén totalmente estériles.
- Los guantes deben cambiarse constantemente, para prevenir que se conviertan en fuente de contaminación en el proceso. Por lo tanto no se debe tocar ni manipular los elementos y equipos del área de trabajo, que no sean necesarios en el procedimiento.
- El utilizar doble guante es una medida eficaz en la prevención del contacto de las manos con los productos estériles.
- Al presentarse punción o ruptura en los guantes, estos deben ser cambiados.
- Es importante el uso de guantes con la talla adecuada, dado que el uso de guantes estrechos o laxos favorece la ruptura y accidentes laborales.
- Es importante anotar que los guantes nunca son un sustituto del lavado de manos, dado que el látex no está fabricado para ser lavado y reutilizado, pues tiende a formar microporos cuando es expuesto a actividades tales como, stress físico, líquidos utilizados en la práctica diaria, desinfectantes líquidos e inclusive el jabón de manos, por lo tanto estos microporos permiten la diseminación cruzada de gérmenes.

15. Una vez colocados los guantes se procede a la técnica de vestido.^{2,11,12,14}

TÉCNICA ASÉPTICA DE VESTIDO.

Durante la preparación el personal debe llevar la ropa adecuada con el fin de evitar la contaminación, preservar la asepsia de las MIV y protegerse a sí mismo de contaminaciones por parte del medicamento en el caso de citotóxicos.

El personal debe ser disciplinado en el empleo de su atuendo protector: utilizar guantes, de preferencia quirúrgicos de látex, gruesos, overol aislante de baja permeabilidad, de mangas largas y puños elásticos ajustados, este atuendo deberá disponer de mascarilla de protección respiratoria que cumpla con la normatividad vigente en el país, recomendación que se extiende a todo el personal que labora en el área de flujo laminar (área aséptica); el gorro, cofia y escafandra; emplear ropa interior adecuada con el fin de evitar contaminación por desprendimiento de partículas y preservar la asepsia del centro de mezclas intravenosas y protegerse de los medicamentos citotóxicos.

El tipo y material de ropa que porte el personal, debe ser de acuerdo al proceso de producción y al grado del área. Esta ropa debe ser estéril y es aconsejable que esté confeccionada con fibra poliamida sintética para evitar que hebras o

partículas de algodón alteren el preparado el uniforme o vestimenta debe usarse de tal forma que los productos fabricados estén protegidos de la contaminación. La vestimenta para ingresar al área de preparación deberá ser estéril e incluirá: cubrebocas, escafandra, traje de una pieza que cubra por completo la superficie corporal, botas o zapatones y guantes de látex desechables. Toda la vestimenta debe ser de un tejido adecuado que no libere partículas. Para ingresar al área de preparación el personal deberá seguir procedimientos normalizados de operación.

Las condiciones y características del vestidor para áreas asépticas deben ser compatibles con la calidad del aire de las mismas. El vestidor previo al ingreso del área de preparación debe estar constituido por dos sectores, a modo de exclusas. En uno de ellos el personal se quitará la ropa utilizada para la circulación dentro del centro de mezclas y en el segundo sector se colocará la vestimenta estéril.

Vestimenta de acuerdo al grado del área.

Uniforme o vestimenta necesaria para cada grado de área:

I. Grado C y D. Uniforme de planta.

El uniforme de planta no estéril tendrá que llevar:

- a) Cofia o cubrepelo (debe quedar cubierto totalmente el cabello).

El cabello facilita la retención y posterior dispersión de microorganismos que flotan en el aire (estafilococos, corinebacterias), por lo que se considera como fuente de contaminación y vehículo de transmisión de microorganismos. Por lo tanto antes de ejecutar la técnica de vestido, se asegura la correcta posición de la cofia del gorro limpio para prevenir la caída de partículas contaminadas en el vestido, área aséptica y producto estéril, esta deberá cambiarse si accidentalmente se ensucia.

- b) Camisa o playera manga corta.

- c) Pantalón largo.

- d) Bata.

- e) Zapatos.

El color del uniforme de planta será designado por el establecimiento y tendrá que identificarlo, pero se recomiendan colores claros. La bata deberá ajustarse en las muñecas, con cuello alto. Todo el uniforme será de un material que impida el liberar ninguna fibra ni partícula.

Si el personal tiene que salir de las instalaciones, debe cambiarse la ropa de trabajo para volvérsela a poner al momento de reingresar.

El uniforme del área limpia (uniforme de planta) no estéril, no debe introducirse al vestidor que conduce directamente a las áreas de grado A y B. El personal de las áreas de grado A, B debe usar uniforme limpio y estéril, según procedimiento estándar de operación. Si el personal tiene que salir del área de preparación de mezclas intravenosas, debe cambiarse la ropa de trabajo y utilizar otro uniforme limpio y estéril al momento de reingresar al área.

2. Grado A y B.

Para el ingreso a áreas asépticas, el personal tendrá que portar únicamente una cofia y cubrebocas desechables, ropa interior limpia (en el caso de los hombres es una sola pieza y en el de las mujeres serán dos, el largo de las prendas será el mínimo necesario y será de un material que impida la liberación de fibras o partículas) y zapatos de uso exclusivo en estas áreas previamente esterilizado o desinfectado.

En el vestidor de entrada a área aséptica, se colocara el overol o traje estéril el cual tiene las siguientes características.

a) Cubrebocas de tela (de un material que impida la liberación de fibras o partículas).

Con esta medida se previene la exposición de las membranas mucosas de la boca, la nariz y los ojos, a líquidos potencialmente infectados algunas características con las que deben contar son:

- Deben tener una capa repelente de fluidos y estar elaborados en un material con alta eficiencia de filtración, para disminuir la diseminación de gérmenes a través de estos durante la respiración, al hablar y al toser.
- Deben tener el grosor y la calidad adecuada.
- Los tapabocas que no cumplan con la calidad optima, deben usarse dobles. Los tapabocas de gasa o de tela no ofrecen protección adecuada.
- Su colocación debe ser la primera maniobra que se realice para comenzar el procedimiento de la técnica de vestido.

b) Una escafandra que debe cubrirla totalmente; los bordes inferiores de dicho cobertor deben introducirse dentro del cuello del overol.

c) Overol, ajustado en las muñecas y tobillos con elástico con cuello y cierre.

d) Guantes estériles de látex que no contengan talco.

e) Guantes de nitrilo estériles (para áreas especiales).

f) Par de zapatones con cintas ajustables.

g) Lentes de seguridad ajustables (tipo goggles-que ajusten a la cara). Los lentes de protección deberán tener barreras laterales de protección.

h) El uniforme o vestimenta no debe liberar ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas producidas por el cuerpo.

Los guantes deben ser sustituidos de forma regular y siempre que ocurra una rotura, contaminación o pinchazo accidental. Se recomienda cambiar los guantes cada hora de trabajo, e inmediatamente cuando se contaminen o se produzca una rotura o pinchazo.

PASOS DE LA TÉCNICA DE VESTIDO ASÉPTICO.

1. Antes de ingresar al vestidor del cuarto limpio, se debe colocar un cubrebocas y cubrepelo limpios.



2. Una vez ingresado al vestidor, el farmacéutico procede a retirarse el uniforme de planta, para quedarse solo con ropa interior, la cual tendrá que ser de una pieza para el hombre y de 2 piezas para la mujer, el tipo de material de la ropa interior impedirá el desprendimiento de partículas, se colocan zapatos especiales para las áreas de preparación y se procede al lavado quirúrgico de manos (previamente descrito). Recordando que el último paso de esta técnica es el sanitizado final de las manos. Se puede utilizar un dispensador como el que muestra la figura 2 u ocupar dosificadores por aspersión .



3. Se coloca el primer par de guantes (técnica ya descrita) y a partir de este momento cada paso que se realice en la técnica irá acompañada de una nueva sanitización de guantes.



4. Se toma el uniforme estéril y se retira la bolsa de protección (es recomendable que el uniforme este rotulado con el nombre del farmacéutico lo cual garantiza la talla adecuada, la cual debe ser una talla más grande que la talla normal del farmacéutico, esto evitará los roces con el cuerpo en el transcurso de la técnica).



5. Se toma la escafandra por la parte interior, y se coloca cuidando en todo momento el contacto con la parte exterior y cuidando tocar la cofia, espalda o pecho con las manos u antebrazos.



6. Se ajusta la escafandra con las cintillas, de manera tal que impida su movimiento pero que no lastime al farmacéutico y permita una buena visibilidad, pues después de colocarla no se puede acomodar nuevamente.



7. Se toma el overol por la parte interior y se baja totalmente el cierre, esto permitirá que se pueda desdoblar en su totalidad para facilitar la colocación.



8. Se desdobra por la parte interior hasta llegar a tomarlo a la altura de la cintura.



9. El overol no deberá tocar el piso ni las paredes del vestidor.



10. Se procede a la colocación, la cual se puede hacer sobre la banca del vestidor o de pie si se cuenta con la habilidad necesaria; se introduce primero un pie y después el otro, teniendo la precaución necesaria para no tocar con ninguna parte del cuerpo el overol por su parte externa y que las manos y antebrazos no toquen el cuerpo del farmacéutico.



11. Una vez colocadas ambas piernas, se procede con los brazos de la misma forma y con las mismas precauciones



12. La escafandra tendrá que quedar por dentro del overol y se podrá acomodar manipulando el overol por su parte interna.



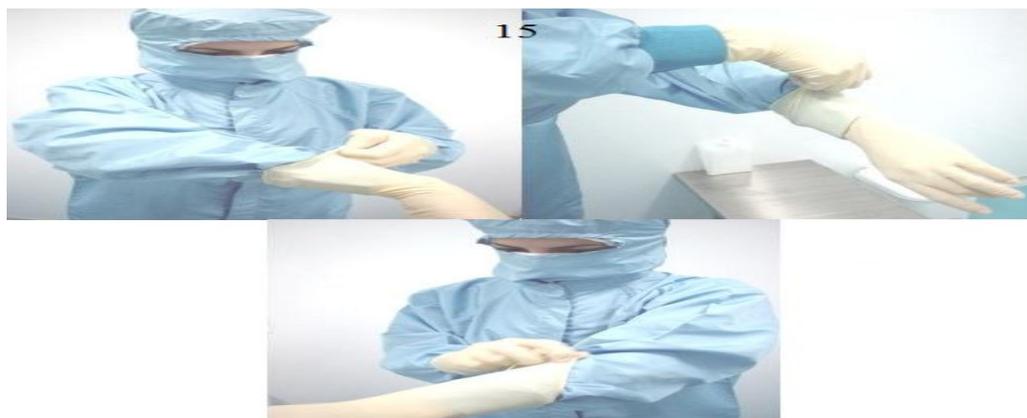
13. Se procede a la colocación de la primera bota del uniforme, el cual se manipulara por la parte interior y se ajustara a una altura por encima de la pantorrilla con las cintas.



14. Una vez colocada la primera bota se coloca toda la pierna del otro lado de la banca y se procede a la colocación de la segunda bota.



15. Una vez colocada la segunda bota se procede el paso al otro lado de la banca, en donde se procede a la colocación de un segundo par de guantes estériles de látex o de nitrilo si se van a preparar citostáticos.



16. El farmacéutico tendrá que verificar frente al espejo que todas las partes del uniforme se hayan puesto de manera adecuada.



17. Por último se colocan los lentes de seguridad tipo goggles, que van a garantizar que ninguna parte del cuerpo este en contacto con el ambiente de trabajo.^{2,11,12,14}



Fotos do acervo MPW Lavanderia, Confecções e Serviços Ltda. www.mpw.com.br

ANEXO 4. CONDICIONES ESPECIALES PARA PREPARACIÓN DE PRODUCTOS QUE PUEDAN PRESENTAR RIESGO AL PERSONAL Y AL MEDIO AMBIENTE (ANTIMICROBIANOS, CITOTÓXICOS, ETC.).

El establecimiento dedicado a la preparación de mezclas intravenosas, debe tener permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria correspondiente, cumplir con el Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura, y se requiere permiso especial para la preparación de este tipo de productos.

Estas son algunas de las condiciones que se tienen que garantizar cuando se preparan productos de alto riesgo para el personal y medio ambiente:

1. Los uniformes que usa el personal que está en contacto con los productos debe cubrir en su totalidad el cuerpo y ser de uso exclusivo. Antes de lavarse o desecharse deben descontaminarse o desactivarse, de acuerdo a un procedimiento escrito.
2. Los operarios deben usar equipo de protección durante todo el proceso productivo.
3. El establecimiento debe contar con áreas separadas y autónomas o instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de este tipo de productos.
4. El acceso a las áreas de producción debe ser solo para personas autorizadas, con previa capacitación y de acuerdo a un procedimiento escrito.
5. Debe existir esclusas independientes para el ingreso de operarios y materiales, para todas las áreas de producción, dichas esclusas deben contar con diferenciales de presión que eviten la salida de contaminantes a las áreas adyacentes.
6. Se debe contar con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización de las este tipo de áreas.
7. Se debe realizar análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de las áreas, dejando registros de los mismos.

SISTEMA DE AIRE.

El sistema de aire debe garantizar que el aire recirculado carece de contaminación y la fracción que sale al exterior esté libre de producto y contaminantes, utilizando filtros HEPA terminales. Deben existir dispositivos para medir los diferenciales de presión y su correspondiente registro. Debe existir un procedimiento escrito y registro para la desactivación, limpieza de ductos, destrucción de residuos y filtros usados en las instalaciones.^{1,2,5,7}

Deben existir equipos exclusivos para estas áreas no pueden intercambiarse con otras áreas. Se debe contar con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización del equipo. Se debe realizar análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de los equipos, dejando registros de estos.

PREPARACIÓN DE ANTIBIÓTICOS COMO PENICILÍNICOS, CEFALOSPORÍNICOS Y OTROS.

El establecimiento debe disponer de personal exclusivo para la fabricación de antibióticos como penicilínicos, cefalosporínicos y otros y en caso de rotación, se debe pasar por un periodo de cuarentena no menor a siete días a menos que se cuente con un procedimiento validado para disminuir ese periodo.

A todo el personal que labora en el establecimiento, se le debe realizar la prueba de sensibilidad para este tipo de producto, como mínimo una vez al año. A las personas autorizadas que ingresen al mismo se les debe realizar esta prueba previamente, deben recibir capacitación específica, y la efectividad práctica debe evaluarse en forma periódica.

El personal y toda persona autorizada que ingrese a las instalaciones, antes de salir del establecimiento, deben bañarse con agua y jabón alcalino, con el objeto de minimizar la contaminación.

La preparación de estas MIV, llevan el mismo procedimiento que para los citotóxicos, el cual se describe más adelante.

PREPARACIÓN DE PRODUCTOS CITOSTÁTICOS.

El cáncer, es una de las principales causas de muerte en el mundo, constituye en la actualidad un grave problema de salud para todos los países, por lo que los Servicios Farmacéuticos donde se ejecute la actividad oncológica, deben dedicar su esfuerzo a mejorar cada vez más esta actividad, con la finalidad de que la prevención, el diagnóstico, la terapéutica y los tratamientos (tradicionales y avanzados) se ofrezcan al paciente oncológico seguros, eficaces y de bajo costo, involucrando al profesional y al técnico de farmacia en las actividades relacionadas con la preparación de las mezclas intravenosas citostáticas y la atención farmacéutica al paciente oncológico.

El farmacéutico como profesional de la salud, debe trabajar en lograr una efectividad en el uso de los medicamentos citostáticos, ya sea desde el punto de vista clínico o económico, que se traduce en un beneficio integral en la economía del país, al sistema de salud y a la población en general en lo que a calidad de vida respecta y es su responsabilidad, como integrante activo del equipo de salud que posee una preparación técnica y una capacidad científica para ello, participar en programas dirigidos a incrementar la calidad asistencial brindada en un servicio centralizado o no de quimioterapia, específicamente la relacionada con sistemas de monitorización y evaluación desde el punto de vista clínico, técnico y económico de los citostáticos, que contribuyan a la detección de errores de medicación, con vistas a disminuir los costos asociados a estos, lo cual repercute de manera favorable en una disminución en los gastos económicos del gobierno en materia de salud, aspecto de vital interés para todos los profesionales sanitarios.

La reconstitución de medicamentos citostáticos, es una actividad cada vez más desarrollada dentro de las funciones de los Servicios Farmacéuticos de los hospitales en México y consiste en preparar los medicamentos de uso oncológico cuyo manejo inadecuado puede implicar riesgo para el personal y el paciente. Esta preparación debe realizarse de manera tal que quede terminada para su administración sin requerir manipulación y garantizar, además, la composición y estabildades que los fármacos antineoplásicos, los cuales requieren en su mayoría, una reconstitución y dilución previa a su administración. Esta debe realizarse en condiciones de asepsia y seguridad para el trabajador, el paciente y el medio ambiente.

Los citostáticos son fármacos capaces de inhibir el crecimiento desordenado de las células tumorales, alterando la división celular y destruyendo las células que se multiplican más rápidamente. Por estos motivos este tipo de fármacos se usan en el tratamiento farmacológico (quimioterapia) de enfermedades neoplásicas, como terapia única o asociada a otras medidas: cirugía, radioterapia, hormonoterapia, o inmunoterapia. Además alguno de estos fármacos, como en el caso del metotrexato, se utiliza para el tratamiento de patologías autoinmune como por ejemplo la artritis reumatoide y la psoriasis.

El buen resultado obtenido por los fármacos citostáticos en el tratamiento de estas patologías ha provocado un aumento de su utilización en los últimos años. De forma paralela a su uso, también ha aumentado la preocupación por los riesgos que conlleva su manejo.

Desde el punto de vista farmacológico se pueden clasificar a los citostáticos de diferentes formas dependiendo de sus características, aunque la más habitual está basada en sus mecanismos de acción:

1. Agentes alquilantes: Son sustancias muy reactivas que forman enlaces covalentes con los aminoácidos, alterando las proteínas, y con las bases púricas y pirimidínicas, bloqueando la función biológica del ADN. La mayoría se administran por vía intravenosa. Los de uso más habitual son: Mecloretamina (Caryolisina), Ciclofosfamida (Genoxal), Melfalán (Melfalán), Tiotepa (Oncotiotepa), Carmustina (Nitrumón, BICNU), Estreptozotocina (Zanosar), Dacarbazina (Tiferomed), ifosfamida (Ifoxan), etc.

2. Antimetabolitos: Producen inhibición de la síntesis de las bases nitrogenadas y el ADN por un bloqueo enzimático a través de sustancias análogas a los metabolitos habituales. Estos fármacos se usan en el tratamiento, no sólo de tumores, sino también de enfermedades autoinmunes y en los casos de trasplante para impedir las crisis de rechazo. Pueden usarse por vía oral, intramuscular e intravenosa.

Los más importantes son: Metotrexato (Trixiem), Citarabina (Citosar), 5-Fluoruracilo (Fluorox), etc.

3. Antibióticos antitumorales: Son antibióticos que actúan sobre el ADN o el ARN inhibiendo su duplicación o transcripción. En este grupo se encuentran los siguientes fármacos: Bleomicina (Blanoxan), Mitomicina (Mitomycin C), actinomicina D (Lyovac), etc.

4. Alcaloides de las plantas: Los alcaloides de la Vinca detienen la mitosis porque impiden la formación del huso acromático. Son fármacos muy tóxicos que no pueden ser manejados fuera del ambiente hospitalario: Vimblastina (Lemblastine), Vincristina (Oncovin), Vindesina (Enison), Etopósido (Vepesid)

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

5. Agentes varios: Son un grupo de fármacos de difícil clasificación, entre ellos están los derivados del platino como el Cisplatino (Neoplasia) o el Carboplatino (Paraplatin).^{1,2,5,7}

En la actualidad no se dispone de ningún método cuyos resultados permitan cuantificar de forma individual la magnitud y consecuencias a corto y largo plazo derivadas de la exposición a citostáticos; pero tampoco hay datos para descartar que una exposición a dosis bajas y continua esté exenta de riesgo ya que los efectos pueden ser subclínicos y no ser evidentes durante años de exposición continuada. Por ello, el manejo de estos medicamentos debe ser considerado potencialmente peligroso y, ya que hay una opinión unánime de que el riesgo es consecuencia de la exposición del manipulador al citostático, deben establecerse normas de manejo de estos medicamentos cuya finalidad será la de evitar tal exposición.

Con los actuales conocimientos sobre el tema, parece demostrado que el riesgo potencial para la salud del personal sanitario que está en contacto con compuestos citostáticos puede ser controlado eficazmente mediante una combinación de acciones y controles característicos de higiene industrial, técnicas y prendas de protección personal y prácticas de trabajo apropiadas.

En todos los casos debe procederse a una decidida formación de los farmacéuticos para que además de conocer el riesgo, estén motivados para minimizarlo con métodos de trabajo adecuados. La exposición del profesional a este tipo de fármacos depende no sólo del número de preparaciones por día que se realicen sino, sobre todo, de la técnica personal de trabajo y de las precauciones que se tomen durante su manipulación.

Por todo ello el centro de mezclas debe establecer una acción preventiva, regulando los procedimientos en esta materia con el fin de proporcionar protección y seguridad al personal manipulador, así como prevenir la contaminación medio ambiental que pueda producirse por un inadecuado manejo de los mismos y/o del tratamiento de los residuos.

Los citotóxicos poseen potencial carcinogénico, mutagénico y/o teratogénico. Además, el contacto directo con ellos puede producir irritación de la piel, de los ojos o mucosas, o incluso debido a la actividad vesicante de algunos de ellos, ulceración y necrosis de los tejidos. Por lo tanto durante la manipulación deben mantenerse una serie de condiciones para minimizar el riesgo de exposición del personal involucrado. El riesgo de exposición durante la manipulación, deriva de la generación de aerosoles y derrames.

Dadas las características de estos medicamentos deben existir manuales de procedimiento específicos para la preparación y manipulación de los mismos.

El personal relacionado con la preparación de citotóxicos debe conocer estos manuales y realizar todas las operaciones de acuerdo con las especificaciones según sus funciones y nivel de responsabilidad.

El personal debe tener la formación o conocimientos acerca de los riesgos y precauciones en el manejo de estos medicamentos y recibir adiestramiento en las técnicas de manipulación correctas, así como en el uso de material de protección (uniforme estéril impermeable, guantes de protección, goggles, cubrebocas, etc.).

Por motivos de seguridad debe evitarse que las personas embarazadas o con lactancia materna intervengan en la manipulación de estos medicamentos.

El farmacéutico es responsable de mantener una documentación actualizada sobre manipulación correcta, tratamiento de desechos, toxicidad, tratamiento de la exposición aguda, inactivadores químicos, estabilidad y compatibilidad. Dicha información debe abarcar no sólo los citotóxicos comercializados, sino también aquellos que se encuentran en fase de investigación clínica.

Durante la manipulación deben emplearse las técnicas correctas tanto para el mantenimiento de las condiciones asépticas como para proteger al personal a la exposición de citostáticos. La preparación de los citotóxicos se llevará a cabo en Cabina de Seguridad Biológica de flujo laminar vertical Clase II tipo B en un ambiente controlado. Se recomienda que estas cabinas deban estar funcionando durante las 24 horas del día, con el fin de prevenir que los aerosoles y derrames generados durante la preparación y depositados en la plancha inferior de la CFL puedan recircular cuando se vuelve a encender la CFL y vuelva a recircular el aire.

Se recomienda situar en la zona de trabajo de la CFL un mantel absorbente estéril con cubierta plástica, con el fin de absorber y facilitar levantar los posibles derrames. Dicho mantel debe ser sustituido siempre que haya una contaminación y al final de cada sesión de trabajo.

Durante la manipulación se debe mantener una técnica adecuada orientada a mantener la esterilidad del medicamento y a prevenir/minimizar la formación de contaminantes.

El personal involucrado en la preparación debe tener experiencia en condiciones de manipulación y en cálculos de dosis.

Se debe proporcionar indumentarias protectoras con las siguientes características:

- a) Uniformes confeccionados con materiales impermeables para evitar el contacto con los citostáticos.
- b) En el caso de producción de productos estériles, la tela del uniforme no debe desprender partículas.
- c) El uniforme debe ser manga larga, puños y tobillos ajustados.
- d) Guantes de látex desechables, libre de talco y guantes de nitrilo.
- e) Mascarilla o respirador de vapores y partículas con filtros HEPA.
- f) Lentes de seguridad.
- g) Cofia y escafandra.

A todo el personal que labora en estas áreas, se le debe determinar los citostáticos, de acuerdo a procedimientos escritos.

El acceso a las áreas de producción debe ser solo para personas autorizadas, previa capacitación y de acuerdo a un procedimiento escrito.

Debe existir un procedimiento escrito que contemple la inactivación e incineración. Se debe descartar todos los residuos y materiales de limpieza, así como la indumentaria protectora desechable.

Criterios y estándares en la manipulación de citostáticos.

1. Estructura.

- Área de trabajo específica para la reconstitución de citostáticos (100%).
- Cabina de flujo laminar vertical tipo II-B (100%).
- Controles periódicos de los sistemas de protección (100%).

2. Protección ambiental y del manipulador.

- Normas de almacenamiento para evitar roturas y derrames (100%).
- Protocolo de acción en caso de contaminación por derrames (100%).
- Manipulación en cabina de flujo laminar vertical tipo II B (100%).
- Protocolo de actuación en caso de derrame (100%).
- Kit de neutralización de derrames (100%).

3. Técnica de preparación.

- Normas de reconstitución de citostáticos (100%).
- Normas de procedimiento de trabajo en cabina de flujo laminar vertical (100%).
- Un farmacéutico capacitado validará la prescripción (100%).
- La preparación se realizará por personal calificado, debidamente capacitado (100%).
- Control de dosis y composición de las mezclas elaboradas (100%). Cumplimiento de los requisitos de mezclas intravenosas (100%).
- Registro de los citostáticos preparados (100%).
- Revisiones médicas periódicas de los manipuladores (100%).

4. Materiales.

- Recipientes de depósito de restos de citostáticos en la campana (100%).
- Guantes y batas adecuados para la protección del manipulador (100%).

5. Tratamiento de residuos.

- Sistema de recolección y tratamiento de residuos (100%).

6. Dispensación de citostáticos.

- Individualizada, etiquetada por paciente, dosis y vía de administración (100%).
- Etiqueta identificativa del peligro por el tipo de producto (100%).

CONDICIONES DE PREPARACIÓN.

En este anexo solo hablaremos de las condiciones especiales en la preparación de citotóxicos y se debe entender que aunque no se mencionen están implícitos todos los pasos de las buenas prácticas de manufactura mencionadas en el anexo correspondiente a las buenas prácticas de manufactura.

Antes de comenzar la reconstitución y/o dilución de los citostáticos se deberá:

1. Registrar la diferencial de presión de la Cámara de Bioseguridad y de la sala de preparaciones en la bitácora de registro diario de flujo de aire.
2. Se toman los diluentes necesarios que fungen como envase primario de la mezcla a preparar. Para evitar sobrecargar el área de trabajo, poner estos sueros con su en una charola estéril en el estante ubicado en el costado izquierdo de la campana de bioseguridad, desde donde el manipulador los toma según su necesidad.
3. La preparación se realizará por medicamento y de acuerdo a las prioridades (dependen de los horarios de entrega en los servicios de los hospitales).
4. Se realiza la rotulación del envase primario, con los datos mínimos necesarios como: lote, medicamento, dosis, volumen final, ciclo y condiciones especiales de preparación y manejo (si son necesarias, ej. “no agitar”).
5. Se dan de baja vía software los insumos a utilizar (medicamento, diluyente, jeringas, gasas, agujas, otros necesarios).
6. Se colocan dentro de la campana todos los insumos necesarios, Se cubre la superficie en la que vamos a trabajar con un paño plastificado por una cara (empapador), unas gasas estériles y se impregna todo con una solución antiséptica. Se crea así un campo húmedo para evitar vapores en caso de derramamiento accidental, siguiendo las mismas instrucciones que para las demás MIV. corroborando que sean los lote elegidos en el paso anterior (como seguridad y por cuestiones de rastreabilidad), todos los insumos estériles que cuenten con envoltura o empaque, este se desprenderá dentro de la CFLV. La jeringa se seleccionará tipo luer-lock cuyo volumen dependerá de la cantidad que se quiera extraer y debe ser rotulada previamente a su uso con el nombre del medicamento y tipo de diluyente (evitando contaminación cruzada).

7. Los tapones de goma de los viales de medicamento, cuello de las ampollas y los puntos de inyección de los diluentes, se desinfectarán previo al pinchazo con la aguja desechable con una gasa impregnada con alcohol isopropílico 70%.
8. Las ampollas se abrirán siempre orientadas hacia la pared del fondo de la CFLV y el contenido de estas se extraerá sin tocar con la aguja el cuello de la misma. En general hay que limpiar los viales o ampollas con antiséptico, normalmente alcohol al 70%. Cuando se utilizan ampollas se evitará que quede fármaco en el cuello girándola dos o tres veces. Se limpia el cuello y la parte superior de la ampolla con una torunda impregnada en antiséptico (alcohol de 70%) y se deja secar. Para romperla se la rodea con una gasa, así se evitan proyecciones accidentales de medicamento y que el manipulador se corte. Hay que controlar que no caigan restos de cristal dentro de la ampolla y como precaución cargarla con la aguja apoyada en la pared inferior y con el bisel hacia abajo. De esta manera se evitará la introducción en la jeringa de los fragmentos de cristal que se hayan formado al abrir la ampollita y estén sobrenadando en el líquido. Elegir un tamaño de jeringa lo suficientemente grande para que el contenido de la ampollita no ocupe más de las 3/4 partes de su capacidad, evitando así derramamientos accidentales.
9. Cuando los citotóxicos vienen liofilizados, es decir en polvo y con vacío, se reconstituyen con el volumen de diluyente especificado, pero haciendo una punción previa hasta que pierden el vacío, se reconstituye y después se trasvasa al vehículo final. Otros vienen liofilizados sin vacío y hay que reconstituirlos de manera habitual. Estos se manipulan como muchos antibióticos.
10. Las jeringas y equipos de infusión deben tener conexiones Luer-Lock debiendo asegurarse de que todas las conexiones son seguras. Las jeringas deben tener la capacidad suficiente para el volumen del medicamento a preparar y con el fin de no correr el riesgo de que el embolo se separe del cuerpo de la jeringa.
11. Se toma con la jeringa la cantidad de diluyente necesaria para la reconstitución total del medicamento, recordando, que si se recolecta de viales con tapones de plástico, el pinchazo se debe realizar en un ángulo de 45° para evitar la producción de partículas en el diluyente, si la recolección es de ampollas, se deben utilizar agujas con filtro, para evitar tomar las rebabas de vidrio provocadas en la apertura de las mismas.
12. Se coloca el diluyente en el vial con medicamento, respetando el ángulo de 45° a la hora del pinchazo y la velocidad de adición, lo que evitara la formación de aerosoles.
13. Para evitar la contaminación del manipulador por la formación de aerosoles se preferirá en el caso de los medicamentos que vengan con presión positiva y gran volumen el uso de agujas con filtro especiales de 0.22µm para la manipulación de medicamentos oncológicos (chemodispensing pin) los cuales evitan el uso de la técnica de igualación de presiones y además contribuyen a un proceso más aséptico.
14. Para evitar la formación de aerosoles en el caso de los viales que no vienen al vacío es decir que cuentan con presión positiva, se deberá inyectar lentamente con una jeringa el disolvente a usar. Cuando se proceda a sacar la solución reconstituida, y no se disponga de punzones(chemodispensing pin) deberá echarse para atrás el embolo de la jeringa hasta la misma cantidad de líquido que deseamos extraer, teniendo la precaución de no llenar más de dos tercios del volumen total de la jeringa. Evitando así la contaminación del embolo.
15. Se calcula el volumen de solución a extraer del vehículo, dependiendo de la concentración de cada solución de citostático y posteriormente se le adiciona la cantidad de medicamento reconstituido.

16. Se coloca un sello de esterilidad en el sitio de punción y se saca de la campana.
17. Las mezclas preparadas se van dejando en el costado izquierdo de la CFLV desde donde serán retiradas por el ayudante, quien las ubica en el estante posterior al equipo sobre un paño estéril y envuelve con papel Aluminio,(para proteger de la luz), posteriormente se sacan por la ventana de salida del cuarto limpio en charolas de acero inoxidable, de donde serán tomadas para su acondicionamiento.
18. En el caso de citotóxicos para administración en perfusión IV se recomienda conectar el equipo de infusión adecuado a la solución IV dentro de la CFLV y purgar el equipo con la solución intravenosa antes de añadir el medicamento. Ello permite la dispensación listo para administrar y disminuye el riesgo de contaminación del personal responsable de la administración.
19. Para ir eliminando los desechos generados durante la preparación (agujas, jeringas, ampollitas o viales vacíos) se introduce a la CFLV una bolsa de nylon estéril de tamaño mediano. Posteriormente se separa el contenido de estas bolsas con los desechos se van sacando y poniéndolos en los recipientes especiales e identificados para cada tipo de desecho como ya se explico en la parte de manejo de residuos. Los restos de citostáticos reconstituidos que no se puedan reutilizar en otra quimioterapia(por problemas de estabilidad) se inactivan con hipoclorito de sodio y se desechan en contenedores especiales como ya se describió. Los restos de citostáticos que sean estables y puedan reutilizarse se rotularan con la fecha y hora de reconstitución y tipo de diluyente utilizado para la misma se desinfectarán con alcohol isopropilico y posteriormente se taparan un sello estéril. Los medicamentos que vienen en ampollitas se guardarán en una jeringa estéril con tapa roja estéril debidamente rotulada con el nombre del medicamento, la fecha y hora de preparación y tipo de diluyente, luego se ponen en una bolsa nylon estéril y se sellan. Para mantenerlos en las condiciones necesarias para prolongar su estabilidad.
20. En el caso de contacto accidental con la piel, o derrame accidental en la zona de trabajo proceder como se especificó en el apartado de manejo de residuos.^{1,2,5,7}

PROCEDIMIENTO A SEGUIR ANTE EXPOSICIONES ACCIDENTALES CON CITOTÓXICOS.

Cualquier unidad que trabaje con estos productos debe disponer de un equipo mínimo necesario para cubrir estas contingencias. El equipo de protección individual mínimo debe constar de los siguientes elementos:

1. Adaptadores buconasales (cubrebocas) equipados con filtros adecuados para retener contaminantes en la forma en que puedan presentarse (polvos, aerosoles, etc.).
2. Gafas de seguridad.
3. Guantes impermeables (nitrilo). Al no ser necesaria la tactilidad requerida en las manipulaciones convencionales, debe sacrificarse ésta frente a las propiedades de consistencia e impermeabilidad.

Por lo que respecta a materiales o equipos para la recogida, debe disponerse de los siguientes:

4. Paños de celulosa impermeables por una cara y absorbentes por otra para recoger pequeños derrames o vertidos de líquidos.
5. Palas o recogedores.

6. Sistema para humedecer o bien cubrir el producto en el caso en que el derramado sea un sólido, con el fin de que al recogerlo mediante palas o cualquier otro útil, no se provoque el acceso del contaminante al ambiente debido a la remoción.
7. Dos contenedores rígidos para recoger los desechos.
8. Descontaminadores o neutralizantes de superficies. La unidad debe disponer de colecciones de neutralizantes ya preparados para utilizarse de modo inmediato al incidente y neutralizar el vertido como primera medida.
9. Esta colección de elementos debe estar ubicada en lugar visible y accesible y convenientemente rotulada.

Procedimiento frente a una contaminación del medio ambiente:

Ante una contaminación ambiental (roturas, derrames, etc.) el personal de limpieza deberá utilizar el equipo de protección individual (guantes, adaptadores, filtros y gafas). Si el producto es susceptible de neutralización deberá neutralizarse antes de proceder a su retirada. Los restos se recogerán utilizando paños de celulosa impermeables por una cara, secos si el material derramado es líquido y embebidos en agua o neutralizante si es sólido. Se limpiará el área contaminada y posteriormente se realizarán tres aplicaciones consecutivas de alcohol etílico al 70%, sobre la zona contaminada.

Todo el material contaminado procedente de la operación se eliminará como se ha indicado en el apartado de eliminación de residuos etiquetándose los contenedores de desechos. El material de limpieza de vertidos accidentales deberá ser específico y exclusivo para este fin.

Procedimiento frente a una contaminación del personal expuesto:

En caso de contacto entre el manipulador y el medicamento, la norma general, es lavar de forma intensa la zona durante diez o quince minutos.

Si el contacto se produce con los ojos, lavar inmediatamente con agua abundante durante quince minutos y consultar con el oftalmólogo.

Deberá disponerse de una toma de agua (idealmente una fuente lava-ojos), para el lavado en caso de contaminación cutáneo mucosa.

Si se contaminan los guantes o la ropa protectora, se desecharán inmediatamente, y se lavará profundamente la zona afectada.

Finalmente, desde el punto de vista laboral y preventivo interesa clasificar los fármacos citostáticos según los efectos sobre la salud de los trabajadores que produce la exposición a estas sustancias, ya que no todos los citostáticos producen los mismos efectos y su peligrosidad varía según el tipo de fármaco. Estos efectos pueden ser locales e inmediatos asociados a exposiciones accidentales, cutáneas o mucosas, o sistémicos o a largo plazo producidos por exposiciones continuas y repetidas a bajas dosis por vía cutánea, mucosa, inhalatoria, etc. En función del fármaco utilizado pueden producirse irritación local (citotóxicos irritantes) o ulceración y posterior necrosis en la zona (citotóxicos vesicantes). Otros pueden provocar alergias (citotóxicos alérgicos).

TABLA 1. Efectos provocados por algunos citotóxicos, por exposición en el manejo.

VESICANTES	IRRITACIÓN LOCAL	POCO IRRITANTES	ALERGÉNICO
Clormetina	Carmustina	Bleomicina	Bleomicina
Actinomicina D	Dacarbazina	Busulfan	Cisplatino
Doxorrubicina	Mitoxantrona	Carboplatino	Ciclofosfamida
Epirubicina	Tiotepa	Ciclofosfamida	Ifosfamida
Estreptozocina		Cisplatino	Doxorrubicina
Lomustina		Citarabina	Fluorouracilo
Mecloretamina		Estramustina	Metotrexato
Mitomicina		Etoposido	
Mitramicin			
Vinblastina			
Vindesina			
Vinorelbina			
Vincristina			
Daunorrubicina			

EFFECTOS SISTÉMICOS.

Se producen en un periodo largo de tiempo por exposiciones repetidas a bajas dosis, y por ello es muy difícil demostrar epidemiológicamente la relación causa-efecto entre exposición laboral a estos fármacos y efectos sistémicos. Sin embargo, aunque existen divergencias entre distintos autores por las dificultades que plantea su estudio, se puede considerar que los fármacos citostáticos son potencialmente mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos.

En lo que se refiere a la producción de efectos sistémicos no todos los citostáticos son igual de agresivos y, según los estudios realizados, los que tienen mayor potencial carcinogénico y teratogénico son los agentes alquilantes y los derivados de la vinca, y los menos agresivos los antimetabolitos (Metotrexate, Citarabina, Fluoruracilo).^{1,2,5,7}

ANEXO 5. ASPECTOS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL.

La Nutrición Parenteral es una solución o emulsión, estéril y apirógena, compuesta básicamente por carbohidratos, aminoácidos, lípidos, vitaminas, oligoelementos y otros, acondicionada en bolsas de plástico estériles. Están destinadas a la administración intravenosa en pacientes desnutridos o no, en régimen hospitalario, ambulatorio o con internación domiciliaria, para cubrir los requerimientos del paciente de acuerdo a su edad, sexo, peso, talla y patología, con el propósito de mantener un adecuado estado metabólico y nutricional.³⁷

La terapia nutricional parenteral es una práctica utilizada para alimentar a una persona por vía intravenosa, cuando no es posible la alimentación por la boca o la utilización del intestino (vía enteral). Esto ocurre cuando el sistema digestivo de un paciente no puede absorber los nutrientes debido diversas patologías. La NPT debe ser preparada y administrada bajo estrictas condiciones de asepsia, y su infusión ajustada a las condiciones particulares de cada paciente, dentro de un patrón progresivo y monitoria cuidadosa. La responsabilidad por la preparación de nutrición parenteral es del farmacéutico y se debe reconocer como un servicio farmacéutico.

La elaboración de las mezclas para NP se debe realizar de tal forma de asegurar que sea la adecuada para el uso previsto y que no exponga al paciente a riesgos por falta de seguridad, calidad o eficacia. El logro de este objetivo de calidad es responsabilidad de los profesionales de un equipo de asistencia nutricional interdisciplinario, conformado entre otros, por médicos especialistas, farmacéuticos, nutricionistas y enfermeras. Exige la participación y compromiso de cada uno de los profesionales en las distintas etapas del proceso: prescripción, preparación, dispensación y administración. Para lograr este objetivo de calidad, es importante implementar un Sistema de Gestión de la calidad, diseñado y aplicado en forma adecuada. Este sistema debe estar documentado en todos sus aspectos y debe verificarse, en forma periódica, su efectividad.^{38,39}

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA NPT.

Existen situaciones médico-quirúrgicas que requieren de un soporte nutricional parenteral, con el objetivo de evitar el compromiso nutricional por su patología de base, promover una respuesta adecuada a los cambios metabólicos por la enfermedad y permitir una recuperación rápida. Se indica en pacientes graves cuando se ve comprometida al 100 % la vía enteral algunos pacientes corresponden a pacientes con patología abdominal quirúrgica. El resto, lo constituyen los pacientes que tienen una condición médica que le impide utilizar el tracto gastrointestinal para alimentarse fisiológicamente como por ejemplo: (exacerbación pulmonar en fibrosis quística, isquemia intestinal del lactante, síndrome de mala absorción, etc.).

Indicaciones de neonatos.

1. Recién nacidos prematuros de bajo peso y de muy bajo peso al nacimiento.
2. Enterocolitis necrotizante.
3. Defectos gastrointestinales congénitos: gastrosquisis, atresia intestinal, atresia esofágica.
4. Ileostomía de alto gasto.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

5. Enfermedad de Hirschprung.
6. Enfermedad de membrana hialina.
7. Defectos pulmonares congénitos: hernia diafragmática, quilotórax.
8. Asfixia perinatal.
9. Hemorragia intraventricular.
10. Neonato postquirúrgico.
11. Ductus arterioso persistente.

Indicaciones en pediatría.

1. Postquirúrgico gastrointestinal (resección intestinal, ileostomía, resección de tumores, cierre de ileostomía/ colostomía, reemplazo esofágico con colon, trasplante hepático, trasplante intestinal, entre otros).
2. Obstrucción intestinal.
3. Fístulas gastrointestinales (biliales, enterocutáneas, etc.).
4. Isquemia intestinal del lactante.
5. Diarrea crónica - síndrome de mala absorción.
6. Síndrome de intestino corto.
7. Enfermedades inflamatorias del intestino.
8. Pancreatitis aguda moderada, severa, necrohemorrágica.
9. Estados hipermetabólicos: trauma abdominal abierto y cerrado, trauma craneo-encefálico, quemaduras de piel/vías respiratorias/esofágicas, críticamente enfermos, entre otros.
10. Pacientes desnutridos que serán sometidos a cirugía abdominal.
11. Aportes por nutrición enteral insuficientes durante 5 días.
12. Pacientes oncológicos, en radioterapia o quimioterapia con poca tolerancia a la vía oral e imposibilidad de dar un apoyo nutricional enteral.^{40,41,42}

EQUIPO INTERDISCIPLINARIO DE TERAPIA NUTRICIONAL.

La Terapia Nutricional Parenteral es un conjunto de procedimientos terapéuticos para la manutención o recuperación del estado nutricional del paciente por medio de Nutrición Parenteral. Este equipo debe ser formado por lo menos de un profesional médico general responsable y un médico especialista como el cirujano, un químico farmacéutico, un enfermero y un licenciado en nutrición, con entrenamiento específico para esta actividad, quienes asumen la responsabilidad de la ejecución y/o supervisión global de los procedimientos desde la evaluación del estado nutricional y de salud del paciente, hasta los efectos causados en el mismo tras la administración de la NP.⁴²

EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

MÉTODOS ACEPTABLES PARA CALCULAR LOS REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS EN LOS PACIENTES CRÍTICOS.

1. Calorimetría Indirecta.

Es el método considerado, en la clínica, como el patrón oro. Presenta varios problemas (equipamiento costoso, tiempo para realizar las mediciones, experiencia) y no está disponible en todas las Unidades.

En esta técnica se calcula el gasto energético a partir del consumo de O_2 , VO_2 y de la producción de CO_2 (VCO_2), lo que da el cociente respiratorio. Este indica el combustible o sustrato que consume preferentemente nuestro organismo.

Tabla 1. Cociente respiratorio. $RQ = (VCO_2) / VO_2$.

FUENTE	RQ
Carbohidratos	1.0
Grasas	0.7
Proteínas	0.8

Para ello requiere una exacta medida del volumen inspirado y espirado, así como una precisa medición de la concentración de los gases. Puede medirse por dos métodos, circuito cerrado y abierto, este último más usado por la mayor información aportada.

Se ha utilizado también la calorimetría indirecta circulatoria para el cálculo de los requerimientos, basándonos en el consumo de oxígeno, calculado mediante medición del gasto cardíaco y la diferencia arterio-venosa de oxígeno, y un cociente respiratorio fijo de 0,86, mostrando una buena correlación con la calorimetría respiratoria, pero con valores inferiores, en torno al 15%.

Actualmente la fórmula más aceptada para el cálculo de los requerimientos, en base a la calorimetría indirecta, es la de Weir, aunque Burzstein la simplifica despreciando el valor del nitrógeno uréico, demostrando que el error que comete es menor al 2%. Wenstenskow analiza los resultados con 9 fórmulas distintas mostrando que el error medio entre ellas varía entre 0 y 96 calorías diarias, sin significación clínica. Las principales causas de error son las posibles fugas de gases, conseguir una fracción de oxígeno estable, que sea menor del 60%, porque a partir de ahí se magnifican los errores, considerar igual los volúmenes inspirados y espirados, ignorar las interferencias del vapor de agua y no hacer calibraciones de los sistemas de medida de forma sistemática.

2. Método de Fick.

Es un método alternativo para el cálculo del gasto energético a partir de la medición del gasto cardíaco, la concentración de hemoglobina y la concentración de O_2 en sangre arterial y venosa mezclada, por lo que se necesita tener insertado un catéter de termodilución. En la literatura médica, mientras unos trabajos evidencian una alta correlación con la calorimetría indirecta, otros no la encuentran.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

Método de Fick para el cálculo del Gasto energético (GE)

$$GE = GC \times Hb (Sa O_2 - Sv O_2) \times 10$$

GC: gasto cardiaco

Hb: concentración de hemoglobina sanguínea

Sa O₂: saturación arterial de oxígeno

Sv O₂: saturación venosa de oxígeno

3. Métodos de estimación del gasto energético basal.

Existen en la literatura más de 200 fórmulas para estimar el gasto energético, sin que ninguna de ellas haya demostrado una buena correlación con las mediciones realizadas mediante calorimetría indirecta. Aquí se exponen algunas de las más empleadas:

<p>Tabla 2. Ecuaciones de Harris Benedict para el cálculo del metabolismo basal (kcal/día)</p>
<p>Harris Benedict</p>
<p>MB mujeres = 655,0955 + (9,5634 x P) + (1,8496 x A) - (4,6756 x E)</p>
<p>MB hombres = 66,4730 + (13,7516 x P) + (5,0033 x A) - (6,7550 x E)</p>
<p>P= peso en kg. A= altura en cm. E= edad en años. MB= metabolismo basal</p>

TABLA 3. CÁLCULO DEL GASTO ENERGÉTICO BASAL SEGÚN LA OMS. P= peso en Kg

PACIENTES.	Calculo del GEB (gasto basal energético) según la OMS
Niños: 0-3 años	60,9 x P - 54
Niños: 3-10 años	22,7 x P + 495
Niños: 10-18 años	17,5 x P + 651
Niñas: 0-3 años	61 x P - 51
Niñas: 3-10 años	22,4 x P + 499
Niñas: 10-18 años	12,2 x P + 746

Frankenfield.

$$GE = 1000 + 100(\text{Volumen espirado}) + 1,3 (\text{Hb}) + 300 (\text{Sepsis SI} = 1; \text{N0} = 0)$$

Irenton-Jones.

Respiración espontánea.

$$GE = 629 - (11 \times \text{edad}) + (25 \times \text{kg}) - (609 \times 0 (\text{Presente} = 1; \text{Ausente} = 2))$$

0: Obesidad superior al 30% del peso ideal o Índice de masa corporal $> 27 \text{ kg/m}^2$.

Con Ventilación mecánica

$$GE = 1784 - (11 \times \text{edad}) + (5 \times \text{kg}) + [244 \times \text{Sexo} (\text{Hombre} = 1; \text{Mujer} = 0)] + [239 \times \text{Trauma} (\text{SI} = 1; \text{N0} = 0)] + [804 \times \text{quemadura} (\text{SI} = 1; \text{N0} = 0)]$$

El requerimiento energético es la cantidad de energía necesaria para realizar los procesos metabólicos, mantener la homeostasis y la temperatura corporal, cubrir el anabolismo y realizar la actividad física diaria. Las necesidades calóricas en el hombre están determinadas principalmente por tres factores: el gasto energético basal, el coste energético de la actividad física y el efecto térmico de los alimentos.

Gasto energético basal: El gasto energético basal corresponde al consumo de energía que se deriva del mantenimiento de las funciones vitales. Representa al menos dos terceras partes del consumo energético global (excepto en las personas con actividad física excepcionalmente intensa) y depende sobre todo de la edad, el peso, la talla y el sexo. Cabe diferenciar entre el gasto energético basal, también denominado metabolismo basal, y el gasto energético de reposo. El gasto basal se ha definido clásicamente como el gasto calórico medido por la mañana, después de un reposo prolongado, en ayunas, y en ambiente neutral. En algunas situaciones clínicas en las que el paciente no puede permanecer en ayunas se determina el gasto energético de reposo, que incluye el gasto energético posprandial residual. Las dos determinaciones difieren en menos del 10% y se utilizan indistintamente en la práctica clínica para estimar las necesidades calóricas. A partir de las mediciones directas del gasto energético basal de poblaciones sanas que están dentro de los límites de normalidad en cuanto al peso y la talla se han establecido ecuaciones para su cálculo teórico. En general se recomienda aportar el Gasto Energético Basal calculado con la ecuación de Harris Benedict multiplicado por los factores de estrés por enfermedad o por actividad física y utilizar la calorimetría en las siguientes situaciones.^{39,40,41,42}

- Composición corporal alterada: edema, hipoalbuminemia, amputaciones.
- Mala respuesta al soporte nutricional
- Dificultad en la desconexión de la ventilación mecánica.
- Trasplante de órganos.
- Sepsis.

NECESIDADES NUTRICIONALES EN LA ENFERMEDAD.

La presencia de enfermedades puede alterar las necesidades cuantitativas y/o cualitativas de energía y nutrientes mediante diferentes mecanismos:

- **Alteración del gasto energético basal:** La presencia de fiebre, procesos inflamatorios o infecciosos, las intervenciones quirúrgicas, los traumatismos, las quemaduras y el hipertiroidismo se asocian a un aumento del gasto energético, mientras que la desnutrición o el hipotiroidismo pueden acompañarse de una disminución del gasto energético. En estos casos el aporte energético debe ajustarse en función de las necesidades, teniendo en cuenta en cada caso el grado de capacidad del paciente para metabolizar los nutrientes administrados. Los individuos con intenso estrés metabólico pueden presentar intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina e hipertriglicéridemia, que obliguen a una limitación en los aportes, mientras que los pacientes desnutridos a menudo aumentan la capacidad de utilización de los nutrientes de una forma similar al período de crecimiento.
- **Aumento de las pérdidas:** Las dificultades en la absorción de nutrientes o las pérdidas por vómitos o aspiración gástrica, drenajes, fístulas, hemorragias, quemaduras, pérdidas renales y otras situaciones pueden aumentar las necesidades de uno o varios nutrientes.

En las dos últimas décadas los requerimientos calóricos en enfermos críticos se han reducido hasta casi la mitad como consecuencia de cuatro factores.

- **Métodos inapropiados:** Los requerimientos se calcularon de forma más frecuente en el momento del pico del hipermetabolismo, aplicándose estas medidas a períodos más prolongados, por lo que se estimaban los requerimientos iniciales, pero se sobrestimaban los de períodos posteriores.
- **Cambios en la práctica clínica:** como la cirugía precoz en grandes quemados, la actitud más agresiva en enfermos sépticos y otras prácticas clínicas nuevas, hacen que los pacientes presenten una fase hipermetabólica más corta.
- **Efectos adversos de la sobrealimentación:** como la sobrecarga respiratoria y la esteatosis hepática en el caso de los carbohidratos, y la alteración de la función respiratoria en el de los lípidos, que se han ido reconociendo en los últimos tiempos, han hecho que se vayan reduciendo los aportes.
- **Aplicación de calorimetría indirecta de forma continua durante 24 horas,** generalmente en pacientes ventilados. Esta técnica nos mide el gasto energético total, incluyendo el efecto de la fiebre, actividad y efecto termogénico de la nutrición, así como el metabolismo basal, sugiriendo por medio de diferentes estudios que en el paciente crítico en general, corresponde a unas 30-35 Cal/Kg de peso y día, pero mostrando una gran variabilidad dependiendo del tipo de pacientes, de las variaciones del hipermetabolismo en el mismo paciente y de la existencia o no de desnutrición previa.

Tabla 4.
NECESIDADES ENERGÉTICAS SEGÚN FACTORES DE ESTRÉS EN LA ENFERMEDAD (OMS).

PADECIMIENTO O ENFERMEDAD	REQUERIMIENTO ENERGÉTICO
Hipermetabolismo leve (cirugía programada no complicada o fractura de hueso largo).	GEB x 1.2
Hipermetabolismo moderado (traumatismo múltiple)	GEB x 1.35
Sepsis	GEB x 1.6
Grandes quemados o insuficiencia multiorgánica	GEB x 2.1

Tabla 5. Necesidades energéticas aproximadas según la OMS en NP en base a la edad del paciente

Edad (años)	Kilocalorías/kg peso/día
Recién nacido prematuro.	110-120 hasta 150
0 a 1	90-100
1 a 7	75-90
7 a 12	60-75
12 a 18	30-60
ADULTOS	25-35

Una vez establecida la cantidad de calorías a administrar, hay que decidir la composición del soporte nutricional. A través de programas computacionales, se pueden alimentar todos los datos clínicos presentados en las tablas anteriores lo que facilita enormemente la labor.

REQUERIMIENTOS DE PROTEÍNAS.

Las proteínas del organismo se degradan y resintetizan continuamente. Los aminoácidos liberados en la degradación se reutilizan en la síntesis, aunque algunos se transfieren al catabolismo oxidativo. Los productos metabólicos (urea, creatinina, porfirinas, etc.) se excretan principalmente por la orina y, en menor cantidad, por las heces, el sudor y otras secreciones corporales. Para reponer las pérdidas, el organismo necesita un suministro continuo de proteínas.

Guía de operación básica

El organismo es incapaz de sintetizar 9 aminoácidos, los cuales se consideran esenciales: histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y leucina. Los requerimientos de proteínas dependen de su valor biológico. Éste se halla condicionado por el contenido en aminoácidos esenciales y es superior en el caso de las proteínas de origen animal. Los estudios para estimar los requerimientos proteicos se basan en la realización de balances nitrogenados del paciente. El equilibrio nitrogenado se consigue cuando el aporte de nitrógeno iguala las pérdidas.

$$N_{2 \text{ ENTRADA}} = N_{2 \text{ SALIDA}}; \text{ BALANCE DE NITRÓGENO} = N_{2 \text{ ENTRADA}} - N_{2 \text{ SALIDA}}$$

Si se aportan al organismo más proteínas de las necesarias para la síntesis de los distintos constituyentes, el exceso no se almacena sino que es degradado. En tal caso, la tasa de renovación proteica y la excreción de nitrógeno aumentan y los cetoácidos se utilizan como fuente de energía o son transformados en hidratos de carbono o grasas. Si se aportan menos proteínas de las necesarias, el organismo se adapta a esta situación disminuyendo la renovación proteica en los tejidos y reduciendo el catabolismo de los aminoácidos hasta llegar a un nuevo estado de equilibrio. Evidentemente, a partir de un límite, no se consigue el equilibrio y se produce un trastorno de la función tisular y la muerte. No se conoce exactamente en qué grado esta adaptación secundaria a aportes bajos de proteínas compatible con el mantenimiento del equilibrio nitrogenado es perjudicial para la salud. La cantidad de nitrógeno perdido cuando se administra una dieta exenta de proteínas pero energéticamente suficiente se denomina pérdida inevitable y corresponde aproximadamente a 57 mg/kg de peso. El balance energético del organismo influye en la utilización de las proteínas dietéticas y tisulares. Aunque no se ha establecido una relación numérica entre el gasto energético basal y las necesidades proteicas, la síntesis y la degradación de proteínas son sensibles al déficit energético y, por lo tanto, hay que tener en cuenta que las recomendaciones parten del supuesto de que el aporte energético es correcto.

Como ya se mencionó anteriormente, las necesidades mínimas de un sujeto normal, se encuentran alrededor de 0,6 g/kg/día de aminoácidos. En el sujeto enfermo estos cálculos pueden aumentar notablemente según la patología presente. En desnutrición el incremento del aporte proteico permite la recuperación de las proteínas viscerales y la masa muscular, recomendando actualmente 1,2 – 1,5 g/kg/día de aminoácidos o 0,19 g/kg/día de nitrógeno, con un aporte energético adecuado, alrededor de 150 calorías por g de nitrógeno. En estados catabólicos y según el nivel de estrés se recomienda 1,5, 2,1 y hasta 2,5 – 3 g/kg/día de aminoácidos ó 0,24, 0,33 y 0,4 g/kg/día de nitrógeno respectivamente, que deben acompañarse de un aporte calórico adecuado con una relación kcal/g de nitrógeno descendente, de 150 hasta 80, desde estados de desnutrición a los grados más intensos de estrés.

En el recién nacido prematuro son un factor más limitante que las calorías, por su mala tolerancia. Para una adecuada síntesis proteica se requiere de aminoácidos esenciales (histidina) y semiesenciales (cisteína, tirosina y taurina). La taurina es un aminoácido no estructural que está presente en el cerebro, en el músculo la retina y el corazón, se le atribuyen propiedades de neuromodulador y antioxidante, es abundante en la leche materna. Las soluciones para adultos de aminoácidos no son adecuadas para el recién nacido prematuro, porque tienen muy poca concentración de tirosina, cisteína y taurina. Por otra parte tienen altas concentraciones de glicina metionina y fenilalanina.^{39,40,41,42}

Idealmente los aportes de aminoácidos deberían regularse de acuerdo a las necesidades propias de cada paciente según sus niveles plasmáticos de aminoácidos. Por ejemplo altos niveles de glicina perturban el sistema nervioso central. Las soluciones para recién nacidos (Trophamine) contienen menos aminoácidos no esenciales (glicina), mas aminoácidos ramificados y mas aminoácidos semi esenciales (taurina), que las soluciones para adultos. Trophamine permite mejor retención de nitrógeno y aminogramas más fisiológicos además por su pH más bajo permite agregar más calcio y fósforo a la solución.

Para lograr incorporación de nitrógeno como en la vida intrauterina se requiere aportar 2,7-3,5g prot/kg/d y al menos 70 kcal/kg/d (no proteicas). La incorporación de 1g de nitrógeno requiere de 150 a 250 calorías no proteicas (1g de N= 1g de aa/6,25). Se recomienda mantener en los niños muy graves aportes de 1,5 g prot/kg/d y 50 kcal/kg/d en los primeros días y luego subir progresivamente hasta 2,7-3g prot/kg/d y 70-90 kcal/kg/d. aportes proteicos mayores de 3 g/k/d condicionarían colestasia.

Datos de interés para el cálculo de los requerimientos proteicos:

- 1g proteínas = 4 Kcal.
- $gN_2 = g a.a / 0.16$ ó $g a.a = gN_2 / 6.25$
- Las proteínas proporcionan habitualmente el 20% del aporte calórico total en la nutrición parenteral.

REQUERIMIENTOS DE LÍPIDOS.

El principal componente lipídico de los alimentos lo constituyen los triacilgliceroles o triglicéridos, compuestos de ácidos grasos y glicerol. El organismo puede sintetizar ácidos grasos saturados a partir de acil-CoA. Sin embargo, no puede sintetizar algunos de los ácidos grasos poliinsaturados por lo que deben ser aportados por la dieta. La importancia de estos ácidos grasos poliinsaturados, denominados esenciales, radica en el hecho de ser precursores de lípidos estructurales y de eicosanoides, como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, sustancias implicadas en diversos procesos fisiológicos y en el desarrollo de ciertas enfermedades. El ácido linoléico (C18:2 n-6) fue el primer ácido graso descrito como esencial. Los primeros casos de su deficiencia en adultos se describieron en pacientes hospitalizados sometidos a nutrición parenteral exenta de lípidos. Los signos consistieron en descamación cutánea, caída del pelo y alteraciones de la cicatrización de las heridas. Éstos pueden prevenirse mediante la administración del 1-3% de las calorías en forma de ácido linoléico, lo que corresponde para un adulto a la ingesta de 3-6 g/día. El ácido araquidónico (C20:4 n-6), al ser un derivado del ácido linoléico, sólo es esencial si existe carencia de éste. El ácido linolénico (C18:3 n-3) se considera también esencial, aunque no se han descrito casos claros de deficiencia en el hombre. Otros ácidos n-3 como el docosahexaenoico o el eicosapentaenoico pueden ser sintetizados a partir del ácido linolénico. El Committee on Diet and Health del Food and Nutrition Board recomienda que el 7% de la energía deber ser aportado en forma de n-6. Algunos autores aconsejan que el consumo de n-3 sea del 10-25% de la ingesta de ácido linoléico. Estos autores consideran que un desequilibrio del cociente entre el consumo de ácido linoléico y el de ácido docosahexaenoico y eicosapentaenoico puede alterar la función plaquetaria y la respuesta inflamatoria normal del organismo.

En cuanto a los lípidos en la enfermedad, sus funciones son las de aporte calórico, ser componente estructural de las membranas celulares, efecto inmunoregulador y precursores de los mediadores derivados de los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos), facilitan el transporte de vitaminas liposolubles y actúan como aislantes en las lesiones térmicas y traumáticas, aunque también pueden actuar como oxidantes y peróxidos lipídicos contribuyendo al daño celular. En nutrición parenteral son una fuente importante de aporte energético y de ácidos grasos esenciales, permitiendo reducir la cantidad de carbohidratos a administrar. En situaciones de estrés moderado tanto las grasas como la glucosa tienen efectos similares en cuanto al ahorro proteico. En estrés más severo la glucosa tiene mayor efecto ahorrador no siendo influenciado por los lípidos que tienen un efecto ahorrador de los lípidos endógenos. El aporte diario nunca debe exceder los 3 g/kg/día por los efectos secundarios, recomendándose aportar 0,5-1,5 g/kg/día, constituyendo el 20-30% del aporte calórico total y el 30-50% del aporte calórico no proteico. Entre los posibles efectos secundarios se han comunicado esteatosis a dosis altas y en ausencia de aporte de ácidos grasos esenciales, respuesta alterada del sistema retículo endotelial, descenso de la síntesis de inmunoglobulinas y depresión de la inmunidad celular, trombocitopenia, embolismo graso y disfunción pulmonar, que no suelen aparecer a las dosis recomendadas actualmente. La adición de triglicéridos de cadena media mejora la utilización y el aclaramiento de los lípidos, disminuyendo la infiltración hepática. Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 pueden mejorar la respuesta inmune y disminuir la producción de prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de las plaquetas. La carnitina, necesaria para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga dentro de la mitocondria, mejora la utilización de los mismos.

Datos de interés para el cálculo de los requerimientos lipídicos:

- Los lípidos proporcionan habitualmente del 30-50% del aporte calórico total en la nutrición parenteral.
- 1g de lípidos = 9 Kcal.

Actualmente se dispone de emulsiones de grasa para la administración intravenosa, que son preparados de triglicéridos de cadena larga y triglicéridos de cadena media las cuales en concentración del 20% son isoosmolares y permiten su administración por vía venosa periférica.

. Las emulsiones lipídicas de triglicéridos de cadena media (MCT) contienen ácidos grasos con cadenas de 6 a 10 carbonos, (a diferencia de los TGL de cadena larga, LCT, que tienen cadenas de 12 a 24 carbonos) esterificados a glicerol. El metabolismo de tales ácidos grasos se caracteriza por su rápida y completa oxidación. Las ventajas de los MCT aparecen como de especial importancia en el manejo de los pacientes en estado crítico. En la actualidad se prefieren siempre las emulsiones a base de triglicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena larga y se utiliza con amplitud, pero siempre observando las precauciones mencionadas previamente, el Lipofundin MCT/LCT®^{39,40,41,42}, cuyas características aparecen resumidas en la Tabla 6.

Tabla 6. Composición de la Preparación de Lípidos Utilizada en la preparación de NPT.

LIPOFUNDIN MCT/LCT.	10%	20%
Aceite de soya	25 g	50 g
MCT	25 g	50 g
Fosfolípidos de yema de huevo	12 g	12 g
Glicerol	25 g	25 g
Kcal / ml	1,1	2
Agua Hasta	Hasta 500 ml	Hasta 500 ml

REQUERIMIENTOS DE CARBOHIDRATOS.

Los principales carbohidratos de la dieta son los monosacáridos, los disacáridos como la fructosa, lactosa o sacarosa, y los polisacáridos, como almidones y fibra dietética. Los requerimientos mínimos de carbohidratos no están establecidos, ya que diferentes aminoácidos, el glicerol de la grasa y algunos ácidos orgánicos pueden convertirse en glucosa para ser suministrada a los órganos que la necesitan como sustrato energético. Sin embargo, una dieta carente de carbohidratos provoca un aumento de la lipólisis, la formación de cuerpos cetónicos y el incremento del catabolismo proteico. Estas consecuencias pueden prevenirse mediante la administración de 50-100 g diarios de carbohidratos.

La glucosa es el sustrato preferido por diferentes sistemas vitales, incluyendo el sistema nervioso central, eritrocitos, células inmunitarias y tejido lesionado. En sanos el requerimiento mínimo diario es aproximadamente de 200 g/día. La producción basal endógena de glucosa se estima alrededor de los 250 g/día o 2,5 mg/kg/min. La infusión de glucosa exógena a esta velocidad reducirá la producción endógena y ahorrará nitrógeno al suprimir la neoglucogénesis a partir de los aminoácidos, dejando el nitrógeno para la síntesis proteica. En el estrés la producción endógena se duplica, disminuyendo la respuesta al aporte exógeno. En esta situación, aportes superiores a 5 mg/kg/min se asocian a altos cocientes respiratorios(RQ), lipogénesis, esteatosis hepática y aumento en la producción de carbónico , recomendándose no sobrepasar los 4 mg/kg/min que representa 23 calorías/kg/día. Se debe tener especial cuidado en los recién nacidos es decir, sin sobrepasar 12,5 mg/kg/min que es la capacidad oxidativa máxima. Esta cantidad se deberá ajustar para aportar el 40-60% de los requerimientos calóricos totales o el 50-70% de los requerimientos calóricos no proteicos. En situaciones de estrés importante, con glucemias elevadas puede ser útil el uso de mezclas de carbohidratos con xilitol, sorbitol, fructosa o glicerol u oligosacáridos por su mejor utilización, buen ahorro proteico y descenso de cetonas. Sus ventajas teóricas son la menor hiperglucemia, menor osmolaridad y menores necesidades de insulina.

Datos de interés para el cálculo de los requerimientos lipídicos:

- Los carbohidratos deben constituir el 50-60% del aporte calórico total.
- 1g CHOS = 3.4 Kcal.

En la tabla se resumen los valores requeridos de macronutrientes en la nutrición parenteral

Tabla 7. Aporte recomendado de macronutrientes.

MACRONUTRIENTES	Paciente pediátrico				Paciente adulto
	Prematuro	Lactante Hasta 2 años	Niño De 2 a 12 años	Adolescentes	
Proteínas (g/kg/día)	1.5-4	1-3	1-3	1-1.5	2-2.5
Glucosa (g/kg/día)	16-18	16-18	10-14	10-14	6-7
Lípidos (g/kg/día)	3-4	3-4	2-3	2-3	2.5

REQUERIMIENTOS DE ELECTROLITOS.

Esta por demás explicar las funciones que tienen los electrolitos en el organismo, solo hay que aclarar que son de suma importancia para mantener niveles óptimos de agua en el organismo.

Sodio.

El recién nacido y en especial el prematuro nace con sodio corporal total aumentado, una incapacidad de excretar sodio en respuesta a una sobrecarga y una diuresis disminuida. Por todo esto, habitualmente los dos primeros días no requiere un aporte adicional de sodio. De todas maneras se debe evaluar frecuentemente la natremia y agregar sodio cuando sea necesario. Los prematuros pueden tener pérdidas de sodio mayores debido a menor producción de aldosterona y menor reabsorción tubular proximal.

El sodio es un mineral que forma parte de la estructura ósea, regula el balance hídrico, interviene en el impulso nervioso y la actividad muscular.

Potasio.

Los prematuros en especial los de muy bajo peso son bastante propensos a la hiperkalemia. El potasio no debe ser administrado en forma rutinaria e los primeros 2 a 3 días de vida. Siempre hay que considerar la diuresis y la kalemia antes de agregar potasio a las soluciones. La NPT promueve el movimiento de potasio y fósforo (anión intracelular) del espacio extracelular hacia el interior de la célula, con la consiguiente hipokalemia e hipofostatemia. Para cubrir tal fenómeno, se debe administrar suficiente potasio, usualmente en la misma cantidad que el sodio.

El potasio es un mineral que ayuda a mantener el ritmo cardiaco, la tensión arterial y ayuda a la transmisión de los impulsos nerviosos.

Las principales funciones del sodio y el potasio en el organismo son el equilibrio celular, la regulación de los equilibrios hídricos y su participación en el metabolismo energético

Calcio y fósforo.

Desde el punto de vista cuantitativo, el calcio y el fósforo son los principales minerales, constituyentes fundamentalmente del esqueleto. También tienen otras funciones metabólicas importantes, como por ejemplo, tales como el papel del fósforo en todas las transferencias de energía en el seno de la célula. El esqueleto representa una reserva amortiguadora muy importante a la que el organismo puede recurrir en caso de déficit, lo que explica la aparición de enfermedades óseas cuando el aporte fosfocálcico de la ración es desequilibrado.

Las principales funciones del calcio en el organismo son la constitución del esqueleto, la transmisión del impulso nervioso y la coagulación sanguínea.

Las principales funciones del fósforo en el organismo son: constitución del esqueleto y de las membranas celulares y la participación en el metabolismo energético celular.

Los requerimientos de calcio y fósforo necesarios para igualar la incorporación in útero de estos minerales es imposible de administrar por vía parenteral en forma segura. Esto es en gran parte debido a la solubilidad de calcio y fósforo en las soluciones parenterales usadas actualmente. La relación de 1,7: 1 de calcio y 7 de fósforo es la más aceptada para maximizar la retención de estos minerales por vía parenteral. En general con soluciones de aminoácidos al 2 % (2g/100ml) es posible solubilizar hasta 50 mg de calcio y 42mg. de fósforo por 100 ml de solución.

Magnesio.

El magnesio también interviene en el metabolismo óseo y, junto con el potasio, es un elemento del líquido intracelular fundamental para un gran número de reacciones químicas. El magnesio también es importante en la conducción nerviosa y ayuda al metabolismo de carbohidratos.

Calcio y magnesio deben ser también administrados a diario, pero cuidando no exceder la solubilidad del producto, lo cual causaría precipitación de fosfato de calcio.

Alrededor de 40% de los aniones se administran como acetato o como fosfato, a fin de evitar la acidosis hiperclorémica.

Son imprescindibles los aportes de K, Mg, y P para mantener los niveles normales y para evitar situaciones potencialmente letales, especialmente la aparición de arritmias malignas.

Tabla 8. Aportes de agua y electrolitos en NP					
<i>Electrolitos</i>	<i>Prematuro</i> <i>kg/d</i>	<i>RN</i> <i>kg/d</i>	<i><1 año</i> <i>kg/d</i>	<i>>1 año-12 años</i> <i>kg/d</i>	<i>ADULTOS</i>
Agua (mL)	100 mL (más las pérdidas)	100 mL (más las pérdidas)	100 mL (más las pérdidas)	Holliday-Segar* (más las pérdidas)	1.500 ml por los primeros 20 kg más 20 ml/kg por encima de 20
Sodio (meq)	2-3	2-3	2-3	2-3	50-150
Cloro (mEq)	2-3	2-3	2-3	2-3	50-150
Potasio (mEq)	1-3	1-3	1-3	1-3	60-150
Calcio (meq)	2-4.5	2-3	1-1.2	0.5-1	4.6-21
Fósforo (meq)	2.6-4	2-3	0.6-2	0.5-1.5	30-75
Magnesio (meq)	0.25-0.6	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	8-35
Acetato (meq)	1-4	1-4	1-4	1-4	85
<p><i>*Holliday-Segar (mantenimiento):</i> Hasta 10 kg, 100 mL/kg (total 1.000 mL). Entre 10 y 20 kg = 1.000 mL por los primeros 10 kg más 50 mL/kg por los segundos 10 kg (total 1.500 mL). A partir de 20 kg = 1.500 mL por los primeros 20 kg más 20 mL/kg por los kilos que superen 20 kg. Máximo 2.000-2.500 mL/24 horas.</p>					

REQUERIMIENTOS DE OLIGOELEMENTOS.

ZINC.

Es un oligoelemento localizado en gran parte a nivel intracelular. Presente en muchas metaloenzimas, necesario para la síntesis de DNA y RNA. Su deficiencia provoca dermatitis periorificial, alopecia, alteraciones del crecimiento, alteraciones inmunitarias, anemia, baja de síntesis proteica y disminución de cicatrización. Se considera que el Zn es necesario para el proceso reparador de las heridas y que su déficit acarrea diferentes aspectos de inmunocompetencia. Un exceso de aporte de Zn puede producir interferencias en el metabolismo del Cu. No obstante, hay que tener en cuenta que existen situaciones, como la sepsis y el trauma, donde los valores plasmáticos de Cu se encuentran elevados en las fases iniciales.

COBRE.

Entre algunas de sus funciones están la absorción y transporte de hierro, la síntesis de HB, formación de los huesos, oxidaciones celulares, interviene en el metabolismo del colágeno, elastina y del SNC. Su carencia puede provocar anomalías hematológicas y óseas, sangrado subperiosteal, arritmias cardíacas, anemia y neutropenia

Debe ser administrado vía intravenosa con precaución al presentar alteración de la excreción biliar, incluido la colestasia por NP.

CROMO.

Se trata de un oligoelemento considerado elemento de transición, existiendo en varias formas iónicas. El cromo dietético es trivalente, mientras que las formas más oxidadas son altamente tóxicas.

El cromo es componente de varios metaloelementos y también es importante como coenzimas en diversas reacciones metabólicas.

El cromo se absorbe predominantemente en el intestino delgado, siendo transportado a la circulación unido a la albúmina y la transferrina. El control de la absorción intestinal de cromo depende de su concentración corporal total. En caso de déficit de hierro o de zinc, se ha demostrado una mayor absorción de cromo. Otros factores que pueden interferir con la absorción intestinal de cromo incluye la ingesta de antiácidos, que contienen sales de magnesio, calcio u aluminio, así como la ingesta de AINES. La ingesta de Vit.C aumenta la absorción de cromo.

El déficit de cromo se presenta casi exclusivamente en el paciente hospitalizado con catabolismo elevado y mayor necesidad nutricional. La administración de cromo en nutrición parenteral mejora la tolerancia a la glucosa y disminuye el cociente respiratorio. Se ha apreciado dicha mejoría en pacientes con síndrome de intestino corto, politraumatizados y aquellos que recibieron soportes inadecuados de oligoelementos.

El cromo juega un papel importante en el metabolismo de la HC y favorece la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Su carencia puede provocar neuropatía periférica e intolerancia a la glucosa, pérdida de peso y encefalopatía metabólica

No existen datos de toxicidad tras la ingesta elevada de cromo trivalente. En cambio, la ingesta de cromo tetra, penta o hexavalente es altamente tóxica: puede desencadenar cáncer de pulmón, dermatitis y úlceras cutáneas

SELENIO.

El selenio tiene función como antioxidante, función tiroidea y función inmune en el organismo. Estructuralmente es el componente de la glutatioperoxidasa. Su déficit puede provocar miocardiopatías, miopatía de músculo esquelético, anomalías ungulares, macrocitosis y mayor riesgo de neoplasias.

Función inmune: Este oligoelemento se encuentra en cantidades relativamente elevadas en tejidos hematopoyéticos y del sistema inmunológico, incluyendo el hígado, el bazo, y los ganglios linfáticos. Una inmunidad celular alterada se ha asociado a una disminución del contenido tisular de selenio.

Prevención de patología oncológica: Estudios prospectivos han demostrado una elevación de 2-3 veces en la incidencia y la mortalidad de cáncer en los pacientes con una ingesta inadecuada de selenio. Un soporte nutricional con 200 µg de selenio/día se asocia con una disminución tanto en la mortalidad total por cáncer como una menor incidencia en la presentación de cáncer de próstata, colon y pulmón.

Enfermedad cardiovascular: La enfermedad de Keshan, una cardiomiopatía endémica en China, se atribuye al déficit de selenio.

MANGANESO.

Participa en el desarrollo del SNC y óseo, tiene función antioxidante, interviene en activaciones enzimáticas y la formación del cartilago. Su déficit puede provocar anomalías en el cartilago, hipocolesterolemia, disminución de células rojas y anomalías de mucopolisacáridos. Su administración en nutrición parenteral, debe suspenderse cuando se presente una colestasia hepática.

HIERRO.

Forma parte de la mioglobina, hemoglobina y diversas enzimas. Los pulmones no podrían captar el oxígeno y transportarlo a todas las células sin la presencia del hierro. La carencia de ese oligoelemento puede frenar la producción de glóbulos rojos, ocasionar fatiga, aumentar la sensibilidad a diversas afecciones respiratorias, causa anemia hipocromica, posible aumento de resistencia a infecciones, cefalea, parestesias y glositis.

Tabla 9. Aportes de oligoelementos en NP

OLIGOELEMENTO	PREMATURO <i>mcg/kg/d</i>	< 1 AÑO <i>mcg/kg/d</i>	1-12 AÑOS <i>mcg/kg/d</i>	ADULTOS <i>mg/día</i>
Fe	100	100	1 mg/día	10-18
Zn	400	250 < 3 meses 100 > 3 meses	50(máx 5mcg/d)	15
Cu	20	20	20(máx300mcg/d)	2-3
Se	2	2	2 (máx 30 mcg/d)	0.05-0.2
Cr	0.2	0.2	0,2 (máx 5 mcg/d)	0.05-0.2
Mn	1	1	1 (máx 50 mcg/d)	2.5-5
Mo	0.25	0.25	0,25(máx 5 mcg/d)	0.15-0.5

Requerimientos vitamínicos.

Las vitaminas son esenciales para el buen funcionamiento del organismo la tabla 10 muestra las funciones principales de las vitaminas en el organismo.

Tabla 10. Funciones en el organismo de algunas vitaminas utilizadas en NP.

Vitaminas	Funciones
Vitamina A	Visión, crecimiento, resistencia a enfermedades
Vitamina D	Equilibrio del metabolismo fosfocálcico, facilitación de la absorción de calcio
Vitamina E	Antioxidante, prevención de la patología muscular (esfuerzo)
Vitamina K	Síntesis de los factores de la coagulación
Vitamina B1 (tiamina)	Metabolismo energético (glúcidos), buen funcionamiento del sistema nervioso
Vitamina B2 (Riboflavina)	Metabolismo de los aminoácidos y de los lípidos
Vitamina B6 (Piridoxina)	Metabolismo de las proteínas, de los lípidos, de los glúcidos y del hierro
Vitamina PP ácido nicotínico	Integridad de los tejidos (piel)
Acido fólico	Metabolismo de las proteínas, síntesis de hemoglobina
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	Metabolismo de las proteínas, síntesis de hemoglobina
Vitamina H (biotina)	Integridad de la piel, metabolismo de los glúcidos, de los lípidos y de las proteínas
Vitamina B4 (colina)	Metabolismo de los lípidos, protección del hierro.
Acido pantoteico	Integridad de los tejidos (piel)

Las necesidades de vitaminas durante la nutrición artificial se conocen mal debido a que no existen métodos fiables para evaluar dichas necesidades en las diferentes situaciones patológicas. El aporte se efectúa de manera empírica utilizando mezclas polivitamínicas. En el cuadro siguiente mostramos las necesidades vitamínicas de los pacientes de acuerdo a la edad.

Tabla 11. Recomendaciones y preparados de vitaminas en NP			
VITAMINA	PREMATURO	PEDIÁTRICO	ADULTO
Vitamina A (U.I)	700-1500	1500-2300	3300
Vitamina E (mg)	3.5	7-10	10 U.I
Vitamina K (μ g)	8-10	50-200	100
Vitamina D (U.I)	40-160	400	200
Ac. Ascórbico (mg)	15-20	80-100	100
Tiamina B1(mg)	0.35-0.5	1.2	3
Rivoflavina B2(mg)	0.15-0.2	1.4	3.6
Piridoxina B6 (mg)	0.15-0.2	1	4
Niacina (mg)	4-6.8	17	40
Ac.PantoténicoB5 (mg)	1-2	5	15
Biotina (μ g)	5-8	20	60
Ac. Fólico (μ g)	56	140	400
Vitamina B ₁₂ (μ g)	0.3	1	5
Equivalencias: 1 mcg de vitamina A = 3,3 UI; 1 mcg de vitamina D = 10 UI.			

CARNITINA.

La carnitina es buena para la circulación de la sangre y sirve para el tratamiento de colesterol y triglicéridos altos según prescripción médica. La carnitina no se considera un nutriente esencial porque el adulto sano puede sintetizarla a partir de lisina y metionina en el hígado y riñón. Sin embargo, se podría considerar condicionalmente esencial cuando la absorción, metabolismo o síntesis son inadecuados. La carnitina libre en plasma varía según el sexo, la raza y principalmente el estado de salud de la persona, siendo los valores plasmáticos normales de 30-50 μ mol/L y deficientes si están por debajo de 20 μ mol/L. Se han detectado niveles plasmáticos y tisulares menores de los normales en pacientes con NP a largo plazo, sin carnitina, como son los pacientes con NP domiciliaria. Los pacientes pediátricos, especialmente neonatos prematuros, tienen mayor probabilidad de tener déficit de carnitina porque la síntesis está disminuida en este grupo de pacientes por inmadurez enzimática. la carnitina es bastante inocua, parece llevar a que sería recomendable la inclusión de la carnitina en NP pediátrica. Sin embargo, hasta el momento, no hay evidencia de que la suplementación de las NP con carnitina conlleve una mejor evolución del paciente.

La principal función de la carnitina es permitir el paso de los triglicéridos de cadena larga a la mitocondria para su posterior oxidación, se une a los ácidos grasos para formar derivados de acetil-L-carnitina que son transportados al interior de las células para ser reconvertidos de nuevo en carnitina y ácidos grasos que entonces ya no están disponibles para ser oxidados y producir energía.

HEPARINA.

La adición de la heparina a la NP es un tema controvertido. Se han postulado distintas razones para su uso: disminución de tromboflebitis y tromboembolismos, aumento de vida de las vías periféricas, mejora del aclaramiento plasmático de lípidos, etc. La heparina bloquea el factor Xa-activado y por tanto previene la formación del trombo y evita así la oclusión del catéter. Sin embargo por sí misma no puede disolver un trombo ya formado. Los pacientes pediátricos con NP tienen un riesgo importante de desarrollar problemas de tromboflebitis y de tromboembolismos. Se ha descrito que la adición de heparina a dosis de 0,5 a 1U /ml en NP pediátrica consigue reducir la incidencia de tromboflebitis, aumentar el tiempo de permanencia de la vía y la incidencia de complicaciones asociadas a la NP.

El principal problema de la adición de heparina a una NP que contenga lípidos y calcio, es la posibilidad de desestabilización de la emulsión lipídica, por la interacción de cargas negativas de la heparina con las cargas positivas de los iones calcio en la superficie de las gotículas de grasa. Hay varios factores que pueden contribuir a este proceso:

- Velocidad de infusión. Una velocidad de infusión lenta, muy frecuente en neonatos, produce un mayor tiempo de contacto antes de entrar en el torrente circulatorio con mayor posibilidad de separación de fases.
- Concentración de heparina. A mayor concentración de heparina o de lípidos, mayor rapidez de formación de creaming.
- Concentración de calcio. A mayor concentración de calcio, muy común en NP pediátrica, mayor desestabilización. La desestabilización de la emulsión se puede producir tanto en la bolsa de la NP como en el sistema, cuando se administran los lípidos en Y, ya que allí se unen grandes cantidades de lípidos, con calcio, heparina y la velocidad de infusión es lenta.

Por otra parte, la heparina estimula la liberación de la lipoproteinlipasa, lo que aumenta el aclaramiento de lípidos. Pero al mismo tiempo también se van a liberar más ácidos grasos libres, que puede que el recién nacido no tenga capacidad para metabolizar.

Aunque no existen datos suficientes que justifiquen la adición de heparina a las NPT de forma rutinaria, si se considera necesario administrarla, se recomienda:

- Añadir la heparina a las soluciones de aminoácidos y glucosa y administrar en Y con las emulsiones lipídicas.
- Utilizar concentraciones de heparina lo más bajas posibles.
- Intentar acortar la longitud del sistema de administración desde el momento en que se unen las soluciones con heparina con la de lípidos.
- Utilizar sistemas de pequeño diámetro para aumentar la velocidad de flujo. Se ha demostrado que el uso de 0,5 U/ml de heparina en la NPT, activa la lipasa lipoprotéica y la lipasa hepática aumentando la actividad lipolítica del plasma sin riesgo significativo de sangramiento.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

GLUTAMINA.

La glutamina es un aminoácido muy importante, es el aminoácido que más abunda en el tejido muscular por ende es de vital importancia para el organismo. Sabemos que los aminoácidos pueden ser esenciales o no esenciales, la glutamina ha sido recientemente clasificado como aminoácido semiesencial. La clasificación de esencial y no esencial se refiere a la habilidad del organismo para fabricar cierta sustancia o no. La glutamina puede ser fabricada por el cuerpo humano pero a veces la necesidad de este aminoácido es mayor que la capacidad de fabricarlo.

Hay estudios que demuestran que el aporte nutricional con glutamina puede hacer lo siguiente:

- 1) Incremento de la síntesis de proteínas.
- 2) Incremento de retención de nitrógeno.
- 3) Disminución de deterioro muscular.
- 4) Disminución del tiempo de recuperación muscular.
- 5) Mejora las funciones inmunológicas.

Nuestro cuerpo se encuentra en un constante estado de "Guerra" entre el "catabolismo" y el "anabolismo". En otras palabras es un estado constante entre construcción de tejidos y destrucción de tejidos (recordando que las proteínas son los Bloques o "ladrillos" que construyen a nuestro cuerpo). Durante el estado "catabólico" nuestro cuerpo pierde un arma vital, el nitrógeno y nuestros músculos pierden glutamina a pasos agigantados. Como las prioridades de nuestro organismo están basadas en la supervivencia, el sistema inmunológico, gran usuario de la glutamina, toma precedente y usa los restos de glutamina primero que el metabolismo del músculo, por ende la recuperación muscular y el crecimiento muscular quedan relegados a un plano secundario. Por ello en NP es necesario un aporte extra de glutamina, puesto que los pacientes en estado crítico requieren de pronta recuperación y crecimiento muscular.

La cantidad de glutamina que se deberá aportar en la NP depende del estado de desnutrición del paciente y los demás componentes de la NP como aminoácidos.

La glutamina se encuentra en abundancia en el organismo y no posee efectos hormonales por ende es segura usarla en NP dentro de los parámetros antes mencionados, es importante recordar que como cualquier otro aminoácido simple, administrado por separado y no en conjunto con los demás aminoácidos producirá un desbalance natural en el organismo, por ende solo debe ser usado en aquellos pacientes que lo requieran.

Pacientes con alteraciones de la mucosa gastrointestinal pueden requerir el aporte adicional de glutamina, aminoácido esencial en algunas patologías específicas. Se administra a dosis de 0,3-0,4 g/kg/día.

Dipeptiven.

100 ml= 20 g L-Alanil L-Glutamina

Osmolaridad= 921 mOsm/L.

INSULINA.

La insulina es una hormona "anabólica" por excelencia: permite disponer a las células del aporte necesario de glucosa para los procesos de síntesis con gasto de energía. De esta glucosa, mediante glucólisis y respiración celular se obtendrá la energía necesaria en forma de ATP. Su función es la de favorecer la incorporación de glucosa de la sangre hacia las células: actúa siendo la insulina liberada por las células beta del páncreas cuando el nivel de glucosa en sangre es alto.

En nutrición parenteral puede ser necesario añadir insulina para mantener niveles de glicemia entre 120 y 180 mg/dl, pero lo más importante es evitar la glucosuria pronunciada, la cual puede dar lugar a serias complicaciones de hiperosmolaridad.^{39,40,41,42}

PREPARACIÓN DE LA MEZCLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL.

La preparación de la Nutrición Parenteral (NP) debe utilizar técnicas adecuadas para asegurar: la compatibilidad físico-química, esterilidad, apirogenicidad y ausencia de partículas, así como, la composición y dosis establecidas, deben seguirse los procedimientos de buenas prácticas de preparación de nutrición parenteral, se hace bajo proceso o técnica aséptica. El proceso aséptico es una forma de preparación de productos farmacéuticos y productos para la salud, que involucra la esterilización previa, separada e independiente del producto y del embalaje (recipiente o dispositivo médico) con posterior transferencia del producto al interior del recipiente (bolsa) bajo condiciones microbiológicas definidas y controladas, que resulta en la obtención de un producto final estéril.

La American Society of Health-System Pharmacists® (ASHP) clasifica la preparación de mezclas de nutrición parenteral en nivel de riesgo 2 cuando son preparadas con mezcladoras automáticas, y será de riesgo nivel 3

La sala destinada a la preparación de la NP debe ser independiente y exclusiva, dotada de filtros de aire para la retención de partículas y microorganismos, según los grados recomendados (A o B — clase ISO 5, antes clase 100 bajo flujo unidireccional en un entorno grado C — clase ISO 7, antes clase 10.000) y poseer presión positiva. La entrada al área de manipulación se debe realizar exclusivamente a través de la antecámara. Las personas involucradas en la manipulación deben estar adecuadamente entrenadas, instruidas y autorizadas para proceder correctamente y documentar las siguientes actividades durante la preparación aséptica:

- a. Antisepsia de manos, desinfección de superficies no estériles.
- b. Utilización de vestimenta protectora estéril.
- c. Identificación, pesada y medida de los ingredientes.
- d. Manipulación de los productos estériles asépticamente.
- e. Durante la preparación, seguir las buenas prácticas de preparación de nutrición parenteral

El seguimiento de estas pautas va a ayudar a los farmacéuticos y a los técnicos de la farmacia a preparar productos estériles de alta calidad.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

ANÁLISIS DE LA PRESCRIPCIÓN: EVALUACIÓN.

La evaluación farmacéutica de la prescripción, antes de iniciarse la preparación, involucra:

- a. Adecuación.
- b. Concentración de sus componentes.
- c. Compatibilidad físico-química de sus componentes.
- d. Dosis de administración (límites clínicos).
- e. Cálculo de la osmolaridad y vía de administración.
- f. Estabilidad de la mezcla (límites químicos).

Observación 1. Cualquier modificación en la prescripción deberá ser discutida con el médico del equipo, puesto que él es responsable por su modificación formal.

Observación 2. Establecer los estándares de unidades de medidas para evitar errores, ejemplo de las prescripciones. g, ml, meq, meq/kg, g/kg, etc.

ORDEN DE AGREGADO DE LOS COMPONENTES EN LA NUTRICIÓN PARENTERAL.

- a. Empezar con soluciones de aminoácidos + fuente de fosfato.
- b. Agregar solución de glucosa.
- c. Cationes monovalentes (Na^+ y K^+).
- d. Vitaminas.
- e. Oligoelementos (tener en cuenta que si contienen hierro, la carga trivalente puede desestabilizar la emulsión y que no se podrían añadir conjuntamente con las vitaminas).
- f. Cationes divalentes.
- g. Lípidos.

Como norma: se agrega primero, el fosfato a la solución de a.a. Añadir la dextrosa (pH ácido, que favorece la formación de especies ácidas de fosfato y, por tanto, la compatibilidad). Distribuir mezclando primero el fosfato, después los otros micronutrientes excepto las vitaminas y el calcio, agitando regularmente de forma suave para evitar precipitación local. No añadir el fosfato y el calcio de forma secuencial. Agitar la solución y observar la posible aparición de precipitados.

A continuación añadir los preparados nutrientes coloreados (vitaminas) y por último añadir el calcio y finalmente los opacos (emulsión lipídica), invirtiendo la bolsa varias veces para conseguir la homogeneidad de la mezcla. Si se introducen los lípidos, en último lugar, se facilita la inspección visual de la fase acuosa y se reduce el riesgo de rotura de la emulsión por los cationes divalentes. La línea debe ser lavada entre la adición de cualquier componente potencialmente incompatible.

Observación. La dextrosa por su pH ácido y los electrolitos tienen capacidad para desestabilizar la emulsión, por lo que no se deben añadir directamente a la emulsión lipídica.

MÉTODOS DE LLENADO DE NPT.

POR GRAVEDAD.

Este es un método prácticamente obsoleto, puesto que tiene muchas desventajas con respecto a los métodos de llenado con mezcladores automáticos, tales como la mayor manipulación de aditivos y jeringas, la falta de precisión al medir los volúmenes exactos entre otras. Este método consiste en dejar vaciar los frascos de gran volumen (macronutrientes) a un volumen determinado en las bolas EVA utilizadas como contenedor final, guiándose solo por las escalas y especificaciones del fabricante de los aditivos. Los demás aditivos como sales, vitaminas y oligoelementos se añaden de forma manual y con jeringas de diferentes volúmenes.



Figura 1. Preparación de NPT, llenando por gravedad.

MÉTODOS DE LLENADO POR MEZCLADORES AUTOMÁTICOS.

En este método se programan individualmente:

- El aditivo a agregar.
- El volumen exacto a servir.
- Orden específico de agregado.
- Velocidad de agregado.

La velocidad de entrada de los macronutrientes en el contenedor, permite una adecuada homogeneización de estos. Al añadir los micronutrientes se debe agitar suavemente después de cada adición.

En la actualidad, existen mezcladores automáticos con la capacidad de agregar más de 30 aditivos, y solo se utilizarán jeringas para agregar los aditivos que por su composición o por su precisión no pueda servir el equipo.

En este método se seguirán los siguientes pasos:

1. Montar al equipo dosificador los aditivos necesarios con una depurada técnica aséptica.
2. Programar los volúmenes exactos y orden de agregado de cada uno de los componentes necesarios en la NP.
3. Agitar la NP suavemente después de la adición individual de cada componente. Se verificará mediante observación la presencia o no de precipitados, turbidez, formación de gas, separación de fases, etc. Para homogeneizar la mezcla, lo haremos mediante agitación suave. Se colocará a través de la luz de la cabina de flujo laminar la NP, con el fin de detectar la ausencia o presencia de partículas.
4. Se irán agregando los aditivos manuales conforme al orden de agregado previamente descrito.
5. Después de la agregación de cada aditivo se agita y mezcla suavemente la NP, Hay equipos que ya cuentan con el sistema modulado de agitación.
6. Una vez finalizada la adición de los aditivos, se homogeniza perfectamente toda la mezcla y se extrae el aire remanente de la bolsa de NP. Se sella herméticamente por calor la bolsa por la línea de llenado.^{42,43,44}

El Equipo de preparación automatizada, disminuye el riesgo de contaminación ya que provee un sistema cerrado para la preparación y además permite mejorar la exactitud en las cantidades por medio de un programa digital. Los dispositivos automáticos de llenado combinan la tecnología de las bombas gravimétricas y volumétricas. Las bombas volumétricas poseen una alta velocidad de llenado, calculando el volumen de fluido a transferir según el diámetro interno, la longitud de las líneas de transferencias utilizadas, la viscosidad del fluido, y la precisión del mecanismo de transferencia. El dispositivo debe ser calibrado antes de su uso y chequeado y ajustado periódicamente. Las bombas gravimétricas miden el volumen de fluido a transferir según el peso. El fluido pesado se estima según el volumen previsto, multiplicado por la densidad del fluido para determinar una masa por el volumen.

Los dispositivos deben poseer las siguientes características:

- Una precisión del +/-5%.
- De 10 a 24 posibles fuentes de llenado, con sistemas cerrados y previamente esterilizados.
- Utilización de códigos de barras (existe normativa, como la US Food and Drug Administration -FDA- Barcoding Final Rule) en la prescripción del paciente, en los contenedores utilizados, en los contenedores finales, facilitando la trazabilidad de lotes de ingredientes, caducidades y volúmenes utilizados.
- Disponer de una base de datos definida por los usuarios y basada en estos parámetros:

** Denominación de los ingredientes.

** Número NDC/ ID producto

- ** Código de barras.
- ** Volumen del contenedor fuente utilizado.
- ** Familia de componentes: aminoácidos, glucosa, emulsiones lipídicas, calcio, etc.
- ** Densidad.
- ** Secuencia de elaboración.
- Disponer de un interfaz gráfico de usuario amigable provisto de pantalla táctil.
- Disponer de un sistema gráfico de avisos para informar de errores en el llenado, fallos en los sistemas de transferencia o existencia de contenedores vacíos.
- Conexión a red informática e integración con el sistema informático de gestión, para minimizar errores asociados.
- Los ingredientes incompatibles deberían estar situados lo más separados posible.
- Respetar el formato estándar del etiquetado determinado en el centro.
- El programa informático debe poseer información sobre compatibilidad fisicoquímica de los componentes, así como información clínica.
- El responsable farmacéutico debe verificar:
 - Los datos introducidos en el dispositivo de llenado.
 - La precisión del dispositivo.
 - Que los ingredientes sean correctos.
 - La correcta cantidad de los ingredientes.
 - La secuencia de agregado no podrá ser alterada sin el consentimiento del farmacéutico responsable.
 - El equipo no podrá utilizarse para elaborar otro tipo de productos.^{42,43,44}



Figura 2. Preparación de NP. Llenado con equipo mezclador automático.

ACONDICIONADO DE LA NP.

El acondicionado de las NP consta de varias etapas:

- 2) Inspección visual: Presencia de partículas, cambios de color, rotura de la emulsión, integridad del cierre de la bolsa.
- 3) Control de componentes: comprobación de las características coloridas de la NP en base a su composición teórica.
- 4) Análisis físico-químico: determinación del contenido en glucosa, iones, osmolaridad y pH.
- 5) Control gravimétrico: comprobación del peso final de la bolsa de NP se encuentra dentro de un margen razonable respecto al peso calculado en base a la cantidad de volumen y densidad de los aditivos adicionados. La Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (EMA) establece que el 100% de las mezclas de NP deberán prepararse con un error gravimétrico inferior al 5%. La Farmacopea de Estados Unidos (USP) establece que el error gravimétrico no debe superarse en $\pm 5\%$ para volúmenes mayores de 100 mL. Existe también bibliografía que referencia un límite para el control gravimétrico de $\pm 3\%$ en la preparación de mezclas de NP.

Método:

El método para realizar el control gravimétrico de las mezclas de NP debe realizarse con una balanza electrónica debidamente acondicionada y calibrada y siguiendo los siguientes pasos:

- a) Colocar la bolsa vacía que va a contener la mezcla de NP encima de la balanza tarar la balanza y comprobar su estabilización.
- b) Colocar la mezcla de NP una vez elaborada encima del soporte de la balanza.
- c) Una vez estabilizado el peso, el resultado se documenta en la hoja de recogida de datos diseñada para tal fin o en el programa informático si se cuenta con uno.

Una vez aprobadas las etapas anteriores se procede al etiquetado.

ETIQUETADO.

Las etiquetas de las formulaciones de NP deben contener como mínimo los siguientes datos:

1. Identificación y localización del paciente
2. Composición: macronutrientes, micronutrientes, oligoelementos, vitaminas, etc. Deberá especificarse la cantidad total de todos los aditivos de la bolsa en las unidades adecuadas haciendo referencia al peso del paciente, volumen total y tiempo de administración.
3. Calorías, volumen y osmolaridad (totales)
4. Vía de administración.
5. Velocidad de infusión.
6. Fecha de elaboración.
7. Fecha de caducidad.
8. Condiciones de conservación.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

CONSERVACIÓN DE LA NP.

Las NP elaboradas deben conservarse protegidas de la luz y a 2-8° C. Nunca deben congelarse para evitar la rotura de la emulsión. Se deben vigilar los cambios de temperatura durante el transporte y la exposición a ambientes calurosos y fuentes de calor, tales como incubadoras, bombas de infusión, ventanales soleados e incluso el calor corporal durante la administración, que pueden causar precipitación de fosfato cálcico y/o rotura de la emulsión. La refrigeración retarda el crecimiento microbiano de la mayoría de microorganismos, y se recomienda que las mezclas ternarias no se mantengan más de veinticuatro horas a temperatura ambiente. Las bolsas de NP deben llevar una segunda bolsa protectora para evitar la degradación de vitaminas fotosensibles y los procesos de peroxidación. Las bolsas multicapa tienen cierto efecto fotoprotector. Aunque lo óptimo es administrar la NP inmediatamente después de la preparación, con el uso de bolsas multicapa y de fotoprotección, la degradación de vitaminas y oligoelementos es mínima pudiendo almacenarse 4 días en nevera (2-8 ° C) antes de su administración. Una vez fuera de nevera, a temperatura ambiente, se recomienda no alcanzar temperaturas mayores a 25 °C y se aconseja infundir la mezcla en un periodo máximo de 24 horas.^{45,46,47}

ADMINISTRACIÓN DE LA NP.

Se recomienda el uso de filtros, debido a que pueden prevenir el paso de posibles precipitados o gotículas lipídicas de gran tamaño. Para mezclas ternarias se debe utilizar filtros de 1.2 micras y si la NP no lleva lípidos se utilizarán filtros de 0.22 micras. Estos últimos tienen la ventaja de ser esterilizantes. Los filtros además pueden disminuir el embolismo aéreo y la posibilidad de sepsis. Existen en el mercado sistemas de administración con filtros incorporados que disminuyen la manipulación y el tiempo de enfermería en la administración. Los equipos de administración en las NP de neonatos deben ser opacos para evitar la peroxidación lipídica ya que estos pacientes son más susceptibles y la velocidad de administración es menor.

Se debe vigilar la posible formación de precipitados o "creaming", suspendiendo la infusión a la menor sospecha. Si en enfermos hemodinámicamente estables aparecen síntomas de distrés respiratorio, embolia pulmonar o neumonitis intersticial, sin otra causa que lo justifique, se recomienda detener la infusión de la NP y comprobar la ausencia de precipitados si no se están usando filtros que impidan su paso al paciente. No se debe utilizar la mezcla nutriente parenteral como vía de fármacos excepto en el caso de que existan razones claramente ventajosas. Debería darse prioridad a la administración por otra luz del catéter y, en segundo lugar, en Y siempre que existan estudios que respalden esta práctica.

PRINCIPALES CAUSAS DE INESTABILIDAD O INCOMPATIBILIDAD EN NPT.

I. ESTABILIDAD DE LA EMULSIÓN LIPÍDICA.

Las emulsiones grasas IV pueden desestabilizarse por alteraciones en el pH, temperatura o potencial Z de la emulsión, aumentando el tamaño de partícula grasa con posibilidad de embolismo graso pulmonar si se generan partículas superiores a las 5 micras.

El proceso de desestabilización comienza con la agregación de partículas o floculación, que se puede revertir agitando la emulsión. Estos agregados pueden desplazarse hacia la parte superior por su menor densidad formando el llamado “creaming”. Cuando las gotículas lipídicas agregadas se fusionan para formar gotas de mayor tamaño se produce el proceso de coalescencia, ya irreversible, que lleva a la rotura de la emulsión (cracking).⁴⁵

Los factores que tienen mayor influencia en la estabilidad de la emulsión lipídica son:

- pH de la solución: La disminución del pH reduce la estabilidad de la emulsión.
- Concentración de aminoácidos: Los aminoácidos estabilizan las mezclas ternarias frente a los efectos floculantes de los electrolitos y la glucosa. El efecto protector de los aminoácidos parece tener varios mecanismos:

Los aminoácidos forman complejos con cationes divalentes reduciendo la actividad de estos iones. La formación de estos complejos está influida por la concentración de cada aminoácido y la cantidad de aminoácidos ácidos, neutros y básicos.

Los aminoácidos, principalmente neutros, se adsorben a la superficie de la gotícula de grasa aumentando la estabilidad de la misma.

Los aminoácidos tienen una capacidad buffer (tampón) la cual disminuye los efectos deletéreos del bajo pH de la glucosa. A mayor concentración mayor capacidad buffer.

Los aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina) incrementan la barrera mecánica de las gotículas lipídicas. Al pH de las NP (5.4 a 6.5), estos aminoácidos tienen un punto isoeléctrico superior a 7 y están cargados positivamente, por lo que incrementa la barrera mecánica de las gotas de emulsión cargadas negativamente. Los aminoácidos ácidos (cisteína, ácido aspártico y glutámico) están cargados negativamente en la mezclas ternarias de NP con un pH > 5.5 y pueden tener un efecto desestabilizante en el sistema por repeler las gotas de la emulsión y permitir a los cationes interactuar con el grupo fosfato del agente emulsificante cargado negativamente. Esto disminuye el potencial de superficie con el resultado de pérdida de repulsión electrostática.

La composición de las soluciones de aminoácidos, por tanto, afecta a la estabilidad de las emulsiones grasas y por ello no se debe extrapolar la estabilidad de una solución de aminoácidos a otra.

- Concentración de glucosa: la glucosa cuando se añade directamente a la emulsión lipídica puede causar un aumento del diámetro de las gotículas de grasa posiblemente debido a su carácter ácido. Sin embargo, en presencia de aminoácidos, las soluciones de glucosa de baja concentración influyen negativamente en la estabilidad, al igual que ocurre con el agua y las de elevada concentración, a pesar de su pH ácido, estabilizan la emulsión. Se ha sugerido que esto puede estar relacionado con el aumento de la viscosidad, la cual reduce la movilidad de las partículas y las subsiguientes colisiones adhesivas.

- **Concentración de electrolitos:** La superficie exterior de las gotículas lipídicas es aniónica por lo que sustancias catiónicas neutralizan la carga negativa y facilitan la desestabilización de la emulsión. Los cationes con mayor carga, trivalentes (hierro) y divalentes (calcio y magnesio) tienen un efecto más deletéreo ya que actúan de puente entre glóbulos de grasa facilitando su unión. Por ello no se recomienda añadir hierro a las mezclas ternarias. La mayoría de las soluciones comerciales de oligoelementos contienen hierro, pero en pequeñas cantidades estables en mezclas ternarias.
- **Concentración de lípidos:** Se ha observado que concentraciones muy pequeñas de lípidos en mezclas ternarias también pueden desestabilizar la emulsión.
- **Orden de adición:** se recomienda mezclar primero los aminoácidos y la glucosa e introducir en último lugar las grasas, para minimizar el efecto desestabilizante del pH ácido de la glucosa.
- **Temperatura:** temperaturas extremas pueden disminuir la estabilidad.

Recomendaciones:

- a) Se recomienda mezclar primero aminoácidos y glucosa y posteriormente y en último lugar la emulsión lipídica para facilitar la inspección visual.
- b) No mezclar directamente glucosa y lípidos, sin la presencia de aminoácidos para evitar desestabilización de la emulsión.
- c) No añadir nunca electrolitos directamente a la emulsión lipídica.
- d) Utilizar como fuente lipídica las emulsiones más estables (evitar en la medida de lo posible el uso de emulsiones de 100% soja).

No existe información de cómo predecir de forma exacta la estabilidad de una emulsión. Algunos autores dan las siguientes recomendaciones:

Los distintos laboratorios de productos de NP tienen disponibles estudios de estabilidad con distintos aportes de macronutrientes y electrolitos.

Aunque lo óptimo es guiarse por estas recomendaciones según los productos utilizados los siguientes valores, en general, podrían considerarse seguros:

- Aminoácidos: 2-5%
- Glucosa: 5-35%
- Lípidos: 1.5-5%

○ Que las cantidades máximas de electrolitos no superen:

- Sodio: 154 mEq/L
- Potasio: 80 mEq/L
- Magnesio: 20 mEq/L
- Fosfato inorgánico (mmol/L) + Calcio(mEq/L) \leq 30 (si concentración de aminoácidos > 1.5%)
- Calcio (mEq/L) + Fosfato(mmol/L) \leq 30 mEq/L
- Cloro: 180 mEq/L
- Acetato: 85 mEq/L (no incluye acetato de las soluciones de aminoácidos).⁴⁵

2. PRECIPITACIÓN CALCIO-FOSFATO.

La precipitación de fosfato cálcico es uno de los principales problemas de compatibilidad que se puede producir en una fórmula de NP. Sus consecuencias pueden ser fatales ya que la administración intravenosa de precipitados mayores de 5-6 micras puede desencadenar embolia pulmonar en el paciente. En las mezclas de NP se pueden encontrar fosfato monobásico (H_2PO_4^-) y dibásico (HPO_4^{2-}). El fosfato cálcico monobásico $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, tiene una solubilidad de 18 g/L y la forma dibásica CaHPO_4 de 0,3 g/L. A valores de pH típicos de la NP (menos de 6,4) predomina el ión fosfato monobásico que daría lugar al fosfato cálcico monobásico, forma más soluble y con menor riesgo de precipitación no habiéndose visto implicado en complicaciones o muerte de pacientes con NP. A valores de pH superiores aumentan las cantidades del ión fosfato dibásico que se une a los iones calcio libres formando fosfato cálcico dibásico casi insoluble. La formación de fosfato cálcico puede tardar entre 24-48 horas después de la preparación. La precipitación en solución de NP sin lípidos puede ser vista por inspección visual en algunos casos, aunque en otros es necesario iluminación especial o no es posible detectarla. La presencia de lípidos impide la detección de precipitados por inspección visual. Al pH fisiológico de 7,4, el 60 % del fosfato debería estar en la forma dibásica y aunque este pH elevado podría favorecer la formación de fosfato cálcico dibásico, la precipitación en contacto con el lecho sanguíneo es improbable por su rápida hemodilución. En la NP las cantidades de la forma dibásica son mucho más bajas y el riesgo de precipitación de fosfato cálcico es menor. El uso de sales orgánicas de fosfato, tales como glicerofosfato sódico reduce el riesgo de precipitación, aún en presencia de concentraciones superiores finales de calcio 21-24.

La precipitación de fosfato cálcico se ve favorecida por los siguientes factores:

- Mayor concentración de calcio y fosfato.
- Aumento del pH de la solución, ya que se aumenta la forma dibásica de fosfato que es la más propensa a precipitar.
- Composición y concentración de la solución de aminoácidos ya que presentan diferentes capacidades tampón.
- Bajas concentraciones de glucosa y aminoácidos. Hay un efecto beneficioso de la glucosa que favorece un pH ácido y de los aminoácidos que pueden formar complejos con el calcio y el fosfato haciéndolos menos accesibles y que actúan como tampón impidiendo que el pH aumente.

- Aumento de la temperatura. Cuando aumenta la temperatura aumenta la disociación de las sales orgánicas de calcio y la posibilidad de equilibrio entre las diferentes especies de fosfato. Con más calcio libre y cambios en el equilibrio de la sal monobásica a dibásica de fosfato, aumenta la probabilidad de precipitación y se incrementa el peligro de la infusión. Las mezclas de NP de neonatos se infunden en condiciones de temperatura ambiente elevadas ($>37^{\circ}$) comparadas con la temperatura ambiente de una habitación y aumenta el grado de disociación de las sales de calcio y fosfato, las cuales están disponibles para interactuar.
- Orden de adición: se ha visto experimentalmente que la precipitación es mayor si se adiciona primero el calcio y luego el fosfato, aunque se desconocen las causas.
- Largo tiempo de almacenamiento y velocidad de infusión lenta ya que hay mayor tiempo para la cristalización de la sal.
- Fuente de calcio: el cloruro cálcico se disocia más que otros compuestos como el gluconato cálcico o glubionato cálcico.
- Fuente de fosfato: los fosfatos orgánicos tienen muy poca probabilidad de precipitar. Si se utilizan fosfatos inorgánicos es mejor el fosfato monobásico en vez del dibásico.
- Presencia de otros iones como el magnesio que tiene un efecto positivo sobre la solubilidad de las sales de fosfato-calcio cuando aumenta el pH y la relación molar de Mg/Ca es <2 . La utilización de fosfatos orgánicos aumenta la compatibilidad del calcio y fosfato ya que la concentración de fosfato disociado es menor y además el glicerofosfato contribuye a la capacidad buffer total de la solución. En soluciones de NP con concentraciones de aminoácidos habituales las concentraciones de calcio y fosfato orgánicas necesarias para precipitar son muy superiores a las concentraciones utilizadas en clínica. Solo hay que tener especial precaución en NP con concentraciones muy bajas de aminoácidos, como NP periféricas o NP pediátricas al inicio.^{47,48,49}

Recomendaciones:

- a) Añadir los aportes de fosfato al inicio, junto a la solución de aminoácidos.
- b) Agitar bien evitando introducir oxígeno para alcanzar la homogeneidad después de la adición de cada ingrediente y comprobar la aparición de posibles precipitados.
- c) Se recomienda utilizar jeringas distintas para cada componente. No introducir nunca en el mismo frasco aportes de calcio y fosfato. Lavar la línea entre la adición de cualquier componente incompatible.
- d) Introducir el calcio en último lugar o cerca del final, para tener la concentración de fosfato lo más diluida posible. En mezclas ternarias se recomienda añadirlo antes que la emulsión lipídica, para poder observar posibles precipitados, sin embargo, esto tiene el inconveniente de que la concentración máxima de calcio y fosfato hay que calcularla con el volumen sin lípidos.

- e) Utilizar fuentes orgánicas de fosfato y calcio: La probabilidad de precipitado es mayor para el cloruro cálcico que para el gluconato cálcico o sales orgánicas de calcio, por tanto no se recomienda utilizar fuentes inorgánicas de calcio. Igual ocurre con el glicerofosfato sódico que tiene mucha menor probabilidad de precipitar que el fosfato monosódico o el fosfato dipotásico. Si se utiliza una fuente inorgánica de fosfato se recomienda el empleo del fosfato monosódico o monopotásico en lugar del fosfato dipotásico.
- f) No superar los aportes máximos de calcio y fosfato. Recordar que el volumen para el cálculo de la compatibilidad calcio fosfato debe ser en el que se añade el calcio.

Para fosfatos inorgánicos estos aportes máximos se pueden encontrar en nomogramas o recomendaciones incluimos algunas de ellas:

Con fuentes inorgánicas de fosfato y calcio orgánico existen tablas según el tipo fosfato y de aminoácidos o ecuaciones según la concentración de aminoácidos:

- >1.5%: Calcio (mEq/L) + Fosforo (mmol/L) ≤ 30
- 1-1.5%: Calcio (mEq/L) + Fosforo (mmol/L) ≤ 20
- <1%: Solo calcio o solo fósforo.

Con glicerofosfato sódico los límites máximos de calcio y fosfato acordes con la bibliografía disponible serían:

- Con concentraciones de aminoácidos <0.5%:
Límites igual a los de los fosfatos inorgánicos.
- Con concentraciones de aminoácidos 0.5-1.25%:
20 mmol/L (40mEq/L) de calcio y 25 mmol/L de fosfato.
- Con concentraciones de aminoácidos 1.25-2.5%:
35 mmol/L (70mEq/L) de calcio y 30 mmol/L de fosfato.
- Con concentraciones $\geq 2,5\%$ de aminoácidos:
56 mmol/L (112 mEq/L) de calcio y 48 mmol/L de fosfato.

- g) Administrar las mezclas ternarias con filtros de 1,2 μm y las binarias con filtros de 0,2 μm que además de ser esterilizantes, evitan el paso de posibles precipitados.

3. DEGRADACIÓN DE AMINOÁCIDOS.

Algunos aminoácidos son fotosensibles y se deterioran si se exponen a la luz por periodos de tiempo prolongados. El aminoácido más lábil es el triptófano y su deterioro es fácilmente reconocible por el tinte azulado o púrpura que desarrolla en la solución de aminoácidos, en presencia del antioxidante bisulfito sódico.

Se ha descrito que la riboflavina incrementa la fotodegradación del triptófano y que la vitamina C inhibe dicho proceso. La presencia de riboflavina en una mezcla ternaria incrementa la fotooxidación de algunos aminoácidos como el triptófano, histidina, metionina, y posiblemente también de tirosina y cisteína. Sin embargo se ha descrito que con terapia con luz UV, lo que es frecuente en los servicios de neonatología, las NP son estables al menos 28 días.

Cuando la glucosa y aminoácidos se almacenan a temperatura ambiente, o si se esterilizan por calor conjuntamente, puede tener lugar la formación de productos de la reacción de Maillard, disminuyendo las concentraciones de los aminoácidos afectados significativamente. La descomposición debida a la reacción de Maillard es visible como un cambio de color que va desde el claro, amarillo pálido de las soluciones refrigeradas, a amarillo, a rojo o marrón oscuro. El aminoácido que participa en una reacción de Maillard se pierde desde el punto de vista nutricional, con lo que disminuye la calidad nutricional de la mezcla. Su repercusión es importante si afecta a los aminoácidos esenciales. La lisina es el más susceptible, aunque pueden afectarse otros aminoácidos como los aminoácidos básicos, la arginina, la histidina y el triptófano. La degradación de aminoácidos se realiza antes de que se desarrollen los pigmentos que proporcionan color y sólo se requieren condiciones relativamente suaves para la pérdida de nutrientes, en especial de lisina. Las variables que influyen en esta reacción incluyen temperatura, pH, humedad, presencia o ausencia de cationes metálicos y la propia estructura del azúcar. El control de esta reacción es importante no sólo por el efecto psicológico de la alteración del color, sino por prevenir los efectos de la malnutrición, especialmente la pérdida de aminoácidos esenciales, como la lisina; y porque la administración IV de productos de la reacción de Maillard se ha asociado con aumento en la excreción urinaria de zinc, cobre y hierro, y también se conoce que atraviesan la barrera placentaria con efectos desconocidos en el feto y que pueden llevar a la formación de nitrosaminas.^{47,48,49}

Recomendaciones.

- a) No almacenar las soluciones de aminoácidos fuera de sus cajas y expuestas a la luz por largos periodos de tiempo.
- b) Almacenar las NP en frigorífico hasta su administración.
- c) Proteger de la luz las preparaciones que contienen aminoácidos, especialmente cuando se administran a neonatos que por su hiperbilirrubinemia reciben terapia con luz UV.

4. OTROS PRECIPITADOS Y PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN.

Las soluciones utilizadas para la elaboración de la NP pueden tener pequeñas cantidades de partículas en suspensión, sin embargo donde más partículas se generan es en la manipulación de ampollas, viales y frascos durante la preparación. Se ha observado por microscopía la existencia de partículas de cristal de las ampollas, goma y metal de los tapones, fibras de algodón provenientes de las gasas con las que se desinfectan los tapones, etc. que pueden pasar al paciente. Para evitar este paso se recomiendan filtrar las nutriciones parenterales, ya sea en el momento de la preparación o posteriormente en la administración.

Se ha descrito la precipitación de complejos con oligoelementos a altas dosis y con algunos medicamentos. Por ello, es fundamental no mezclar ni administrar en Y con la NP ningún medicamento del que no conozcamos su estabilidad.

Recomendaciones:

- a) Seguir estrictamente la normativa de preparación de NP.
- b) Usar filtros de al menos 0,45 micras durante la preparación al incorporar cada componente especialmente los de pequeño volumen y/o utilizar filtros en la administración de la NP.
- c) No incorporar medicamentos cuya estabilidad no esté definida.

5. PROCESOS DE PEROXIDACIÓN.

La generación de peróxidos en soluciones de NPT (Nutrición parenteral total) es el resultado de una reacción entre el oxígeno y diferentes donadores de electrones (ácido grasos poliinsaturados, vitaminas) en presencia de la luz. Su formación aumenta de manera importante en ausencia de fotoprotección y todavía mucho más con fototerapia. Ya que la luz es la principal inductora de la generación de peróxidos y debido a las bajas velocidades de infusión de las soluciones de neonatos, la fotoprotección debe extenderse a los equipos de infusión.

La cantidad de peróxidos formados en las soluciones lipídicas es proporcional al contenido de ácidos grasos poliinsaturados, por lo que se produce mayor peroxidación en las emulsiones de triglicéridos de cadena larga a base de aceite de soya que en las de los lípidos estructurados, en las mezclas de triglicéridos de cadena larga y media (MCT/LCT), o en los lípidos basados en el aceite de oliva. El α -tocoferol, a concentraciones pequeñas, tiene un efecto antioxidante pero a grandes concentraciones puede mostrar un efecto prooxidante. La formación de peróxidos se puede disminuir añadiendo las soluciones multivitámicas a las emulsiones lipídicas en las mezclas ternarias. Se requiere el contacto de la NP con el oxígeno para la generación de peróxidos, por lo que se debe limitar el contacto de la NP con el aire tanto en la preparación, como a través de la bolsa y durante la infusión con equipos con toma de aire. Otros factores que también pueden influir en la peroxidación son la concentración de iones, fundamentalmente hierro y cobre y la temperatura.

Recomendaciones:

- a) Almacenar las bolsas de NP a 2-8 °C y protegidas de la luz para evitar la peroxidación.
- b) Proteger la NP y el sistema de administración de la luz, especialmente en pediatría.
- c) Utilizar bolsas multicapa diariamente para evitar la peroxidación y la pérdida de vitamina C. Si no fuera posible, utilizarlas cuando la NP no se administre el mismo día de la preparación y cuando los lípidos se administren separados.
- d) Utilizar lípidos con bajo contenido en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y administrar las vitaminas junto a los lípidos en mezclas ternarias, o cuando van separados.
- e) Evitar en la medida de lo posible el contacto con el aire en la bolsa.

6. DEGRADACIÓN DE VITAMINAS.

Las vitaminas son sustancias muy sensibles a diferentes factores como luz, temperatura, presencia de oligoelementos y bisulfitos y tipo de material del envase utilizado. Los principales problemas son la oxidación de la vitamina C y su catalización por el cobre, la reducción de la tiamina en presencia de bisulfitos, la fotodegradación de vitaminas como la riboflavina y la degradación de la vitamina A debida a la luz y a procesos de adsorción en las paredes de las bolsas y los sistemas. A raíz de esto se instauró la práctica de administrar los oligoelementos y vitaminas a días alternos y recomendar que su inclusión en las bolsas de NP se realizase en el momento de la administración o al menos ese mismo día. En la actualidad muchos de los condicionantes de la degradación de las vitaminas como el contenido de bisulfitos de las soluciones de aminoácidos, el material de las bolsas de NP y la fotoprotección han cambiado. La catalización de la oxidación de vitamina C por el cobre es minimizada con el uso de bolsas multicapa, por lo que es posible administrar vitaminas y oligoelementos en la misma bolsa si se conserva de forma adecuada. El periodo de administración a temperatura ambiente no debería superar las 24 horas para evitar reacciones de coprecipitación como la que sucede con el ácido ascórbico que puede degradarse a ácido oxálico, el cual reacciona con los iones de calcio libres formando oxalato cálcico insoluble. La degradación de vitamina A es considerable y muy variable en las distintas publicaciones, pero la administración en mezclas ternarias y la fotoprotección aumentan considerablemente su estabilidad y parece no existir diferencias entre introducir con anterioridad la vitamina dentro de la bolsa o inmediatamente antes de la administración de la NP. La tiamina es estable si se utilizan soluciones de aminoácidos exentas de bisulfitos. La fotoprotección, además de disminuir la peroxidación lipídica, minimiza la degradación de vitaminas fotosensibles y disminuye la oxidación de varios aminoácidos.^{50, 51}

Recomendaciones:

- a) Almacenar y administrar las nutriciones parenterales protegidas de la luz, usando bolsas fotoprotectoras, para evitar la degradación de vitaminas fotosensibles.
- b) Utilizar bolsas multicapa y evitar en la medida de lo posible el contacto con el oxígeno, para prevenir principalmente la oxidación de la vitamina C.
- c) Durante la elaboración de la NP, utilizar diferentes jeringas para cada componente. Nunca se deben introducir oligoelementos y vitaminas en la misma solución de glucosa o aminoácidos para evitar la interacción cobre-vit C.
- d) Durante la elaboración de la NP no añadir las vitaminas a soluciones de glucosa de mayor concentración del 40% para evitar el efecto deletéreo de su bajo pH en la estabilidad de vitaminas.
- e) Preparar mezclas ternarias siempre que sean estables, para disminuirla degradación de la vitamina A.
- f) Almacenar las mezclas de NP bajo refrigeración.
- g) Añadir las vitaminas junto a los oligoelementos de forma diaria en bolsas multicapa para evitar su déficit fundamentalmente en pacientes con déficit previo o con NP a largo plazo.

En resumen para aumentar la seguridad de la np, se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

1.- La concentración final de AA (>2,5 %) y la composición de la solución de AA (relación AA básicos/ácidos >1,5) ya que mejora la estabilidad. Las soluciones de AA poseen actividad tampón, que aumenta con la concentración de AA, capacidad de actuar como quelantes formando complejos con el calcio y fosfato, ejerciendo un efecto protector estabilizante de las emulsiones lipídicas dependientes del pH.

2.- pH de la mezcla. Un pH ácido (< 5) favorece la estabilidad del calcio con las sales inorgánicas de fosfato. Mientras que el pH de máxima estabilidad de la emulsión lipídica es de 5-10. Al añadir los lípidos a la mezcla aumentaría el pH y, teóricamente, disminuiría la solubilidad del calcio y fósforo, ya que habría más fosfato dibásico disponible, aumentando la probabilidad de precipitar con el calcio, no obstante, esto lo evita la solución tamponada de AA. Pero, si la concentración de AA es baja, disminuye su capacidad tampón y se podría dar la situación anterior.

3.- Orden de la mezcla. Se considera que pueden existir varias formas alternativas de adición y que se debe distinguir el llenado con bombas de infusión (orden de nutriente a nutriente) respecto de los sistemas habituales.

4.- Relación de macronutrientes AA: glucosa: lípidos.

Los límites precisos de las cantidades de dextrosa, aminoácidos y lípidos que pueden mezclarse sin alterar la emulsión todavía no están claros y las recomendaciones se refieren a mezclas estándar evaluadas por los distintos fabricantes, que pueden servir como criterios orientativos. No obstante deben tenerse muy en cuenta, ya que pueden ser mucho más relevantes que el número de agregación crítica. Se ha recomendado una concentración de AA > 2,5 %, de dextrosa entre 10-23 % y un volumen final de al menos 1,5 litros. Se deben vigilar especialmente las nutriciones de prematuros en las que el volumen es bajo, la concentración de glucosa es mayor que en las de adultos y la concentración de AA cuando se inicia la NP puede ser de 0,5 % a 1 %, lo que desestabilizaría mucho la emulsión, y en las que además, las concentraciones de electrólitos, sobre todo de los cationes divalentes son mayores.

Agregar todos los macronutrientes en uno o lípidos separado.

Las NP “todo en uno” tienen la ventaja de que necesitan menor manipulación, tanto en la preparación como en la administración, sólo precisan una bomba de administración, y suponen menor gasto de material fungible y de personal. Aunque la preparación de estas NP “todo en uno” son práctica habitual en adultos, en Pediatría, debido a problemas de estabilidad, su uso no está tan extendido.

Los factores que mayor influencia tienen en la estabilidad de la emulsión lipídica son:

—pH de la solución: a menor pH menor estabilidad de la emulsión.

—Concentración de aminoácidos: los aminoácidos tienen un efecto protector sobre la emulsión por diversas causas: por su efecto tampón, por situarse en la superficie de la gotícula de grasa aumentando la estabilidad de la misma y por formar complejos con cationes divalentes reduciendo la actividad de estos iones.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

- Concentración de glucosa: si se añade glucosa directamente a la emulsión lipídica se produce un aumento del diámetro de las gotículas de grasa que puede llevar a la rotura de la emulsión, ya que la glucosa disminuye el pH.
- Concentración de electrolitos: al aumentar la carga electrolítica fundamentalmente cationes tri (hierro) y divalentes (calcio y magnesio) disminuye la estabilidad de la emulsión, ya que estos iones actuarían de puente entre glóbulos de grasa facilitando su unión.
- Orden de adición: se recomienda mezclar primero los aminoácidos y la glucosa e introducir en último lugar las grasas para minimizar el efecto desestabilizante del pH ácido de la glucosa.
- Tipo de lípidos: existen estudios que verifican que las emulsiones de LCT son menos estables que las que incluyen MCT o las basadas en el aceite de oliva.

Casi todos los estudios de estabilidad de NP “todo en uno” están hechos para adultos. Estos estudios carecen de utilidad en Pediatría porque las NP parenterales pediátricas tienen unas características distintas que les confieren una menor estabilidad:

- Tienen menor concentración de aminoácidos
- Tienen mayor concentración de calcio y fosfato.
- Tienen menor concentración de lípidos cuando se inicia la NP.
- Pueden llevar heparina.

Esta menor estabilidad de las soluciones pediátricas ha favorecido que, en general, los lípidos se administren separadamente en Y con la NP. Esta práctica también tiene inconvenientes. Además de precisar mayor número de conexiones con la consiguiente manipulación, la administración en Y en la misma luz puede producir problemas de estabilidad y obstrucciones del catéter.

Condiciones de utilización de NP “todo en uno”. Cuando la concentración de aminoácidos es mayor de 2% y la de lípidos mayor del 1% preparamos la NP “todo en uno”. Cuando no cumple alguno de los anteriores requisitos se prepara separado.

- Uso de filtros: en ambos casos debe colocarse un filtro de 1,2 micras distal a la unión de los lípidos con el resto de la NP y lo más cercano al paciente posible.

5.- Concentración de electrólitos:

5.a.- Compatibilidad de calcio y fosfato: Las cantidades de calcio y fósforo a añadir a la mezcla de NPT son críticas. Los factores que favorecen la solubilidad del calcio con las sales inorgánicas de fosfato son: pH (< 5); relación calcio: magnesio; composición y concentración de AA (>2,5 %); orden de adición y concentraciones del calcio y fosfato; forma de la sal de calcio; temperatura y tiempo.

La compatibilidad de unas determinadas concentraciones de calcio y fosfato a un determinado pH puede establecerse con la ayuda de un diagrama de zonas de predominio. Cualquier punto correspondiente a un par de concentraciones de calcio y fosfato que se encuentre en o por encima de la curva de precipitación para un valor de pH, supone precipitación de sales insolubles de estos dos electrolitos a ese pH y cualquier otro superior. Los cálculos de las concentraciones de calcio y fósforo, deben realizarse sobre el volumen en el cual son adicionados y no sobre el volumen final. Se debe incluir en esta cantidad el fosfato contenido en algunas soluciones de AA. La probabilidad de precipitado es mayor para el cloruro de calcio que para el gluconato de calcio o sales orgánicas de calcio, por tanto no se recomienda utilizar el calcio como cloruro. También hay mayor probabilidad de precipitación si se utiliza el fosfato monoácido en vez del diácido.

Si las cantidades de calcio y/o fosfato exceden de las concentraciones máximas o existe incertidumbre, se deben administrar por otra vía. En este caso, tanto el calcio como el fosfato deben diluirse convenientemente y administrarse lentamente para evitar reacciones adversas graves, especialmente en el caso del calcio (<0,3 mmol/minuto). Se recomienda utilizar fosfatos orgánicos (glucosa-1-fosfato, glicerolfosfato o fructosa-1,6- difosfato) si las concentraciones se encuentran cerca de los límites establecidos.

En las nutriciones pediátricas utilizar sales orgánicas de fosfato, como el glicerofosfato sódico o la glucosa-1- fosfato ya que los límites de precipitación calcio -fosfato con estos compuestos son muy superiores a las concentraciones utilizadas en clínica.

La presencia de magnesio, tiene efecto positivo sobre la solubilidad de las sales de fosfato-cálcicas cuando aumenta el pH y la relación molar Mg/Ca es < 2.

5.b.- Estabilidad de la emulsión:

1) Los aniones, acetato y fosfato parecen tener efecto protector por su capacidad tampón, aunque se encuentran discrepancias en la bibliografía.

2) Los cationes tienen efecto desestabilizante. La velocidad de agregación se incrementa de forma lineal con el aumento de concentración de electrolitos. Con valor orientativo se puede utilizar el número de agregación crítica (CAN), que establece que la concentración de electrolitos que debe causar agregación de la emulsión disminuye con el incremento de la valencia: $CAN = a + 64b + 729c$, donde a, b y c son la suma de las concentraciones (mmol/l) de cationes mono, di y trivalentes, respectivamente. En la bibliografía se encuentran valores de CAN que varían ampliamente según los autores consultados, Burnham y col dan un valor de 130, Davis y Galloway consideran bien tolerados valores próximos a 700, mientras que Barat y col encuentran estables valores de CAN próximos a 1300. Por tanto, el CAN proporciona una guía para predecir estados de agregación, pero no debe olvidarse la importancia de vigilar las concentraciones de macronutrientes, a la vez que las de cationes divalentes y especialmente de los trivalentes.

6.- Condiciones de conservación.

Se deben conservar protegidas de la luz y en frigorífico; nunca deben congelarse pues en este caso se rompería la emulsión. Los lípidos ejercen efecto protector sobre la degradación de las vitaminas por la luz. Cuando la temperatura aumenta, hay disminución en la solubilidad del calcio-fosfato, ya que el calcio está más disociado y de este modo está más disponible para unirse con el fosfato, aumentando la velocidad de reacción (frio --> lento; calor --> rápido). El aumento de temperatura favorece también la ruptura de la emulsión (conservar entre 4-25 ° C).

Se deben vigilar los cambios de temperatura durante el transporte y la exposición a ambientes calurosos y fuentes de calor, tales como incubadoras e incluso el calor corporal durante la administración, que pueden causar precipitación de fosfato cálcico y/o rotura de la emulsión.

La refrigeración retarda el crecimiento microbiano de la mayoría de microorganismos, no todos, y se recomienda que las mezclas ternarias no se mantengan más de veinticuatro horas a temperatura ambiente.

7.- Tiempo desde la preparación hasta la completa administración:

- sin micronutrientes.....5 días a temperatura de refrigeración (2-8 °C).
- con vitaminas u oligoelementos....2 días a temperatura de refrigeración (2-8 °C).
- con vitaminas y oligoelementos....no se recomienda almacenar.

Una vez fuera de la temperatura de refrigeración, a temperatura ambiente, se aconseja infundir la mezcla en un periodo de 24 horas o descartarla.

8.- Material de la bolsa. En mezclas ternarias utilizar bolsas EVA que no contienen plastificantes, ya que en las bolsas de PVC en NP con lípidos hay cesión de plastificantes (dietil-hexil-ftalato). El **oxígeno** hace inestable la mezcla, por lo que se debe eliminar el aire remanente en la bolsa. Las bolsas EVA son permeables al oxígeno, por lo que en mezclas que contengan vitaminas y oligoelementos es recomendable utilizar bolsas multicapa.

9.- Aditivos. No se debe utilizar la mezcla nutriente parenteral como vía de fármacos excepto en el caso de que existan razones claramente ventajosas. Debería darse prioridad a la administración por otra luz del catéter y, en segundo lugar, en Y. En mezclas ternarias se pueden adicionar fármacos como insulina, antagonistas- H₂, aminofilina, somatostatina, albúmina, heparina sódica y otros, siempre que su estabilidad esté bien documentada.

10.- Durante la administración. Aunque la FDA, recomienda el uso de filtros debido a que pueden prevenir complicaciones al paciente, algunos autores discuten este punto ya que se pueden colmatar; no obstante si se utilizan, ello no debe suponer una falsa sensación de seguridad. Se recomienda su uso sistemático en pediatría cuando la NP no lleva lípidos (0,22 µm).

Se debe vigilar la posible formación de precipitados o "creaming", suspendiendo la infusión a la menor sospecha.

Si en enfermos hemodinámicamente estables, aparecen síntomas de diestrés respiratorio, embolia pulmonar o neumonitis intersticial, sin otra causa que lo justifique, la FDA recomienda detener la infusión de la NP y comprobar la ausencia de precipitados.

Como conclusión y en vista de la experiencia que existe en nuestro país y en Europa, donde las mezclas completas para NP se realizan de forma mayoritaria, no debe limitarse su utilización, sino vigilar que su preparación y administración sea adecuada. Se debe recordar que son mezclas muy complejas que pueden verse afectadas en su estabilidad y compatibilidad por numerosos factores externos e internos, pudiendo llevar a la aparición de precipitados o agregados, lo que no debe ser infravalorado en ningún caso, si bien estas alteraciones pueden eliminarse o minimizarse con una buena práctica farmacéutica.

11. Osmolaridad. Debido a la alta concentración de los nutrientes que componen las soluciones de Nutrición Parenteral Total, debe administrarse a través de un acceso venoso central y el rango será de 600-1800 mOsm/L. Osmolaridades menores de 800 mOsm/L pueden infundirse a través de un acceso periférico.⁴²

La siguiente fórmula se utiliza para calcular la osmolaridad:

Cálculo teórico de Osmolaridad de la mezcla:

$$\text{OSML} = \frac{(\text{Osm1} \times \text{V1}) + (\text{Osm2} \times \text{V2}) + (\text{Osm3} \times \text{V3}) + \dots + \text{n componentes}}{\text{Volumen total de la mezcla}}$$

Para calcular la Osmolaridad aproximada tendremos en cuenta que:

1 g de Glucosa = 6 mOsm

1 g de Lípidos = 3 mOsm

1 g de AA = 7 mOsm

12. Revisión de incompatibilidades. Las mezclas de nutrición parenteral pueden contener más de 50 componentes con un alto potencial de interacciones químicas y físico-químicas entre sus ingredientes, la bolsa, el oxígeno, la temperatura y la luz.

Hay cambios físicos que se evidencian por inspección visual, lo cual sugiere cambios en las características de los componentes de la NPT. Los cambios físicos más comunes son: floculación (separación de fases), coagulación, precipitación, producción de gas y variación colorimétrica, principalmente.

El fósforo se añade a la NPT como fosfato de potasio y el calcio como gluconato o cloruro de calcio, los cuales pueden ser administrados en una misma NP siempre y cuando se tenga un adecuado orden de adición y concentraciones de compatibilidad permitidas. La concentración máxima compatible de calcio y fósforo en una NP para evitar precipitaciones está dado por la expresión: $2 \times \text{PO}_4 \text{ (mmol)} + \text{Ca (mEq)} < 45 \text{ PO}_4 \text{ (mmol)} \times \text{Ca (mEq)} < 200$. Cuando se requieran aportes extras de calcio o fósforo para suplir los requerimientos electrolíticos de un paciente es necesario hacerlo por una vía diferente a la de la NP.⁴²

Las emulsiones lipídicas pueden romperse por el pH, concentración de carbohidratos, temperatura, concentración de electrolitos, elementos traza, tiempo de conservación, concentración crítica de floculación (CCF), produciendo un mayor tamaño de partícula, con probabilidad de embolia pulmonar grasa si se producen partículas mayores a 5 micras.

Las vitaminas se pueden degradar por la acción de la luz o del contacto con el oxígeno, lo que es especialmente importante en pacientes con déficit previo o con nutrición parenteral (NP) a largo plazo. Los procesos de peroxidación generan radicales libres con efectos deletéreos para la salud, especialmente en los pacientes pediátricos.

El material de acondicionamiento juega un papel muy importante en la estabilidad y seguridad del paciente, debido a que sus producto de fabricación interaccionan con los componentes de la nutrición. Los recipientes para líquidos intravenosos deben estar fabricados de modo que mantengan la esterilidad, claridad y apirogenicidad de la solución desde el momento en que se dosifican, durante el almacenamiento y en la administración clínica.

Las bolsas en Etilen Vinil Acetato (EVA) son llamadas también no DEHP por carecer de sustancias plastificantes como lo es el Dietil Hexil Ftalato (DEHP) a diferencia de las bolsa en Cloruro de Polivinil (PVC) las cuales si lo poseen para su flexibilidad. Este plastificante cuando está en contacto con los lípidos sufre una migración a estos; los ftalatos entran a la circulación sanguínea a través de los lípidos y si se alcanzan concentraciones mayores o iguales a 10mg/dL se convierten en dosis tóxicas para el paciente. La manifestación clínica principal es hepatomegalia y esplenomegalia, así como también Hipolipidemia. Por lo tanto, las nutriciones parenterales totales que lleven lípidos, deben ir en contenedores EVA o no DEHP y utilizar bolsas de PVC solo para las que no lleven lípidos.⁴²

Para garantizar la estabilidad de una NP es necesario tener en cuenta:

- La concentración final de AA: debe ser $>2.5\%$ y la composición de la solución de AA (básicos / ácidos >1.5) ya que mejora la estabilidad. Los AA poseen una actividad buffer que permite formar complejos con el calcio y fosfato, produciéndose un efecto protector estabilizante en las emulsiones lipídicas dependientes del pH.
- Ph de la mezcla: Un pH <5 favorece la estabilidad del calcio con las sales inorgánicas de fosfato.
- Orden de la mezcla: Se considera un factor clave de éxito en la estabilidad de una NP. Existen varias formas alternativas de adición en el método tradicional o por gravedad, además del método con mezcladores automáticos.⁴²

13. Contaminación microbiana. La NP puede constituir un buen medio de crecimiento de microorganismos. La emulsión lipídica es el componente individual más proclive a la proliferación microbiana. La NP total permite el crecimiento de bacterias y hongos pero a una velocidad más lenta que las infusiones lipídicas. Asimismo, las mezclas ternarias constituyen un mejor medio de crecimiento bacteriano que las binarias. Diferentes microorganismos han sido involucrados en la contaminación de NP o componentes individuales de las mismas: *Cándida albicans* en mezclas binarias, *Malassezia furfur* y *Staphylococcus coagulasa negativo* en emulsiones lipídicas y *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterobacter cloacae* en mezclas ternarias.

La temperatura de conservación, el pH de la mezcla, el tiempo de administración y la osmolaridad, son factores que condicionan la proliferación microbiana en la NP pero los factores más influyentes en la prevención de la contaminación son los relativos al proceso de elaboración incluyendo las características del área de elaboración y el empleo de una técnica adecuada.

Diariamente se deben tomar muestras de todas las nutriciones preparadas, y cultivar de forma aleatoria algunas de ellas por inoculación de una alícuota de la NP a un medio de cultivo para bacterias y hongos o bien mediante filtración de 50 ml de la NP para su posterior recolección del filtro sobre una placa de agar-sangre. El método permite conocer la seguridad del procedimiento de trabajo en lo que se refiere a contaminación microbiológica aunque no permita a priori validar la esterilidad de una determinada nutrición.

El resto de las muestras se conservarán en refrigeración, de modo que se pueda realizar un análisis microbiológico posterior en determinados casos en que interese determinar que la fuente de infección de un paciente pudiera ser la NP. Adicionalmente se deben tomar muestras de forma periódica del aire de la CFL, así como del aire de la sala donde se preparan las NP.

El muestreo ambiental puede realizarse utilizando técnicas de sedimentación en placa. Se deben colocar en determinados puntos fijos de la sala así como en la CFL. La exposición debe realizarse dejando las placas de agar durante 2 horas impidiendo la entrada al área blanca durante el muestreo. Otra alternativa es utilizar un recolector volumétrico ambiental; se recoge 1 litro de aire y se siembra posteriormente el filtro en una placa de agar sangre. El muestreo de superficies debe incluir los puntos críticos de la zona de CFL (esquinas laterales, bordes), puede realizarse mediante placas de contacto (un contacto durante 5 segundos con la superficie a estudiar) o bien mediante isopado, con un isopo humedecido en solución salina recogiendo una superficie 4 x 4 cm. El muestreo del personal, puede hacerse por medio del control de guantes, el cual puede realizarse por contacto de los dedos sobre una placa durante 5 segundos para su posterior cultivo. Estos controles se realizan diariamente.

COMPLICACIONES DE LA NP.

Se pueden agrupar en cinco categorías: metabólicas (déficits o excesos), de la solución, mecánicas del catéter (inserción defectuosa), del uso del catéter e infecciosas.

Complicaciones metabólicas.

Se refiere a los cambios de la homeostasis que pueden provocar los diversos nutrientes. Los aminoácidos causan acidosis y aumento del nitrógeno ureico cuando su infusión supera la capacidad renal. Los aminoácidos apropiados para recién nacidos alteran menos el aminograma. La glucosa puede causar hiperglicemia, lo que lleva a cetoacidosis y coma hiperosmolar; se resuelve bajando la carga en 25-30% o usando insulina y siempre debe sospecharse infección. La hipoglicemia puede deberse a suspensión brusca de la infusión o mal uso de la insulina. La glucosa también puede causar retención de CO₂ y esteatosis hepática. Los lípidos son bien tolerados si se usan mezclas MCT/LCT al 50%, deben usarse con precaución en caso de hiperbilirrubinemia e infección (trigliceridemia >150 mg/dl), en condiciones normales se toleran niveles de triglicéridos 200-250 mg/dl. Las variaciones de Na, K, Ca y P deben corregirse oportunamente para evitar complicaciones.

Complicaciones derivadas de la solución.

La principal es la colestasia intrahepática. Se manifiesta con aumento de la bilirrubinemia directa y hepatomegalia, aunque el parámetro útil más precoz es el aumento de la gama glutamil transpeptidasa (GGT >50 U). Se han identificado factores de la enfermedad de base (reposo digestivo, pululación bacteriana, sepsis, inmadurez) como de la nutrición parenteral (duración, uso de aminoácidos inapropiados, exceso de glucosa). Siempre hay que sospechar otras causas de colestasia. El manejo de la colestasia comprende: acortar el tiempo de NP, estimulación precoz del tubo digestivo, evitar uso exclusivo de glucosa, usar aminoácidos apropiados para RN, controlar las bacterias con metronidazol, evitar el déficit de molibdeno, usar ácido ursodeoxicólico (10-30 mg/kg/día en tres dosis), prevención y manejo de infecciones intercurrentes, ciclar la nutrición parenteral (dejar períodos progresivos de 2,4,6 y hasta 12 h sin infusión que contenga nutrientes, para evitar hipoglicemia se baja la infusión escalonadamente), usar colecistokinina y evitar fitoesteroles.

Complicaciones Infecciosas.

Las infecciones asociadas al catéter son las más frecuentes. Se consideran infecciones localizadas el eritema, la induración o la exudación que ocurren en el punto de entrada del catéter en la piel o a lo largo de su trayecto subcutáneo. Son infecciones sistémicas cuando se obtiene un hemocultivo positivo de sangre periférica y otro de sangre extraída del catéter o del cultivo de su punta. Los gérmenes causales más frecuentes de bacteriemia asociada a catéter son, por orden de frecuencia, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. faecium*) y *Candida albicans* u otros hongos. Si la infección local compromete el trayecto subcutáneo es necesario retirar el catéter y tratar la infección. Debe sospecharse una infección asociada a catéter si el paciente presenta fiebre > 38,5°, acidosis metabólica, trombocitopenia o inestabilidad en la homeostasis de la glucosa, en ausencia de otro foco en la exploración. Ante la sospecha de infección deben realizarse hemocultivos simultáneos de sangre periférica y central, extraídos a través de cada una de las luces del catéter, y, posteriormente, comenzar antibioterapia de amplio espectro de forma empírica de acuerdo con las pautas de cada institución. Una vez conocido el resultado del hemocultivo y del antibiograma se modificará la pauta antibiótica. La duración del tratamiento dependerá del germen aislado.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

Complicaciones mecánicas del catéter.

Se relacionan con la instalación del catéter (neumotórax, laceración de un vaso, arritmias, perforación cardíaca con taponamiento, embolismo aéreo, lesión de un plexo nervioso o localización anómala del catéter), rotura o desplazamiento accidental, oclusión, trombosis venosa e infección.

La oclusión consiste en la obstrucción parcial o completa de un catéter que limita o impide la posibilidad de extraer sangre o infundir a su través. Es una complicación frecuente sobre todo en niños. Para prevenirla se recomienda infundir suero fisiológico (3 a 5 ml) después de la administración de medicaciones o tras la extracción de sangre. La actuación dependerá de la causa que se sospeche. Antes de iniciar un tratamiento farmacológico deberá descartarse oclusión no trombótica causada por precipitados de fármacos o minerales, depósitos de lípidos o mal posición del catéter.

Complicaciones del uso del catéter.

Se refiere a la obstrucción del catéter por trombosis dentro del mismo o por trombosis del vaso en que está instalado. Se sospecha por dificultad para infundir o aspirar sangre. Hay sustancias trombolíticas en evaluación pero por lo pronto se deberá retirar el catéter en ambos casos. En las oclusiones trombóticas el coágulo puede formarse como una vaina de fibrina en el extremo distal del catéter o como un trombo en la pared externa del mismo o en la pared del vaso en el que se sitúa el catéter. En estos casos puede usarse estreptoquinasa, uroquinasa o factor activador del plasminógeno (alteplasa). La trombosis de una vena central puede ser asintomática, manifestarse como dolor o edema local en la extremidad afecta o incluso como un tromboembolismo potencialmente fatal. Un ecocardiograma o una ecografía-doppler, un escáner torácico o una venografía pueden confirmar el diagnóstico.

La trombosis aguda puede tratarse con agentes trombolíticos pero la forma más habitual de tratamiento es la anticoagulación. En pacientes con necesidad de NP prolongada o con alto riesgo de tromboembolismo puede ser interesante el uso de antagonistas de la vitamina K o de heparinas de bajo peso molecular y dos ejemplos son el neumotorax y las lesiones vasculares que provocan extravasaciones a cavidades. Siempre debe hacerse una radiografía de tórax luego de instalar un catéter y cada vez que se sospeche una complicación.^{45,48,50,51}

ANEXO 6. VÍAS DE ACCESO DE LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS.

Vías venosas de acceso central.

La canalización central se refiere a aquel catéter que conecta directamente con la aurícula derecha del corazón. Las vías centrales permiten la administración de mayor cantidad de flujo (por el ancho calibre de los vasos), de elevada osmolaridad, y de varios fármacos a la vez, con lo que son de elección en tratamientos prolongados, nutrición parenteral y otras perfusiones de elevada concentración proteica que dañarían los vasos de menor calibre (produciendo extravasaciones y flebitis).

Constituyen este tipo de accesos la vena femoral, la vena subclavia y la vena yugular interna. La canalización de estos catéteres se lleva a cabo bajo condiciones de estricta asepsia y por personal entrenado y calificado, puesto que una técnica incorrecta podría llevar a complicaciones que pusieran en riesgo la vida del paciente (neumotórax, hemotórax, perforación pulmonar, etc.).^{52,53}

Vías venosas de acceso periférico.

La canalización periférica se lleva a cabo en aquellas venas superficiales que pueden soportar con facilidad la administración de sueros y fármacos isoosmolares (de una concentración similar a la sanguínea).

Las venas de elección periféricas son la vena cefálica y la vena basílica en la extremidad superior, la vena safena en la extremidad inferior y la vena yugular externa en el cuello (ésta última utilizada solo en casos de estricta necesidad). Su canalización suele correr a cargo del personal calificado de enfermería. La zona de punción debe estar perfectamente limpia, utilizando un antiséptico local como el alcohol 70°. Existe un tipo especial de vía central de acceso periférico, denominado drum. Se escoge una vena periférica de gran calibre (generalmente en el brazo) y se va introduciendo un catéter que llega hasta la aurícula derecha. Es muy utilizado en unidades de cuidados intensivos y de reanimación.

A la hora de elegir el lugar para la venopunción hay que tener en cuenta una serie de factores previos:

1. **La duración del tratamiento.** Si se prevé que va a ser menor de 6 horas, se escogerá el dorso de la mano. Si se estima que la duración va a ser mayor, se preferirá el antebrazo.
2. **El tipo de solución.** Si es fleboirritante (soluciones ácidas, alcalinas o hipertónicas, de uso poco frecuente en atención primaria), se aconsejan las venas gruesas.
3. **El tamaño de la aguja.** Para venas de pequeño calibre, agujas de pequeño calibre y para venas de mayor calibre, agujas de mayor diámetro. En los adultos los calibres que más se emplean son el de 20G y el de 18G. En los niños y en los adultos en los que hay que elegir una vena de pequeño calibre, se utiliza el catéter de 22G.
4. **El tipo de vena.** Son de preferencia las venas que sean flexibles y rectas. Está contraindicado pinchar cualquier trayecto venoso que esté inflamado.

5. La edad del individuo. En los recién nacidos y los lactantes hasta el año de edad se escogen las venas epicraneales. En los adolescentes y los adultos, las de la mano y el antebrazo. En los ancianos se prefieren las venas del antebrazo ya que las de la mano, además de tener un trayecto bastante tortuoso, son difíciles de fijar a la hora de pincharlas (se mueven o “bailan”).

Las zonas donde se pueden administrar los medicamentos se localizan en las extremidades, prefiriéndose siempre la extremidad superior a la inferior:

a) Antebrazo: venas cefálica y antebraquiales.

b) Fosa antecubital: vena basilíca (la de elección), vena cubital (es la de elección para las extracciones de sangre periférica, pero no para canalizar una vena, ya que su trayecto es corto) y vena cefálica (es difícil de canalizar porque no es recta y “se mueve” bastante).

c) Brazo: venas basilíca y cefálica.

d) Red venosa dorsal del pie.

e) Zona inguinal: venas safena interna y femoral.

TÉCNICA ASÉPTICA DE INSERCIÓN DE CATÉTERES.

Realizar una planificación correcta y una inserción aséptica de catéter son dos factores determinantes para reducir los riesgos de complicaciones potenciales relacionadas con la inserción de catéteres intravenosos. Hay ciertos parámetros que intervienen en estos dos aspectos:

- Conocimientos del personal sanitario.
- Selección del catéter.
- Sitio de inserción.
- Correcta higiene de manos.
- Uso de técnica aséptica (uso de guantes y antiséptico cutáneo adecuado).
- Técnica de inserción del catéter.
- Tipo de apósito.

Selección del catéter

El personal sanitario encargado de la realización de esta técnica tiene que elegir el calibre y longitud del catéter óptimo en función de diversos factores:

- El tipo de fluido.
- Volumen de líquido que se va a administrar.
- La velocidad de perfusión.
- Grosor de las venas del paciente.
- Duración del tratamiento.

Nota: Siempre se procurará insertar el catéter de menos calibre posible para alcanzar los objetivos propuestos.

Los motivos que sustentan la elección de la vía venosa, como forma de administración de un medicamento, se pueden resumir en cuatro:

a) Necesidad de efecto inmediato . Existen situaciones en las que es urgente obtener el efecto deseado de un fármaco . La vía intravenosa ofrece la posibilidad de un inmediato acceso del mismo al torrente sanguíneo y, supuestamente, a los órganos diana . El caso extremo de esta situación es la parada cardiocirculatoria por cuanto su reversibilidad depende de la rapidez de la actuación médica . Los fármacos a emplear (adrenalina, lidocaína, atropina, ..), deben actuar casi de inmediato y esto sólo es posible administrándolos por vía intravenosa . Existen alternativas a la vía intravenosa cuando se busca rapidez de acción, particularmente la administración vía orotraqueal en pacientes intubados y la vía sublingual en los conscientes . Sin embargo, la rapidez del efecto esperado no siempre es la misma y, además, no todos los fármacos pueden ser administrados por estas vías.

b) Asegurar la biodisponibilidad del fármaco. El resto de vías de administración de medicamentos interponen siempre barreras fisiológicas entre el punto de entrada y el órgano diana . Estas barreras se incrementan en diversas situaciones patológicas . Quizás el ejemplo más claro es la inhabilitación de la vía digestiva en muchos procesos patológicos que obliga a buscar otras formas y vías de administración.

c) Controlar variables farmacocinéticas y farmacodinámicas. Existen múltiples fármacos cuyo efecto se optimiza si se mantienen niveles plasmáticos estables . Esto sólo es posible mediante la perfusión intravenosa continua del medicamento . El caso más representativo corresponde a los principios activos de vida media muy corta (dopamina, dobutamina, etc.), para los que la perfusión intravenosa continua es la única forma de conseguir niveles eficaces estables . En otras ocasiones se necesita controlar picos plasmáticos para optimizar la relación riesgo/beneficio de algunos fármacos (amiodarona, aminoglucósidos, etc.).

d) Ser la única vía posible para la administración de medicamentos y/o nutrientes. Existen fármacos que sólo pueden ser administrados por vía intravenosa al ser inactivados o escasamente absorbidos por otras vías . En ciertas situaciones patológicas quedan limitadas otras formas de administración . Por ejemplo, la vía oral en los trastornos de la conciencia, otras vías gastroenterales en postcirugía digestiva, la vía subcutánea en los pacientes en situación de shock.

En general, la vía periférica es mucho más sencilla de implantar y no precisa personal particularmente experimentado. Además, aunque presenta con frecuencia complicaciones, particularmente, flebitis y extravasaciones, la repercusión clínica de las mismas es, habitualmente, de escasa importancia . La vía periférica no permite la administración de sangre y de flujos altos de fluidos, debido a su menor diámetro y longitud . Presenta localización superficial, lo que la hace de elección en situaciones de reanimación hemodinámica, pero no asegura una adecuada biodisponibilidad del medicamento en situaciones de shock en las que puede haber hipoperfusión periférica. Por último, las vías periféricas están sometidas a un alto riesgo de obstrucción y extracción involuntarias, con lo que su permanencia funcional en el tiempo es muy limitada.^{52,53}

Una vía central adecuadamente implantada y perfundida es muy difícil que se obstruya o extravase por lo que su duración en el tiempo es mucho mayor que en las vías periféricas. La mayor limitación de las vías centrales es que requieren personal muy experimentado para su implantación debido a la dificultad técnica que implican.

La aparición de complicaciones en manos experimentadas es menor, sin embargo, cuando estas situaciones ocurren, suelen ser de una mayor trascendencia, pudiendo comprometer, incluso, la vida del paciente. Las vías centrales son adecuadas para la administración de fluidos a alta velocidad o de sangre, como consecuencia de su gran diámetro y longitud. Sin embargo, al estar situadas en vasos de gran calibre en las situaciones de compromiso hemodinámico no limitan la biodisponibilidad del fármaco administrado.

Las vías centrales son subclavia, yugular (interna y externa) y femoral. La elección entre ellas depende de las circunstancias del paciente y de la experiencia del médico que la indica e implanta.

La diferencias entre las tres vienen sintetizadas en el cuadro 2, aunque la de uso más extendido y, probablemente, la más adecuada es la subclavia.

Cuadro 1. Características y complicaciones del acceso venoso periférico y central.

CARACTERÍSTICA	VÍA PERIFÉRICA	VÍA CENTRAL
Localización vena	Superficial	Profunda
Calibre vena	Pequeño	Grande
Longitud catéter	Corta	Larga
Diámetro catéter	Mayor	Menor
Complicaciones	Frecuentes/Leves	Poco frecuentes/Graves
Biodisponibilidad	No asegurada	Asegurada
Seguridad	Inestable	Estable
Altos flujos	Posibles	No posibles

Cuadro 2. Comparación de las 3 vías de acceso venoso central.

VENA	SUBCLAVIA	YUGULAR	FEMORAL
RIESGOS	ALTOS	MODERADOS	BAJOS
ASEPSIA	ALTA	MODERADA	BAJA
COMODIDAD	ALTA	BAJA	BAJA

Cuadro 3. Comparación de algunas variables de relevancia entre la vía periférica y central

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Vía periférica	Vía central
Duración acceso	Corta	Larga
Hemodinámica	Estable	Inestable
Movilidad	Menor	Mayor
Fármaco irritante	No	Si

NOTA. En la aplicación de medicación por goteo intravenoso, además de preparar la sustancia a administrar, hay que calcular la velocidad de perfusión. Para ello se debe de tener en cuenta que:

1 ml = 1 cc = 20 gotas = 60 microgotas

A partir de aquí podemos hacer el cálculo de la velocidad de perfusión mediante reglas de tres o aplicando directamente la siguiente fórmula:

Número de gotas por minuto = volumen a administrar en cc x 20 gotas / tiempo en el que tiene que pasar la perfusión expresado en minutos.

Número de microgotas por minuto = volumen a administrar en cc x 60 microgotas / tiempo en el que tiene que pasar la perfusión expresado en minutos.^{52,53}

ANEXO 7. ERRORES ASOCIADOS CON EL PROCESO DE PRESCRIPCIÓN-PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS PARENTERALES.

En la actualidad estamos ante una dimensión de la calidad encaminada fundamentalmente a elevar la seguridad clínica de los pacientes. En diversos estudios internacionales se ha mostrado que la incidencia de eventos adversos (EA) en pacientes hospitalizados oscila entre el 4 y el 16,6%, y de ellos, aproximadamente el 50% se ha considerado evitable. Las iniciativas propuestas por la OMS, la OPS y el Comité Europeo de Sanidad coinciden en recomendar a los diferentes gobiernos que sitúen la seguridad del paciente en el centro de todas las políticas sanitarias.^{54,55}

En cuanto a la seguridad con medicamentos, se denominan «medicamentos de alto riesgo» los que, utilizados de manera inadecuada, tienen gran posibilidad de causar daños graves e incluso mortales a los pacientes; los medicamentos parenterales, se encuentran incluidos en este grupo.

Los errores asociados con el proceso de prescripción, preparación y administración de medicamentos parenterales pueden tener consecuencias fatales para los pacientes debido al estrecho margen terapéutico de estos medicamentos. Con frecuencia, la dosis final administrada puede estar determinada por la toxicidad que limita la dosis o la toxicidad acumulada, sobre las cuales pequeños incrementos pueden tener consecuencias fatales.^{56,57}

ERRORES COMUNES ASOCIADOS AL PROCESO DE ELABORACIÓN DE MIV.

Prescripción:

- a) Se prescribe en fecha errónea un esquema completo o parte de éste.
- b) Se prescribe un medicamento que no se requiere o perjudica al paciente debido a su padecimiento.
- c) No es la dosis exacta requerida por el paciente.
- d) La dosis excede los límites clínicos soportables por el paciente.

Validación farmacéutica de la prescripción:

- a) Se exceden los límites clínicos del paciente.
- b) Se exceden los límites químicos de la mezcla (inestabilidad química).

Elaboración:

- a) Presencia de contaminación física.
- b) Presencia de contaminación química.
- c) Presencia de contaminación microbiológica (malas técnicas asépticas).
- d) Presencia de contaminación cruzada (se prepara con una solución, fármaco o aditivo diferente a la solicitada).

Acondicionado:

- a) No se detectan incompatibilidades fisicoquímicas presentes y se administran así.
- b) Se etiqueta una mezcla por otra (contaminación cruzada).
- c) No se respetan las condiciones de estabilidad de las mezclas en cuanto al almacenado y empaquetado (temperatura y humedad).

Administración:

- a) Se administra a un paciente para el que no está prescrita esa mezcla.
- b) La MIV administrada estaba caducada.
- c) No se respeta la velocidad infusión.
- d) Se administra vía intratecal medicamento de administración intravenosa.
- e) No se administra al paciente la mezcla prescrita.
- f) Se administran dos dosis juntas que estaban pautadas cada 12 h.^{58,59}

PREVENCIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN EN MEZCLAS INTRAVENOSAS.

Una mención especial en este apartado merece la prevención de los errores de medicación, pues en el caso de las MIV un error en la preparación y/o administración puede tener consecuencias graves o fatales.

Estos errores potenciales pueden minimizarse con la existencia de procedimientos normalizados de operación. Otras medidas dirigidas a evitarlos incluyen:

- 1) Educación del personal sanitario: formación específica (preparación, dispensación, transporte, administración); información de nuevos medicamentos; sesiones conjuntas con médicos, nutriólogos y enfermería.
- 2) Comprobación de las dosis prescritas: cálculo independiente por diferentes personas calificadas, límites de dosificación (dosis, tiempos, vías).
- 3) Estandarización de la prescripción: incluir datos de peso y/o superficie corporal, no emplear abreviaturas ni acrónimos, especificación del protocolo, fechas de prescripción y administración, indicar claramente si la dosis se prescribe por administración, día o ciclo completo así como el intervalo de dosificación y la vía, precaución en el uso de decimales y unidades de medida, etc.
- 4) Elaboración de las hojas de trabajo: doble chequeo, informatización.
- 5) Educación al paciente: información sobre el medicamento administrado, dosis habitual y prescrita, prevención y tratamiento de posibles efectos adversos.
- 6) Comunicación fluida entre los diferentes profesionales sanitarios implicados.

En definitiva, el establecimiento de procedimientos que definan con claridad las fases, responsabilidades y actividades dentro del circuito de producción-administración, resulta una vía efectiva para la prevención de los errores de medicación en la terapia intravenosa. Es aconsejable que en la elaboración de estos procedimientos colabore un equipo multidisciplinario y que sean aprobados de forma institucional.⁶⁰

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

ANEXO 8. LAVADO Y SANITIZADO DE INSTALACIONES, EQUIPO, MATERIALES, UTENSILIOS Y UNIFORMES.

LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN.

Es el conjunto de procedimientos que se deberán cumplir antes de iniciar con el proceso de elaboración de las mezclas intravenosas, garantizando que la instalación, los productos, materiales y equipo se encuentren limpios y libres de agentes contaminantes que incluye:

- 1) Hacer la identificación específica de áreas en toda la planta, como: recepción, almacén, producción, ventas, etc.
- 2) Elaborar un inventario por área de las instalaciones, maquinaria y equipo, tales como paredes, techo, pisos, puertas, difusores, estructuras, tubería, equipos y materiales de proceso, etc.
- 3) Especificar y seguir procedimientos de calidad de agua, dosificación de detergentes y sanitizantes permitidos por la normativa del país, así como los recursos necesarios para realizar la limpieza.
- 4) Especificar y seguir procedimientos de limpieza y sanitización que incluyan instalaciones internas y externas, equipos, materiales y las frecuencias a realizar.
- 5) Especificar y seguir procedimientos para la limpieza y sanitización diarias de las superficies que están en contacto directo con las mezclas estériles, los equipos y materiales.
- 6) Especificar y seguir procedimientos para desarmado y armado de los equipos, para su limpieza y sanitización.
- 7) Especificar y seguir procedimientos de monitoreo, verificación y corrección en caso de fallas y desviaciones.
- 8) Especificar y seguir procedimientos para acondicionamiento de áreas y equipo antes de iniciar el lavado, aplicando medidas de seguridad como: apagar equipos y cubrir partes eléctricas, retirar residuos sólidos de pisos, equipo y limpieza de coladeras de desagüe.
- 9) Especificar y seguir procedimientos de muestreo para la evaluación de limpieza y sanitización de equipo. Deben de existir criterios cualitativos y cuantitativos para esta evaluación.
- 10) Especificar y seguir procedimientos para la capacitación, adiestramiento y evaluación del personal que realiza, supervisa, evalúa la limpieza y sanitización del establecimiento.^{1,2,7,20}

Cada procedimiento deberá especificar: qué, cómo, con qué, cuándo, dónde y quién lo realiza.

PROCEDIMIENTO OPERACIONAL DE SANITIZACIÓN ESTÁNDAR DE INSTALACIÓN.

El procedimiento deberá contener los siguientes datos:

1. Nombre del área.
2. Fecha.
3. Superficies a limpiar.
4. Frecuencia.
5. Método: manual o mecánico.
6. Productos de limpieza, sanitización y materiales.
7. Observaciones.
8. Criterios de evaluación.
9. Acciones correctivas.
10. Responsable de la operación.
11. Responsable de la verificación.

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTÁNDAR DE EQUIPO, MAQUINARIA Y MATERIALES

El procedimiento deberá contener los siguientes datos:

1. Nombre del área.
2. Nombre del equipo, maquinaria o materiales.
3. Fecha.
4. Instrucciones de desarmado y armado del equipo y superficies a limpiar.
5. Frecuencia: diaria.
6. Método: manual o mecánico.
7. Productos de limpieza, sanitización y materiales.
8. Observaciones.
9. Criterios de evaluación.
10. Acciones correctivas.
11. Responsable de la operación.
12. Responsable de la verificación.

Los registros de verificación o formatos de control de frecuencia diaria, deberán contener la siguiente información:

- Fecha.
- Área en instalaciones.
- Maquinaria y equipo.
- Hora de inicio y hora de término.
- Responsable.
- Visto Bueno del Supervisor.

SELECCIÓN DE PRODUCTOS DE LIMPIEZA

En cada procedimiento de limpieza y sanitización, se debe especificar el o los productos de limpieza que se requieren para llevarlo a cabo, esta selección dependerá de los siguientes aspectos:

- 1.- Tipo de superficie a ser limpiada, material de construcción.
- 2.- Tipo de suciedad a ser removida (orgánica, inorgánica o ambas).
- 3.- Métodos de aplicación, manual, alta presión, espuma etc.
- 4.- Selección de sanitizantes (que no dañe las superficies y que sea efectivo) entre los que se recomiendan: alcohol etílico al 70%, alcohol isopropílico al 70 %, cloruro de benzalconio al 0.1%, cloro, cuaternarios de amonio, yoduros y compuestos anfóteros.^{1,2,7,20}

Los materiales y sustancias a elegir pueden ser:

- Manguera.
- jabón biodegradable.
- Cubetas.
- Jalador.
- Cepillo de mano.
- Indumentaria. Si se requiere o no uniforme estéril.
- Guantes. Si se requieren estériles o de protección.

Ejemplo de llenado de registro de procedimiento de limpieza y sanitización.

1. Nombre del área: Recepción de materia prima.

2. Fecha: 22 de noviembre de 2010.

3. Superficies a limpiar: Pisos, paredes y techos.

4. Frecuencia:

Pisos: diario.

Paredes: cada tercer día.

Techos: semanal.

5. Método: Manual.

6. Productos de limpieza, sanitización y utensilios: Cepillos, jaladores, escobas, fibras, mangueras, cubetas, detergentes, agua y alcohol etílico al 70%.

7. Observaciones:

No usar los mismos cepillos de pisos para paredes o techos.

Antes de sanitizar con alcohol hacer una inspección visual.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

8. Criterios de evaluación: Visual, en caso de contar con métodos cuantitativos (microbiológicos) aplicarlos.

9. Acciones correctivas:

En caso de encontrar una deficiencia volver a lavar y sanitizar.

10. Responsable de la operación: Auxiliar intendente: Jesús López.

11. Responsable de la verificación: Jefe de intendencia: Angélica Vega.

RECOMENDACIONES GENERALES DE LA LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN.

La sanitización del área limpia es especialmente importante. Debe limpiarse de acuerdo a un procedimiento y a un programa de rotación de los sanitizantes y controlarse periódicamente.

AGENTES SANITIZANTES.

Los sanitizantes y detergentes que se utilicen, deben someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se deben mantener en recipientes limpios e identificados conservándose durante un periodo definido. Si un recipiente está parcialmente vacío no debe completarse a volumen.

La etiqueta de los germicidas empleados debe indicar como mínimo: nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparó, número de lote, concentración, caducidad, condiciones de almacenamiento, fecha de revaloración y fecha de recepción cuando se compren preparados.

Los sanitizantes y detergentes que se utilicen, deben someterse a un proceso de filtración.

Debido a los posibles riesgos potenciales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, puede realizarse una filtración utilizando prefiltros y filtros de retención microbiana o dos filtraciones en donde la segunda filtración se realiza utilizando filtros de retención. La filtración estéril final debe realizarse lo más cerca posible de la utilización de los productos.

No debe emplearse filtros que desprendan fibras, ni que contengan asbesto.

La integridad del filtro esterilizado debe comprobarse antes de su utilización e inmediatamente después de su utilización.

No debe utilizarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo a menos que las especificaciones del filtro permitan la reutilización previa esterilización, según procedimiento escrito.

El filtro no debe afectar al producto, reteniendo componentes de éste, ni añadiéndole sustancias.

LIMPIEZA DE MATERIALES, RECIPIENTES Y EQUIPO.

Para la limpieza de los recipientes y equipos utilizados en áreas asépticas, se debe usar agua que cumpla con las especificaciones de calidad con la normativa vigente.

El personal que realice la actividad debe estar plenamente capacitado y vestir de acuerdo a los procedimientos establecidos.

Se permitirá el lavado, sanitizado y esterilizado cuando aplique en el área de producción cuando se utilizan equipos diseñados para realizar estas tareas automáticamente, es decir, cuando se utilizan los sistemas de limpieza, sanitización o esterilización en el lugar, o en el caso de que los equipos sean muy pesados para poder ser movilizadados.

Los equipos que se utilicen en los procesos de fabricación de productos estériles, deben ser esterilizados por medio de vapor, calor seco, sanitizantes químicos u otros métodos.

La limpieza de materiales sólidos, recipientes y equipo debe incluir los siguientes pasos (figura 1):

- a) Eliminación de polvos. Esta acción conlleva a eliminar las fuentes contaminantes no viables, tales como polvo, pelusas, restos de papel o cartón por almacenamiento, etc. Se realiza utilizando, compresas secas o franela que no desprenda partículas.
- b) Lavado. Esta acción se encamina a la remoción física de contaminantes no deseados en los materiales. Se realiza con agua y jabón con compresas estériles.
- c) Sanitizado. Es el paso final y consiste en la inactivación química de las partículas viables que pudieran estar presentes, mediante agentes sanitizantes (alcohol isopropílico 70 %).²⁰



Figura 1. Lavado y sanitizado de materiales.

LAVADO DE UNIFORMES.

La limpieza y el lavado del uniforme utilizado en el área aséptica deben efectuarse de tal forma que no se adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Se debe disponer dentro de las instalaciones de lavandería con un área dedicada para este tipo de uniformes. Las operaciones de lavado y esterilizado deben efectuarse de conformidad con procedimientos establecidos.

ESTERILIZACIÓN DE UNIFORMES.

Se puede efectuar la esterilización por medio de calor húmedo (autoclave). El establecimiento debe contar con su propio centro de esterilización.

Deben validarse y documentarse todos los procesos de esterilización.

Debe demostrarse que el proceso de esterilización es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados, según procedimiento escrito. La validez del proceso deberá verificarse a intervalos programados, como mínimo una vez al año, y siempre que se ha introducido modificaciones significativas al equipo. Deben conservarse registros de los resultados.

En caso que se utilicen indicadores biológicos, deben adoptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos. Deben almacenarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante y su calidad se comprobará mediante controles positivos.

Debe existir un procedimiento escrito para evitar la confusión de los productos que han sido esterilizados de aquellos que no han sido esterilizados. Una opción es utilizar cintas testigo y rótulos de identificación.

Deben existir registros de cada ciclo de esterilización. Estos registros se verificarán como parte del procedimiento de aprobación de la carga.

Para controlar éste proceso debe tenerse en cuenta la temperatura y la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura de temperatura debe comprobarse durante el período de esterilización.

Los materiales a esterilizar, deben empacarse en material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la contaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agente esterilizador a la temperatura requerida durante el tiempo necesario.

Debe asegurarse que el vapor utilizado en la esterilización tiene la calidad necesaria y que no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo.

LIMPIEZA DEL ÁREA LIMPIA.

Diariamente se limpiará con detergente el suelo, las mesas de trabajo, bancos y los carros de transporte, se enjuagará con agua y por último se colocará una solución germicida. Los materiales de limpieza deberán ser de un material noble para no dañar las superficies del cuarto limpio. Un día a la semana se hace una limpieza más profunda limpiando y sanitizando paredes y techos (figura 2).



Figura 2. Limpieza de la Campana de Flujo Laminar y del área de elaboración.

Al finalizar el trabajo debe lavarse la CFL con la ayuda de compresas estériles con una solución jabonosa, enjuagar con agua limpia y colocar una solución de hipoclorito de sodio. Luego debe rociarse con alcohol etílico al 70% u otro autorizado y dejar secar. La superficie metálica que protege el filtro debe limpiarse con mucha precaución para evitar dañar el filtro absoluto.

Las paredes y cielo del área se limpiarán una vez por semana. La CFL debe ser limpiada y desinfectada de forma regular con agua y un agente jabonoso antiséptico que sea apropiado para el acero inoxidable. La superficie externa de la CFL se limpiará solamente con agua y jabón.

Previamente se puede realizar una limpieza con agua jabonosa (Agente no corrosivo, Clorhexidina 0,5%). Se limpiará con una compresa impregnada en alcohol etílico al 70%, siempre de dentro hacia fuera (de menor a mayor contaminación). No debe mojarse el filtro HEPA de la cabina al realizarse la limpieza. Por este motivo, la rejilla protectora del filtro únicamente se limpiará con una compresa ligeramente impregnada con alcohol etílico al 70%.

La superficie de trabajo (interior de la CFL) deberá limpiarse diariamente a primera hora de la mañana con un paño (que no desprenda pelusas) con alcohol etílico al 70% y una vez finalizada la labor diaria se limpiará con un paño con agua estéril y posteriormente con alcohol al 70%. Un día a la semana se hace una limpieza más profunda del equipo, retirando la tapa inferior del equipo.^{1,2,7,20}

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

TABLA 1. Resumen de condiciones de limpieza en diferentes puntos del centro de mezclas.

ACTIVIDAD A REALIZAR	RECOMENDACIONES
MANEJO DE RESIDUOS	<p>Según tipo de residuo generado, situarlo en los contenedores o bolsas correspondientes adecuadamente identificados.</p> <p>Colocar los contenedores en el cuarto de almacenamiento temporal.</p> <p>No situar ningún residuo fuera de las zonas o contenedores asignados.</p> <p>En caso de dudas sobre el tipo de residuo, consultar al farmacéutico responsable.</p>
ORDEN DE LIMPIEZA	De arriba abajo, de dentro hacia fuera, de limpio a sucio.
FREGADO DE SUELOS	<p>MODO:</p> <p>El suelo no se barrerá para no levantar polvo que podría dañar los filtros y pre-filtros de la cabina. También se evita dañar el piso.</p> <p>Lavar con agua y jabón (en caso de limpieza de zona de preparados estériles añadir sanitizante de alto nivel).</p> <p>FRECUENCIA: diaria</p>
LIMPIEZA DE PUERTAS Y PAREDES	<p>MODO: se lavarán con agua y jabón utilizando compresas nuevas (en caso de limpieza de zona de preparados estériles añadir sanitizante de alto nivel).</p> <p>FRECUENCIA: trimestral.</p>
LIMPIEZA DE ESTANTERÍAS	<p>MODO: Limpiar con agua para retirar el polvo y después con alcohol de 70°.</p> <p>FRECUENCIA: semanal</p>
LIMPIEZA DE HIELERAS	<p>MODO: se limpiaran con agua primero, hasta que no quede ningún resto y después se desinfectan con una compresa impregnada de sanitizante.</p> <p>FRECUENCIA: semanal</p>
UTILIZACIÓN HIPOCLORITO DE SODIO AL 0.1 %.	<p>Para desinfección de rutina de: suelos, lavabos, w.c., fregaderos, etc.</p> <p>No usar en superficies u objetos metálicos ni cromados.</p> <p>No mezclar con otros desinfectantes.</p> <p>Las superficies a desinfectar deben estar previamente limpias.</p> <p>Almacenamiento y conservación: botellas siempre tapadas en envases opacos, perfectamente identificadas. Las diluciones deben prepararse en el momento de su utilización.</p> <p>Concentraciones habituales: suministro comercial 40 g de Cl activo/l.</p> <p>Descontaminación general: 1:40 (una parte de cloro por 39 partes de agua, es decir, 25 ml de cloro comercial x litro de agua).</p> <p>Descontaminación en caso de existencia de productos orgánicos: 1:10 (una parte de cloro por 9 de agua, es decir, 100 ml de cloro comercial x litro de agua).</p>

ANEXO 9. CONTRATO A TERCEROS

El contrato a terceros, tendrá que efectuarse cuando el establecimiento no tenga las capacidades o infraestructura necesaria para realizar un proceso o análisis de proceso ya especificados.

La producción y análisis por contrato debe definirse, aprobarse y controlarse correctamente, existiendo un contrato por escrito entre el contratante y el contratista (contratado) en el que se establezcan claramente las obligaciones de cada parte.

El contrato debe estipular claramente las obligaciones de cada una de las partes, con relación a la fabricación, manejo, almacenamiento, control y liberación del producto.

En el contrato se debe establecer claramente la persona responsable de autorizar la liberación de cada producto para su comercialización y de emitir el certificado de análisis.

El contrato a terceros deberá contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- a) Debe ser redactado por personas competentes y autorizadas.
- b) Aceptación de los términos del contrato por las partes.
- c) Aceptación del cumplimiento en Buenas Prácticas de Manufactura según la normativa vigente.
- d) Abarcar la producción y el análisis o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.
- e) Debe describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado.
- f) Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado), (para efectos de auditorías). El contratista (contratado) debe aceptar que puede ser inspeccionado por la Autoridad Reguladora.
- g) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.
- h) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.

El contratante debe asegurarse que el contratista (contratado):

- a) Cumpla con los requisitos legales, para su funcionamiento.
- b) Cumpla con las buenas prácticas de manufactura y de laboratorio, con instalaciones, equipo, conocimientos y experiencia para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo contratado.
- c) Posea certificado vigente de buenas prácticas de manufactura.
- d) Entregue los productos elaborados cumpliendo con las especificaciones correspondientes y que han sido aprobados por una persona calificada.
- e) Entregue los certificados de análisis con su documentación de soporte, cuando aplique según contrato.

El contratista (contratado) debe asegurarse que el contratante:

- a) Cumpla con los requisitos legales para su funcionamiento.
- b) Tramite y obtenga el registro sanitario del producto a fabricar.
- c) Proporcione toda la información necesaria para que las operaciones se realicen de acuerdo al registro sanitario y otros requisitos legales.

El contratista no podrá ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato. Además debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda afectar la calidad del producto fabricado o analizado.^{1,61,62}

ANEXO 10. PROGRAMAS INFORMÁTICOS PARA ELABORACIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS.

La formulación y elaboración de mezclas parenterales, implica la realización de cálculos matemáticos, selección adecuada de medicamentos, diluentes y aditivos, el establecimiento del orden de adición al contenedor final. Además, es responsabilidad del farmacéutico verificar que la composición de cada mezcla es adecuada al tipo de paciente (adulto o pediátrico) y la situación clínica del mismo, así como, validar la compatibilidad de sus componentes en las cantidades prescritas, de forma que sea una formulación segura.

Los programas informáticos sirven de herramienta para la validación de las prescripciones, realización de los cálculos, identificación de las preparaciones y gestión de los procesos. Los sistemas computarizados permiten realizar de forma automática o semiautomática los cálculos necesarios para garantizar la seguridad de la mezcla.

De esta forma se reduce el tiempo empleado en la realización de los cálculos y los posibles errores derivados del cálculo manual.

Además estos programas disponen de sistemas de alertas que ayudan a comprobar la estabilidad de la mezcla, detectar posibles incompatibilidades entre sus componentes y posibles desviaciones de las recomendaciones clínicas y de los límites de seguridad que facilitan el proceso de validación farmacéutica.

La información aportada por la tecnología mejora sustancialmente la seguridad del paciente, previene errores de transcripción, cálculo de dosis, errores de elaboración y aporta información basada en recomendaciones clínicas que sirven de ayuda en la toma de decisiones.

Es conveniente que el sistema incluya los dispositivos necesarios para que el médico facultativo prescriba el tratamiento directamente en el programa informático, mediante sistemas de prescripción electrónica y que disponga de ayudas, que faciliten los procesos de valoración de los pacientes. Estos sistemas reducen los errores de prescripción, interpretación y transcripción y ahorra tiempo en la llegada de órdenes de tratamiento, mejorando la eficiencia del circuito prescripción-elaboración- dispensación- administración.

Cada vez existen más sistemas automatizados que permiten gestionar conjuntamente el seguimiento clínico y analítico del paciente, la transcripción de la prescripción y la elaboración de la mezcla, mejorando la calidad del proceso.^{63,64,65}

RECOMENDACIONES DE CONTENIDO DEL PROGRAMA.

I. Base de datos de los pacientes que incluyan:

- Datos de identificación del paciente: nombre y apellidos, número de historia clínica, sexo, edad, ubicación (servicio, unidad de enfermería, cama).
- Datos antropométricos: peso, talla, etc.

- Parámetros bioquímicos y clínicos más relevantes que permitan el seguimiento de salud del paciente y el cálculo de sus necesidades farmacológicas y nutricionales.
- Datos de prescripción: Médico prescriptor, indicación de prescripción.

Para una gestión más eficiente del proceso se recomienda que está información sea descargada desde otras bases de datos del hospital.

II. Base de datos que soluciones y medicamentos que incluyan:

- Datos necesarios para la correcta identificación de los productos (nombre comercial, principios activos y vías de administración).
- Datos clínicos de los medicamentos manejados en el centro de mezclas intravenosas (citotóxicos, antimicrobianos, controlados, etc.). Tales como indicaciones terapéuticas y reacciones adversas.
- Estabilidades de los medicamentos. En cuanto al tipo de preparación y condiciones de la misma (tipo de diluyente, concentración final, etc.).
- Dosis máximas recomendadas de acuerdo a las condiciones del paciente.

III. Bases de datos de soluciones de macro y micronutrientes (para NP) que incluya:

- Datos necesarios para la correcta identificación de los productos: nombre comercial, principios activos, tipo de componente (aminoácidos, electrolito, vitaminas...) vías de administración.
- Datos necesarios para la realización de los cálculos: composición cuali y cuantitativa, contenido calórico y nutricional, osmolaridad, y densidad, La composición se definirá empleando unidades de medida estandarizadas para cada nutriente.
- Datos necesarios para garantizar la trazabilidad: lote y caducidad de cada producto.
- Dosis máximas recomendadas de cada uno de los nutrientes y aditivos según la edad, el peso y la situación clínica del paciente de acuerdo con las evidencias disponibles.

I. EL PROGRAMA EJECUTARA UNA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA Y CÁLCULOS PARA LA MIV.

- a) El acceso al sistema sólo lo realizará personal autorizado mediante contraseñas de seguridad para preservar la confidencialidad de la información y se llevará un registro de la persona que realiza los cálculos y valida la preparación.
- b) El programa analiza y valida los límites de estabilidad química de las mezclas solicitadas por el médico.
- c) Ejecutara la opción de validar los límites clínicos en cuanto a los datos capturados de las condiciones del paciente.

- d) Si la mezcla no aprueba esta validación, tendrá un sistema de alerta el cual no dejará que el programa siga corriendo hasta corregir las dosis.
- e) El programa tendrá la capacidad de recalcular las dosis prescritas y ajustarlas adecuadamente.
- f) Para NP, el programa informático deberá disponer de ecuaciones de estimación de necesidades energéticas y volumen en base a edad, peso, talla y factor de estrés del paciente.
- g) Realizará el cálculo del índice de masa corporal y grado de desnutrición en función de los parámetros antropométricos y bioquímicos.
- h) Permitirá el cálculo de la fórmula nutricional a partir de algoritmos preestablecidos que seleccionan las fuentes nutrientes más adecuadas en función de la edad (diferenciando entre paciente adulto y pediátrico), el peso y la situación clínica (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, etc.).
- i) Realizará el cálculo de la distribución calórica de macronutrientes.
- j) Posibilitará el cálculo de los aportes ajustándolos al mínimo volumen posible.
- k) Para los pacientes que no se ajusten a nutriciones estandarizadas, deberá permitir la introducción de los aportes de macronutrientes y micronutrientes de forma individualizada, con posibilidad de dosificarlos por kg de peso, cantidad total o por especialidad farmacéutica.
- l) Permitirá elegir la vía de administración de nutrición parenteral (NP): central o periférica.
- m) Introducirá el volumen de purga cuando sea necesario, para permitir el cálculo automático de aportes, incluido el volumen de purga.
- n) Calculará la velocidad de administración según tiempo de infusión fijado (máximo de 24 h).
- o) Calculará la caducidad de la preparación.
- p) Para garantizar la preparación de fórmulas seguras y adecuadas al paciente, el sistema dispondrá de avisos/alertas de dosificaciones incorrectas e incompatibilidades en la mezcla.
- q) El programa debe permitir comparar la formulación prescrita con la del día anterior y alertar sobre desviaciones importantes en las cantidades de determinados fármacos, diluentes o nutrientes sin justificación aparente.
- r) Arrojará una alerta ante omisión de un fármaco o nutriente.
- s) Realizará una adecuación del aporte calórico y del volumen prescrito en función de fórmulas de estimación predefinidas.
- t) Detección de aportes que superen el máximo establecido de macronutrientes y micronutrientes en función de la edad y situación del paciente.
- u) Detección de osmolaridad fuera de rango permitido en NP administradas por vía periférica (máximo 800 mOsm/l).
- v) Alertas sobre estabilidad y compatibilidad de la formulación.
- w) El sistema debe permitir introducir los parámetros de estabilidad establecidos para cada mezcla en función de la bibliografía revisada y advertirá al usuario cuando la prescripción no se ajuste al rango establecido, ofreciéndole alternativas. Permite detectar de forma automática inestabilidades que pudieran surgir en la solución final debido a concentraciones inadecuadas de macronutrientes y micronutrientes:

— Alerta sobre solubilidad calcio /fósforo: la precipitación de calcio/fosfato es el principal problema de compatibilidad de las NP. El programa informático, que utiliza los valores de concentración de calcio, fósforo y aminoácidos, advertirá sobre los valores máximos de estabilidad de estos micronutrientes.

Guía de operación básica

para centros de mezclas estériles.

Gabriel Espinoza Sosa.

2011.

— Alerta de desestabilización de la emulsión: advertirá sobre la concentración mínima de aminoácidos (2-2,5%), glucosa y lípidos (1%) que permite la preparación de mezclas ternarias.

El farmacéutico deberá validar y actualizar esta información a partir de las evidencias y las recomendaciones disponibles.

2. ELABORACIÓN DE LAS MEZCLAS.

Una vez validada la MIV, el software permitirá:

A. Edición de una hoja de preparación encaminada a garantizar la seguridad y la calidad en el proceso de elaboración, según los procedimientos vigentes.

Esta hoja debe incluir los datos siguientes:

- Identificación del paciente.
- Localización del paciente (cama, servicio).
- Fecha de elaboración.
- Volúmenes de las distintas soluciones que permitan establecer el orden de preparación de la mezcla.
- Identificación de los productos por lotes.
- Incorporar códigos de barras para garantizar la identificación de productos y su trazabilidad.
- Firma del farmacéutico responsable de la validación.
- Firma del personal de fabricación.
- Lote de elaboración o número de referencia.

B. Instrucciones de preparación y/o conservación.

Edición de etiquetas para la identificación adecuada de los preparados.

CONTROL DE LAS PREPARACIONES.

Todos los controles de calidad realizados a las mezclas deberán ser capturados en el mismo sistema para efectos de rastreabilidad.

Para realizar los controles gravimétricos, el software facilita el cálculo del peso teórico, teniendo en cuenta el volumen y la densidad de cada componente, así como el peso de bolsa vacía.^{63,64,65}

3. ACONDICIONADO Y ENTREGA DEL PRODUCTO TERMINADO.

Una vez terminada la preparación el sistema será capaz de monitorear los pasos subsecuentes del proceso (acondicionado y entregado), ya que se establecerán criterios para ir registrándolos vía software para efectos de rastreabilidad.

ANEXO 11. CUESTIONARIOS DE EVALUACIÓN APLICABLE A TODOS LOS ESTABLECIMIENTOS DEDICADOS A LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS, SIGUIENDO LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS POR LA NORMATIVA VIGENTE DEL PAÍS, PARA LA APROBACIÓN DE SU FUNCIONAMIENTO.

En este anexo, se establecen una serie de 13 cuestionarios divididos por tema de interés, los cuales evalúan de forma sistemática, si el establecimiento dedicado a la preparación de mezclas estériles cumple con la normativa vigente del país, basándonos en lo que se estableció en el presente trabajo, la evaluación con estos cuestionarios sería muy objetiva y podría ser utilizada con carácter legal, si bien es cierto que no contemplan todos los aspectos normativos estipulados, hace referencia a los puntos críticos de evaluación. Se propone que en la evaluación de los establecimientos mediante estos cuestionarios, se asignen niveles de aceptabilidad para cada punto, ejemplo cumple, no cumple, en proceso.

CUESTIONARIO 1. ORGANIZACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO.

1. ¿El personal e instalaciones corresponde al tipo y volumen de medicamentos que se preparan?
2. ¿El Organigrama del establecimiento, indica los puestos clave y el nombre de las personas que los ocupan?
3. ¿El Organigrama del establecimiento, se encuentran especificadas las áreas que conforman el establecimiento?
4. ¿El Organigrama del establecimiento, se encuentran especificados el nombre y profesión (abreviada) del responsable de cada área?
5. ¿El Organigrama del establecimiento, se encuentran especificada la línea de reporte entre cada uno de los departamentos o áreas?
6. ¿El documento se encuentra vigente?
7. ¿El Organigrama del establecimiento, el responsable sanitario ocupa el mayor nivel jerárquico del área técnica o reporta al puesto más alto del establecimiento?
8. ¿Se tiene definido un auxiliar del responsable sanitario por cada turno de trabajo?
9. ¿El responsable sanitario y sus auxiliares tienen como mínimo estudios de licenciatura en el área químico farmacéutica, así como título y cédula profesionales?

CUESTIONARIO 2. PREPARACIÓN Y DISPENSACIÓN DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES.

1. ¿Se tienen todos los PNO para la preparación de mezclas estériles manejadas en el establecimiento?
2. ¿Se utilizan para la preparación de mezclas, medicamentos que han cumplido con la regulación sanitaria vigente?
3. ¿Se cuenta con documentación propia que recopile la información técnica y científica para garantizar que los medicamentos que se mezclan, conservan la seguridad, potencia, dosificación, pureza, estabilidad y calidad?
4. ¿Se cuenta con evidencia de calificación del personal en la preparación de mezclas con pruebas documentadas de llenado aséptico?
5. ¿Se cuenta con estudios de validación de los sistemas críticos involucrados?
6. ¿Se conserva la documentación de todos los lotes de mezclas preparados?
7. ¿La evaluación de proveedores se realiza de acuerdo a PNO que consideren la normatividad vigente?

8. ¿El equipo que se utiliza para dosificar y trasvasar medicamento es estéril?
9. ¿Los procesos de inspecciones de calidad post-mezclado, se realizan según PNO?
10. ¿El responsable sanitario autoriza la fecha de caducidad de las mezclas preparadas?

CUESTIONARIO 3. PERSONAL.

1. ¿Se cuenta con un documento que especifique el perfil necesario para cada puesto en el establecimiento, sus responsabilidades y obligaciones?
2. ¿La capacitación y entrenamiento del personal se realiza de acuerdo a un programa actualizado con la normativa vigente?
3. ¿El programa de capacitación del personal incluye: contenido, participantes y frecuencia?
4. ¿El personal utiliza la indumentaria de trabajo para cada área asignada, que se indica en el PNO?
5. ¿El lavado de la indumentaria se realiza de acuerdo a PNO?
6. ¿La disposición final de la indumentaria desechable se realiza de acuerdo a PNO?
7. ¿El personal utiliza el equipo de protección que se indica en PNO?
8. ¿Se cuenta con PNO que indique que el personal que sale de las áreas de proceso de preparación y dispensación de medicamentos debe cambiar su ropa de trabajo por la de calle para volvérsela a poner al momento de regresar al área de labores correspondiente?
9. ¿Está restringido el uso de joyas y cosméticos dentro de las áreas de producción y acondicionamiento de acuerdo a lo que señala el PNO?
10. ¿Se tiene documentado cuáles son las políticas de estado y condiciones de salud del personal para la preparación de medicamentos?
11. ¿Se cuenta con los registros de exámenes médicos practicados al personal?
12. ¿En el PNO se tienen especificados los análisis clínicos que se practican al personal de nuevo ingreso?
13. ¿Se realizan exámenes médicos al personal que labora en las áreas de fabricación de acuerdo a un programa, el PNO define las pruebas clínicas que se realizan?
14. ¿Se realizan exámenes médicos después de ausencia del personal por enfermedades transmisibles, se evidencia la autorización de la reincorporación del personal?
15. ¿El acceso del personal que padece infecciones, enfermedad contagiosa o lesiones abiertas está restringido de acuerdo a lo que señala el PNO?
16. ¿El personal empleado en estas áreas (incluyendo el de limpieza y el de mantenimiento) recibe capacitación en: Conceptos básicos de microbiología Técnicas asépticas Reglas de higiene para productos estériles?
17. ¿El personal es evaluado periódicamente para verificar su capacidad física y mental en el desarrollo de sus labores cotidianas.

CUESTIONARIO 4. DOCUMENTACIÓN LEGAL Y TÉCNICA.

1. ¿Los documentos están escritos en español, en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito y el uso del documento?

2. ¿Se cuenta con Licencia Sanitaria o Permiso de funcionamiento expedido por la SSA?
3. ¿Se cuenta con edición vigente de la FEUM?
4. ¿Se cuenta con libro de control para estupefacientes y psicotrópicos?
5. ¿Se cuenta con Oficio de Autorización o Constancia de Aviso de Responsable Sanitario?
6. ¿Existe un sistema que permita la revisión, distribución, modificación, cancelación y retiro de los PNO?
7. ¿La documentación se conserva en forma tal que es de fácil y rápido acceso?
8. ¿Se cuenta con PNO en el que se establezcan la frecuencia de revisión, seguimiento de la documentación actualizada, cancelación y retiro de la documentación sustituida y el personal responsable de dar el seguimiento?
9. ¿Se cuenta con suficiente espacio para el registro de datos en los documentos técnicos que así lo requieran?
10. ¿El resguardo de los registros de preparación, acondicionado, control y distribución de los medicamentos dispensados es de cuando menos un año después de la fecha de caducidad del producto?
11. ¿Los registros se llevan de acuerdo a la normatividad vigente?
12. ¿Los documentos oficiales que comprueban la legítima tenencia de estupefacientes y psicotrópicos se conservan durante 3 años?
13. ¿Los registros se llevan de acuerdo a la normatividad vigente?
14. ¿Se tienen Planos actualizados de los sistemas críticos?
15. ¿Se cuenta con Planos actualizados de la distribución del establecimiento?
16. ¿Se cuenta con una relación del equipo e instrumentos de preparación y medición?
17. ¿Se cuenta con expediente de cada medicamento o insumo utilizado en las mezclas estériles, que incluya, fotocopia o fotografía del envase primario y su etiqueta, instructivo de uso del medicamento o insumo, especificaciones de calidad del producto, información técnica y científica de la estabilidad del medicamento en mezclas e información científica del uso clínico del producto?
18. ¿Se cuenta con expediente de preparación para cada mezcla que debe contener como mínimo prescripción médica y orden de preparación, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue preparado e inspeccionado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el manual de calidad?
19. ¿Se cuenta con el registro de distribución que contiene, como mínimo, la siguiente información para cada mezcla: tipo de mezcla, datos del paciente, componentes y dosis, número de identificación, fecha de preparación y fecha de caducidad, nombre del cliente o receptor, cantidad enviada y fecha de envío y recibo?
20. ¿Los PNO contienen la siguiente información: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso, referencias bibliográficas y están autorizados por el responsable sanitario?

CUESTIONARIO 5. DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DEL ESTABLECIMIENTO.

1. ¿El establecimiento está diseñado para la preparación de mezclas estériles?
2. ¿El establecimiento está construido de acuerdo a la normativa vigente y cuenta con las especificaciones necesarias?
3. ¿Las áreas poseen el tamaño, diseño y construcción adecuados para efectuar la preparación y acondicionamiento y permitir un flujo de materiales y de personal que no ponga en riesgo la calidad de las mezclas?
4. ¿El establecimiento presenta buena conservación (ausencia de rajaduras, pintura descascarada, filtraciones, etc.)?

5. ¿Están limpios los alrededores del edificio dentro del establecimiento?
6. ¿Existen fuentes de contaminación física, química o microbiológica cercanas al edificio?
7. ¿En caso de existir fuentes de contaminación, se tienen implementados sistemas de control sobre los mismos?
8. ¿Los elementos de la construcción expuestos al exterior son resistentes a la fauna nociva?
9. ¿Las instalaciones facilitan el control de las plagas?
10. ¿Se cuenta con rótulo que indique la razón social del establecimiento y Se encuentra en la fachada del establecimiento?
11. ¿Se cuenta con rótulo que indique la clasificación correcta del establecimiento?
12. ¿Se cuenta con rótulo en un lugar visible, con los datos del responsable sanitario: Nombre, número de autorización, número de cédula profesional, nombre de la Institución Superior que expidió el título y horario de asistencia?
13. ¿Se cuenta con el acceso controlado del personal y materiales a las áreas de preparación, y almacenes?
14. ¿Existe un área de recepción, almacenamiento y distribución que garantice la conservación de los medicamentos e insumos?
15. ¿Se cuenta con programas escritos para el mantenimiento de edificios?
16. ¿Se mantienen registros de las actividades de mantenimiento?
17. ¿Se cuenta con un PNO que indique las acciones para prevenir la contaminación del producto durante o después del mantenimiento?
18. ¿El diseño de las áreas de preparación evita que sean utilizadas como vías de paso para el personal?
19. Los depósitos de agua potable:
 - a) ¿Están revestidos de material impermeable?
 - b) ¿Están revestidos de material inocuo?
 - c) ¿Poseen superficies internas lisas?
 - d) ¿Están provistos de tapas?
 - e) ¿Están provistos de sistemas de protección que impidan la contaminación o alteración del agua?
20. ¿Se cuenta con sistema de descarga de aguas residuales?
21. ¿Corresponden las dimensiones del establecimiento y de las distintas áreas a la capacidad de preparación de medicamentos que realizan?
22. ¿Las dimensiones del establecimiento, son adecuadas para cada una de las operaciones que en ellas se realizan?
23. ¿Las superficies interiores de las áreas de producción cuentan con acabados sanitarios?
24. ¿Las instalaciones de los servicios de agua, líneas de energía eléctrica y ductos de ventilación y extracción se encuentran ocultas o fuera de las áreas de producción, dejando visible dentro del área sólo la toma o punto de uso?
25. ¿Las instalaciones por su diseño y ubicación, permiten su limpieza y mantenimiento?
26. ¿Las instalaciones permiten una buena iluminación?
27. ¿Las instalaciones permiten una buena ventilación?
28. ¿Se cuenta con controles de aire, temperatura y humedad en las áreas que lo requieren?
29. ¿Los sistemas de ventilación y extracción están diseñados, construidos y conservados de tal forma que no permitan la introducción de contaminantes externos?
30. ¿Las lámparas de las áreas de producción cuentan con cubierta protectora lisa?

31. ¿El diseño y construcción de las lámparas evita la acumulación de polvo y facilita su limpieza?
32. ¿Las áreas de preparación, acondicionamiento y sus servicios inherentes, particularmente los sistemas de aire, de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, de origen biológicos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, están aseguradas y autocontenidas?
33. ¿Los almacenes de medicamentos tiene un tamaño y capacidad acorde a lo requerido por el establecimiento?
34. ¿Las condiciones de temperatura y humedad en los almacenes son adecuadas para la conservación de los insumos para las mezclas?
35. ¿Las áreas limpias cumplen con lo especificado en el anexo de la NOM-059-SSA1-2006?
36. ¿Las instalaciones permiten que las condiciones de trabajo no perjudiquen al personal ni al producto (directa o indirectamente)?
37. ¿Las presiones diferenciales en las áreas de producción están balanceadas para evitar cualquier tipo de contaminación?
38. ¿Las áreas de producción cuentan con medidores de presión diferencial?
39. ¿Los pasillos internos de los módulos de producción cuentan con aire filtrado?
40. ¿El diseño de los sistemas de extracción evita la contaminación cruzada?
41. ¿Las tuberías fijas están identificadas, en base al código de colores de la Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008?
42. ¿En caso de que los drenajes estén conectados directamente a una coladera o alcantarilla, se cuenta con trampas o dispositivos para evitar contaminación?
43. ¿El área de acondicionamiento está diseñada de tal manera que facilita el flujo de personal, materiales y productos?
44. Las áreas destinadas al cambio y almacenamiento de ropa de trabajo:
 - a) ¿Se encuentran ubicadas en lugares de fácil acceso?
 - b) ¿Son de tamaño adecuado?
45. Las áreas destinadas a los servicios sanitarios:
 - a) ¿Se encuentran ubicadas en lugares de fácil acceso?
 - b) ¿Son de tamaño adecuado?
 - c) ¿Cuentan con ventilación?
46. ¿El número de lavabos, mingitorios e inodoros está de acuerdo al número de trabajadores?
47. ¿Los servicios sanitarios están separados de las áreas de preparación o almacenamiento y están provistos de ventilación?
48. ¿El comedor se encuentra separado de las áreas de preparación?
49. ¿El área del taller de mantenimiento se encuentra separada de las áreas de fabricación?
50. ¿El área destinada al servicio médico está separada de las áreas de fabricación?

CUESTIONARIO 6. ADQUISICIÓN, RECEPCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA PREPARAR LAS MEZCLAS ESTÉRILES.

1. ¿Los medicamentos e insumos se compran a proveedores aprobados, de conformidad con el PNO establecido?

2. ¿Se cuenta con un programa para auditoría de proveedores?
3. ¿Se tiene un PNO para la inspección física de cada medicamento e insumo con el fin de asegurar que éstos se encuentran aptos para su uso?
4. ¿La recepción de medicamentos e insumos se realiza de acuerdo a un PNO que considere la revisión de:
 - a) Que los recipientes se encuentren identificados y cerrados.
 - b) Que no presentan deterioro o daños.
 - c) Que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura.
5. ¿Se asigna un número de entrada al recibir cada lote de medicamento o insumo?
6. ¿Están colocados los medicamentos e insumos sobre tarimas o anaqueles?
7. ¿El acomodo de los medicamentos facilita la limpieza, inspección y manejo?
8. ¿El almacenamiento de materias primas, materiales de acondicionamiento y producto se realizan de acuerdo a PNO que indique medidas para evitar confusión, contaminación y/o pérdida?
9. ¿Las áreas de almacenamiento, rechazado y devoluciones están identificadas y separadas por medios físicos o cuentan con un sistema de control?
10. ¿Los registros permiten la rastreabilidad de los medicamentos e insumos?
11. ¿Se cuenta con áreas separadas, controladas y bajo resguardo para almacenar medicamentos controlados y sólo se venden a establecimientos con Licencia Sanitaria?
12. ¿El control se realiza utilizando equipo que esté de acuerdo con las características del sistema de almacenamiento?
13. ¿La limpieza de los almacenes se realiza de acuerdo a PNO?
14. ¿El mantenimiento de los almacenes se realiza de acuerdo a PNO?
15. ¿El manejo de medicamento e insumos se realiza de acuerdo a PNO que aplique el sistema de PEPS?
16. ¿El control de productos fuera de especificaciones se realiza de acuerdo a PNO?
17. ¿El PNO establece que deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados según dictamen?
18. ¿Los medicamentos o insumos rechazados están identificados?
19. ¿Los medicamentos o insumos rechazados se encuentran en una área específica?
20. ¿La prevención, control y erradicación de la fauna nociva se realiza de acuerdo a PNO?

PREPARACIÓN Y SURTIDO DE INSUMOS.

21. ¿El surtido de insumos se realiza conforme a PNO?
22. ¿El procedimiento de surtido establece que cada insumo esté identificado con: nombre, cantidad y número de lote?
23. ¿La operación de surtido es verificada por una segunda persona?
24. ¿Se cuenta con medidas para evitar la contaminación cruzada?
25. ¿Se cuenta con registros de inventario que permitan la rastreabilidad de medicamentos e insumos?

CUESTIONARIO 7. CONTROL DE LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS ESTÉRILES.

1. ¿La preparación de las mezclas estériles se lleva a cabo por personal adiestrado y calificado utilizando las técnicas asépticas descritas en un PNO?
2. ¿El manejo y control de medicamentos controlados durante la preparación, se realiza de acuerdo a PNO?
3. ¿Se registra la salida de los medicamentos e insumos en el momento de su uso?
4. ¿Se identifica la mezcla que se está preparando en cada una de las fases del proceso de elaboración?
5. ¿Están los medicamentos identificados en cada una de las fases del proceso?
6. ¿Son claras, con información completa y de un formato aprobado las etiquetas de identificación de los medicamentos preparados?
7. ¿El acceso a las áreas de preparación está restringido a personal autorizado?
8. ¿Los PNO están accesibles al personal involucrado?
9. ¿El muestreo microbiológico ambiental durante el proceso se realiza de acuerdo a PNO?
10. ¿Se cuenta con registros de humedad y temperatura para el almacenamiento de medicamentos e insumos?
11. ¿Las condiciones de temperatura y humedad del almacén permiten mantener la calidad de los medicamentos e insumos?
12. ¿Las medidas de precaución para evitar que el producto se contamine en caso de que se requiera un mantenimiento correctivo del equipo durante la preparación, se realizan de acuerdo a PNO?
13. ¿Cada mezcla se controla mediante la orden de preparación?
14. ¿Un profesional farmacéutico verifica la compatibilidad de los componentes de la orden de preparación?
15. ¿Un profesional de rama química farmacéutica verifica que la dosis de los componentes de la orden de preparación, corresponda a la edad o peso del paciente?
16. ¿La orden de preparación de la mezcla estéril está a la vista del personal antes y durante la elaboración de las mezclas?
17. ¿Antes de iniciar la preparación, se autoriza el uso del área previa revisión y documentación de que el equipo y las áreas están limpios, de acuerdo con el PNO correspondiente?
18. ¿El responsable del proceso supervisa que el personal que intervenga en la preparación use la indumentaria y los equipos de seguridad de acuerdo al PNO correspondiente?
19. ¿El responsable de la preparación de la mezcla, registra de acuerdo a PNO, lote y marca de los componentes utilizados en la mezcla de cada paciente?
20. ¿Las mezclas se realizan de acuerdo con la orden de preparación y se registran en la misma en el momento de llevarse a cabo?
21. ¿Se cuenta con un PNO para documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad y definir las acciones correctivas?
22. ¿Se cuenta con PNO para establecer la forma de identificación de las mezclas estériles?
23. ¿Se cuenta con un PNO que establezca como realizar los controles durante el proceso que aseguren que el área de preparación se mantiene aséptica?
24. ¿Se cuenta con un PNO para la inspección de las mezclas contra un fondo iluminado blanco o negro o ambos respecto a evidencia de partículas visibles u otra materia ajena?

25. ¿Se tiene un PNO que establezca que las mezclas estériles empacadas y etiquetadas se deben inspeccionar visualmente respecto integridad física y apariencia, y se verifica la cantidad final de llenado?
26. ¿Cuando los medicamentos mezclados no se distribuyen inmediatamente, se almacenan en un lugar adecuado de acuerdo a lo que se señala en los PNO. Y antes de su distribución se vuelven a inspeccionar la integridad de cerrado del contenedor y cualquier otro defecto visual?
27. ¿Las mezclas a las que se les encuentran defectos, se desechan inmediatamente y se marcan y segregan de las aceptables, de tal manera que no permiten su administración?
28. ¿Cuando las mezclas no se distribuyen después de su preparación, se realiza una inspección previa a su distribución para asegurar que las mezclas con defectos tales como precipitación, turbiedad y goteos, los que se pueden desarrollar entre el tiempo de liberación y el de distribución y no se permite que las mezclas con tales defectos sean liberadas?
29. ¿El personal que realice la inspección para el control de partículas de mezclas estériles deben someterse a controles semestrales de agudeza visual?

CONTROL DEL ACONDICIONAMIENTO.

30. ¿Cada mezcla estéril se inspecciona por personal adiestrado y calificado?
31. ¿Existen áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y productos?
32. ¿Antes de iniciar el acondicionamiento, se verifica que las áreas están limpias, libres de materiales ajenos?
33. ¿El acondicionamiento se registra y realiza de acuerdo a un PNO?
34. ¿Los encargados del acondicionamiento revisan, documentan, y evalúan y concluyen cualquier desviación en el acondicionamiento y definir las acciones conducentes?
35. ¿Se cuenta con un sistema para la impresión de las etiquetas de las mezclas, que no permite diferencias entre la orden de preparación y los datos de la etiqueta?
36. ¿Sólo se imprimen las etiquetas necesarias por evento? Cuando existe un sobrante de ellas ¿se conduce una investigación?
37. ¿El responsable del área de preparación lleva a cabo una investigación antes de la reimpresión de cualquier etiqueta para una mezcla?

CONTROL DE LA DISTRIBUCIÓN.

38. ¿Se cuenta con un PNO para el control de la distribución de las mezclas estériles?
39. ¿El responsable del área de preparación se asegura de la identificación e integridad de las mezclas estériles con base en un PNO?
40. ¿El responsable del área de preparación se asegura que las mezclas estériles se distribuyen en condiciones de temperatura de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.?
41. ¿El responsable del área de preparación lleva un registro de la distribución de cada mezcla estéril para facilitar su retiro en caso necesario?

42. ¿Se utilizan vehículos propios para la distribución (en caso necesario)?
43. ¿Se cuenta con una ruta de entrega de los insumos o productos?
44. ¿La limpieza y mantenimiento de los transportes se realiza de acuerdo a PNO?
45. ¿Para el transporte de los medicamentos se evita el uso de vehículos destinados al transporte de plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas y peligrosas o productos de aseo con acción corrosiva?
46. ¿El transporte cuenta con cámara o contenedor térmico para mantener temperatura de refrigeración?
47. ¿El transporte cuenta con cámara o contenedor térmico para mantener temperatura de refrigeración?
48. ¿Si se transportan productos biológicos se mantienen a la temperatura de refrigeración farmacopeica o a la establecida en la etiqueta del producto?
49. ¿Los productos no biológicos que requieren condiciones controladas se mantienen a las condiciones indicadas en el marbete durante la transportación?
50. ¿Los contenedores para transportar las mezclas son de fácil limpieza?
51. ¿Los operadores están capacitados para aplicar las medidas de contingencia ante eventualidades y accidentes?
52. ¿Existe evidencia documentada de la capacitación de los operadores?
53. ¿El empaque es el adecuado para conservar la integridad del producto durante la distribución?
54. En caso de no utilizar vehículos propios, ¿Se cuenta con registros de las empresas que proporcionan el servicio?

CUESTIONARIO 8. DEVOLUCIONES Y QUEJAS.

1. ¿Se cuenta con un PNO para el control de las mezclas devueltas?
2. ¿Las mezclas devueltas se ponen en retención temporal y son evaluadas por el responsable sanitario para determinar el destino, si deben liberarse, reprocesarse o destruirse?
3. ¿Se registra la recepción, evaluación y destino final de las mezclas devueltas?
4. ¿Se cuenta con un PNO para el manejo de quejas?
5. ¿Se da seguimiento a todas las quejas?
6. ¿Se considera la necesidad de identificar la causa de la queja?
7. ¿Se realiza la aplicación de las acciones correctivas y preventivas correspondientes?
8. ¿Se tiene un PNO para los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria?
9. ¿Se tiene un PNO para los casos que se requieran notificar al cliente?
10. ¿Se tiene un PNO para el retiro de preparaciones estériles?
11. ¿El PNO para el retiro de preparaciones estériles estipula como mínimo la causa del retiro, la disposición final de la preparación estéril y la notificación a la autoridad sanitaria?

CUESTIONARIO 9. PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN.

1. ¿Las áreas utilizadas para la preparación y acondicionamiento están separadas y se comunican entre sí, con un orden que corresponde a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimiza el riesgo de confusión, y se evita la contaminación y se disminuye el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase del proceso?

2. ¿Se cuenta con un PNO para limpieza de las áreas y equipos, y se lleva registro de las actividades de limpieza y sanitización?
3. ¿Se cuenta con PNO donde se establece como se previene la contaminación cruzada por los materiales utilizados en la preparación de las mezclas?
4. ¿Se realiza el monitoreo microbiológico en áreas y superficies para asegurar que se mantienen dentro de los límites preestablecidos y se presenta evidencia del cumplimiento?
5. ¿Se preparan las mezclas de tal forma que se mantenga la esterilidad y se minimice la entrada de partículas?
6. ¿Se cuenta con documento que indiquen las especificaciones para la inspección de los medicamentos e insumos?
7. ¿Se tiene un PNO donde se establecen los procesos para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del Centro de Mezclas?
8. ¿Se lleva registro de la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del centro de mezclas?
9. ¿Los germicidas empleados se preparan de acuerdo a un PNO?
10. ¿Los germicidas empleados están validados en el proceso?
11. ¿Se cuenta con plan de muestreo microbiológico donde se incluyen los puntos críticos y fuentes posibles de contaminación del proceso de mezclado?
12. ¿La etiqueta de los germicidas empleados indica: nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparó, número de lote, concentración, caducidad y condiciones de almacenamiento?
13. ¿Se realiza la prueba de promoción de crecimiento de acuerdo con la FEUM utilizando controles negativos como testigos durante el uso de los medios de cultivo?

CUESTIONARIO 10. VALIDACIÓN.

1. ¿Se tiene documentado la calificación de las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computarizados?
2. ¿Los métodos de limpieza y sanitización están validados?
3. ¿Se cuenta con un Plan Maestro de Validación (PMV) en el cual se integran las actividades de validación del establecimiento?
4. ¿El PMV incluye procesos de preparación, procesos o métodos de limpieza, equipo de preparación, programas o aplicaciones de computación que impactan a la calidad y el control de la mezcla, sistemas críticos y proveedores?
5. ¿El PMV contiene estructura organizacional para las actividades de validación, resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos de preparación, formatos a usarse para protocolos y reportes, planeación y programación, control de cambios y referencia a documentos existentes?
6. ¿El PMV indica vigencia, alcance, objetivos, mantenimiento del estado validado (revalidación) y documentación?
7. ¿Se cuenta con un protocolo escrito que especifica cómo se llevará a cabo la validación y especifica los pasos críticos, calendario y criterios de aceptación?
8. ¿El protocolo de validación es revisado por el responsable del proceso y aprobado por el responsable sanitario antes de su ejecución?

9. ¿Existe un reporte que hace referencia cruzada al protocolo de validación, y en el que se reúnen los resultados obtenidos, donde los reportes de validación deben ser al menos aprobados por el responsable del proceso y por el responsable sanitario?
10. ¿En el reporte de validación se documenta cualquier desviación observada y mencionando las conclusiones, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias?
11. ¿Los reportes de Validación son aprobados por el responsable del proceso y por el responsable sanitario?
12. ¿Los cambios al plan de validación definido en el protocolo, se documentan y son revisados por el responsable del proceso y aprobados por el responsable sanitario?

CUESTIONARIO 11. CALIFICACIÓN.

1. ¿Se cuenta con documentos de la Calificación de Diseño (CD) de las nuevas instalaciones, sistemas y equipo?
2. ¿En el reporte de la CD se cumple con lo descrito en la Norma Oficial Mexicana y se encuentra documentado?
3. ¿Existen documentos de la Calificación de Instalación (CI) de instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado?
4. ¿El reporte de la CI incluye la construcción o modificación de áreas, instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería, recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor, requerimientos de calibración y la verificación de los materiales de construcción?
5. ¿El cumplimiento de la instalación cumple con lo descrito en la Norma Oficial Mexicana y se encuentra documentado?
6. ¿Existe un protocolo y reporte de la Calificación de Operación (CO).
7. ¿La CO incluye pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño y pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso"?
8. ¿Se tienen documentadas las conclusiones de la CO?
9. ¿El protocolo y reporte de Calificación en la Operación cumple con lo descrito en la Norma Oficial Mexicana?
10. ¿Se tiene un documento de la Calificación de la Ejecución (CE).
11. ¿La CE incluye las pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos de mezclado?
12. ¿La CE incluye pruebas, materiales utilizados en las mezclas que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso, las instalaciones, sistema y equipos?
13. ¿La documentación de la Calificación en la ejecución o desempeño, cumple con lo descrito en la Norma Oficial Mexicana?
14. ¿Existe evidencia de que se asegura el cumplimiento de los parámetros y límites de operación de las variables críticas?
15. ¿Están documentados los procesos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y de capacitación del personal?

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MEZCLADO

16. ¿Se realiza la validación del personal en el proceso de mezclado?
17. ¿La calificación del personal en prácticas asépticas, mediante la simulación de la preparación de mezclas, usando medios de cultivo, fue realizada antes de la distribución y venta del producto (validación prospectiva)?
18. ¿Se realizó un mínimo de tres corridas consecutivas con resultados satisfactorios para validar el proceso?
19. ¿Durante la validación se monitorearon y controlaron los parámetros críticos?
20. ¿Las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar estaban ya calificados?
21. ¿El personal que participó en las actividades de validación estaba ya, capacitado?
22. ¿Durante la validación del llenado se utilizó medios de cultivo líquidos estériles que cumplieron con la prueba de promoción de crecimiento?
23. ¿La prueba realizada de simulación de llenado, fue representativa de las condiciones más demandantes o estresantes al preparar mezclas?
24. ¿La documentación relativa a los estudios de validación está completa, ordenada y disponible?
25. ¿Está documentado que los procesos son objeto de revalidación semestral, con al menos una corrida y el personal recalificado anualmente, para asegurar su reproducibilidad?

VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTACIONALES.

26. ¿Se cuentan con un software para realizar todos los procesos involucrados en la preparación de las mezclas estériles?
27. ¿El Software fue validado en relación a recepción y envío de órdenes de mezcla?
28. ¿El Software fue validado en relación a transferencias de materiales y producto?
29. ¿El Software fue validado en relación a disposición de materiales y producto?
30. ¿El Software fue validado en relación a control de mezclado?

MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO.

31. ¿Existe un documento para control de cambios de procesos y procedimientos?
32. ¿Se cuenta con un PNO para mantenimiento preventivo?
33. ¿Se tiene un programa para la calificación de personal?
34. ¿Se realizan auditorías técnicas periódicamente?
35. ¿Se cuenta con un PNO para documentar desviaciones o no conformidades?
36. ¿Se tienen políticas para recalificación o revalidación?
37. ¿Está definida la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los protocolos correspondientes?
38. ¿Existe un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que impactan a la preparación y calidad de las mezclas. Este considera los cambios no planeados como desviaciones?

39. ¿Se cuenta con PNO que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: medicamentos, insumos y materiales de envase (cambio de fabricante), especificaciones, procedimientos, procesos de mezclado, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo?
40. ¿Todos los cambios a los procesos son aprobados por el responsable sanitario?
41. ¿Se cuentan con un PNO que establezca que todas las desviaciones o no conformidades a especificaciones y procedimientos sean investigadas, evaluadas, documentadas y corregidas?
42. ¿En el PNO se señala que la investigación debe extenderse a otras mezclas que puedan estar asociadas con la desviación?
43. ¿Se hace un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento, para cada desviación?
44. ¿Los reportes de desviaciones o no conformidades son probados por el responsable de la Unidad de preparación y el responsable sanitario antes de decidir el destino final de la mezcla involucrada?

CUESTIONARIO 12. AUDITORIAS TÉCNICAS.

1. ¿El establecimiento cuenta con un calendario de auditorías internas y externas?
2. ¿Las auditorías internas cubren todos los puntos incluidos en la Norma Oficial Mexicana?
3. ¿Las auditorías externas incluyen a proveedores y prestadores de servicios que impacten a la calidad y control de la mezcla, conforme a lo establecido en el PNO correspondiente y en lo aplicable de esta Norma Oficial Mexicana?
4. ¿El PNO que describe el sistema de auditorías, incluye al menos un programa, selección, capacitación y calificación de auditores, evidencia documentada de las auditorías y su seguimiento y la efectividad de las acciones correctivas tomadas?

CUESTIONARIO 13. DESTRUCCIÓN Y DESTINO FINAL DE RESIDUOS.

1. ¿El manejo, almacenamiento y disposición final de residuos peligrosos se realiza de acuerdo a PNO?
2. ¿El establecimiento considera las disposiciones legales aplicables en la materia?
3. ¿Se considera la inactivación y el aviso a las autoridades, de los productos que así lo requieren de acuerdo al RIS?
4. ¿La destrucción de los materiales peligrosos se realiza de acuerdo a PNO?
5. ¿Se cuenta con PNO para incineración, inactivación y destrucción y confinamiento?
6. ¿Se tienen registros de incineración, inactivación y destrucción y confinamiento?

19. BIBLIOGRAFÍA.

1. Formas farmacéuticas estériles; mezclas intravenosas, citostáticos y nutrición parenteral. M.J. Inaraja. FARMACIA HOSPITALARIA. Volumen 15 No. 2, pp. 487-506. 2002.
2. Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria 2009. Disponible en www.dgplades.salud.gob.mx
3. Evaluación económica de la centralización de mezclas intravenosas. M. J. Martínez. FARMACIA HOSPITALARIA Vol. 30. No. 6, pp. 351-358. Diciembre 2006.
4. Manual de Farmacia Clínica y atención farmacéutica. Joaquín Herrera Carranza. Elsevier. España Diciembre 2003. pp. 283-289.
5. Centros de mezclas intravenosas, un adelanto más en la atención hospitalaria Francisco Javier Ochoa-Carrillo. Medi-graphic Artemeni Isínaea Cir Ciruj 2007 capitulo 75. pp. 325-326.
6. American Society of Health System Pharmacists. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. Am J Health Syst Pharm 2000; chapter 57. pp. 1150-1169.
7. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-249-SSAI-2007, mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación. Miguel Ángel toscano Velasco, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.
8. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSAI-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. FRANCISCO J. HIGUERA RAMÍREZ, Director General de Insumos para la Salud, por acuerdo del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.
9. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSAI-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSAI-1993, publicada el 31 de julio de 1998). MIGUEL ÁNGEL TOSCANO VELASCO, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.
10. ROBLES VALDÉS Gloria, MARCOS ALCÉRRECA Joaquín, "Administración, un enfoque interdisciplinario", PEARSON EDUCACIÓN, México, D.F., 2000. Disponible en www.itam.mx/es/facultad/profesores.php
11. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 30, NF 25) Capítulo 797 "Preparación Magistral — Preparaciones Estériles", 2007. Volumen I.
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8a. Ed. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-001-STPS-2008, Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo- Condiciones de seguridad.
14. Guideline on Sterile drug Products Produced by Aseptic Processes, Pharmaceutical current Good Manufactured practices, U. S. Department of Health and human Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). United States. September 2004.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tubería.

16. USP Chapter 797. Standards: An Expert Panel Offers Practical Strategies for Implementation, December 6 2004, Orlando, Florida. Disponible en [www. Ashpadvantage.com](http://www.Ashpadvantage.com)
17. Blueprint for implementing USP chapter 797 for compounding sterile preparations ERIC S. KASTANGO American Society of Health-System Pharmacists Vol. 62 Jun 15, 2005. pp. 1271-1288.
18. Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 17 de diciembre de 2001.
19. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. Capítulo general 797, mezclado farmacéutico de preparaciones estériles. Farmacopea de los Estados Unidos de América 31 revisión y Formulario Nacional 26 (en español), tres volúmenes. Rockville. USP. 2008.
20. Manual de procedimientos para el área de elaboración de formas farmacéuticas estériles, Mercedes Cervera. SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA Son Dureta. Diciembre 2003. pp. 1-46.
21. ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy Prepared Sterile Products Developed through the ASHP Council on Professional Affairs and Approved by The ASHP Board of Directors on April 27, 2000. American Journal of Health-System Pharmacy. Vol. 57 no. 12 pp. 1150-1169, June 15, 2000.
22. Elaboración en farmacia de los medicamentos intravenosos. Alonso F, Fernández GP, Garrido MA, Jiménez S, Gimeno MJ, Hierro C. ROL Enf. 2004; volumen 27: pp. 375-378.
23. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 10 de abril de 2000.
24. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 4 de enero de 2006.
25. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre de 2000.
26. Real Decreto 175. 23 de febrero/2001, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales.
27. Kastango E. Using ACDs in the practice of Pharmacy. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2005; chapter 9. pp. 15-21.
28. Using a medium-fill simulation to evaluate the microbial contamination rate for USP medium-risk-level compounding. Trissel LA, Gentempo JA, Anderson RW et al. Am J Health-Syst Pharm. 2005; vol. 62: pp. 285-288.
29. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
30. Los efectos adversos en la asistencia hospitalaria. Una revisión crítica. Aranaz JM, Aibar C, Gea MT, León MT. Medicina Clínica Barcelona 2004.; vol. 123: pp 21-25.
31. Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
32. Norma Oficial Mexicana NOM-005-STPS-1998, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.
33. Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 17 de febrero de 2003.

34. The Good Manufacturing Practice (GMP - Quality System Regulation) Final Rule (Federal Register) Mayo 2, 2008. Disponible en <http://www.fda.gov/cdrh/humfac/frqsr.html>.
35. Hernández. A. Agentes biológicos equipos de muestreo de aire y superficies, Ministerios de Trabajo y Asuntos Sociales, Madrid España 2004. Disponible en www.mtas.es/insht/information/Indtemnpt.htm.
36. Sartorius S.A. Manual técnico Productos Sartorius para industrias farmacéuticas, Symac Ltda., Capítulo 5. Pruebas límites de integridad para filtros esterilizantes. Alemania 2005.
37. American Society of Health-System Pharmacist. ASPH guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral, nutrition admixtures. Am J Health-Syst Pharm. 2000; chapter 57. pp. 1343-1348.
38. Parenteral Nutrition Compounding: Assessing the Relationship between Accuracy and Clinical Significance. A Symposium held December 8, 2004, in conjunction with the ASHP Midyear Clinical Meeting.
39. ASPEN, Board of Directors: Safe Practice for Parenteral Nutrition JPEN volume 28 número 6. 2004. pp. 39-70.
40. Estándares de Práctica del Farmacéutico de Hospital en el Soporte Nutricional especializado. Calvo, M.V., García-Rodicio S., Inaraja MT, Martínez-Vázquez, M.J. Sirvent M, en representación del Grupo de Nutrición de la SEFH. FARMACIA HOSPITALARIA Vol. 31. No. 3. 2007. pp. 177-191.
41. Encuesta sobre protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica y revisión de la idoneidad de sus componentes. P. Gomis Muñoz. Vol. 26. No. 3 pp. 163-170. FARMACIA HOSPITALARIA. Madrid España. Octubre 2002.
42. CONSENSO LATINOAMERICANO SOBRE PREPARACIÓN DE MEZCLAS DE NUTRICIÓN PARENTERAL Cancún mayo 2008 disponible en www.felampeweb.org/consenso.
43. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. P. Gomis Muñoz. Nutrición Hospitalaria. Madrid España 2007. Volumen 22 no 6. pp. 710-719.
44. Quintana I; Martínez G; López A; Pérez J; Jiménez N. Control Gravimétrico en la nutrición parenteral, Nutrición Hospitalaria, vol. 18 no. 4 pp. 215-221, 2003.
45. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Nehne J, Niemann W, Bistrrian BR. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. Clinical Nutrition 2001; vol. 20 no. 2: pp. 151-157.
46. Aspen Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. J Pen. 2002; vol. 26 no. 1. pp. 135-138.
47. Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes C. Ortiz Leyba, V. Gómez-Tello y C. Serón Arbeloa. Nutrición hospitalaria. vol. 20 no. 2 Madrid junio 2005.
48. Guía Clínica. Nutrición Parenteral en el recién nacido prematuro Dr. Sergio Krause H. Médico Pediatra - Nutriólogo. Servicio de salud Valdivia hospital clínico regional Valdivia servicio de pediatría. Septiembre 2004.
49. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Patient Education Manual American Society for Parenteral & Enteral Nutrition 2007. Disponible en www.nutritioncare.org
50. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado: Desarrollo y criterios de evaluación. Gestión del soporte nutricional. Pedraza LA, Calvo MV, Sirvent M, Martínez Vázquez MJ, Gómez E, Mateu J, et al. Farmacia Hospitalaria. 2009; vol. 33 no. 1: pp. 66-68.
51. Estandarización del soporte nutricional especializado Grupo de Trabajo de Nutrición (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria). Enero 2009. Farmacia Hospitalaria. Vol, 33 no. 1.
52. Administración parenteral de medicamentos: conceptos generales. Carolina Botella Dorta. Octubre 2010. Disponible en www.fisterra.com/material/tecnicas/conceptos.asp

53. Guía de administración de medicamentos vía parenteral. Iziar Martínez López. Mayo 2003. Disponible en www.elcomprimido.com/basesguiaadmonparres
54. Errores de medicación, estandarización de la terminología y clasificación. Otero López MJ, Codina Jane C, Tames Alonso MJ, Pérez Encinas M. Farm Hosp. 2003; volumen 27: pp. 137-149.
55. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2007. Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
56. Díaz-Carrasco MS, Pareja A, Yachachi A, Cortes A, Espuny A. Errores de prescripción en quimioterapia. Farmacia Hospitalaria. 2007; vol. 31: pp. 161-164.
57. High-alert medications: safeguarding against errors. Cohen MR, Smetzer JL, Tuohy NR, Kilo CM. En: Cohen MR, editor. Medication errors. 2nd ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 2007. pp. 317-411.
58. Detección de errores en la prescripción de quimioterapia. Aguiñabal A, Arredondo M, Álvarez MJ, Yurrebase ML, Vilella T, Elguezabal FJ, et al. Farmacia Hospitalaria. 2003; volumen 27 no. 4: pp. 219-223.
59. Errores asociados con la prescripción, validación, preparación y administración de medicamentos citostáticos. J. León Villar, A. Aranda García, M. Tobaruela Soto y M.D. Iranzo Fernández Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia. España. Farmacia Hospitalaria. 2008 vol. 32 no. 3: pp. 163-169.
60. Seguridad de medicamentos Abreviaturas, símbolos y expresiones de dosis asociados a errores de medicación Farmacia Hospitalaria. Madrid 2004. Vol. 28. No. 2, pp. 141-144.
61. Recolección, almacenamiento y transporte de residuos peligrosos. Disponible en www.semarnat.gob.mx
62. Manual de residuos peligrosos. Disponible en www.bvsde.paho.org/bvsarp/fulltext/manuresi
63. Development of a software tool for computation of parenteral nutrition in adults, and its potential role in improving nutritional care. Paschidi M, Skouroliahou M, Archontovassilis F, Papassarantopoulos P, Markantonis S. Pharm World 2006 vol. 28: pp. 265-273.
64. Prescripción electrónica asistida (PEA) en Nutrición Artificial. Documento elaborado por el grupo de evaluación de nuevas tecnologías de la SEFH. Disponible en <http://www.sefh.es/ficherosweb/peanutri.pdf>
65. T. Bermejo Viñedo. Implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general. Nutrición Hospitalaria. 2005, vol. 20: pp. 173-181.